I760396

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I760396 B**

(45)公告日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：106143136 (22)申請日： 中華民國 106 (2017) 年 06 月 16 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61P21/00 (2006.01)*
C07K16/22 (2006.01)

(30)優先權：2016/06/17 日本 2016-120337

(71)申請人：日商中外製藥股份有限公司 (日本) CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (JP)
日本

(72)發明人：類家慶直 RUIKE, YOSHINAO (JP) ；倉持太一 KURAMOCHI, TAICHI (JP) ；村松弘康 MURAMATSU, HIROYASU (JP) ；植山篤則 UEYAMA, ATSUNORI (JP)

(74)代理人：洪澄文

(56)參考文獻：

TW	I605057	TW	I656133
TW	201808331A	TW	201808992A
TW	201819409A	TW	202039553A
WO	2010/070094A1	WO	2016/073853A1

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：31 共 800 頁

(54)名稱

抗肌抑素抗體及使用方法

(57)摘要

本揭露提供抗肌抑素抗體以及其形成及使用方法。亦提供編碼抗肌抑素抗體的核酸以及包括上述核酸的宿主細胞。本揭露亦提供包含變異 Fc 區域的多肽以及其形成及使用方法。亦提供編碼多肽的核酸以及包括上述核酸的宿主細胞。

The disclosure provides anti-myostatin antibodies and methods of making and using the same. Nucleic acids encoding the anti-myostatin antibodies and host cells comprising the nucleic acids are also provided. The disclosure also provides polypeptides containing a variant Fc region and methods of making and using the same. Nucleic acids encoding the polypeptides and host cells comprising the nucleic acids are also provided.

I760396

發明摘要

【發明名稱】（中文/英文）

抗肌抑素抗體及使用方法/ANTI-MYOSTATIN ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【中文】

本揭露提供抗肌抑素抗體以及其形成及使用方法。亦提供編碼抗肌抑素抗體的核酸以及包括上述核酸的宿主細胞。本揭露亦提供包含變異 Fc 區域的多肽以及其形成及使用方法。亦提供編碼多肽的核酸以及包括上述核酸的宿主細胞。

【英文】

The disclosure provides anti-myostatin antibodies and methods of making and using the same. Nucleic acids encoding the anti-myostatin antibodies and host cells comprising the nucleic acids are also provided. The disclosure also provides polypeptides containing a variant Fc region and methods of making and using the same. Nucleic acids encoding the polypeptides and host cells comprising the nucleic acids are also provided.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無。

發明專利說明書

（本說明書格式、順序，請勿任意更動）

【發明名稱】（中文/英文）

抗肌抑素抗體及使用方法/ANTI-MYOSTATIN ANTIBODIES AND METHODS OF USE

【技術領域】

【0001】本發明係關於抗肌抑素抗體及其使用方法。本發明亦關於包含變異 Fc 區域的多肽及其使用方法。

【先前技術】

【0002】肌抑素(myostatin)，亦稱作生長分化因子 8 (GDF8)，為分泌蛋白且為蛋白的轉化生長因子 β (TGF-β)超家族的一員。此超家族的成員具有生長調節及型態變化的特性(請參照，例如，非專利文獻 1、非專利文獻 2 和專利文獻 1)。肌抑素主要表現於發展中及成人的骨骼肌中，且作為肌肉生長的負調控物。在成年小鼠中肌抑素的系統的過度表現導致肌肉萎縮(請參照，例如，非專利文獻 3)，而相反地，肌抑素敲除(knockout)小鼠以骨骼肌的肥大及增生為特徵，導致其肌肉量較它們的野生型同窩多兩至三倍(請參照，例如，非專利文獻 4)。

【0003】像是其它 TGF-β 家族的成員，肌抑素被合成為大的前驅物蛋白，其包含 N 末端原胜肽域(domain)以及被視為活性分子的 C 末端域(請參照，例如，非專利文獻 5 和專利文獻 2)。肌抑素前驅物的兩種分子藉由存在於 C 末端成長因子域中的單一雙硫鍵共價地連接。活性成熟的肌抑素(由 C 末端成長

因子域所組成的雙硫鍵結的同型二聚體)透過蛋白質水解處理的多個步驟自肌抑素前驅物被釋放。在肌抑素活化途徑的第一個步驟中，在 N 末端原胜肽域及 C 末端成長因子域之間的胜肽鍵，Arg266-Asp267，在同型二聚體前驅物的兩個鏈均被弗林型(furin-type)原蛋白轉化酶切割。但產生的三個胜肽(兩個原胜肽及一個成熟的肌抑素)(即，由成長因子域所組成的雙硫鍵結的同型二聚體))仍然結合，形成非共價鍵不具活性的複合物，其被稱為“潛伏性肌抑素”。成熟的肌抑素接著可透過原胜肽的分解從潛伏性肌抑素被釋放。金屬蛋白酶的骨成形蛋白1(BMP1)家族的成員切割原胜肽內的單一胜肽鍵，Arg98-Asp99，伴隨著釋放成熟的、活性肌抑素，一同型二聚體(請參照，例如，非專利文獻 6)。此外，可藉由以酸抑或是熱處理解離複合物，以在體外(*in vitro*)活化潛伏性肌抑素(請參照，例如，非專利文獻 7)。

【0004】肌抑素通過跨膜絲氨酸/蘇氨酸激酶異四聚體受體家族發揮其作用，其活化增強受體轉磷酸化，導致絲氨酸/蘇氨酸激酶活性的刺激。已經顯示肌抑素途徑涉及活性肌抑素二聚體與高親和性的活化素受體型 IIB(ActRIIB)結合，所述ActRIIB接著召集並活化低親和性受體類活化素激酶 4(ALK4)/類活化素激酶 5(ALK5)的轉磷酸化。亦已顯示蛋白質 Smad 2及 Smad 3 接著被活化並與 Smad 4 形成複合物，然後移位至核，用於目標基因轉錄的活化。ActRIIB 已被證實能夠體內(*in vivo*)介導肌抑素的影響，由於小鼠中顯性負相形式的 ActRIIB的表達模擬肌抑素基因敲除(gene knockout)(請參照，例如，非

專利文獻 8)。

【0005】許多疾病及症狀與肌肉萎縮有關(例如，肌肉組織的減少或功能受損)，像是肌肉營養不良症(MD；包含 Duchenne 肌肉營養不良症)、肌萎縮性脊隨側索硬化症(ALS)、肌肉萎縮症、器官萎縮症、衰弱症、充血阻塞性肺病(COPD)、肌肉減少症、及由癌症或其它疾病所引起的惡病質，還有腎臟疾病、心臟的衰竭或疾病、及肝臟疾病。肌肉量及/或肌肉強度的增加將對患者有益，然而，目前可用於這些疾病的治療有限。因此，由於其作為骨骼肌成長的負調節者的角色，肌抑素成為用於此類疾病或症狀的治療性(therapeutic)或預防性干預、或用於監控此類疾病或症狀的進程之理想目標。特別地，抑制肌抑素的活性的試劑可為對治療有益的。

【0006】肌抑素表達的抑制導致肌肉肥大及增生(非專利文獻 4)。肌抑素負向調節損傷後的肌肉再生，且肌抑素無效的(null)小鼠中肌抑素的缺乏導致加速的肌肉再生(請參照，例如非專利文獻 9)。抗肌抑素(GDF8)抗體已於，例如，專利文獻 3、專利文獻 4、專利文獻 5、專利文獻 6 和專利文獻 7 中描述，且專利文獻 8、專利文獻 9 和專利文獻 10 已顯示在體外及體內結合肌抑素且抑制肌抑素活性，包含與骨骼肌量的負調節相關的肌抑素活性。在野生型小鼠的骨骼肌中(請參照，例如，非專利文獻 10)及肌肉營養不良模型的 mdx 小鼠中(請參照，例如，非專利文獻 11、非專利文獻 12)，肌抑素-中和抗體增加體重、骨骼肌量及肌肉尺寸和強度。然而，這些現有技術的抗體均是對成熟的肌抑素而非潛伏性肌抑素具有特異性，且所述用

於抑制肌抑素活性的策略是利用可結合及中和成熟的肌抑素的抗體。

【0007】抗體在作為藥物上受到關注，由於它們在血液中高度穩定且副作用少(請參照，例如，非專利文獻 13 和非專利文獻 14)。目前市場上的治療性抗體幾乎均為人類 IgG1 亞類(subclass)的抗體。IgG 亞類抗體的已知功能之一為抗體依賴性細胞介導細胞毒性(此後以 ADCC 活性表示)(請參照，例如，非專利文獻 15)。對於顯現 ADCC 活性的抗體，抗體 Fc 區域必須結合至 Fcγ 受體(此後以 FcγR 表示)，其為出現在效應細胞，像是殺手細胞、自然殺手細胞及活化的巨噬細胞，的表面上的抗體結合受體。

【0008】在人類中，FcγRIa (CD64A)、FcγRIIa (CD32A)、FcγRIIb (CD32B)、FcγRIIIa (CD16A)及 FcγRIIIb (CD16B)同型異構物(isoform)已被報導為 FcγR 蛋白質家族，且各自的異型(allotype)也已被報導(請參照，例如，非專利文獻 16)。FcγRIa、FcγRIIa 及 FcγRIIIa 被稱為活化的 FcγR，由於它們具有免疫活性功能，而 FcγRIIb 被稱為抑制的 FcγR，由於其具有免疫抑制功能(請參照，例如，非專利文獻 17)。

【0009】在 Fc 區域及 FcγR 之間的結合中，抗體絞鏈區及 CH2 域中的許多胺基酸殘基，及貼附在結合至 CH2 域在位置 297(EU 編號)的 Asn 的糖鏈已顯示為重要的(請參照，例如，非專利文獻 18、非專利文獻 19 和非專利文獻 20)。至今，許多具有 FcγR 結合特性的變異體，主要為在這些位置被導入突變的抗體，已被研究；且已獲取對活化的 FcγR 具有較高結合活

性的 Fc 區域變異體(請參照，例如，專利文獻 11、專利文獻 12、專利文獻 13 和專利文獻 14)。

【0010】當活化的 FcγR 與免疫複合物交聯時，其磷酸化包含於細胞內域或 FcR 共有的 γ 鏈(相互作用配偶體)中的免疫受體酪胺酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activating motif, ITAM)，活化訊號轉換者 SYK 且藉由啟動活化訊號級聯引發發炎免疫反應(請參照，例如，非專利文獻 21)。

【0011】FcγRIIb 為表達於 B 細胞上的唯一 FcγR(請參照，例如，非專利文獻 22)。抗體 Fc 區域與 FcγRIIb 的相互作用已被報導可抑制 B 細胞的初級免疫反應(請參照，例如，非專利文獻 23)。此外，已有報導當 B 細胞上的 FcγRIIb 及 B 細胞受體(BCR)在血液中藉由免疫複合物交聯時，B 細胞的活化及 B 細胞的抗體生產被抑制(請參照，例如，非專利文獻 24)。在此藉由 BCR 及 FcγRIIb 介導的免疫抑制訊號傳遞中，包含於 FcγRIIb 的細胞內域的免疫受體酪胺酸抑制基序(ITIM)為必要的(請參照，例如，如非專利文獻 25 和非專利文獻 26)。當 ITIM 受到訊號而磷酸化時，包含 SH2 的肌醇多磷酸 5-磷酸酶(SHIP)會被召集，其它活化的 FcγR 訊號級聯的傳遞會被抑制且發炎免疫反應會被抑制(請參照，例如，非專利文獻 27)。此外，單獨 FcγRIIb 的聚集已被報導可短暫地抑制鈣離子內流，起因於以 BCR 非依賴性的方式，在不誘發 IgM 生產的 B 細胞的細胞凋亡的情況下的 BCR 交聯及 B 細胞增殖(請參照，例如，非專利文獻 28)。

【0012】FcγRIIb 也表達於樹突細胞、巨噬細胞、活化的嗜

中性球、肥大細胞及嗜鹼性球上。FcγRIIb 抑制活化的 FcγR 的功能，像是這些細胞中的吞噬作用及發炎細胞激素的釋放，且抑制發炎免疫反應(請參照，例如，非專利文獻 17)。

【0013】至今，FcγRIIb 的免疫抑制功能的重要性已藉由使用 FcγRIIb 敲除小鼠的研究闡明。有報導指出在 FcγRIIb 敲除小鼠中，體液免疫未被適當地調控(請參照，例如，非專利文獻 29)，對膠原誘導的關節炎(CIA)的敏感度增加(請參照，例如，非專利文獻 30)，類似狼瘡的症狀出現，以及類似肺出血腎炎綜合症(Goodpasture's syndrome-like)的症狀出現(請參照，例如，非專利文獻 31)。

【0014】此外，FcγRIIb 的控制不足已被報導與人類自體免疫有關。例如，跨模區中的基因多型性及 FcγRIIb 的啟動子區之間的關係及全身性紅斑狼瘡(SLE)的發生的頻率(請參照，例如，非專利文獻 32、非專利文獻 33、非專利文獻 34、非專利文獻 35 和非專利文獻 36)，FcγRIIb 在 SLE 患者的 B 細胞上的表達減少(請參照，例如，非專利文獻 37 和非專利文獻 38)已被報導。

【0015】從上述老鼠模型及臨床發現，FcγRIIb 被認為是通過與 B 細胞特定的關聯而扮演控制自體免疫疾病及發炎疾病的角色，且其為用於控制自體免疫疾病及發炎疾病之具有潛力的目標分子。

【0016】IgG1，主要作為市場上可取得的治療性抗體，已知不僅結合至 FcγRIIb，且亦強烈地活化 FcγR(請參照，例如，非專利文獻 39)。藉由利用相較於活化的 FcγR 具有增強的

FcγRIIb 結合或改善的 FcγRIIb 結合選擇性之 Fc 區域，發展相較於 IgG1 具有較強的免疫抑制特性的治療性抗體是可能的。例如，已有建議使用具有以增強的 FcγRIIb 結合力結合至 BCR 及 Fc 的變異區域的抗體可抑制 B 細胞活化(請參照，例如，非專利文獻 40)。已有報導指出交聯 FcγRIIb 於結合至 B 細胞受體的 B 細胞及 IgE 上會抑制 B 細胞分化成血漿細胞，其結果導致 IgE 生產的抑制；且在人類 PBMC-移植的小鼠中，人類 IgG 及 IgM 的濃度維持而人類 IgE 的濃度降低(請參照，例如，非專利文獻 41)。除了 IgE 之外，已有報導指出當 FcγRIIB 及為 B 細胞受體複合物的組成分子的 CD79b 藉由抗體交聯時，體外的 B 細胞增殖被抑制，且在膠原性關節炎模型中的關節炎症狀被緩解(請參照，例如，非專利文獻 42)。

【0017】除了 B 細胞之外，已有報導指出利用分子將肥大細胞上的 FcεRI 及 FcγRIIb 交聯，其中具有增強的 FcγRIIb 結合力的 IgG 的 Fc 部分被融合至 IgE 的 Fc 部分，其結合至 IgE 受體 FcεRI，造成 FcγRIIb 的磷酸化，因而抑制 FcεRI 依賴性的鈣離子內流。這顯示藉由增強 FcγRIIb 結合力，經由 FcγRIIb 刺激的去顆粒作用的抑制是可能的(請參照，例如，非專利文獻 43)。

【0018】因此，具有改善的 FcγRIIb 結合活性的 Fc 的抗體顯示具有潛力作為用於發炎疾病(像是自體免疫疾病)的治療試劑。

【0019】此外，已有報導指出起因於 LPS 刺激之透過類鐸受體 4(Toll-like receptor 4)的巨噬細胞及樹突細胞的活化，在

抗體-抗原免疫複合物的存在下被抑制，且此效應也顯示為透過 FcγRIIb 的免疫複合物的作用(請參照，例如，非專利文獻 44 和非專利文獻 45)。因此，具有增強的 FcγRIIb 結合力的抗體之使用被預期能使 TLR 介導的活化訊號抑制作用增加；因此，這類抗體已顯示具有潛力作為用於發炎疾病(像是自體免疫疾病)的治療試劑。

【0020】此外，具有增強的 FcγRIIb 結合力的突變體已顯示具有潛力作為用於癌症的治療試劑，以及用於發炎疾病(像是自體免疫疾病)的治療試劑。至今，已發現 FcγRIIb 在針對抗 TNF 受體超家族的激動劑抗體的催動活性中扮演重要角色。特別地，已顯示與 FcγRIIb 的相互作用對於針對包含於 TNF 受體家族中的 CD40、DR4、DR5、CD30 及 CD137 的抗體的催動活性是需要的(請參照，例如，非專利文獻 46、非專利文獻 47、非專利文獻 48、非專利文獻 49、非專利文獻 50、非專利文獻 51 和非專利文獻 52)。非專利文獻 46 顯示具有增強的 FcγRIIb 結合力的抗體的使用增加了抗 CD40 抗體的抗腫瘤效果。因此，具有增強的 FcγRIIb 結合力的抗體被預期具有增加激動劑抗體的催動活性的效果，上述激動劑抗體包含針對抗 TNF 受體超家族的抗體。

【0021】此外，已顯示當使用辨識 Kit 的抗體以交聯 FcγRIIb 及 Kit 於表達 Kit 的細胞上時，細胞增殖被抑制，上述 Kit 為受體酪胺酸激酶(RTK)的一種。已有報導指出相似的效果甚至發生在此種 Kit 持續地被活化且具有導致腫瘤形成的突變的情況下(請參照，例如，非專利文獻 53)。因此，具有增強的

FcγRIIb 結合力的抗體的使用被預期可增加表達具有持續活化的突變的 RTK 之細胞的抑制效果。

【0022】具有改善的 FcγRIIb 結合活性的 Fc 的抗體已被報導(請參照，例如，非專利文獻 40)。在此文獻中，FcγRIIb 結合活性藉由對抗體 Fc 區域添加像是 S267E/L328F、G236D/S267E 及 S239D/S267E 的修改(alteration)加以改善。在它們之中，被導入 S267E/L328F 突變的抗體最強烈地結合至 FcγRIIb，且對 FcγRIa 及 H 型 FcγRIIa 維持相同程度的結合，其在 FcγRIIa 的位置 131 的殘基為 His，與自然存在的 IgG1 相同。然而，另一報導顯示此修改增加對 R 型 FcγRIIa 的結合數百倍至與 FcγRIIb 結合相同的程度，其中 R 型 FcγRIIa 在 FcγRIIa 的位置 131 的殘基為 Arg，這代表相較於 R 型 FcγRIIa，FcγRIIb 的結合選擇性並未改善(請參照，例如，專利文獻 15)。

【0023】只有增強 FcγRIIa 結合的效果而非 FcγRIIb 結合的增加，被認為對表達 FcγRIIa 而不表達 FcγRIIb 的細胞(像是血小板)有影響(請參照，例如，非專利文獻 17)。例如，已知施用貝伐單抗(bevacizumab)的患者組有較高風險具有血栓栓塞，上述貝伐單抗為一種針對 VEGF 的抗體(請參照，例如，非專利文獻 54)。此外，在針對 CD40 配體的抗體的臨床開發測試中已觀察到相似地血栓栓塞，且臨床測試被中斷(請參照，例如，如非專利文獻 55)。在這些抗體的例子中，在使用動物模型等的之後的研究均顯示，施用的抗體透過結合於血小板上的 FcγRIIa 凝集血小板，並形成血栓(請參照，例如，非專利文獻 56 和非專利文獻 57)。在自體免疫疾病的系統性紅斑狼

瘡中，血小板透過 FcγRIIa 依賴性機制被活化，且已有報導指出血小板活化與症狀的嚴重程度相關(請參照，例如，非專利文獻 58)。施用具有增強的 FcγRIIa 結合之抗體於這類已具有較高血栓栓塞病發風險的患者，將會增加血栓栓塞發病的風險，因此相當危險。

【0024】此外，具有增強的 FcγRIIa 結合之抗體已被報導可增強巨噬細胞介導的抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)(請參照，例如，如非專利文獻 59)。當被抗體結合的抗原被巨噬細胞吞噬時，抗體本身視為亦同時被吞噬。當抗體被作為藥物施用時，來自所施用抗體的胜肽片段被認為很可能也作為抗原被呈現，因而增加針對治療性抗體的抗體(抗治療性抗體)產生的風險。更具體而言，增強 FcγRIIa 的結合將增加針對治療性抗體的抗體產生的風險，且此將顯著地降低它們作為藥物的價值。此外，已顯示藉由由抗原與抗體之間形成的免疫複合物產生的樹突細胞活化的抑制、或藉由活化 Fcγ 受體抑制抗原呈現細胞給 T 細胞，樹突細胞上的 FcγRIIb 有助於外周耐受(請參照，例如，非專利文獻 60)。由於 FcγRIIa 亦表達於樹突細胞上，因此當對 FcγRIIb 具有增強選擇性結合的 Fc 被作為藥物使用時，由於對 FcγRIIb 的選擇性結合增強，抗原不容易被樹突細胞呈現，抗藥物抗體產生的風險可相對地降低。在這方面，此類抗體也可為有用的。

【0025】更具體而言，當 FcγRIIa 的結合增強時，其導致通過血小板凝集的血栓形成的風險增加，及起因於增加的免疫原性的抗治療性抗體產生的風險增加，而其作為藥物的價值將顯

著降低。

【0026】從這樣的觀點來看，相較於自然存在的 IgG1，上述具有增強的 FcγRIIb 結合的 Fc 變異體顯示顯著增強的 R 型 FcγRIIa 結合。因此，其作為用於帶有 R 型 FcγRIIa 的患者的藥物之價值顯著降低。H 型及 R 型的 FcγRIIa 於高加索人及非裔美洲人中以大致相同程度的頻率被觀察到(請參照，例如，非專利文獻 61 和非專利文獻 62)。因此，當此 Fc 變異體被用作自體免疫疾病的治療時，可安全地使用且享有其作為藥物的效果之患者的數量將為有限的。

【0027】此外，已有報導指出在缺乏 FcγRIIb 的樹突細胞、或在 FcγRIIb 及抗體 Fc 部分之間的相互作用被抗 FcγRIIb 抗體所抑制的樹突細胞中，樹突細胞為成熟的(請參照，例如，非專利文獻 63 和非專利文獻 64)。此報導顯示在未發生發炎及未發生活化的穩定狀態下，FcγRIIb 活躍地抑制樹突細胞的成熟。除了 FcγRIIb 之外，FcγRIIa 亦表達於樹突細胞表面上；因此，即使與抑制性 FcγRIIb 的結合增強以及即使與活化的 FcγR(像是 FcγRIIa)的結合亦增強，樹突細胞的成熟可因而被促進。更具體而言，不僅是改善 FcγRIIb 結合活性，且改善 FcγRIIb 結合活性相對於 FcγRIIa 結合活性的比例，在提供抗體免疫抑制作用方面亦被視為重要的。

【0028】因此，當考慮到利用 FcγRIIb 結合介導的免疫抑制作用的藥物的生產時，Fc 變異體不僅需具有增強的 FcγRIIb 結合活性且亦需具有與 H 及 R 型 FcγRIIa 的異型的結合，其相較於自然存在的 IgG1 維持相同的程度或減弱至較低程度。

【0029】同時，目前已有報導指出在 Fc 區域中導入胺基酸改變以增加 FcγRIIb 結合選擇性的實例(請參照，例如，非專利文獻 65)。然而，在此文獻的報導中，據稱具有改善的 FcγRIIb 選擇性的所有變異體，相較於自然存在的 IgG1，顯示降低的 FcγRIIb 結合。因此，這些變異體被認為實際上難以比 IgG1 更強烈地誘發 FcγRIIb 介導的免疫抑制作用。

【0030】此外，由於 FcγRIIb 在前述的催動性抗體中扮演重要角色，因此增強它們的結合活性被預期可增強催動活性。然而，當 FcγRIIa 的結合同樣被增強，將會顯現非計畫中的作用(像是 ADCC 活性及 ADCP 活性)，且這可能造成負作用。亦由上述觀點而言，能夠選擇性增強 FcγRIIb 結合的活性是較佳的。

【0031】由這些結果可知，在利用 FcγRIIb 製造用於治療自體免疫疾病及癌症的治療性抗體時，與自然存在的 IgG 相比，對 FcγRIIa 異型的結合活性均維持或降低、且對 FcγRIIb 的結合增強是重要的。然而，FcγRIIb 在胞外區域中，與活化的 FcγR 之一的 FcγRIIa 具有 93%的序列相同性，它們在結構上非常相似。FcγRIIa 具有異型，H 型及 R 型，其在位置 131 的胺基酸為 His(H 型)或 Arg(R 型)，但它們與抗體的相互作用各不相同(請參照，例如，非專利文獻 66)。因此，製造相較於 FcγRIIa 的各個異型均具有增強的選擇性 FcγRIIb 結合的 Fc 區域變異體可能為困難的課題，其涉及區分 FcγRIIa 及 FcγRIIb 之間的高度同源序列。儘管有這些困難，但藉由在 Fc 區域中實行綜合胺基酸修飾分析，至今已有許多相較於 FcγRIIa，對 FcγRIIb 具有選擇性結合活性的 Fc 區域變異體被辨識出來(請參照，例

如，專利文獻 16、專利文獻 17、專利文獻 18、專利文獻 19 和專利文獻 20)。

【0032】目前已有與人類 FcγR 有關的對 FcγRIIb 具有結合選擇性之 Fc 區域變異體的報導，然而並沒有與猴子 FcγR 有關的對 FcγRIIb 具有結合選擇性之 Fc 區域變異體的報導。因為缺少了這種 Fc 變異體，Fc 變異體與 FcγRIIb 選擇地結合的效果仍未在猴子中徹底地研究。

【0033】除了上述之外，已有報導指出藉由修飾可能暴露於抗體的表面的胺基酸殘基的電荷，以提高或降低抗體的等電點(pI)，使調整血液中的抗體的半生期為可能的(請參照，例如，專利文獻 21 和專利文獻 22)。其顯示藉由降低抗體的 pI 以延長抗體的血漿半生期是有可能的，且反之亦然。

【0034】此外，已有報導指出可藉由修飾指定的胺基酸殘基的電荷，特別是在它的 CH3 域中以提高抗體的 pI，藉此促進抗原併入至細胞中(請參照，例如，專利文獻 23)。亦有報導指出修飾抗體恆定區(主要為 CH1 域)中的胺基酸殘基的電荷以降低 pI，可延長抗體在血漿中的半生期(請參照，例如，專利文獻 24)。

【引用資料列表】

【專利文獻】

【0035】

[專利文獻 1]

美國專利號 5,827,733

[專利文獻 2]

WO 1994/021681

[專利文獻 3]

美國專利號 6,096,506

[專利文獻 4]

美國專利號 7,261,893

[專利文獻 5]

美國專利號 7,320,789

[專利文獻 6]

美國專利號 7,807,159

[專利文獻 7]

美國專利號 7,888,486

[專利文獻 8]

WO 2005/094446

[專利文獻 9]

WO 2007/047112

[專利文獻 10]

WO 2010/070094

[專利文獻 11]

WO 2000/042072

[專利文獻 12]

WO 2006/019447

[專利文獻 13]

WO 2004/099249

[專利文獻 14]

WO 2004/029207

[專利文獻 15]

美國專利申請號 US2009/0136485

[專利文獻 16]

WO 2012/115241

[專利文獻 17]

WO 2013/047752

[專利文獻 18]

WO 2013/125667

[專利文獻 19]

WO 2014/030728

[專利文獻 20]

WO 2014/163101

[專利文獻 21]

WO 2007/114319

[專利文獻 22]

WO 2009/041643

[專利文獻 23]

WO 2014/145159

[專利文獻 24]

WO 2012/016227

【非專利文獻】

【0036】

[非專利文獻 1]

Kingsley 等人，*Genes Dev.* 8(2):133-146 (1994)

[非專利文獻 2]

Hoodless 等人，*Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 228:235-272 (1998)

[非專利文獻 3]

Zimmers 等人，*Science* 296(5572):1486-1488 (2002)

[非專利文獻 4]

McPherron 等人，*Nature* 387(6628):83-90 (1997)

[非專利文獻 5]

McPherron 及 Lee，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94(23): 12457-12461 (1997)

[非專利文獻 6]

Szláma 等人，*FEBS J* 280(16):3822-3839 (2013)

[非專利文獻 7]

Lee，*PloS One* 3(2):e1628 (2008)

[非專利文獻 8]

Lee，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(16):9306-9311 (2001)

[非專利文獻 9]

McCroskery 等人，*J Cell Sci.* 118(15):3531-3541 (2005)

[非專利文獻 10]

Whittemore 等人，*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 300(4): 965-971 (2003)

[非專利文獻 11]

Bogdanovich 等人，*Nature* 420(6914):418-421 (2002)

[非專利文獻 12]

Wagner.，*Ann. Neurol.* 52(6):832-836 (2002)

[非專利文獻 13]

Reichert 等人，*Nat. Biotechnol.* 23:1073-1078 (2005)

[非專利文獻 14]

Pavlou 等人，*Eur. J. Pharm. Biopharm.* 59:389-396 (2005)

[非專利文獻 15]

Clark 等人，*Chem. Immunol.* 65:88-110 (1997)

[非專利文獻 16]

Jefferis 等人，*Immunol. Lett.* 82:57-65 (2002)

[非專利文獻 17]

Smith 等人，*Nat. Rev. Immunol.* 10:328-343 (2010)

[非專利文獻 18]

Radaev 等人，*J. Biol. Chem.* 276:16478-16483 (2001)

[非專利文獻 19]

Greenwood 等人，*Eur. J. Immunol.* 23:1098-1104 (1993)

[非專利文獻 20]

Morgan 等人，*Immunology* 86:319-324 (1995)

[非專利文獻 21]

Nimmerjahn 等人，*Nat. Rev. Immunol.* 8:34-47 (2008)

[非專利文獻 22]

Amigorena 等人，*Eur. J. Immunol.* 19:1379-1385 (1989)

[非專利文獻 23] Sinclair，*J. Exp. Med.* 129:1183-1201 (1969)

[非專利文獻 24]

Heyman，*Immunol. Lett.* 88:157-161 (2003)

[非專利文獻 25]

Amigorena 等人，*Science* 256:1808-1812 (1992)

[非專利文獻 26]

Muta 等人，*Nature* 368:70-73 (1994)

[非專利文獻 27]

Ravetch，*Science* 290:84-89 (2000)

[非專利文獻 28]

Fournier 等人，*J. Immunol.* 181:5350-5359 (2008)

[非專利文獻 29]

J. Immunol. 163:618-622 (1999)

[非專利文獻 30]

Yuasa 等人，*J. Exp. Med.* 189:187-194 (1999)

[非專利文獻 31]

Nakamura 等人，*J. Exp. Med.* 191:899-906 (2000)

[非專利文獻 32]

Blank，*Hum. Genet.* 117:220-227 (2005)

[非專利文獻 33]

Olferiev 等人，*J. Biol. Chem.* 282:1738-1746 (2007)

[非專利文獻 34]

Chen 等人，*Arthritis Rheum.* 54:3908-3917 (2006)

[非專利文獻 35]

Floto 等人，*Nat. Med.* 11:1056-1058 (2005)

[非專利文獻 36]

Li 等人，*J. Immunol.* 176:5321-5328 (2006)

[非專利文獻 37]

Mackay 等人，*J. Exp. Med.* 203:2157-2164 (2006)

[非專利文獻 38]

Yang 等人，*J. Immunol.* 178:3272-3280 (2007)

[非專利文獻 39]

Bruhns 等人，*Blood* 113:3716-3725 (2009)

[非專利文獻 40]

Chu 等人，*Mol. Immunol.* 45:3926-3933 (2008)

[非專利文獻 41]

Chu 等人，*J. Allergy Clin. Immunol.* 129:1102-1115 (2012)

[非專利文獻 42]

Veri 等人，*Arthritis Rheum.* 62:1933-1943 (2010)

[非專利文獻 43]

Cemerski 等人，*Immunol. Lett.* 143:34-43 (2012)

[非專利文獻 44]

Wenink 等人，*J. Immunol.* 183:4509-4520 (2009)

[非專利文獻 45]

Zhang 等人，*J. Immunol.* 182:554-562 (2009)

[非專利文獻 46]

Ravetch，*Science* 333:1030-1034 (2011)

[非專利文獻 47]

Wilson 等人，*Cancer Cell* 19:101-113 (2011)

[非專利文獻 48]

Kohrt 等人，*J. Clin. Invest.* 122:1066-1075 (2012)

[非專利文獻 49]

Xu 等人，*J. Immunol.* 171:562-568 (2003)

[非專利文獻 50]

Zhang 等人，*Blood* 108:705-710 (2006)

[非專利文獻 51]

Chuntharapai 等人，*J. Immunol.* 166:4891-4898 (2001)

[非專利文獻 52]

Ravetch 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109:10966-10971 (2012)

[非專利文獻 53]

Malbec 等人，*Immunol. Lett.* 143:28-33 (2012)

[非專利文獻 54]

Scappaticci 等人，*J. Natl. Cancer. Inst.* 99:1232-1239 (2007)

[非專利文獻 55]

Arthritis Rheum. 48:719-727 (2003)

[非專利文獻 56]

Meyer 等人，*J. Thromb. Haemost.* 7:171-181 (2008)

[非專利文獻 57]

Robles-Carrillo 等人，*J. Immunol.* 185:1577-1583 (2010)

[非專利文獻 58]

Duffau 等人，*Sci. Transl. Med.* 2:47ra63 (2010)

[非專利文獻 59]

Richards 等人，*Mol. Cancer Ther.* 7:2517-2527 (2008)

[非專利文獻 60]

Desai 等人，*J. Immunol.* 178:6217-6226 (2007)

[非專利文獻 61]

Salmon 等人，*J. Clin. Invest.* 97:1348-1354 (1996)

[非專利文獻 62]

Manger 等人，*Arthritis Rheum.* 41:1181-1189 (1998)

[非專利文獻 63]

Boruchov 等人，*J. Clin. Invest.* 115:2914-2923 (2005)

[非專利文獻 64]

Dhodapkar 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:2910-2915 (2005)

[非專利文獻 65]

Armour 等人，*Mol. Immunol.* 40:585-593 (2003)

[非專利文獻 66]

Warmerdam 等人，J. Exp. Med. 172:19-25 (1990)

【發明內容】

【0037】本發明的目的係提供抗肌抑素之抗體、含變異 Fc 區域之多胜肽及其使用方法。

【0038】本發明提供抗肌抑素抗體及使用其方法。本發明亦提供包含變異的 Fc 區域的蛋白質及其使用方法。

【0039】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體結合至潛伏性肌抑素。在又一些實施例中，抗體結合至由肌抑

素原胜肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100 所組成的片段中的抗原決定基。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體抑制肌抑素的活化。在又一些實施例中，抗體阻擋成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素釋放。在又一些實施例中，抗體阻擋成熟的肌抑素的蛋白質水解的釋放。在又一些實施例中，抗體阻擋成熟的肌抑素的自發性釋放。在又一些實施例中，抗體未結合至成熟的肌抑素。在又一些實施例中，抗體與表 13 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與包括表 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體結合至相同的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與表 2a 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與包括表 2a 所述之 VH 及 VL 對的抗體結合至相同的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與表 11a 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與包括表 11a 所述之 VH 及 VL 對的抗體結合至相同的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與表 2a、11a 或 13 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與包括表 2a、11a 或 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體結合至相同的抗原決定基。

【0040】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體在中性 pH 比在酸性 pH 下，以較高的親和性結合至潛伏性肌抑素。在一些實施例中，抗肌抑素抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至潛伏性肌抑素。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至由肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100

所組成的多肽片段。在一些實施例中，抗體在中性 pH 比在酸性 pH 下，以較高的親和性結合至肌抑素抗原決定基，其與表 13 所述之抗體所結合的肌抑素抗原決定基相同。在一些額外的實施例中，抗肌抑素抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至抗原決定基，其與表 13 所述之抗體所結合的抗原決定基相同。在又一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至抗原決定基，其與包括表 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體所結合的抗原決定基相同。在一些實施例中，抗體在中性 pH 比在酸性 pH 下，以較高的親和性結合至肌抑素抗原決定基，其與表 2a 所述之抗體所結合的肌抑素抗原決定基相同。在一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至肌抑素抗原決定基，其與表 2a 所述之抗體所結合的肌抑素抗原決定基相同。在又一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至抗原決定基，其與包括表 2a 所述之 VH 及 VL 對的抗體所結合的抗原決定基相同。在一些額外的實施例中，抗肌抑素抗體在中性 pH 比在酸性 pH 下，以較高的親和性結合至抗原決定基，其與表 11a 所述之抗體所結合的抗原決定基相同。在又一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至肌抑素抗原決定基，其與表 11a 所述之抗體所結合的肌抑素抗原決定基相同。在又一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至抗原決定基，其與包括表 11a 所述之 VH 及 VL 對的抗體所結合的抗原決定基相同。在一些額外的實施例中，抗肌抑素抗體在中性 pH 比在酸性 pH 下，以較高的親和性結

合至抗原決定基，其與表 2a、11a 或 13 所述之抗體所結合的抗原決定基相同。在又一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至肌抑素抗原決定基，其與表 2a、11a 或 13 所述之抗體所結合的肌抑素抗原決定基相同。在又一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至抗原決定基，其與包括表 2a、11a 或 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體所結合的抗原決定基相同。

【0041】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體與本文中提供的抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體與表 13 所述之抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體與包括表 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，抗體與表 2a 所述之抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體與包括表 2a 所述之 VH 及 VL 對的抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，抗體與表 11a 所述之抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體與包括表 11a 所述之 VH 及 VL 對的抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些額外的實施例中，抗肌抑素抗體與表 2a、11a 或 13 所述之抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些額外的實施例中，抗肌抑素抗體與包括表 2a、11a 或 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體在中性 pH 比在酸性 pH 下，以較高的親和性結合至潛伏性肌抑素。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體在 pH7.4 比在 pH5.8

下，以較高的親和性結合至潛伏性肌抑素。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高的親和性結合至由肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100 所組成的多肽片段。用於評估抗體與參考抗體競爭結合潛伏性肌抑素的能力之方法描述於本文中，且為所屬領域所習知。

【0042】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體為單株抗體。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體為人類、人源化(humanized)或嵌合(chimeric)抗體。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體為結合至肌抑素的抗體片段。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體為結合至潛伏性肌抑素的抗體片段。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體為結合至由肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100 所組成的多肽片段的抗體片段。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體為全長的 IgG 抗體。

【0043】在一些實施例中，本發明的抗肌抑素抗體包括：

(a) (i)HVR-H3，包括胺基酸序列 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 T 或 H、X_3 為 L 或 K (序列辨識號：128)；(ii)HVR-L3，包括胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)；以及(iii)HVR-H2，包括胺基酸序列 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 S 或 K、X_3 為 T、M 或 K、X_4 為 Y 或 K、X_5 為 A、M 或 E、X_6 為 S 或 E、X_7 為 G 或 K (序列辨識號：127)；

(b) (i)HVR-H1，包括胺基酸序列 X_1X_2DIS，其中 X_1 為 S 或 H、X_2 為 Y、T、D 或 E (序列辨識號：126)；(ii)HVR-H2，

包括胺基酸序列 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 S 或 K、X_3 為 T、M 或 K、X_4 為 Y 或 K、X_5 為 A、M 或 E、X_6 為 S 或 E、X_7 為 G 或 K (序列辨識號：127)；以及 (iii)HVR-H3，包括胺基酸序列 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 T 或 H、X_3 為 L 或 K (序列辨識號：128)；

(c) (i)HVR-H1，包括胺基酸序列 X_1X_2DIS，其中 X_1 為 S 或 H、X_2 為 Y、T、D 或 E (序列辨識號：126)；(ii)HVR-H2，包括胺基酸序列 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 S 或 K、X_3 為 T、M 或 K、X_4 為 Y 或 K、X_5 為 A、M 或 E、X_6 為 S 或 E、X_7 為 G 或 K (序列辨識號：127)；(iii)HVR-H3，包括胺基酸序列 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 T 或 H、X_3 為 L 或 K (序列辨識號：128)；(iv)HVR-L1，包括胺基酸序列 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$，其中 X_1 為 Q 或 T、X_2 為 S 或 T、X_3 為 S 或 E、X_4 為 Y 或 F、X_5 為 D 或 H、X_6 為 N、D、A 或 E (序列辨識號：129)；(v)HVR-L2，包括胺基酸序列 WAX_1TLAX_2，其中 X_1 為 S 或 E、X_2 為 S、Y、F 或 W (序列辨識號：130)；以及 (vi)HVR-L3，包括胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)；

(d) (i) HVR-L1，包括胺基酸序列 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$，其中 X_1 為 Q 或 T、X_2 為 S 或 T、X_3 為 S 或 E、X_4 為 Y 或 F、X_5 為 D 或 H、X_6 為 N、D、A 或 E (序列辨識號：129)；(ii)HVR-L2，包括胺基酸序列 WAX_1TLAX_2，其中 X_1 為 S 或 E、X_2 為 S、Y、F 或 W (序列辨識號：130)；以及 (iii)HVR-L3，包括胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)。

在一些實施例中，(b)的抗體更包括重鏈可變域框架 FR1，包括序列辨識號：132-134 中任一的胺基酸序列；FR2，包括序列辨識號：135-136 中任一的胺基酸序列；FR3，包括序列辨識號：137 的胺基酸序列；以及 FR4，包括序列辨識號：138 的胺基酸序列。在一些實施例中，(d)的抗體更包括輕鏈可變域框架 FR1，包括序列辨識號：139 的胺基酸序列；FR2，包括序列辨識號：140-141 中任一的胺基酸序列；FR3，包括序列辨識號：142-143 中任一的胺基酸序列；以及 FR4，包括序列辨識號：144 的胺基酸序列。

【0044】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體包括：(a)HVR-H3，包括胺基酸序列 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 T 或 H、X_3 為 L 或 K (序列辨識號：128)；(b)HVR-L3，包括胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)；以及(c)HVR-H2，包括胺基酸序列 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 S 或 K、X_3 為 T、M 或 K、X_4 為 Y 或 K、X_5 為 A、M 或 E、X_6 為 S 或 E、X_7 為 G 或 K (序列辨識號：127)。

【0045】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體包括：(a)HVR-H1，包括胺基酸序列 X_1X_2DIS，其中 X_1 為 S 或 H、X_2 為 Y、T、D 或 E (序列辨識號：126)；(b)HVR-H2，包括胺基酸序列 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$，其中 X_1 為 Y 或 H、X_2 為 S 或 K、X_3 為 T、M 或 K、X_4 為 Y 或 K、X_5 為 A、M 或 E、X_6 為 S 或 E、X_7 為 G 或 K (序列辨識號：127)；以及(c)HVR-H3，包括胺基酸序列 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$，其中 X_1 為

Y 或 H、X_2 為 T 或 H、X_3 為 L 或 K (序列辨識號：128)。在又一些實施例中，抗體包括重鏈可變域框架 FR1，包括序列辨識號：132-134 中任一的胺基酸序列；FR2，包括序列辨識號：135-136 中任一的胺基酸序列；FR3，包括序列辨識號：137 的胺基酸序列；以及 FR4，包括序列辨識號：138 的胺基酸序列。在又一些實施例中，抗體額外地包括：(a)HVR-L1，包括胺基酸序列 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$，其中 X_1 為 Q 或 T、X_2 為 S 或 T、X_3 為 S 或 E、X_4 為 Y 或 F、X_5 為 D 或 H、X_6 為 N、D、A 或 E (序列辨識號：129)；(b)HVR-L2，包括胺基酸序列 WAX_1TLAX_2，其中 X_1 為 S 或 E、X_2 為 S、Y、F 或 W (序列辨識號：130)；以及 (c)HVR-L3，包括胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)。

【0046】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體包括：(a)HVR-L1，包括胺基酸序列 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$，其中 X_1 為 Q 或 T、X_2 為 S 或 T、X_3 為 S 或 E、X_4 為 Y 或 F、X_5 為 D 或 H、X_6 為 N、D、A 或 E (序列辨識號：129)；(b)HVR-L2，包括胺基酸序列 WAX_1TLAX_2，其中 X_1 為 S 或 E、X_2 為 S、Y、F 或 W (序列辨識號：130)；以及 (c)HVR-L3，包括胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)。在又一些實施例中，抗體更包括：輕鏈可變域框架 FR1，包括序列辨識號：139 的胺基酸序列；FR2，包括序列辨識號：140-141 中任一的胺基酸序列；FR3，包括序列辨識號：142-143 中任一的胺基酸序列；以及 FR4，包括序列辨識號：144 的胺基酸序列。

【0047】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體包括：重鏈可變域框架 FR1，包括序列辨識號：132-134 中任一的胺基酸序列；FR2，包括序列辨識號：135-136 中任一的胺基酸序列；FR3，包括序列辨識號：137 的胺基酸序列；以及 FR4，包括序列辨識號：138 的胺基酸序列。在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體包括輕鏈可變域框架 FR1，包括序列辨識號：139 的胺基酸序列；FR2，包括序列辨識號：140-141 中任一的胺基酸序列；FR3，包括序列辨識號：142-143 中任一的胺基酸序列；以及 FR4，包括序列辨識號：144 的胺基酸序列。

【0048】在一些實施例中，本發明的分離的抗肌抑素抗體包括：(a)VH 序列，其與序列辨識號: 13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的胺基酸序列具有至少 95%的序列相同性；(b)VL 序列，其與序列辨識號:15、31、35-38 及 96-99 中任一的胺基酸序列具有至少 95%的序列相同性；或(c) 如(a)所述之 VH 序列以及如(b)所述之 VL 序列。在又一些實施例中，抗體包括序列辨識號:13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的 VH 序列。在又一些實施例中，抗體包括序列辨識號:15、31、35-38 及 96-99 中任一的 VL 序列。在一些實施例中，抗體包括序列辨識號:13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的 VH 序列。在又一些實施例中，抗體包括序列辨識號:13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的 VH 序列；以及序列辨識號:15、31、35-38 及 96-99 中任一的 VL 序列。

【0049】本發明亦提供編碼本發明之抗肌抑素抗體的分離

的核酸。本發明亦提供包括本發明之核酸的宿主細胞。本發明亦提供製造抗體的方法，包括培養本發明之宿主細胞使得抗體被製造。

【0050】在一些態樣中，本發明提供一種製造抗肌抑素抗體的方法，包括:(a)培養本發明之宿主細胞使得抗體被製造；或(b)使動物對多肽免疫，其中上述多肽包括對應於肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)在位置 21-100 的胺基酸的區域。

【0051】本發明更提供一種製造抗肌抑素抗體的方法。在一些實施例中，方法包括使動物對多肽免疫，其中上述多肽包括對應於肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)在位置 21-100 的胺基酸的區域。

【0052】本發明亦提供提供一種醫藥配方，包括本發明之抗肌抑素抗體以及醫藥上可接受之載體。

【0053】本發明的抗肌抑素抗體可作用藥劑之用。在一些實施例中，抗體被用於製造下列用途之藥劑：(a)治療肌肉萎縮疾病；(b)增加肌肉組織的質量；(c)增加肌肉組織的力量；或(d)減少身體脂肪的累積。在一些實施例中，本發明的抗肌抑素抗體可用來治療肌肉萎縮疾病。本發明的抗肌抑素抗體可用來增加肌肉組織的質量。本發明的抗肌抑素抗體可用來增加肌肉組織的力量。本發明的抗肌抑素抗體可用來減少身體脂肪的累積。

【0054】在一些實施例中，在此提供的抗肌抑素抗體具有(a)治療肌肉萎縮疾病；(b)增加肌肉組織的質量；(c)增加肌肉組織的力量；或(d)減少身體脂肪的累積的用途。

【0055】本發明的抗肌抑素抗體可被用於製造藥劑。在一些實施例中，抗體被用於製造用以：(a)治療肌肉萎縮疾病；(b)增加肌肉組織的質量；(c)增加肌肉組織的力量；或(d)減少身體脂肪的累積之藥劑。在一些實施例中，此藥劑係用來治療肌肉萎縮疾病。在一些實施例中，此藥劑係用來增加肌肉組織的質量。在一些實施例中，此藥劑係用來增加肌肉組織的力量。在一些實施例中，此藥劑係用來減少身體脂肪的累積。

【0056】本發明亦提供治療有肌肉萎縮疾病的個體的方法。在一些實施例中，此方法包含對此個體使用有效量之本發明的抗肌抑素抗體。本發明亦提供增加個體的肌肉組織的質量的方法。在一些實施例中，此方法包含對此個體使用有效量之本發明的抗肌抑素抗體，以增加肌肉組織的質量。本發明亦提供增加個體的肌肉組織的力量的方法。在一些實施例中，此方法包含對此個體使用有效量之本發明的抗肌抑素抗體，以增加肌肉組織的力量。本發明亦提供減少個體的身體脂肪的累積的方法。在一些實施例中，此方法包含對此個體使用有效量之本發明的抗肌抑素抗體，以減少身體脂肪的累積。

具體地提供：

[1] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於治療肌肉萎縮疾病的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[2] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於增加肌肉組織質量的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[3] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於增加肌肉組織力量的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[4] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於減少身體脂肪累積的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[5] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於製備治療肌肉萎縮疾病的藥物中的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[6] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於製備增加肌肉組織質量的藥物中的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[7] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於製備增加肌肉組織力量的藥物中的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[8] 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體於製備減少脂肪累積的藥物中的用途，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[9] 一種治療具有肌肉萎縮疾病的個體的方法，包含對個體施用有效量的與潛伏性肌抑素結合的抗體，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[10] 一種增加個體的肌肉組織質量的方法，包含對個體施用有效量的與潛伏性肌抑素結合的抗體，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[11] 一種增加個體的肌肉組織力量的方法，包含對個體施用有效量的與潛伏性肌抑素結合的抗體，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[12] 一種減少個體的身體脂肪累積的方法，包含對個體施用有效量的與潛伏性肌抑素結合的抗體，其中此抗體抑制肌抑素的活化；

[13] 如[1]至[12]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體阻擋成熟肌抑素自潛伏性肌抑素的釋放；

[14] 如[13]所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體阻擋成熟肌抑素的蛋白質水解釋放；

[15] 如[13]所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體阻擋成熟肌抑素的自發性釋放；

[16] 如[1]至[15]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體不與成熟肌抑素結合；

[17] 如[1]至[16]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體與抗原決定基結合，此抗原決定基位於由肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)在位置 21-100 的胺基酸所組成的片段內；

[18] 如[1]至[17]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體與表 2a、11a 和 13 所述的抗體結合至相同的抗原決定基；

[19] 如[1]至[18]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體與潛伏性肌抑素結合，且在中性 pH 比在酸性 pH 中具有更高的親和性；

[20] 如[1]至[19]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體為單株抗體；

[21] 如[1]至[20]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體為人類、人源化或嵌合抗體；

[22] 如[1]至[21]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體為與肌抑素結合的抗體片段；

[23] 如[1]至[22]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體包含(a)HVR-H3，包含胺基酸序列

$GVPAX_1SX_2GGDX_3$，其中 X_1 為 Y 或 H，X_2 為 T 或 H，X_3 為 L 或 K (序列辨識號：128)；(b)HVR-L3，包含胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)；以及(c)HVR-H2，包含胺基酸序列 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$，其中 X_1 為 Y 或 H，X_2 為 S 或 K，X_3 為 T、M 或 K，X_4 為 Y 或 K，X_5 為 A、M 或 E，X_6 為 S 或 E，X_7 為 G 或 K (序列辨識號：127)；

[24] 如[1]至[22]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體包含(a)HVR-H1，包含胺基酸序列 X_1X_2DIS，其中 X_1 為 S 或 H，X_2 為 Y、T、D 或 E (序列辨識號：126)；(b)HVR-H2，包含胺基酸序列 $IISX_1AGX_2X_3YX_4X_5X_6WAKX_7$，其中 X_1 為 Y 或 H，X_2 為 S 或 K，X_3 為 T、M 或 K，X_4 為 Y 或 K，X_5 為 A、M 或 E，X_6 為 S 或 E，X_7 為 G 或 K (序列辨識號：127)；以及(c)HVR-H3，包括胺基酸序列 $GVPAX_1SX_2GGDX_3$，其中 X_1 為 Y 或 H，X_2 為 T 或 H，X_3 為 L 或 K (序列辨識號：128)；

[25] 如[24]所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體更包含(a)HVR-L1，包含胺基酸序列 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$，其中 X_1 為 Q 或 T，X_2 為 S 或 T，X_3 為 S 或 E，X_4 為 Y 或 F，X_5 為 D 或 H，X_6 為 N、D、A 或 E (序列辨識號：129)；(b)HVR-L2，包含胺基酸序列 WAX_1TLAX_2，其中 X_1 為 S 或 E，X_2 為 S、Y、F 或 W (序列辨識號：130)；以及(c)HVR-L3，包含胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)；

[26] 如[1]至[22]中的任一項所述的使用的抗體、用途或

方法，其中此抗體包含(a)HVR-L1，包含胺基酸序列 $X_1X_2SQX_3VX_4X_5X_6NWLS$，其中 X_1 為 Q 或 T，X_2 為 S 或 T，X_3 為 S 或 E，X_4 為 Y 或 F，X_5 為 D 或 H，X_6 為 N、D、A 或 E (序列辨識號：129)；(b)HVR-L2，包含胺基酸序列 WAX_1TLAX_2，其中 X_1 為 S 或 E，X_2 為 S、Y、F 或 W (序列辨識號：130)；以及 (c)HVR-L3，包含胺基酸序列 $AGGYGGGX_1YA$，其中 X_1 為 L 或 R (序列辨識號：131)；

[27] 如[24]所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體更包含重鏈可變域框架 FR1，其包含序列辨識號：132-134 中任一的胺基酸序列；FR2，其包含序列辨識號：135-136 中任一的胺基酸序列；FR3，其包含序列辨識號：137 的胺基酸序列；以及 FR4，其包括序列辨識號：138 的胺基酸序列。

[28] 如[26]所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體更包含輕鏈可變域框架 FR1，其包含序列辨識號：139 的胺基酸序列；FR2，其包含序列辨識號：140-141 中任一的胺基酸序列；FR3，其包含序列辨識號：142-143 中任一的胺基酸序列；以及 FR4，其包含序列辨識號：144 的胺基酸序列。

[29] 如[1]至[22]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體包含(a)VH 序列，其對於序列辨識號：13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的胺基酸序列具有至少 95%的序列相同性；(b)VL 序列，其對於序列辨識號：15、31、35-38 及 96-99 中任一的胺基酸序列具有至少 95%的序列相同性；或(c)如(a)的 VH 序列，以及如(b)的 VL 序列；

[30] 如[29]所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體

包含 VH 序列，其為序列辨識號：13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的胺基酸序列；

[31] 如[29]所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體包含 VL 序列，其為序列辨識號：15、31、35-38 及 96-99 中任一的胺基酸序列；

[32] 一種抗體於治療肌肉萎縮疾病的用途，此抗體包含 VH 序列，其為序列辨識號：13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的胺基酸序列，以及 VL 序列，其為序列辨識號：15、31、35-38 及 96-99 中任一的胺基酸序列；

[33] 一種抗體於增加肌肉組織質量的用途，此抗體包含 VH 序列，其為序列辨識號：13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的胺基酸序列，以及 VL 序列，其為序列辨識號：15、31、35-38 及 96-99 中任一的胺基酸序列；

[34] 一種抗體於增加肌肉組織力量的用途，此抗體包含 VH 序列，其為序列辨識號：13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的胺基酸序列，以及 VL 序列，其為序列辨識號：15、31、35-38 及 96-99 中任一的胺基酸序列；

[35] 一種抗體於減少身體脂肪累積的用途，此抗體包含 VH 序列，其為序列辨識號：13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的胺基酸序列，以及 VL 序列，其為序列辨識號：15、31、35-38 及 96-99 中任一的胺基酸序列；以及

[36] 如[1]至[35]中的任一項所述的使用的抗體、用途或方法，其中此抗體為全長的 IgG 抗體。

【0057】本發明提供包括變異的 Fc 區域的多肽以及其製造

及使用的方法。

【0058】在一實施例中，本發明提供包括變異的 Fc 區域的 FcγRIIB 結合多肽及其使用方法。在一些實施例中，本發明的具有增強的 FcγRIIB 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少一胺基酸修改(alteration)於親本(parent)Fc 區域中。在又一些實施例中，[親本 Fc 區域對猴子 FcγRIIb 的 KD 值]/[變異的 Fc 區域對猴子 FcγRIIb 的 KD 值]的比值為 2 或更大。在又一些實施例中，[親本 Fc 區域對猴子 FcγRIIIa 的 KD 值]/[變異的 Fc 區域對猴子 FcγRIIIa 的 KD 值]的比值為 0.5 或更小。在又一些實施例中，[親本 Fc 區域對人類 FcγRIIb 的 KD 值]/[變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIb 的 KD 值]的比值為 2 或更大。在又一些實施例中，[親本 Fc 區域對人類 FcγRIIIa 的 KD 值]/[變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIIa 的 KD 值]的比值為 0.5 或更小。在又一些實施例中，[親本 Fc 區域對人類 FcγRIIa(H 型)的 KD 值]/[變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIa(H 型)的 KD 值]的比值為 5.0 或更小。在又一些實施例中，[親本 Fc 區域對人類 FcγRIIa(R 型)的 KD 值]/[變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIa(R 型)的 KD 值]的比值為 5.0 或更小。在另一實施例中，變異的 Fc 區域對猴子 FcγRIIb 的 KD 值為 1.0×10^{-6} M 或更小。在另一實施例中，變異的 Fc 區域對猴子 FcγRIIIa 的 KD 值為 5.0×10^{-7} M 或更大。在另一實例中，變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIb 的 KD 值為 2.0×10^{-6} M 或更小。在另一實施例中，變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIIa 的 KD 值為 1.0×10^{-6} M 或更大。在另一實施例中，變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIa(H 型)的 KD 值為 1.0×10^{-7} M 或更大。在另一實施例中，

變異的 Fc 區域對人類 FcγRIIa(R 型)的 KD 值為 2.0×10^{-7} M 或更大。

【0059】在一些實施例中，本發明之具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、233、234、235、236、237、238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334 及 396 所組成之群組的位置(根據 EU 編號)。

【0060】在又一些實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改，包括：(a)在位置 236 的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：(i)位置 231、232、233、234、235、237、238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334 及 396；(ii)位置 231、232、235、239、268、295、298、326、330 及 396；或(iii)位置 268、295、326 及 330 所組成之群組的位置(根據 EU 編號)。

【0061】在又一些實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改，包括：(a)在位置 236 的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、233、234、235、237、238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334 及 396 所組成之群組的位置(根據 EU 編號)。

【0062】在又一些實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改，包括：(a)在位置

236 的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、235、239、268、295、298、326、330 及 396 所組成之群組的位置(根據 EU 編號)。

【0063】在又一些實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改，包括：(a)在位置 236 的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：268、295、326 及 330 所組成之群組的位置(根據 EU 編號)。

【0064】在一些實施例中，本發明之具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少一胺基酸，其擇自於：(a)Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr 在位置 231；(b)Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr 在位置 232；(c)Asp 在位置 233；(d)Trp、Tyr 在位置 234；(e)Trp 在位置 235；(f)Ala、Asp、Glu、His、Ile、Leu、Met、Asn、Gln、Ser、Thr、Val 在位置 236；(g)Asp、Tyr 在位置 237；(h)Glu、Ile、Met、Gln、Tyr 在位置 238；(i)Ile、Leu、Asn、Pro、Val 在位置 239；(j)Ile 在位置 264；(k)Phe 在位置 266；(l)Ala、His、Leu 在位置 267；(m)Asp、Glu 在位置 268；(n)Asp、Glu、Gly 在位置 271；(o)Leu 在位置 295；(p)Leu 在位置 298；(q)Glu、Phe、Ile、Leu 在位置 325；(r)Thr 在位置 326；(s)Ile、Asn 在位置 327；(t)Thr 在位置 328；(u)Lys、Arg 在位置 330；(v)Glu 在位置 331；(w)Asp 在位置 332；(x)Asp、Ile、Met、Val、Tyr 在位置 334；以及(y)Ala、Asp、

Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr 在位置 396(根據 EU 編號)所組成的群組。

【0065】在又一些實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異的 Fc 區域包括至少一胺基酸，其擇自於：(a)Gly、Thr 在位置 231；(b)Asp 在位置 232；(c)Trp 在位置 235；(d)Asn、Thr 在位置 236；(e)Val 在位置 239；(f)Asp、Glu 在位置 268；(g)Leu 在位置 295；(h)Leu 在位置 298；(i)Thr 在位置 326；(j)Lys、Arg 在位置 330；及(k)Lys、Met 在位置 396(根據 EU 編號)所組成的群組。

【0066】在另一實施例中，本發明提供包括等電點(pI)增加的變異的 Fc 區域的多肽及其使用方法。在一些實施例中，包括增加的 pI 的變異的 Fc 區域的多肽，包括至少兩個胺基酸修改於親本 Fc 區域。在又一些實施例中，相較於親本 Fc 區域的等電點(pI)，每一胺基酸修改增加變異的 Fc 區域的等電點。在又一些實施例中，胺基酸可暴露於變異的 Fc 區域的表面上。在又一些實施例中，多肽包括變異的 Fc 區域及抗原結合域。在又一些實施例中，抗原結合域的抗原結合活性根據離子濃度條件而改變。在又一些實施例中，本發明之具有增加的 pI 的變異的 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改，其在至少兩個擇自於：285、311、312、315、318、333、335、337、341、342、343、384、385、388、390、399、400、401、402、413、420、422 及 431 所組成之群組的位置(根據 EU 編號)。在又一些實施例中，具有增加的 pI 的變異的 Fc 區域包括 Arg 或 Lys 在每一

選擇的位置。

【0067】在一些實施例中，本發明的變異的 Fc 區域包括如表 14-30 所述之胺基酸修改。

【0068】在一些實施例中，多肽包括本發明的變異的 Fc 區域。在又一些實施例中，親本 Fc 區域源自人類 IgG1。在又一些實施例中，多肽為抗體。在又一些實施例中，多肽為 Fc 融合蛋白。

【0069】本發明提供一種多肽，包括序列辨識號：229-381 中任一的胺基酸序列。

【0070】本發明亦提供編碼包括本發明的變異的 Fc 區域的多肽之分離的核酸。本發明亦提供包括本發明的核酸之宿主細胞。本發明亦提供製造包括變異的 Fc 區域的多肽之方法，包括培養本發明的宿主細胞使得多肽被製造。

【0071】本發明更提供一種醫藥配方，包括包含本發明之變異的 Fc 區域的多肽以及醫藥上可接受之載體。

【圖式簡單說明】

【0072】

[第 1 圖]

第 1 圖顯示藉由抗潛伏性肌抑素抗體抑制潛伏性肌抑素的蛋白質水解活，如實施例 3 所述。藉由 BMP1 蛋白酶而從潛伏性肌抑素釋放的活性肌抑素之活性，是在抗潛伏性肌抑素抗體存在下，使用 HEK Blue 分析進行測定。

[第 2 圖]

第 2 圖顯示藉由抗潛伏性肌抑素抗體抑制潛伏性肌抑素的

自發性活化，如實施例 4 所述。藉由 37℃ 培養從潛伏性肌抑素釋放的活性肌抑素之活性，是在抗潛伏性肌抑素抗體存在下，使用 HEK Blue 分析進行測定。

[第 3 圖]

第 3 圖顯示抗潛伏性肌抑素抗體對原胜肽域的結合，如實施例 5 所示。

[第 4 圖]

第 4 圖顯示針對肌抑素原胜肽的西方點墨分析，如實施例 6 所述。藉由 BMP1 的肌抑素原胜肽的蛋白酶切割，在抗潛伏性肌抑素抗體存在及不存在時，進行偵測。

[第 5 圖]

第 5A-5C 圖顯示抗潛伏性肌抑素抗體 MST1032-G1m 對於人類潛伏性肌抑素(A)、恆河猴(cynomolgus monkey)潛伏性肌抑素(B)、及老鼠潛伏性肌抑素(C)的 BIACORE®感測圖，如實施例 7 所述。

[第 6A 圖]

第 6A 圖顯示，在體內(in vivo)抗潛伏性肌抑素抗體及抗成熟肌抑素抗體對肌肉質量及脂肪質量的功效，如實施例 8 所述。抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032-G1m，在圖中被描述為 MST1032)或抗成熟肌抑素抗體(41C1E4)被使用在重度免疫缺陷(SCID)小鼠身上，且檢測全身肌肉質量(full body lean mass)(或瘦體質量(lean body mass，LBM))。

[第 6B 圖]

第 6B 圖顯示，在體內(in vivo)抗潛伏性肌抑素抗體及抗

成熟肌抑素抗體對肌肉質量及脂肪質量的功效，如實施例 8 所述。抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032-G1m，在圖中被描述為 MST1032)或抗成熟肌抑素抗體(41C1E4)被使用在重度免疫缺陷(SCID)小鼠身上，檢測第 0 天到第 14 天的全身脂肪質量變化。

[第 6C 圖]

第 6C 圖顯示，在體內(in vivo)抗潛伏性肌抑素抗體及抗成熟肌抑素抗體對肌肉質量及脂肪質量的功效，如實施例 8 所述。抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032-G1m，在圖中被描述為 MST1032)或抗成熟肌抑素抗體(41C1E4)被使用在重度免疫缺陷(SCID)小鼠身上，檢測腓腸肌(gastrocnemius)和四頭肌(quadriceps)的肌肉質量。

[第 7A 圖]

第 7A 圖顯示，比較多個抗肌抑素抗體在體內(in vivo)的功效，如實施例 9 所述。抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032-G1m，在圖中被描述為 MST1032)或抗成熟肌抑素抗體(41C1E4、REGN、OGD 或 MYO-029)被使用在重度免疫缺陷(SCID)小鼠身上，且檢測全身肌肉質量。

[第 7B 圖]

第 7B 圖顯示，比較多個抗肌抑素抗體在體內(in vivo)的功效，如實施例 9 所述。抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032-G1m，在圖中被描述為 MST1032)或抗成熟肌抑素抗體(41C1E4、REGN、OGD 或 MYO-029)被使用在重度免疫缺陷(SCID)小鼠身上，且檢測握力。

[第 7C 圖]

第 7C 圖顯示，比較多個抗肌抑素抗體在體內(in vivo)的功效，如實施例 9 所述。抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032-G1m，在圖中被描述為 MST1032)或抗成熟肌抑素抗體(41C1E4、REGN、OGD 或 MYO-029)被使用在重度免疫缺陷(SCID)小鼠身上，且檢測第 0 天到第 14 天的全身脂肪質量變化。

[第 8 圖]

第 8 圖顯示藉由人源化抗潛伏性肌抑素抗體抑制潛伏性肌抑素的蛋白質水解及自發性活化，如實施例 10 所述。藉由 BMP1(蛋白質水解)或在沒有 BMP1 下藉由 37℃ 培養(自發性)而從潛伏性肌抑素釋放的活性肌抑素之活性，是在抗潛伏性肌抑素抗體存在下，使用 HEK Blue 分析進行測定。

[第 9 圖]

第 9 圖顯示抗潛伏性肌抑素抗體的組胺酸取代變異體的 BIACORE® 感測圖，如實施例 11 所述。抗體/抗原複合物被允許在 pH7.4 解離，接著在 pH5.8 進一步解離(箭頭表示)，以評估 pH 依賴性相互作用。於此實驗中測試的抗體有：Ab001(黑色實線)、Ab002(黑色短虛線)、Ab003(黑色點線)、Ab004(灰色短虛線)、Ab005(灰色實線)、Ab006(灰色長虛線)、及 Ab007(黑色長虛線)。

[第 10 圖]

第 10A-10D 圖顯示藉由 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體抑制潛伏性肌抑素的蛋白質水解及自發性活化，如實施例 13 所述。藉由 BMP1(蛋白質水解)或在沒有 BMP1 下藉由 37℃ 培養

(自發性)而從潛伏性肌抑素釋放的活性肌抑素之活性，是在抗潛伏性肌抑素抗體存在下，使用 HEK Blue 分析進行測定。抗體 MS1032LO01-SG1、MS1032LO02-SG1、MS1032LO03-SG1、及 MS1032LO04-SG1 在圖中分別以 MSLO-01、MSLO-02、MSLO-03、及 MSLO-04 描述。MS1032LO01-SG1 (A)、MS1032LO02-SG1 (B)、MS1032LO03-SG1 (C)及 MS1032LO04-SG1 (D)達成與 MS1032LO00-SG1 類似的潛伏性肌抑素的蛋白質水解及自發性活化的抑制。

[第 11 圖]

第 11A-11F 圖顯示 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體的 BIACORE®感測圖，如實施例 14 所述。在中性 pH 及酸性 pH 下，測量 MST1032-SG1(A)、MS1032LO00-SG1(B)、MS1032LO01-SG1(C)、MS1032LO02-SG1(D)、MS1032LO03-SG1(E)、及 MS1032LO04-SG1(F)的動力學參數。

[第 12 圖]

第 12 圖顯示在靜脈施用抗肌抑素抗體於小鼠之後，血漿肌抑素濃度的時程變化，如實施例 15 所述。藉由比較具有 FcγR 結合的抗肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1)與破壞 FcγR 結合的抗肌抑素抗體，評估抗體/抗原複合物的 FcγR 介導的細胞攝入對體內肌抑素清除(clearance)的影響。

[第 13 圖]

第 13 圖顯示在靜脈施用抗肌抑素抗體於小鼠之後，血漿肌抑素濃度的時程變化，如實施例 16 所述。藉由比較 pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO01-SG1 或 MS1032LO01-F760)與非

pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1 或 MS1032LO00-F760)，評估抗肌抑素抗體的 pH 依賴性結合對體內肌抑素清除的影響。

[第 14 圖]

第 14A-14E 圖顯示，pH 依賴性和非 pH 依賴性的抗潛伏性肌抑素抗體在體內的功效，如實施例 17 所述。pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO01-SG1，在圖中描述為 MSLO1)或非 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1，在圖中描述為 MSLO0)被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測全身肌肉質量(A)、全身脂肪質量(B)、四頭肌肌肉質量(C)、腓腸肌肌肉質量(D)及握力(E)。

[第 15 圖]

第 15 圖顯示抗潛伏性肌抑素抗體 MST1032 對潛伏性肌抑素及 GDF11 的結合活性，如實施例 19 所述。

[第 16 圖]

第 16 圖顯示抗潛伏性肌抑素抗體 MST1032 針對 GDF11 的蛋白質水解及自發性活化的抑制活性，如實施例 20 所述。藉由 BMP1 蛋白酶(蛋白質水解)或在沒有 BMP1 下藉由 37℃ 培養(自發性)而釋放的活性 GDF11 之活性，是在抗潛伏性肌抑素抗體存在下，使用 HEK Blue 分析進行測定。

[第 17 圖]

第 17 圖顯示藉由抗潛伏性肌抑素抗體抑制潛伏性肌抑素的蛋白質水解活化，如實施例 22 所述。藉由 BMP1 蛋白酶而從潛伏性肌抑素釋放的活性肌抑素的活性，是在抗潛伏性肌抑

素抗體存在下，使用 HEK Blue 分析進行測定。

[第 18 圖]

第 18 圖顯示在靜脈施用抗肌抑素抗體於小鼠之後，血漿肌抑素濃度的時程變化，如實施例 23 所述。藉由比較非 pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1)與不同的 pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO01-SG1、MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1、MS1032LO21-SG1、及 MS1032LO25-SG1)，評估 pH 依賴性對體內肌抑素清除的影響。

[第 19 圖]

第 19A 及 19B 圖顯示在靜脈施用抗肌抑素抗體於恆河猴之後，血漿肌抑素濃度的時程變化，如實施例 24 所述。(A)藉由比較非 pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1)與具有 Fc 工程改造的 pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO06-SG1012、MS1032LO06-SG1016、MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-SG1031、MS1032LO06-SG1033、MS1032LO06-SG1034)，評估 pH 依賴性及 Fc 工程對體內肌抑素清除的影響。(B)藉由比較抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO19-SG1079、MS1032LO19-SG1071、MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081、及 MS1032LO19-SG1077)，評估 Fc 工程對體內肌抑素清除的影響。

[第 20A 圖]

第 20A 圖，及第 20B 圖-第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量

在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1和MS1032LO18-SG1被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測身體肌肉質量(A)。

[第 20B 圖]

第 20B 圖，及第 20A 圖、第 20C 圖-第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1和MS1032LO18-SG1被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測身體肌肉質量(B)。

[第 20C 圖]

第 20C 圖，及第 20A 圖-第 20B 圖、第 20D 圖-第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1 和 MS1032LO18-SG1 被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測身體肌肉質量(C)。

[第 20D 圖]

第 20D 圖，及第 20A-第 20C 圖、第 20E 圖-第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1 和 MS1032LO18-SG1 被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測握力(D)。

[第 20E 圖]

第 20E 圖，及第 20A-第 20D 圖、第 20F 圖-第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握

力和身體脂肪質量在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO06-SG1、MS1032LO19-SG1 和 MS1032LO25-SG1 被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測握力(E)。

[第 20F 圖]

第 20F 圖，及第 20A-第 20E 圖、第 20G 圖-第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO01-SG1、MS1032LO06-SG1 和 MS1032LO11-SG1 被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測握力(F)。

[第 20G 圖]

第 20G 圖，及第 20A-第 20F 圖、第 20H 圖-第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1 和 MS1032LO18-SG1 被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測身體脂肪質量(G)。

[第 20H 圖]

第 20H 圖，及第 20A-第 20G 圖、第 20I 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量在體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO06-SG1、MS1032LO19-SG1 和 MS1032LO25-SG1 被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測身體脂肪質量(H)。

[第 20I 圖]

第 20I 圖，及第 20A-第 20H 圖，顯示抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032 變異體)對身體肌肉質量、握力和身體脂肪質量在

體內的功效，如實施例 25 所述。MS1032LO01-SG1、MS1032LO06-SG1 和 MS1032LO11-SG1 被使用在重度免疫缺陷小鼠身上，且檢測身體脂肪質量(I)。

[第 21 圖]

第 21 圖顯示抗潛伏性肌抑素抗體對潛伏性肌抑素活化的抑制活性，如實施例 26 所述。藉由 BMP1 蛋白酶而從潛伏性肌抑素釋放的成熟的肌抑素的量，是在抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032、MST1504、MST1538、MST1551、MST1558、MST1572、及 MST1573)的存在下進行測量。

[第 22A 圖]

第 22A 圖顯示各為 100 個胺基酸的潛伏性肌抑素片段的示意圖，其是設計用於抗潛伏性肌抑素抗體的抗原決定基定位(epitope mapping)，如實施例 26 所述。

[第 22B 圖]

第 22B 圖顯示使用抗 GST 抗體針對 GST 標記的人類潛伏性肌抑素片段(GST-hMSTN)的西方點墨分析，如實施例 26 所述。每一欄代表：1、GST-hMSTN 1-100aa；2、GST-hMSTN 21-120aa；3、GST-hMSTN 41-140aa；4、GST-hMSTN 61-160aa；5、GST-hMSTN 81-180aa；6、GST-hMSTN 101-200aa；7、GST-hMSTN 121-220aa；8、GST-hMSTN 141-241aa；9、GST 控制組。

[第 22C 圖]

第 22C 圖顯示藉由抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032、MST1538、MST1572、及 MST1573)，針對 GST 標記的人類潛

伏性肌抑素片段(GST-hMSTN)的西方點墨分析，如實施例 26 所述。每一欄代表：1、GST-hMSTN 1-100aa；2、GST-hMSTN 21-120aa；3、GST-hMSTN 41-140aa；4、GST-hMSTN 61-160aa；5、GST-hMSTN 81-180aa；6、GST-hMSTN 101-200aa；7、GST-hMSTN 121-220aa；8、GST-hMSTN 141-241aa；9、GST 控制組；10、人類潛伏性肌抑素(100ng)。

[第 22D 圖]

第 22D 圖顯示西方點墨分析的總結結果以及抗潛伏性肌抑素抗體(MST1032、MST1538、MST1572、及 MST1573)之推斷的抗原決定基位置，如實施例 26 所述。

[第 23 圖]

第 23 圖顯示恆河猴(cyno)FcγRIIa1、FcγRIIa2、FcγRIIa3、FcγRIIb、人類 FcγRIIaH、FcγRIIaR、及 FcγRIIb 的胺基酸序列的比對。方塊區域代表與 Fc 域相互作用的假定殘基。

[第 24 圖]

第 24 圖顯示在靜脈施用具有增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗體於全人類(all human)FcγR 基因轉殖小鼠之後，血漿中總肌抑素濃度的時程變化，如實施例 28 所述。增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體對於抗原消除的影響通過人類 FcγRIIb 進行評估。

[第 25 圖]

第 25 圖顯示在靜脈施用具有增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗體於全人類 FcγR 基因轉殖小鼠之後，血漿中總肌抑素濃度的時程變化，如實施例 28 所述。評估增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體對抗體藥物動力學的影響。

[第 26 圖]

第 26A 及 26B 圖顯示在靜脈施用抗肌抑素抗體於恆河猴之後，血漿肌抑素濃度的時程變化，如實施例 29 所述。(A)藉由比較非 pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1)與具有 Fc 工程的 pH 依賴性抗肌抑素抗體(MS1032LO06-SG1012、MS1032LO06-SG1016、MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-SG1031、MS1032LO06-SG1033、MS1032LO06-SG1034)，評估 pH 依賴性及 Fc 工程對體內肌抑素清除的影響。(B)藉由比較抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO19-SG1079、MS1032LO19-SG1071、MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081、及 MS1032LO19-SG1077)，評估 Fc 工程對體內肌抑素清除的影響。

[第 27A 圖]

第 27A 圖顯示在靜脈施用具有增加 pI 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗體於人類 FcRn 基因轉殖小鼠之後，血漿中總肌抑素濃度的時程變化，如實施例 30 所述。評估 pI 增加的 Fc 變異體對抗原消除的影響。

[第 27B 圖]

第 27B 圖顯示在靜脈施用具有增加 pI 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗體於人類 FcRn 基因轉殖小鼠之後，血漿中抗體濃度的時程變化，如實施例 30 所述。評估 pI 增加的 Fc 變異體對抗體抗體藥物動力學的影響。

[第 28A 圖]

第 28A 圖顯示在靜脈施用具有增加 pI 的 Fc 變異體的抗肌

抑素抗體於人類 FcRn 基因轉殖小鼠之後，血漿中總肌抑素濃度的時程變化，如實施例 30 所述。評估 pI 增加的 Fc 變異體對抗原消除的影響。在此分析中，為了模仿人類血漿的環境，過量的人類正常免疫球蛋白與抗肌抑素抗體被共同施用(co-administered)。

[第 28B 圖]

第 28B 圖顯示在靜脈施用具有增加 pI 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗體於人類 FcRn 基因轉殖小鼠之後，血漿中抗體濃度的時程變化，如實施例 30 所述。評估 pI 增加的 Fc 變異體對抗體藥物動力學的影響。在此分析中，為了模仿人類血漿的環境，過量的人類正常免疫球蛋白與抗肌抑素抗體被共同施用(co-administered)。

[第 29 圖]

第 29 圖顯示在靜脈施用具有增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗體於人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠之後，血漿中總肌抑素濃度的時程變化，如實施例 31 所述。FcγRIIb 增強的 Fc 變異體對抗原消除的影響通過人類 FcγRIIb 進行評估。

[第 30 圖]

第 30 圖顯示在靜脈施用具有增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗體於人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠之後，血漿中抗體濃度的時程變化，如實施例 31 所述。評估 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體對抗體藥物動力學的影響。

[第 31 圖]

第 31 圖顯示具有增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體的抗肌抑素抗

體之細胞影像分析的結果，如實施例 33 所示。每一抗體被與螢光標記的肌抑素複合，及測量表達人類 FcγRIIb 的細胞中胞內攝入的抗原/抗體複合物。

【實施方式】

【0073】在本文所述或引用之技術或步驟通常為所屬領域之技術人員熟知且常使用的傳統方法，例如，舉例而言，如 Sambrook 等人，Molecular Cloning: A Laboratory Manual 3d edition (2001) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.；Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel 等人編輯 (2003))；the series Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.): PCR 2: A Practical Approach (M.J. MacPherson, B.D. Hames 及 G.R. Taylor 編輯 (1995))，Harlow 及 Lane 編輯 (1988) Antibodies, A Laboratory Manual, and Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed. (1987))；Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait 編輯，1984)；Methods in Molecular Biology, Humana Press；Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis 編輯，1998) Academic Press；Animal Cell Culture (R.I. Freshney)編輯，1987)；Introduction to Cell and Tissue Culture (J. P. Mather 及 P.E. Roberts，1998) Plenum Press；Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths 及 D.G. Newell 編輯，1993-8) J. Wiley 及 Sons；Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir 及 C.C. Blackwell 編輯)；Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller 及 M.P. Calos 編輯，1987)；PCR: The Polymerase

Chain Reaction, (Mullis 等人編輯，1994)；Current Protocols in Immunology (J.E. Coligan 等人編輯，1991)；Short Protocols in Molecular Biology (Wiley 及 Sons，1999)；Immunobiology (C.A. Janeway 及 P. Travers，1997)；Antibodies (P. Finch，1997)；Antibodies: A Practical Approach (D. Catty.編輯，IRL Press, 1988-1989)；Monoclonal Antibodies: A Practical Approach (P. Shepherd 及 C. Dean 編輯，Oxford University Press, 2000)；Using Antibodies: A Laboratory Manual (E. Harlow 及 D. Lane (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999)；The Antibodies (M. Zanetti 及 J. D. Capra 編輯，Harwood Academic Publishers, 1995)；以及 Cancer: Principles and Practice of Oncology (V.T. DeVita 等人編輯，J.B. Lippincott Company, 1993)中所述被廣泛利用的方法。

I．定義

【0074】除非另有定義，在本文所使用的技術和科學術語具有之意義與本發明所屬領域之技術人員通常理解的相同。Singleton 等人，Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons(New York, N.Y. 1994)以及 March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, N.Y. 1992) 提供本領域之技術人員對於本申請所使用的許多術語之概括性指導。在本文所引用之文獻，包含專利申請及出版物，均以參考方式完整併入本文。

【0075】為了解釋本說明書，將使用以下定義，並且只要

適當，以單數形式使用的術語也可以包含複數，且反之亦然。應理解的是，在本文所使用的術語僅是為了描述具體的實施例，並未有限制的意圖。在以下所述的任何定義與以參考方式併入本文中的任何文獻衝突的情況下，將以下述之定義為准。

【0076】用於本文目的之“受體人類框架”是包含衍生自下文定義的人類免疫球蛋白框架或人類共有框架的輕鏈可變域(VL)框架或重鏈可變域(VH)框架的胺基酸序列之框架。“衍生自”人類免疫球蛋白框架或人類共有框架的受體人類框架可包括其相同的胺基酸序列，或者它可包含胺基酸序列改變。在一些實施例中，胺基酸改變的數目是 10 個或更少、9 個或更少、8 個或更少、7 個或更少、6 個或更少、5 個或更少、4 個或更少、3 個或更少、或 2 個或更少。在一些實施例中，VL 受體人類框架在序列上與 VL 人類免疫球蛋白框架序列或人類共有框架序列相同。

【0077】“親和性”指分子(例如，抗體)的單一結合部位與其結合配偶體(例如，抗原)之間非共價相互作用的總計強度。除非另有說明，在本文所使用的“結合親和性”指內在的結合親和性，其反映結合對(例如，抗體及抗原)的成員之間的 1:1 相互作用。分子 X 對其配偶體 Y 的親和性一般可藉由解離常數(dissociation constant, Kd)來表示。親和性可藉由本領域公知的方法來測量，包含本文中描述的那些。用於測量結合親和性之具體說明及示例性的實施例將於下文中描述。

【0078】“親和性成熟”抗體指與不具有這類改變的親本抗體 (parent antibody) 相比，在一個或多個高變異區域

(hypervariable region, HVR)中具有一個或多個改變的抗體，這類改變導致抗體對抗原的親和性的改善。

【0079】術語“抗肌抑素抗體”及“結合至肌抑素的抗體”指一抗體，其能夠以足夠的親和性結合肌抑素使得抗體可以在標靶肌抑素中用作為診斷及/或治療劑。在一實施例中，例如藉由放射免疫分析(RIA)測量，抗肌抑素抗體與不相關的非肌抑素蛋白結合的程度小於該抗體與肌抑素的結合的約 10%。在特定實施例中，結合至肌抑素的抗體具有≤1μM、≤100 nM、≤10 nM、≤1 nM、≤0.1 nM、≤0.01 nM、或≤0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更小、例如由 10^{-8} M 至 10^{-13} M、例如由 10^{-9} M 至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。在特定實施例中，抗肌抑素抗體結合至肌抑素的抗原決定基，其與來自不同物種的肌抑素之間為保守的(conserved)。

【0080】術語“抗體”在本文中以最廣泛的含義使用並涵蓋多種抗體結構，包含但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)及抗體片段，只要它們展現所希望的抗原結合活性。

【0081】“抗體片段”指除完整抗體以外之包括完整抗體的部分的分子，其結合該完整抗體所結合的抗原。抗體片段的實例包含但不限於 Fv、Fab、Fab’、Fab’-SH、$F(ab')_2$；雙抗體(diabody)；線性抗體；單鏈抗體分子(例如，scFv)；以及從抗體片段形成之多特異性抗體。

【0082】“結合相同抗原決定基的抗體”作為參考抗體是指在競爭分析(competition assay)中，將參考抗體與其抗原的結合

阻斷之抗體，及/或相反地，參考抗體在競爭分析中將抗體與其抗原的結合阻斷。本文提供示例性競爭分析。

【0083】術語“嵌合(chimeric)”抗體指一抗體其中部分的重鏈及/或輕鏈來自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈的其餘部分則來自不同的來源或物種。

【0084】抗體的“種類”指其重鏈所具有的恆定域(constant domain)或恆定區(constant region)的類型。存在五個主要種類的抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，這些種類中的數種可進一步劃分為亞型(subgroup)(同型(isotype))，例如，IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及 IgA_2。對應於不同種類的免疫球蛋白之重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0085】本文所使用的術語“細胞毒劑(cytotoxic agent)”指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞的物質。細胞毒劑包含但不限於放射性同位素(例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}以及 Lu 的放射性同位素)；化療劑或藥物(例如，甲氨喋呤、阿黴素(adriamicin)、長春花屬生物鹼(長春新生物鹼(vincristine)、長春花生物鹼(vinblastine)、依妥普賽(etoposide))、艾黴素(doxorubicin)、氮芥苯丙胺酸(melphalan)、絲裂黴素 C、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、道諾黴素(daunorubicin)或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，例如核溶解酶；抗生素；毒素，例如細菌、真菌、植物或動物來源的小分子毒素或酶活性毒素，包含其片段及/或變異體；及下文揭露的多種抗腫瘤或抗癌劑。

【0086】“效應物功能”指可歸因於抗體的 Fc 區域的那些生

物活性，其隨抗體同型(isotype)而不同。抗體效應物功能的例子包含：Clq 結合及補體依賴性細胞毒性(complement dependent cytotoxicity, CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞調節細胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)的負調控；及 B 細胞活化。

【0087】試劑，例如醫藥配方，的"有效量"指在劑量及所需的時間內，可有效達成希望的治療或預防結果的量。

【0088】術語"抗原決定基"包含能夠被抗體結合之任何決定位(determinant)。抗原決定基是被標靶該抗原之抗體結合的抗原的區域，且包含特定的胺基酸，其直接接觸抗體。抗原決定基決定位可包含分子(例如胺基酸、醣支鏈、磷酸基或磺醯基)的化學活性表面群集，且可具有特定的三維結構特性，及/或特定電荷特性。一般而言，對特定目標抗原具有特異性的抗體在蛋白及/或巨分子的複合混合物中將優先地辨識目標抗原上的抗原決定基。

【0089】"Fc 受體"或"FcR"描述結合至抗體的 Fc 區域的受體。在一些實施例中，FcR 為自然的人類 FcR。在一些實施例中，FcR 為結合至 IgG 抗體的受體(γ 受體)且包含 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII 亞類的受體，其包含這些受體的等位基因變異體及可變剪接形式(alternatively spliced form)。FcγRII 受體包含 FcγRIIA ("活化的受體")及 FcγRIIB ("抑制的受體")，其具有相似的胺基酸序列，主要在其胞質域中不同。活化的受體 FcγRIIA 包含免疫受體酪胺酸活化基序(ITAM)於它的胞質域中。抑制的

受體 FcγRIIB 包含免疫受體酪胺酸抑制基序(ITIM)於它的胞質域中(請參照，例如，Daëron, *Annu. Rev. Immunol.* 15:203-234 (1997))。FcR 已綜述於，例如 Ravetch 及 Kinet，*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92 (1991)；Capel 等人，*Immunomethods* 4:25-34 (1994)；及 de Haas 等人，*J. Lab. Clin. Med.* 126:330-41 (1995)。其它 FcR，包含那些於未來被辨識的，均涵蓋於本文的術語"FcR"中。

【0090】術語"Fc 受體"或"FcR"也包含新生受體，FcRn，其負責將母親的 IgG 傳送至胎兒(Guyer等人，*J. Immunol.* 117:587 (1976)及 Kim 等人，*J. Immunol.* 24:249 (1994))以及免疫球蛋白的恆定的調控。與 FcRn 結合的測量方法為已知的 (請參照，例如，Ghetie 及 Ward，*Immunol. Today* 18(12):592-598 (1997)；Ghetie 等人，*Nature Biotechnology* 15(7):637-640 (1997)；Hinton 等人，*J. Biol. Chem.* 279(8):6213-6216 (2004)；WO 2004/92219 (Hinton 等人)。體內與人類 FcRn 的結合及人類 FcRn 高親和性結合的多肽的血漿半生期可被分析，例如，在基因轉殖小鼠或轉染(transfect)表達人類 FcRn 的人類細胞系，或在靈長類中施用具有變異 Fc 區域的多肽。WO 2000/42072 (Presta)描述對 FcR 具有改善或減少的結合的抗體變異體。亦參照，例如，Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001)。

【0091】本文的術語"Fc 區域"是用來定義免疫球蛋白重鏈的 C 末端區域，其包含至少一部分的恆定區。此術語包含自然序列 Fc 區域和變異體 Fc 區域。在一實施例中，人類 IgG 重鏈

Fc區域自 Cys226 或自 Pro230 延伸至重鏈的羧基末端。然而，Fc 區域的 C 末端賴胺酸(Lys447)或甘胺酸-賴胺酸(Gly446-Lys447)可存在或不存在。除非本文另有說明，Fc 區域或恆定區中的胺基酸殘基的編號是按照 EU 編號系統，亦稱為 EU 指數，如 Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interes*t 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991 中所述。

【0092】術語“包括 Fc 區域的抗體(Fc region-comprising antibody)”指一抗體，其包括 Fc 區域。Fc 區域的 C 末端賴胺酸(殘基 477，根據 EU 編號系統)或 C 末端甘胺酸-賴胺酸(殘基 446-447)可被移除，例如，在抗體純化或藉由編碼抗體的核酸之重組工程期間。因此，包括本發明之具有 Fc 區域的抗體之組成物，可包括具有 G446-K447 的抗體、具有 G446 且不具有 K447、所有 G446-K447 被移除的抗體、或上述三種抗體的混合物。

【0093】“框架”或“FR”指高變異區(HVR)殘基以外的可變域殘基。可變域的 FR 一般由四個 FR 域所組成：FR1、FR2、FR3 及 FR4。因此，HVR 和 FR 序列一般按以下順序出現在 VH(或 VL)中：FR1-H1(LI)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0094】術語“全長抗體”、“完整抗體”及“全抗體”在本文中可互換使用，指具有實質上(substantially)相似於自然抗體結構的結構或具有包含本文定義之 Fc 區域的重鏈的抗體。

【0095】“功能性 Fc 區域”擁有自然序列 Fc 區域的“效應物功能”。示例性“效應物功能”包含 C1q 結合；CDC；Fc 受體結

合；ADCC；吞噬作用；細胞表面受體(例如 B 細胞受體)的負調控等。這類效應物功能通常需要 Fc 區域以與結合域(例如，抗體可變域)結合，且可利用多種揭示的分析，例如，於本文定義中，進行評估。

【0096】術語“宿主細胞”、“宿主細胞系”和"宿主細胞培養物"可互換使用，指已將外源核酸引入其中的細胞，包含這類細胞的子代。宿主細胞包含“轉化體”及“轉化細胞”，其包含最初轉化的細胞及從其衍生的子代，並不考慮傳代數。子代的核酸含量可以不與親本細胞完全相同，而可包含突變。本文包含具有與在最初轉化的細胞中篩選或選擇之相同功能或生物活性之突變體後代。

【0097】“人類抗體”是具有對應於由人類或人類細胞產生的抗體或衍生自非人類來源的胺基酸序列者，上述非人類來源的胺基酸序列利用人類抗體庫或其它人類抗體編碼序列。人類抗體的此定義具體排除了包括非人類抗原結合殘基的人源化抗體。

【0098】“人類共有框架”是代表人類免疫球蛋白 VL 或 VH 框架序列的選擇中最常出現之胺基酸殘基的框架。一般而言，人類免疫球蛋白 VL 或 VH 序列的選擇來自可變域序列的亞型。通常，序列的亞型是 Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3 中的亞型。在一實施例中，對於 VL，亞型是如 Kabat 等人，*supra* 中的亞型 kappa I。在一實施例中，對於 VH，亞型是如 Kabat 等人，*supra* 中的亞型 III。

【0099】“人源化(humanized)”抗體指包括來自非人類 HVR 的胺基酸殘基以及來自人類 FR 的胺基酸殘基的嵌合抗體。在特定實施例中，人源化抗體將包括實質上全部之至少一個且通常為兩個的可變域，其中全部或實質上全部之 HVR (例如，CDRs)對應於非人類抗體的那些，而全部或實質上全部之 FR 對應於人類抗體的那些。人源化抗體可選擇地包括源自人類抗體的抗體恆定區的至少一部分。抗體(例如非人類抗體)的"人源化形式"指已進行人源化之抗體。

【0100】本文所用的術語“高變異區”或“HVR”指抗體可變域在序列上高變異(“互補決定區”或“CDR”)、及/或形成結構上定義的環(“高變異環”)、及/或包含抗原接觸殘基(“抗原接觸”)的每一區域。一般而言，抗體包括六個 HVR：三個在 VH 中(H1、H2、H3)，三個在 VL 中(L1、L2、L3)。本文中示例性 HVR 包含：(a) 出現於胺基酸殘基 26-32(L1)、50-52(L2)、91-96(L3)、26-32(H1)、53-55(H2)以及 96-101(H3) (Chothia，*J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))的高變異環；(b) 出現於胺基酸殘基 24-34(L1)、50-56(L2)、89-97(L3)、31-35b(H1)、50-65(H2)以及 95-102(H3) (Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, NIH, Bethesda, MD (1991))的 CDR；(c) 出現於胺基酸殘基 27c-36(L1)、46-55(L2)、89-96(L3)、30-35b(H1)、47-58(H2)以及 93-101(H3) (MacCallum 等人，*J. Mol. Biol.* 262:732-745 (1996))的抗原接觸；以及(d) (a)、(b)及/或(c)之組合，包含 HVR 胺基酸殘基 46-56(L2)、47-56(L2)、48-56(L2)、49-56(L2)、

26-35(H1)、26-35b(H1)、49-65(H2)、93-102(H3)以及94-102(H3)。

【0101】除非另有說明，本文中HVR殘基及在可變域中的其它殘基(例如，FR殘基)依照Kabat等人，*supra*編號。

【0102】"免疫偶聯物"是與一或多種異源(heterogeneous)分子(包含但不限於細胞毒劑)偶聯的抗體。

【0103】"個體(individual)"或"對象(subject)"是哺乳動物。哺乳動物包含但不限於飼養的動物(例如牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類(例如人類及非人類靈長類，如猴子)、兔及齧齒類(例如小鼠和大鼠)。在特定實施例中，個體或對象為人類。

【0104】"分離的"抗體是已從其自然環境的成分分離的抗體。在一些實施例中，抗體被純化至大於95%或99%的純度，其藉由例如，電泳(例如SDS-PAGE、等電聚焦(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如離子交換或反相HPLC)方法進行測定。評估抗體純度的方法的綜述可參照，例如，Flatman等人，*J. Chromatogr. B* 848:79-87 (2007)。

【0105】"分離的"核酸指已從其自然環境的成分分離的核酸分子。分離的核酸包括包含在通常含有該核酸分子的細胞中的核酸分子，但該核酸分子存在於染色體外或在不同於其自然染色體位置的染色體位置上。

【0106】"編碼抗肌抑素抗體的分離的核酸"指編碼抗體重鏈及輕鏈(或其片段)的一或多個核酸分子，包含於單一載體或分開的載體中的此種核酸分子，以及存在於宿主細胞中的一或多個位置的此種核酸分子。

【0107】本文所用的術語“單株抗體”指獲得自實質上同源的(homogeneous)抗體族群的抗體，即，包括相同的族群及/或結合至相同抗原決定基的單獨抗體，除了例如：包含自然存在的突變或在產生單株抗體製備期間出現之可能的變異體抗體(這類變異體通常以較小量存在)以外。不同於通常包含針對不同決定位(抗原決定基)的不同抗體之多株抗體的製備，單株抗體製備的每一單株抗體是針對抗原上的單一決定位。因此，修飾詞“單株”指獲取自實質上同源的抗體族群的抗體特徵，而不解釋為需要藉由任何具體方法以生產抗體。例如，將根據本發明被使用的單株抗體可藉由多種技術加以製備，其包含但不限於融合瘤技術、重組 DNA 法、噬菌體展示法以及利用含有全部或部分人類免疫球蛋白基因座(loci)的轉殖基因動物的方法，這類方法及其它用以製造單株抗體的示例性方法將於文中描述。

【0108】“裸抗體”指未與異源部分(例如細胞毒性部分)或放射標記偶聯的抗體。裸抗體可存在於醫藥配方中。

【0109】“自然抗體”指具有不同結構之自然存在的免疫球蛋白分子。例如，自然 IgG 抗體為約 150,000 道爾頓(dalton)的異源四聚體醣蛋白，由雙硫鍵結的兩個相同輕鏈及兩個相同重鏈所組成。從 N 至 C 末端，每一重鏈具有可變區(VH)，也稱為可變重鏈域或重鏈可變域，隨後是三個恆定域(CH1、CH2及 CH3)。相似地，從 N 至 C 末端，每一輕鏈具有可變區(VL)，也稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域，隨後是恆定輕鏈(CL)域。根據其恆定域的胺基酸序列，抗體的輕鏈可歸類於兩種類型之

一，稱為 κ 及 λ。

【0110】“自然序列 Fc 區域”包括與自然中發現的 Fc 區域的胺基酸序列相同之胺基酸序列。自然序列人類 Fc 區域包含自然序列人類 IgG1 Fc 區域(非 A 及 A 異型)；自然序列人類 IgG2 Fc 區域；自然序列人類 IgG3 Fc 區域；及自然序列人類 IgG4 Fc 區域，以及其自然產生的變異體。

【0111】術語“藥品仿單(package insert)”用來指通常包含在治療產品的商業包裝中的說明，其包含關於適應症、用法、劑量、施用、結合療法、禁忌症的資訊及/或有關這類治療產品的使用之警告。

【0112】相對於參考多肽序列的“百分比(%)胺基酸序列相同性”定義為在比對序列及在必要時引入缺口(gap)以達到最大的百分比序列相同性之後，且不將任何保守取代視為序列相同性的部分的情況下，候選序列中與參考多肽序列中的胺基酸殘基相同的胺基酸殘基的百分比。可以以本技術領域之內的各種方式以達到以測定百分比胺基酸序列相同性為目的之比對，例如，使用公開可取得的電腦軟體，如 BLAST、BLAST-2、ALIGN、Megalign(DNASTAR)軟體或 GENETYX(註冊商標)(Genetyx Co., Ltd.)。本領域之技術人員可以決定用於比對序列的適當參數，包含在所比較的序列的全長內達到最大比對所需的任一演算法。ALIGN-2 序列比較電腦程式由 Genentech, Inc.編寫，且原始程式碼已隨用戶文件提交美國版權辦公室，Washington D.C., 20559，它在美國版權辦公室註冊在美國版權註冊號 TXU510087 之下。ALIGN-2 程式可公開取得於

Genentech, Inc., South San Francisco, California，或者可從原始程式碼編譯。ALIGN-2 程式應編譯用在 UNIX 作業系統上，包括數位 UNIX V4.0D。所有序列比較參數由 ALIGN-2 程式設定且不變動。

【0113】在利用 ALIGN-2 以進行胺基酸序列比較的情況下，給定的胺基酸序列 A 比上、以及或相對給定的胺基酸序列 B 的%胺基酸序列相同性(或者其可表達為給定的胺基酸序列 A，其具有或包括特定%胺基酸序列相同性比上、以及或相對給定的胺基酸序列 B)以下列計算：100 乘以分數 X/Y，其中 X 是在該程式的 A 及 B 比對中藉由序列比對程式 ALIGN-2 評分為相同匹配(match)的胺基酸殘基數目，以及其中 Y 是 B 中的胺基酸殘基的總數。應理解的是，在胺基酸序列 A 的長度不等於胺基酸序列 B 的長度時，A 比上 B 的%胺基酸序列相同性將不等於 B 比上 A 的%胺基酸序列相同性。除非明確地另有說明，本文中使用的所有%胺基酸序列相同性值均是如前面段落中所述利用 ALIGN-2 電腦程式所得。

【0114】術語“醫藥配方”指一製備物，其處於允許包含在其中的活性成分的生物活性有效的此種形式，且其不包含對將要施用該配方的對象具有不可接受的毒性之附加成分。

【0115】“醫藥上可接受之載體”指醫藥配方中除了活性成分以外的一成分，其對對象無毒性。醫藥上可接受之載體包含但不限於緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0116】本文所用的術語“肌抑素”可指來自任一脊椎動物源的任一自然肌抑素，包含哺乳動物，例如靈長類(例如，人

類)以及齧齒類(例如，小鼠及大鼠)。除非另有說明，術語"肌抑素"是指具有序列辨識號：1所示之胺基酸序列以及包含序列辨識號：75或78所示之人類肌抑素的末端原胜肽域之人類肌抑素蛋白。此術語涵蓋"全長"、未經處理的肌抑素以及由細胞內加工產生的任一形式之肌抑素。此術語亦涵蓋肌抑素之自然存在的變異體，例如，剪接(splice)變異體或等位基因(allelic)變異體。示例性人類肌抑素的胺基酸序列如序列辨識號：1(原肌抑素(promyostatin))所示。示例性人類肌抑素的C末端成長因子域的胺基酸序列如序列辨識號：2所示。示例性人類肌抑素的N末端原胜肽域的胺基酸序列如序列辨識號：75或78所示。活性成熟的肌抑素是由兩個C末端成長因子域所組成的雙硫鍵結的同型二聚體。不具活性的潛伏性肌抑素是兩個原胜肽及成熟的肌抑素之非共價連接的複合物。如本文中所揭示，本發明的抗體與不具活性的潛伏性肌抑素結合，但不與成熟的活性肌抑素同型二聚體結合。在一些實施例中，本發明的抗體與由肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)的胺基酸21-100所組成的片段內的抗原決定基結合，但不與成熟的活性肌抑素同型二聚體結合。示例性恆河猴及鼠類(murine)肌抑素(原肌抑素)的胺基酸序列分別如序列辨識號：3及5所示。示例性恆河猴及鼠類肌抑素的C末端成長因子域的胺基酸序列分別如序列辨識號：4及6所示。示例性恆河猴及鼠類肌抑素的N末端原胜肽域的胺基酸序列分別如序列辨識號：76或79、及77或80所示。GDF-11(BMP-11)為與肌抑素密切相關的分子，它們均為TGF-β超家族的成員。與肌抑素相似地，GDF11首先被合成為

前驅原胜肽，接著被切割成 N 末端原域(prodomain)及 C 末端成熟的 GDF11。人類 GDF11(前驅物)的胺基酸序列如序列辨識號：81 所示。C 末端成熟的人類 GDF11 的胺基酸序列如序列辨識號：82 所示。人類 GDF11 的 N 末端原域的胺基酸序列如序列辨識號：83 或 84 所示。序列辨識號：1、3、5、78、79、80、81 及 84 的胺基酸序列包含訊息序列，其對應於它們的胺基酸 1-24，且訊息序列在細胞中加工時被移除。

【0117】本文所使用的“治療(treatment)”(及其語法的變形)指試圖改變受治療的個體的自然病程之臨床干預，且可以為了預防而進行或在臨床病理的過程中進行。希望得到的治療作用包含但不限於防止疾病的發生或復發、減輕症狀、減少疾病的任一直接或間接的病理結果、防止轉移、降低疾病進展的速率、改善或緩和疾病狀態以及緩減或改善的預後。在一些實施例中，本發明的抗體用以延遲疾病的發展或減慢疾病的進展。

【0118】術語“可變區”或“可變域”指涉及結合抗體至抗原的抗體重鏈或輕鏈的域。自然抗體的重鏈及輕鏈的可變域(分別為 VH 和 VL)通常具有相似的結構，每一域包括四個保守的框架區(FR)及三個高變異區(HVR)(請參照，例如 Kindt 等人，*Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co.，第 91 頁(2007))。單一 VH 或 VL 域可足以賦予抗原結合的特異性。此外，結合至特定抗原的抗體，可使用來自結合該抗原之抗體的 VH 或 VL 域以分別篩選互補的 VL 或 VH 域資料庫加以分離。請參照，例如 Portolano 等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993)；Clarkson 等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

【0119】由於至少一個的胺基酸修飾(修改)，較佳為一或多個胺酸取代，“變異 Fc 區域”包括與自然序列 Fc 區域不同的胺基酸序列。較佳地，相較於自然序列 Fc 區域或親本多肽的 Fc 區域，變異 Fc 區具有至少一胺基酸取代，例如，約 1 至 10 個胺基酸取代，較佳約 1 至 5 個胺基酸取代於自然序列 Fc 區域或親本多肽的 Fc 區域中。本文的變異 Fc 區域與自然序列 Fc 區域及/或親本多肽的 Fc 區域較佳將具有至少約 80%的同源性，且最佳具有至少約 90%的同源性，更佳具有至少約 95%的同源性。

【0120】本文使用的術語“載體”指一核酸分子，其能夠繁殖與它連接的另一核酸。此術語包含作為自主複製核酸結構的載體，以及併入它已引入的宿主細胞之基因組中的載體。特定載體能夠指示與它們有效連接的核酸之表現。這類載體在本文中稱為“表現載體”。

II. 組成及方法

【0121】在一態樣中，發明是，部分地，以抗肌抑素抗體及其使用為基礎。在特定實施例中，提供結合至肌抑素的抗體。本發明的抗體有益於，例如，肌肉萎縮疾病的診斷及治療。

【0122】在一態樣中，本發明是，部分地，以包括變異 Fc 區域的多肽及其使用為基礎。在一實施例中，提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽。在另一實施例中，提供包括具有增加的 pI 的變異 Fc 區域的多肽。在一些特定的實施例中，本發明的多肽為抗體。本發明包括變異 Fc 區域的多肽有益於，例如，疾病的診斷及治療。

A. 示例性抗肌抑素抗體及包括變異 Fc 區域的多肽

【0123】在一態樣中，本發明提供結合至肌抑素的分離的抗體。在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體結合至潛伏性肌抑素。在又一些實施例中，本發明的抗肌抑素抗體結合至肌抑素原生肽(人類：序列辨識號：75 或 78；恆河猴：序列辨識號：76 或 79；鼠：序列辨識號：77 或 80)。在又一些實施例中，抗體結合至由肌抑素原生肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100 所組成的片段內的抗原決定基。原生肽包含於潛伏性肌抑素中作為成分之一，如前述。在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體抑制肌抑素的活化。在一些特定實施例中，抗肌抑素抗體阻礙成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素釋放。已有報導指出成熟的肌抑素是藉由蛋白質水解及非蛋白質水解步驟自潛伏性肌抑素釋放。本發明的抗肌抑素抗體可阻礙成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素的蛋白質水解及/或非蛋白質水解釋放。在一些特定實施例中，抗肌抑素抗體阻礙潛伏性肌抑素的蛋白質水解切割。在一些特定實施例中，抗肌抑素抗體阻礙蛋白酶接近潛伏性肌抑素(特別是接近潛伏性肌抑素的蛋白質水解的切割位置(Arg98-Asp99))。在又一些實施例中，蛋白酶可為 BMP1/TLD 家族的金屬蛋白酶，像 BMP1、TED、tolloid 樣蛋白質 1(tolloid-like protein-1, TLL-1)或 tolloid 樣蛋白質 2(TLL-2)。在另一實施例中，抗肌抑素抗體阻礙成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素的非蛋白質水解釋放。本文中使用的非蛋白質水解釋放代表成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素的自發性釋放，其未伴隨著潛伏性肌抑素的蛋白質水解切割。非蛋白質水解的釋

放包含，例如，藉由，如在 37℃不存在切割潛伏性肌抑素的蛋白酶的條件下，培養潛伏性肌抑素而釋放成熟的肌抑素。在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體未結合至成熟的肌抑素。在一些實施例中，抗肌抑素抗體與表 2a 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在一些實施例中，抗肌抑素抗體與表 2a 所述之抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些額外的實施例中，抗肌抑素抗體與包括表 2a 所述之 VH 及 VL 對的抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，抗肌抑素抗體與表 2a 所述之抗體競爭結合由肌抑素原生肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100 所組成的片段。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體與表 11a 或 13 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在一些實施例中，抗肌抑素抗體與表 11a 或 13 所述之抗體競爭結合潛伏性肌抑素。在一些實施例中，抗肌抑素抗體與表 11a 或 13 所述之抗體競爭結合由肌抑素原生肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100 所組成的片段。

在一些實施例中，本發明的抗肌抑素抗體結合至潛伏性肌抑素且抑制肌抑素的活化。在又一些實施例中，抗體：(a) 阻礙成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素的釋放；(b) 阻礙成熟的肌抑素的蛋白質水解釋放；(c) 阻礙成熟的肌抑素的自發性釋放；或(d) 未結合至成熟的肌抑素；或結合至由肌抑素原生肽(序列辨識號：78)的胺基酸 21-100 所組成的片段內的抗原決定基。在又一些實施例中，抗體與包括表 2a、11a 或 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體競爭結合潛伏性肌抑素、或與包括表 2a、11a 或 13 所述之 VH 及 VL 對的抗體結合至相同的抗原決定基。在

又一些實施例中，抗體在中性 pH(例如，pH7.4)比在酸性 pH(例如，pH5.8)下，以較高的親和性結合至潛伏性肌抑素。在又一些實施例中，抗體為(a) 單株抗體；(b) 人類、人源化或嵌合抗體；(c) 全長 IgG 抗體；或(d) 結合潛伏性肌抑素或肌抑素原生肽的抗體片段。

【0124】在另一實施例中，本發明的抗肌抑素抗體未結合至 GDF11。在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體未抑制 GDF11 的活化。在一些特定實施例中，抗肌抑素抗體未阻礙成熟的 GDF11 自潛伏性 GDF11 的釋放。本發明的抗肌抑素抗體未阻礙成熟的 GDF11 自潛伏性 GDF11 的蛋白質水解及非蛋白水解釋放。在一些特定實施例中，抗肌抑素抗體未阻礙潛伏性 GDF11 的蛋白質水解切割。在一些特定實施例中，抗肌抑素抗體未阻礙蛋白酶接近潛伏性 GDF11(特別是接近潛伏性 GDF11 的蛋白質水解的切割位置)。在又一些實施例中，蛋白酶可為 BMP1/TLD 家族的金屬蛋白酶，像 BMP1、TED、tolloid 樣蛋白質 1(TLL-1)或 tolloid 樣蛋白質 2(TLL-2)。本文中使用的非蛋白質水解釋放代表成熟的 GDF11 自潛伏性 GDF11 的自發性釋放，其未伴隨著潛伏性 GDF11 的蛋白質水解切割。非蛋白質水解的釋放包含，例如，藉由，如在 37℃不存在切割潛伏性 GDF11 的蛋白酶的條件下，培養潛伏性 GDF11 而釋放成熟的 GDF11。目前已知的多數抗肌抑素抗體對於肌抑素不具專一性。這些抗體對 TGF-β 超家族的其它成員(像是 GDF11)具有高親和性且中和它們的生物活性。GDF11 在胚胎形成的期間扮演重要角色，並負責中軸骨骼的同源轉化。同型合子的

(homozygous)GDF11 敲除小鼠為周產期致死(perinatal lethal)，具有一野生型 GDF11 基因的複製的小鼠可存活，但具有骨骼缺陷。由於 GDF11 在胚胎形成的期間扮演重要角色，抑制 GDF11 的拮抗劑造成理論上的安全風險，其可能在治療的病患中引起毒性或在，例如育齡婦女，中引起生殖毒性。因此，專一性抑制肌抑素活性在與肌抑素相關病症的治療上是被需要的，其中所述治療是希望能夠增加肌肉質量、大小、力量等，且在育齡婦女中特別地被需要。

【0125】在另一態樣中，發明提供顯示 pH 依賴性結合特性之抗肌抑素抗體。如本文所使用，措詞“pH 依賴性”是指抗體顯示“相較於在中性 pH，在酸性 pH 與肌抑素之結合降低”(就本揭露之目的，兩種用辭均可互換使用)。例如，“具有 pH 依賴性結合特性”的抗體包含相較於在酸性 pH，在中性 pH 以較高親和性結合至肌抑素的抗體。在特定實施例中，相較於在酸性 pH，本發明的抗體在中性 pH 以至少 2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更多倍之親和性結合至肌抑素。在一些實施例中，抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以較高親和性結合至肌抑素(例如，潛伏性肌抑素或原胜肽肌抑素)。在又一些實施例中，本發明之抗體在 pH7.4 比在 pH5.8 下，以至少 2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更多倍之親和性結合至肌抑素。

【0126】當抗原為可溶蛋白質時，抗體對抗原的結合可導

致抗原在血漿中半生期的延長(即，減少抗原從血漿的清除)，因為抗體比抗原本身在血漿中可具有較長的半生期，且可作為抗原的載具。這起因於抗原-抗體複合物藉由 FcRn 透過細胞中胞內體路徑的回收利用(Roopenian，*Nat. Rev. Immunol.* 7(9): 715-725 (2007))。然而，具有 pH 依賴性結合特性的抗體，其在中性的細胞外環境中結合至它的抗原，而隨著其進入細胞中，釋放抗原至酸性的胞內體腔室中，上述具有 pH 依賴性結合特性的抗體被預期在抗原中和及清除的項目具有較優越的性能，其關係到它對應之以 pH 依賴性方式的結合(Igawa 等人，*Nature Biotechnol.* 28(11):1203-1207 (2010)；Devanaboyina 等人，*mAbs* 5(6):851-859 (2013)；WO 2009/125825)。

【0127】抗體對肌抑素的“親和性”，就本揭露之目的，是以抗體的 KD 之術語表示。抗體的 KD 是指抗體-抗原相互作用的平衡解離常數。一抗原結合至其抗原的 KD 值越大，其對那特定抗原的結合親和性越弱。因此，如文中所用，“相較於酸性 pH，在中性 pH 具較高親和性”(或等同表述“pH 依賴性結合”)是指抗體在酸性 pH 下結合至肌抑素的 KD 大於抗體在中性 pH 下結合至肌抑素的 KD。例如，在本發明的內容中，若抗體在酸性 pH 下結合至肌抑素的 KD 至少大於抗體在中性 pH 下結合至肌抑素的 KD 之兩倍，抗體被視為在中性 pH 比在酸性 pH 下，以較高親和性結合至肌抑素。因此，本發明包含在酸性 pH 結合至肌抑素的 KD 至少大於抗體在中性 pH 結合至肌抑素的 KD 之 2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、

10000 或更多倍之抗體。在另一實施例中，抗體在中性 pH 的 KD 值可為 10^{-7}M、10^{-8}M、10^{-9} M、10^{-10}M、10^{-11}M、10^{-12}M 或更小。在另一實施例中，抗體在酸性 pH 的 KD 值可為 10^{-9}M、10^{-8}M、10^{-7}M、10^{-6} M 或更大。

【0128】在又一些實施例中，若抗體在 pH5.8 下結合至肌抑素(例如，潛伏性肌抑素或原胜肽肌抑素)的 KD 至少大於抗體在 pH7.4 下結合至肌抑素的 KD 之兩倍，抗體被視為相較於酸性 pH，在中性 pH 以較高親和性結合至肌抑素。在一些實施例中，提供之抗體在 pH5.8 結合至肌抑素的 KD 至少大於抗體在 pH7.4 結合至肌抑素的 KD 之 3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更多倍。在另一實施例中，抗體在 pH7.4 的 KD 值可為 10^{-7}M、10^{-8}M、10^{-9} M、10^{-10}M、10^{-11}M、10^{-12}M 或更小。在另一實施例中，抗體在 pH5.8 的 KD 值可為 10^{-9}M、10^{-8}M、10^{-7}M、10^{-6} M 或更大。

【0129】抗體對於特定抗原之結合特性亦可藉由抗體的 kd 來表示。抗體的 kd 指抗體對於特定抗原之解離速率常數，以秒的倒數表示(即 sec^{-1})。kd 值增加表示抗體對其抗原之結合較弱。本發明因此包含，相較於中性 pH，在酸性 pH 以較高 kd 值與肌抑素結合的抗體。本發明包含在酸性 pH 結合至肌抑素的 kd 至少大於在中性 pH 結合至肌抑素的 kd 之 2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更多倍之抗體。在另一實施例中，抗體的 kd 值在中性 pH 可為 10^{-2} 1/s、10^{-3}

1/s、10^{-4} 1/s、10^{-5} 1/s、10^{-6} 1/s 或更小。在另一實施例中，抗體的 kd 值在酸性 pH 可為 10^{-3} 1/s、10^{-2} 1/s、10^{-1} 1/s 或更大。本發明亦包含相較於在 pH7.4，在 pH5.8 以較大 kd 值結合至肌抑素(例如，潛伏性肌抑素或原胜肽肌抑素)的抗體。本發明包含在 pH5.8 結合至肌抑素的 kd 至少大於在 pH7.4 結合至肌抑素的 kd 之 3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更多倍之抗體。在另一實施例中，抗體在 pH7.4 的 kd 值可為 10^{-2} 1/s、10^{-3} 1/s、10^{-4} 1/s、10^{-5} 1/s、10^{-6} 1/s 或更小。在另一實施例中，抗體在 pH5.8 的 kd 值可為 10^{-3} 1/s、10^{-2} 1/s、10^{-1} 1/s 或更大。

【0130】在特定的例子中，“相較於在中性 pH，在酸性 pH 與肌抑素之結合降低”以在酸性 pH 抗體結合至肌抑素之 KD 值比上在中性 pH 抗體結合至肌抑素之 KD 值的比值來表示(或反之亦然)。例如，就本發明之目的，若抗體具有 2 或更大的酸性/中性 KD 比值，則該抗體可被視為“相較於在中性 pH，在酸性 pH 與肌抑素之結合降低”。在一些特定實施例中，本發明之抗肌抑素抗體的 pH5.8/pH7.4 KD 比值可為 2 或更大。在一些特定示例性實施例中，本發明之抗體的酸性/中性 KD 比值可為 2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更大。在另一實施例中，抗體在中性 pH 的 KD 值可為 10^{-7}M、10^{-8}M、10^{-9} M、10^{-10}M、10^{-11}M、10^{-12}M 或更小。在另一實施例中，抗體在酸性 pH 的 KD 值可為 10^{-9}M、10^{-8}M、10^{-7}M、10^{-6}

M 或更大。在進一步的例子中，若抗體的 pH5.8/pH7.4 KD 比值為 2 或更大，則抗體可被視為“相較於在中性 pH，在酸性 pH 與肌抑素(例如，潛伏性肌抑素)之結合降低”。在一些特定示例性實施例中，抗體的 pH5.8/pH7.4 KD 比值可為 3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更大。在另一實施例中，抗體在 pH7.4 的 KD 值可為 10^{-7}M、10^{-8}M、10^{-9} M、10^{-10}M、10^{-11}M、10^{-12}M 或更小。在另一實施例中，抗體在 pH5.8 的 KD 值可為 10^{-9}M、10^{-8}M、10^{-7}M、10^{-6} M 或更大。

【0131】在特定例子中，“相較於在中性 pH，在酸性 pH 與肌抑素之結合降低”以在酸性 pH 抗體結合至肌抑素之 kd 值比上在中性 pH 抗體結合至肌抑素之 kd 值的比值來表示(或反之亦然)。例如，就本發明之目的，若抗體具有 2 或更大的酸性/中性 kd 比值，則該抗體可被視為“相較於在中性 pH，在酸性 pH 與肌抑素之結合降低”。在一些特定示例性實施例中，本發明之抗體的 pH5.8/pH7.4 kd 比值可為 2 或更大。在一些特定示例性實施例中，本發明之抗體的酸性/中性 kd 比值可為 2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000 或更大。在另一實施例中，抗體在中性 pH 的 kd 值可為 10^{-2} 1/s、10^{-3} 1/s、10^{-4} 1/s、10^{-5} 1/s、10^{-6} 1/s 或更小。在另一實施例中，抗體在酸性 pH 的 kd 值可為 10^{-3} 1/s、10^{-2} 1/s、10^{-1} 1/s 或更大。在一些特定示例性實施例中，抗體的 pH5.8/pH7.4 kd 比值可為 2、3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、

65、70、75、80、85、90、95、100、200、400、1000、10000或更大。在另一實施例中，抗體在pH7.4的kd值可為10^{-2} 1/s、10^{-3} 1/s、10^{-4} 1/s、10^{-5} 1/s、10^{-6} 1/s或更小。在另一實施例中，抗體在pH5.8的kd值可為10^{-3} 1/s、10^{-2} 1/s、10^{-1} 1/s或更大。

【0132】如本文中使用，術語“酸性pH”是指4.0至6.5的pH。術語“酸性pH”包含4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4以及6.5中任一之pH值。在特定態樣中，“酸性pH”為5.8。

【0133】如本文中使用，術語“中性pH”是指6.7至約10.0的pH。術語“中性pH”包含6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9以及10.0中任一之pH值。在特定態樣中，“中性pH”為7.4。

【0134】KD值及kd值，如本文中表示，可利用表面電漿共振基礎之生物感知器加以測定，以表徵抗體-抗原的相互作用(請參照，例如，文中的實施例7)。KD值及kd值可於25℃或37℃測定。

【0135】在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體與來自多於一物種的肌抑素結合。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體與來自人類及非人類的肌抑素結合。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體與來自人類、鼠及猴(恆河猴、恆河獼猴、獼猿、黑猩猩或狒狒)的肌抑素結合。

【0136】在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體與來自多於一物種的潛伏性肌抑素結合。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體與來自人類及非人類的潛伏性肌抑素結合。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體與來自人類、鼠及猴的潛伏性肌抑素結合。

【0137】在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體與來自多於一物種的原胜肽肌抑素結合。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體與來自人類及非人類的原胜肽肌抑素結合。在又一些實施例中，抗肌抑素抗體與來自人類、鼠及猴的原胜肽肌抑素結合。

【0138】在又一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其與肌抑素形成免疫複合物(即，抗原-抗體複合物。在一些特定實施例中，兩個或多個抗肌抑素抗體結合至兩個或多個肌抑素分子以形成免疫複合物。這是有可能的因為肌抑素以包含兩個肌抑素分子的同型二聚體存在，而一抗體具有兩個抗原結合位。抗肌抑素抗體可結合至肌抑素分子上相同的抗原決定基，或可結合至肌抑素分子上不同的抗原決定基，很類似雙特異性抗體。一般而言，當兩個或多個抗體與兩個或多個抗原形成免疫複合物時，產生的免疫複合物可強烈地結合至存在於細胞表面上的 Fc 受體，因為透過複合物中抗體的 Fc 區域的親和力(avidity)效應並可接著以高效率被攝入於細胞中。因此，上述能夠形成包含兩個或多個抗肌抑素抗體及兩個或多個肌抑素分子的免疫複合物之抗肌抑素抗體，可導致肌抑素在活體中自血漿快速的清除，其透過歸因於親和力效應之與 Fc 受體的強烈結合。

【0139】此外，具有 pH 依賴性結合特性的抗體被認為在抗原中和及清除的項目具有較優越的性能，其關係到它對應之以 pH 依賴性方式的結合(Igawa 等人，*Nature Biotech.* 28(11):1203-1207 (2010)；Devanaboyina 等人，*mAbs* 5(6):851-859 (2013)；WO 2009/125825)。因此，具有上述兩種性能的抗體，即，具有 pH 依賴性結合特性以及形成包含兩個或多個抗體及兩個或多個抗原的免疫複合物之抗體，被預期甚至具有更優越的性能以高度加速抗原自血漿的消除(WO 2013/081143)。

【0140】在另一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變異區(HVR)，擇自於(a) 包括序列辨識號:55-57、114-115、126 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60、116-120、127 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:65-69、122-124、129 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:70-72、125、130 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:73-74、131 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0141】在另一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，擇自於(a) 包括序列辨識號:55-57 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包

括序列辨識號:65-69 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:70-72 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0142】在另一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高變異區(HVR)，擇自於(a) 包括序列辨識號:114-115 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:116-120 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:121 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:122-124 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:125 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0143】在另一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，擇自於(a) 包括序列辨識號: 114 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:122 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3。在另一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，擇自於(a) 包括序列辨識號: 114 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:123 之胺基酸序列的

HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0144】在一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，擇自於(a) 包括序列辨識號:126 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:127 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:128 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:129 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:130 之胺基酸序列的 HVR-L2;及(f) 包括序列辨識號:131 之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0145】在一態樣中，發明提供抗體，包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:55-57、114-115、126 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60、116-120、127 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列。在一實施例中，抗體包括 HVR-H3，其包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列，以及 HVR-L3，其包括序列辨識號:73-74、131 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列、HVR-L3，其包括序列辨識號:73-74、131 中任一之胺基酸序列、以及 HVR-H2，其包括序列辨識號:58-60、116-120、127 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:55-57、114-115、126 中任

一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60、116-120、127 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號: 61-64、121、128 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3。

【0146】在一態樣中，發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:55-57 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列。在一實施例中，抗體包括 HVR-H3，其包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列，以及 HVR-L3，其包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列、HVR-L3，其包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列、以及 HVR-H2，其包括序列辨識號:58-60 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:55-57 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3。

【0147】在一態樣中，發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:114-115 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:116-120 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:121 之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列。在一實施例中，抗體

包括 HVR-H3，其包括序列辨識號:121 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:121 之胺基酸序列，以及 HVR-L3，其包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:121 之胺基酸序列、HVR-L3，其包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列、以及 HVR-H2，其包括序列辨識號:116-120 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:114-115 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:116-120 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:121 之胺基酸序列的 HVR-H3。

在另一態樣中，發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:114之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:63之胺基酸序列的 HVR-H3之 VH HVR 序列。在一實施例中，抗體包括 HVR-H3，其包括序列辨識號:63 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:63 之胺基酸序列，以及 HVR-L3，其包括序列辨識號:74 之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:63 之胺基酸序列、HVR-L3，其包括序列辨識號:74 之胺基酸序列、以及 HVR-H2，其包括序列辨識號:58 之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:114 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序

列的 HVR-H3。

【0148】在另一態樣中，發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:126之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:127 之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:128 之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列。在一實施例中，抗體包括 HVR-H3，其包括序列辨識號:128 之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:128 之胺基酸序列，以及 HVR-L3，其包括序列辨識號:131 之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:128 之胺基酸序列、HVR-L3，其包括序列辨識號:131 之胺基酸序列、以及 HVR-H2，其包括序列辨識號:127 之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:126 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:127 之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:128 之胺基酸序列的 HVR-H3。

【0149】在另一態樣中，本發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:65-69、122-124、129 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:70-72、125、130 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2：及(c) 包括序列辨識號:73-74、131 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:65-69、122-124、129 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:70-72、125、130 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:73-74、131 中任一

之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0150】在另一態樣中，本發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:65-69 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:70-72 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:65-69 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:70-72 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0151】在另一態樣中，本發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:122-124 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:125 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:122-124 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:125 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

在另一態樣中，本發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:122 之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:122 之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:71 之胺

基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號: 74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。在另一態樣中，本發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:123 之胺基酸序列的 HVR-L1;(b) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2：及(c) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:123 之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號: 74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0152】在另一態樣中，本發明提供抗體，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:129 之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:130 之胺基酸序列的 HVR-L2：及(c) 包括序列辨識號:131 之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:129 之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:130 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:131 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0153】在另一態樣中，發明之抗體包括(a) VH 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:55-57、114、115、126 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1、(ii) 包括序列辨識號:58-60、116-120、127 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2、及(iii) 包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列；以及(b) VL 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識

號:65-69、122-124、129 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(ii) 包括序列辨識號:70-72、125、130 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2、及(iii) 包括序列辨識號:73-74、131 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。

【0154】在另一態樣中，發明之抗體包括(a) VH 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:55-57 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1、(ii) 包括序列辨識號:58-60 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2、及(iii) 包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列；以及(b) VL 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:65-69 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(ii) 包括序列辨識號:70-72 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2、及(iii) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。

【0155】在另一態樣中，發明之抗體包括(a) VH 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:114-115 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1、(ii) 包括序列辨識號:116-120 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2、及(iii) 包括序列辨識號:121 之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列；以及(b) VL 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:122-124 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(ii) 包括序列辨識號:125 之胺基酸序列的 HVR-L2、及(iii) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。

在另一態樣中，發明之抗體包括(a) VH 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:114 之胺基酸序列的 HVR-H1、(ii) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2、及(iii) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列；以及(b) VL 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:122 之胺基酸序列的 HVR-L1、(ii) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2、及(iii) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在另一態樣中，發明之抗體包括(a) VH 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:114 之胺基酸序列的 HVR-H1、(ii) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2、及(iii) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列；以及(b) VL 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:123 之胺基酸序列的 HVR-L1、(ii) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2、及(iii) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。

【0156】在另一態樣中，發明之抗體包括(a) VH 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:126 之胺基酸序列的 HVR-H1、(ii) 包括序列辨識號:127 之胺基酸序列的 HVR-H2、及(iii) 包括序列辨識號:128 之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列；以及(b) VL 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:129 之胺基酸序列的 HVR-L1、(ii) 包括序列辨識號:130 之胺基酸

序列的 HVR-L2、及(iii) 包括序列辨識號:131 之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。

【0157】在另一態樣中，發明提供抗體，其包括：(a)包括序列辨識號:55-57、114-115、126 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60、116-120、127 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:65-69、122-124、129 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:70-72、125、130 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:73-74、131 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0158】在另一態樣中，發明提供抗體，其包括：(a)包括序列辨識號:55-57、114-115 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58-60、116-120 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:61-64、121 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:65-69、122-124 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:70-72、125 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0159】在另一態樣中，發明提供抗體，其包括：(a)包括序列辨識號:114-115 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:116-120 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:121 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:122-124 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序

列辨識號:125 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

在另一態樣中，發明提供抗體，其包括：(a)包括序列辨識號:114 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:122 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3。在另一態樣中，發明提供抗體，其包括：(a)包括序列辨識號:114 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:123 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:71 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:74 之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0160】在另一態樣中，發明提供抗體，其包括：(a)包括序列辨識號:126 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:127 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:128 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:129 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:130 之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:131 之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0161】在一些特定實施例中，如以上提供之抗肌抑素抗體的任一或多個胺基酸在下列 HVR 位置被取代：(a) 於 HVR-H1(序列辨識號:55)，在位置 1 及 2；(b) 於 HVR-H2(序列辨識號:58)，在位置 4、7、8、10、11、12 及 16；(c) 於

HVR-H3(序列辨識號:61)，在位置 5、7 及 11；(d) 於 HVR-L1(序列辨識號:65)，在位置 1、2、5、7、8 及 9；(e) 於 HVR-L2(序列辨識號:70)，在位置 3 及 7；以及(f) 於 HVR-L3(序列辨識號:73)，在位置 8。

【0162】在一些特定實施例中，抗肌抑素抗體的一或多個胺基酸取代為保守取代，如本文中所提供。在一些特定實施例中，下列取代的任一或多個可以任何組合進行：(a)於 HVR-H1(序列辨識號:55)，S1H；Y2T、D 或 E；(b) 於 HVR-H2(序列辨識號:58)，Y4H；S7K；T8M 或 K；Y10K；A11M 或 E；S12E；G16K；(c) 於 HVR-H3(序列辨識號:61)，Y5H；T7H；L11K；(d) 於 HVR-L1(序列辨識號:65)，Q1T、S2T；S5E；Y7F；D8H；N9D 或 A 或 E；(e) 於 HVR-L2(序列辨識號:70)，S3E；S7Y 或 F 或 W；及(f) 於 HVR-L3(序列辨識號:73)，L8R。

【0163】以上取代之所有可能的組合被分別為 HVR-H1、HVR-H2、HVR-H3、HVR-L1、HVR-L2 及 HVR-L3 的共有序列之序列辨識號:126、127、128、129、130 及 131 所涵蓋。

【0164】在上述之任一實施例中，抗肌抑素抗體可為人源化(humanized)。在一實施例中，抗肌抑素抗體包括如上述之任一實施例中的 HVR，且更包括受體人類框架，例如，人類免疫球蛋白框架或人類共有框架。在另一實施例中，抗肌抑素抗體包括如上述之任一實施例中的 HVR，且更包括 VH 或 VL，其包括 FR 序列。在又一實施例中，抗肌抑素抗體包括下列重鏈及/或輕鏈變異域 FR 序列。對於重鏈可變域，FR1 包括序列辨識號:132-134 中任一之胺基酸序列，FR2 包括序列辨識

號:135-136 中任一之胺基酸序列，FR3 包括序列辨識號:137 之胺基酸序列，FR4 包括序列辨識號:138 之胺基酸序列。對於輕鏈可變域，FR1 包括序列辨識號:139 之胺基酸序列，FR2 包括序列辨識號:140-141 中任一之胺基酸序列，FR3 包括序列辨識號:142-143 中任一之胺基酸序列，FR4 包括序列辨識號:144 之胺基酸序列。

【0165】在一態樣中，發明提供抗肌抑素抗體，其包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 HVR，擇自於：(a) 包括序列辨識號:157-162 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:163-168 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:169-174 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:175-180 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:181-186 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包括序列辨識號:187-192 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0166】在一態樣中，發明提供抗體，包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:157-162 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:163-168 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號:169-174 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列。在一實施例中，抗體包括 HVR-H3，其包括序列辨識號:169-174 中任一之胺基酸序列。在另一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:169-174 中任一之胺基酸序列，以及 HVR-L3，其包括序列辨識號:187-192 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括：HVR-H3，其包括序列辨識號:169-174 中任一

之胺基酸序列、HVR-L3，其包括序列辨識號:187-192 中任一之胺基酸序列、以及 HVR-H2，其包括序列辨識號:163-168 中任一之胺基酸序列。在又一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:157-162 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:163-168 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；及(c) 包括序列辨識號：169-174 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3。

【0167】在另一態樣中，發明之抗體包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(a) 包括序列辨識號:175-180 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:181-186 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:187-192 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。在一實施例中，抗體包括(a) 包括序列辨識號:175-180 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(b) 包括序列辨識號:181-186 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(c) 包括序列辨識號:187-192 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。

【0168】在另一態樣中，發明之抗體包括(a) VH 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:157-162 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1、(ii) 包括序列辨識號:163-168 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2、及(iii) 包括序列辨識號:169-174 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3 之 VH HVR 序列；以及(b) VL 域，其包括至少一個、至少兩個或全部三個擇自於(i) 包括序列辨識號:175-180 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(ii) 包括序列辨識號:181-186 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2、及(iii) 包括序列辨識號:187-192 中任一之胺基酸

序列的 HVR-L3 之 VL HVR 序列。

【0169】在另一態樣中，發明提供抗體，其包括(a) 包括序列辨識號:157-162 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包括序列辨識號:163-168 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包括序列辨識號:169-174 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包括序列辨識號:175-180 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包括序列辨識號:181-186 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2；及(f) 包括序列辨識號:187-192 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0170】在另一態樣中，抗肌抑素抗體包括重鏈可變域(VH)序列，其對於序列辨識號:13、16-30、32-34 及 86-95 中任一之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VH 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:13、16-30、32-34 及 86-95 任一者中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:13、16-30、32-34 及 86-95 中任一的 VH 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:55-57、114-115、126 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1、(b) 包括序列辨識號:58-60、116-120、127 中任一之

胺基酸序列的 HVR-H2、及(c) 包括序列辨識號:61-64、121、128 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3。轉譯後修飾(post-translational modification)包含但不限於藉由焦谷化(pyroglutamylation)修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸(pyroglutamic acid)。

【0171】在另一態樣中，抗肌抑素抗體包括重鏈可變域(VH)序列，其對於序列辨識號:13、16-30、32、33 及 34 中任一之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VH 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:13、16-30、32、33 及 34 任一者中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:13、16-30、32、33 及 34 中任一的 VH 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:55-57 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1、(b) 包括序列辨識號:58-60 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2、及(c) 包括序列辨識號:61-64 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0172】在另一態樣中，抗肌抑素抗體包括重鏈可變域(VH)序列，其對於序列辨識號:86-95中任一之胺基酸序列，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之相同性的VH序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:86-95任一者中，總計1至10個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於HVR外的區域中(即，在FR中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:86-95中任一的VH序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH包括一個、兩個或三個HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:57、114-115、126中任一之胺基酸序列的HVR-H1、(b) 包括序列辨識號:58、116-120、127中任一之胺基酸序列的HVR-H2、及(c) 包括序列辨識號:63、121、128中任一之胺基酸序列的HVR-H3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的N末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

在另一態樣中，抗肌抑素抗體包括重鏈可變域(VH)序列，其對於序列辨識號:86之胺基酸序列，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之相同性的VH序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪

除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:86 中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:86 的 VH 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:114 之胺基酸序列的 HVR-H1、(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序列的 HVR-H2、及(c) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。在另一態樣中，抗肌抑素抗體包括重鏈可變域(VH)序列，其對於序列辨識號:92 之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VH 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:92 中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:92 的 VH 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:114 之胺基酸序列的 HVR-H1、(b) 包括序列辨識號:58 之胺基酸序

列的 HVR-H2、及(c) 包括序列辨識號:63 之胺基酸序列的 HVR-H3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0173】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括 VL，其對於序列辨識號:15、31、35-38 及 96-99 中任一之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VL 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:15、31、35-38 及 96-99 任一者中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:15、31、35-38 及 96-99 中任一的 VL 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:65-69、122-124、129 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(b) 包括序列辨識號:70-72、125、130 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2、及(c) 包括序列辨識號:73-74、131 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0174】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括 VL，其對於序列辨識號:15、31、35、36、37 及 38 中任一

之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VL 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:15、31、35、36、37 及 38 任一者中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:15、31、35、36、37 及 38 中任一的 VL 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:65-69 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(b) 包括序列辨識號:70-72 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2、及(c) 包括序列辨識號:73-74 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0175】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括 VL，其對於序列辨識號:96-99 中任一之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VL 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合

至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:96-99任一者中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:96-99 中任一的 VL 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:122-124、129 中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(b) 包括序列辨識號:71、125、130 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2、及(c)包括序列辨識號:74、131 之胺基酸序列的 HVR-L3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括 VL，其對於序列辨識號:96 之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VL 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:96 中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:96 的 VL 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a)包括序列辨識號:122 之胺基酸序列的 HVR-L1、(b) 包括序列

辨識號:71之胺基酸序列的HVR-L2、及(c) 包括序列辨識號:74之胺基酸序列的HVR-L3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的N末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括VL，其對於序列辨識號:97之胺基酸序列，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之相同性的VL序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:97中，總計1至10個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於HVR外的區域中。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:97的VL序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL包括一個、兩個或三個HVR，擇自於:(a)包括序列辨識號:123之胺基酸序列的HVR-L1、(b) 包括序列辨識號:71之胺基酸序列的HVR-L2、及(c) 包括序列辨識號:74之胺基酸序列的HVR-L3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的N末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0176】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括如以上提供之任一實施例中的VH，以及如以上提供之任一實施例中的VL。在一實施例中，抗體分別包括序列辨識號:13、16-30、32-34及86-95中任一的VH序列以及序列辨識號:15、31、35-38及96-99中任一的VL序列，其包含那些序列的轉譯

後修飾。在一實施例中，抗體分別包括序列辨識號:13、16-30及32-34中任一的VH序列以及序列辨識號:15、31及35-38中任一的VL序列，其包含那些序列的轉譯後修飾。在一實施例中，抗體分別包括序列辨識號:86-95的VH序列，以及序列辨識號:96-99的VL序列，其包含那些序列的轉譯後修飾。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的N末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0177】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括如以上提供之任一實施例中的VH，以及如以上提供之任一實施例中的VL。在一實施例中，抗體分別包括序列辨識號:86的VH序列以及序列辨識號:96的VL序列，其包含那些序列的轉譯後修飾。在一實施例中，抗體分別包括序列辨識號:92的VH序列以及序列辨識號:97的VL序列，其包含那些序列的轉譯後修飾。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的N末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0178】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括VH序列，其對於序列辨識號:12、145-150中任一之胺基酸序列，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%之相同性的VH序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:12、145-150任一者中，總計1至10個胺基酸是經取代、

插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:12、145-150 中任一的 VH 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VH 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:55、157-162 中任一之胺基酸序列的 HVR-H1、(b) 包括序列辨識號:58、163-168 中任一之胺基酸序列的 HVR-H2、及(c) 包括序列辨識號:61、169-174 中任一之胺基酸序列的 HVR-H3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0179】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括輕鏈可變域(VL)，其對於序列辨識號:14、151-156 中任一之胺基酸序列，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%之序列相同性。在一些特定實施例中，具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%之相同性的 VL 序列，相對於參考序列，包含取代(例如，保守取代)、插入或刪除，但包括那序列的抗肌抑素抗體保有結合至肌抑素的能力。在一些特定實施例中，在序列辨識號:14、151-156 任一者中，總計 1 至 10 個胺基酸是經取代、插入及/或刪除。在一些特定實施例中，取代、插入或刪除發生於 HVR 外的區域中(即，在 FR 中)。可選地，抗肌抑素抗體包括序列辨識號:14、151-156 中任一的 VL 序列，其包含那序列的轉譯後修飾。在一特定實施例中，VL 包括一個、兩個或三個 HVR，擇自於:(a) 包括序列辨識號:65、175-180

中任一之胺基酸序列的 HVR-L1、(b) 包括序列辨識號:70、181-186 中任一之胺基酸序列的 HVR-L2、及(c) 包括序列辨識號:73、187-192 中任一之胺基酸序列的 HVR-L3。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0180】在另一態樣中，提供抗肌抑素抗體，其中抗體包括如以上提供之任一實施例中的 VH，以及如以上提供之任一實施例中的 VL。在一實施例中，抗體分別包括序列辨識號:12、145-150 中任一的 VH 序列以及序列辨識號:14、151-156 中任一的 VL 序列，其包含那些序列的轉譯後修飾。轉譯後修飾包含但不限於藉由焦谷化修飾在重鏈或輕鏈的 N 末端麩醯胺酸或谷胺酸為焦谷胺酸。

【0181】在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體包括如以上提供之任一實施例中的 VH，以及包括序列辨識號:7、9、11、193、195-198、227、228、229-381 中任一之胺基酸序列的重鏈恆定區。在一些特定實施例中，本發明的抗肌抑素抗體包括如以上提供之任一實施例中的 VL，以及包括序列辨識號:8 及 10 中任一之胺基酸序列的輕鏈恆定區。

【0182】在又一態樣中，發明提供抗體，其與本文提供之抗肌抑素抗體結合至相同的抗原決定基。在又一態樣中，發明提供抗體，其與表 2a 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在又一態樣中，發明提供抗體，其與表 11a 或 13 所述之抗體結合至相同的抗原決定基。在一些特定實施例中，提供之抗體結合至由序列辨識號：78 的胺基酸 21-100 所組成的肌抑素原

胜肽的片段的抗原決定基。替代地，抗體結合至由序列辨識號：78的胺基酸21-80、41-100、21-60、41-80、61-100、21-40、41-60、61-80或81-100所組成的肌抑素原胜肽片段。

【0183】在又一態樣中，根據以上任一之實施例的抗肌抑素抗體為單株抗體，包含嵌合、人源化或人類抗體。在一實施例中，抗肌抑素抗體為抗體片段，例如，Fv、Fab、Fab'、scFv、雙抗體(diabody)、或 $F(ab')_2$ 片段。在另一實施例中，抗體為全長IgG抗體，例如，完整的IgG1或IgG4抗體或如本文所定義之其它抗體種類或同型(isotype)。

【0184】在又一態樣中，根據以上任一實施例的抗肌抑素抗體可單一地或組合地合併任一特徵，如以下章節1-7所述。

1. 抗體親和性

【0185】在一些特定實施例中，本文提供之抗體具有≤1 μm、≤100 nM、≤10 nM、≤1 nM、≤0.1 nM、≤0.01 nM、或≤0.001 nM (例如 10^{-8} M或更小，例如從 10^{-8} M至 10^{-13} M、例如從 10^{-9} M至 10^{-13} M)之解離常數(Kd)。

【0186】在一實施例中，Kd藉由放射性標記抗原結合分析法(radiolabeled antigen binding assay, RIA)進行測量。在一實施例中，RIA是以感興趣的抗體及其抗原的Fab形式實行。例如，藉由在存在未標記抗原的滴定系列的條件下，用最小濃度的(^{125}I)-標記抗原平衡 Fab，然後以抗 Fab 抗體被覆的盤捕捉結合的抗原，以測量 Fab 對抗原的溶液結合親和性(請參照，例如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為了確立測定的條件，以於 50mM 碳酸鈉(pH9.6)中的 5μg/ml 捕捉用抗

Fab 抗體(Cappel Labs)被覆 MICROTITER®多孔盤(Thermo Scientific)過夜，接著以於 PBS 中的 2%(w/v)牛血清蛋白在室溫(約 23℃)進行阻斷 2 至 5 小時。在非吸附盤(Nunc#269620)中，將 100pM 或 26pM[^{125}I]-抗原與連續稀釋的感興趣的 Fab(例如，與 Presta 等人，*Cancer Res.* 57:4593-4599 (1997)中抗 VEGF 抗體，Fab-12 的評估一致)混合。接著將感興趣的 Fab 培養過夜；然而，培養可持續更長的時間(例如，約 65 小時)以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕捉盤於室溫下培養(例如，1 小時)。接著移除溶液並以含 0.1%聚山梨醇酯 20 (TWEEN-20®)的 PBS 清洗盤 8 次。當盤已乾燥，加入 150μl/孔的閃爍液(MICROSCINT-20™；Packard)，且於 TOPCOUNT™伽馬計數器(Packard)上對盤計數 10 分鐘。選擇各 Fab 給出小於或等於最大結合之 20%的濃度，用於競爭性結合分析法。

【0187】依照另一實施例，Kd 是利用 BIACORE®表面電漿共振測定法進行測量。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE®-3000 (BIACORE®, Inc., Piscataway, NJ)的測定法在 25℃以固定化抗原 CM5 晶片在約 10 個回應單位(RU)下實行。在一實施例中，根據供應商的說明書，以 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)及 N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)活化羧甲基化聚葡萄糖生物感測器晶片(CM5, BIACORE®, Inc.)。在以 5μl/min 的流速注入以獲得約 10 個回應單位(RU)的偶聯蛋白質之前，以 10mM 乙酸鈉，pH4.8，將抗原稀釋至 5μg/ml(約 0.2μM)。在抗原的注入後，注入 1M 乙醇胺以阻斷未反應基團。為了進行動力學測量，將兩倍連續稀

釋的 Fab(0.78nM 至 500nM)在 25℃以約 25μl/min 的流速注入於含 0.05 聚山梨醇酯 20(TWEEN-20™)介面活性劑的 PBS(PBST)中。使用簡單一對一 Langmuir 結合模型(BIACORE® Evaluation Software version 3.2)藉由同時擬合結合及解離傳感圖計算結合速率(k_{on})及解離速率(k_{off})。平衡解離常數(Kd)以比例 k_{off}/k_{on} 計算。請請參照，例如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若根據上述表面電漿共振測定法，結合速率超過 $10^6M^{-1}s^{-1}$，那麼結合速率利用螢光淬滅技術加以測定，其在 25℃下測量於 PBS，pH7.2，中的 20nM 抗抗原抗體(Fab 形式)的螢光發射強度(激發＝295nm；發射＝340nm，16nm 帶通)的增加或減少，在分光計，例如配備了斷流(stop-flow)裝置的分光光度計(Aviv Instruments)或具攪拌比色管之 8000 系列 SLM-AMINCO™分光光度計(ThermoSpectronic)，測量抗原的濃度增加的存在下。

2. 抗體片段

【0188】在一些特定實施例中，本文提供之抗體為抗體片段。抗體片段包含但不限於，Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv、及 scFv 片段，及如下述之其它片段。對於特定抗體片段的綜述，請參照 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。對於特定 scFv 片段的綜述，請參照，例如 Pluckthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenburg 及 Moore 編輯，(Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)；亦參照 WO 93/16185；以及美國專利號 5,571,894 及 5,587,458。關於包括補救(salvage)受體結合抗原決定基殘基且

具有增加的體內(*in vivo*)半生期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的討論，請參照美國專利號 5,869,046。

【0189】雙抗體(diobody)是具有兩個抗原結合位的抗體片段，其可為二價的或雙特異性的，請參照，例如 EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993)。三抗體及四抗體也記載於 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。

【0190】單域抗體是包括抗體的所有或部分的重鏈可變域或全部或部分的輕鏈可變域之抗體片段。在一些特定實施例中，單域抗體是人類單域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；請參照，例如美國專利號 6,248,516 B1)。

【0191】可藉由多種技術形成抗體片段，包含但不限於完整抗體的蛋白質水解消化，以及藉由重組宿主細胞(例如，*E. coli* 或噬菌體)的產生，如本文中所述。

3. 嵌合及人源化抗體

【0192】在一些特定實施例中，本文提供之抗體為嵌合抗體。特定嵌合抗體記載於，例如，美國專利號 4,816,567；及 Morrison 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855 (1984))。在一例子中，嵌合抗體包括非人類可變區(例如，源自小鼠、大鼠、齧齒類、兔或非人類靈長類，像是猴的可變區)以及人類恆定區。在又一例子中，嵌合抗體為"類別交換的(class switched)"抗體，其中類別或亞類(subclass)已自親本抗體的類別或亞類改變。嵌合抗體包含其抗原結合片段。

【0193】在一些特定實施例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人類抗體經人源化以降低對人類的免疫原性，同時保有親本非人類抗體的特異性及親和性。一般而言，人源化的抗體包括一或多個可變域，其中 HVR，例如，CDR(或其部分)源自非人類抗體，以及 FR(或其部分)源自人類抗體序列。人源化抗體可選地也包括人類恆定區的至少一部分。在一些實施例中，人源化的抗體中的一些 FR 殘基被來自非人類抗體(例如，HVR 殘基源自的抗體)對應之殘基取代，例如，以恢復或提高抗體特異性或親和性。

【0194】人源化抗體及製備其的方法綜述於，例如，Almagro，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008)，以及進一步描述於，例如 Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；美國專利號 5,821,337、7,527,791、6,982,321 及 7,087,409；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (描述特異性決定區(SDR)移)；Padlan, *Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述“表面重修”)；Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述“FR 改組”)；以及 Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)以及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer* 83:252-260 (2000)(描述 FR 改組的“導向選擇”方法)。

【0195】可用於人源化的人類框架區包含但不限於：使用“最適”方法選擇的框架區(請參照，例如，Sims 等人，*J. Immunol.* 151:2296 (1993)；源自特定的亞型的輕鏈或重鏈可變區的人類抗體的共有序列之框架區(請參照，例如，Carter 等人，*Proc.*

Natl. Acad. Sci. USA 89:4285 (1992)；及 Presta 等人，*J. Immunol.* 151:2623 (1993)；人類成熟(體細胞突變的)框架區或人類種系框架區(請參照，例如，Almagro 及 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008))；以及源自篩選 FR 資料庫的框架區(請參照，例如，Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 (1997) 以及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271:22611-22618 (1996))。

4. 人類抗體

【0196】在一些特定實施例中，本文提供之抗體為人類抗體。人類抗體可利用各種習知的技術加以製造。人類抗體大致的描述於 van Dijk 及 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-374 (2001) 以及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20:450-459 (2008)。

【0197】人類抗體可藉由向已經過修飾因而因應抗原攻擊產生完整人類抗體或具有人類可變區的完整抗體之基因轉殖動物施用免疫原，來製備人抗體。這類動物通常包含全部或部分的人類免疫球蛋白基因座，其取代了內源免疫球蛋白基因座，或其存在於染色體外或隨機整合於動物的染色體內。在這類基因轉殖小鼠中，內源免疫球蛋白基因座一般已不活化。關於自基因轉殖動物獲取人類抗體的方法之綜述，請參照 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。請亦參照，例如美國專利號 6,075,181 及 6,150,584，其描述 XENOMOUSE™ 技術；美國專利號 5,770,429，其描述 HuMab®技術；美國專利號 7,041,870，其描述 K-M MOUSE®技術，以及美國專利公開號 US 2007/0061900，其描述 VelociMouse®技術)。藉由這類

動物產生的完整抗體的人類可變區可進一步修飾，例如，藉由與不同人類恆定區組合。

【0198】人類抗體也可藉由基於融合瘤的方法形成。用於產生人類單株抗體的人類骨髓瘤及小鼠-人融合骨髓瘤細胞系已經描述。(請參照，例如 Kozbor，*J. Immunol.* 133:3001 (1984)；Brodeur 等人，*Monoclonal antibody Production Techniques and Applications*, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；以及 Boerner 等人，*J. Immunol.* 147:86 (1991)。藉由人類 B 細胞融合瘤技術產生的人抗體也在 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:3557-3562 (2006)中描述。其它方法包含那些描述於，例如，美國專利號 7,189,826(描述由融合瘤細胞系產生單株人類 IgM 抗體)及 Ni，*Xiandai Mianyixue* 26(4):265-268 (2006) (描述人-人融合瘤)的方法。人融合瘤技術(Trioma 技術)也描述於 Vollmers 及 Brandlein，*Histology and Histopathology* 20(3):927-937 (2005) 以及 Vollmers 及 Brandlein，*Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology* 27(3):185-191 (2005)。

【0199】亦可藉由分離選自源自人類噬菌體展示資料庫的 Fv 株可變域序列產生人類抗體。接著可將這類可變域序列與所需人類恆定域組合。下文描述自抗體資料庫選擇人類抗體的技術。

5. 源自資料庫的抗體

【0200】可藉由在組合資料庫中篩選具有所需活性的抗體以分離本發明的抗體。例如，本領域中已知多種用於產生噬菌

體展示資料庫並且在這類資料庫中篩選具有所需結合特徵的抗體的方法。這類方法綜述於，例如 Hoogenboom 等人，*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (2000)；O'Brien 等人編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2001，且進一步於，例如 McCafferty 等人，*Nature* 348:552-554; Clackson 等人，*Nature* 352:624-628 (1991)；Marks 等人，*J. Mol. Biol.* 222:581-597 (1992)；Marks 及 Bradbury，*Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu 等人，*J. Mol. Biol.* 338(2):299-310 (2004)；Lee 等人，*J. Mol. Biol.* 340(5):1073-1093 (2004)；Fellouse，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004)；以及 Lee 等人，*J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004)中描述。

【0201】在特定的噬菌體展示方法中，VH 及 VL 基因的庫(repertoire)是藉由聚合酶連鎖反應(PCR)分別選殖並隨機地重組於噬菌體資料庫中，之後可藉由如 Winter 等人，*Ann. Rev. Immunol.* 12:433-455 (1994)所述在其中篩選抗原結合噬菌體。噬菌體通常呈現單鏈 Fv(ScFv)片段或 Fab 片段形式的抗體片段。來自免疫來源的資料庫無需建構融合瘤，即可提供免疫原的高親和性抗體。或者，天然庫可被轉殖(cloned)(例如，自人類)以在無任何免疫的情況下，提供針對廣泛範圍的非自體抗原以及自體抗原的抗體單一來源，如 Griffiths 等人，*EMBO J,* 12:725-734 (1993)所述。最後，也可藉由從幹細胞轉殖未重排的 V 基因片段，並使用含有隨機序列的 PCR 引子來編碼高度變異 CDR3 區，以及實現體外(*in vitro*)重排以合成地產生天

然資料庫，如 Hoogenboom 及 Winter，*J. Mol. Biol.* 227:381-388 (1992)所述。描述人類抗體噬菌體資料庫的專利公開物包含，例如：美國專利號 5,750,373，以及美國專利公開號 2005/0079574、2005/0119455、2005/0266000、2007/0117126、2007/0160598、2007/0237764、2007/0292936 及 2009/0002360。

【0202】自人類抗體資料庫分離的抗體或抗體片段被視為本文的人類抗體或人類抗體片段。

6. 多特異性抗體

【0203】在一些特定實施例中，本為提供之抗體為多特異性抗體，例如，雙特異性抗體。多特異性抗體是對至少兩個不同位置具有結合特異性的單株抗體。在一些特定實施例中，結合特異性的其中之一是針對肌抑素而另一種是針對任一其它抗原。在一些特定實施例中，雙特異性抗體可結合至肌抑素的兩個不同抗原決定基。雙特異性抗體也可用以將細胞毒性劑定位於表現肌抑素的細胞。雙特異性抗體可製成全長抗體或抗體片段。

【0204】製造多特異性抗體的技術包含但不限於，具有不同特異性的兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對的重組共表達(co-expression)(請參照 Milstein 及 Cuello，*Nature* 305:537 (1983))、WO 1993/08829、以及 Traunecker 等人，*EMBO J.* 10:3655 (1991))，及"knob-in-hole"工程改造(請參照，例如美國專利號 5,731,168)。也可藉由以下方法製得多特異性抗體：工程改造用於製備抗體 Fc-異二聚分子的靜電導引作用(WO 2009/089004A1)；將兩種或兩種以上抗體或片段交聯(請參照，

例如美國專利號 4,676,980，以及 Brennan 等人，*Science*, 229:81 (1985))；使用白胺酸拉鍊以產生雙特異性抗體(請參照，例如 Kostelny 等人，*J. Immunol.* 148(5):1547-1553 (1992))；利用"雙抗體"技術來產生雙特異性抗體片段(請參照，例如 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993))；及利用單鏈 Fv (sFv)雙體(請參照，例如 Gruber 等人，*J. Immunol.* 152:5368 (1994))；以及製備三特異性抗體，如，例如 Tutt 等人，*J. Immunol.* 147:60 (1991)中所述。

【0205】本文中也包含具有三個或三個以上的功能性抗原結合位置的工程改造抗體，其包含"章魚抗體(Octopus antibodies)" (請參照，例如 US 2006/0025576A1)。

【0206】本文中的抗體或片段亦包含"雙重作用 FAb"或"DAF"，其包括結合至肌抑素以及另一不同抗原的抗原結合位置(請參照，例如，US 2008/0069820)。

7. 抗體變異體

【0207】在一些特定實施例中，本文提供之抗體的胺基酸序列變異體為經設想的。例如，提高抗體的結合親和性及/或其它生物性質可為理想的。可藉由引入適當的修飾至編碼抗體的核苷酸序列、或藉由肽合成，製備抗體的胺基酸序列變異體。此類修飾包含，例如，在抗體的胺基酸序列內刪除、及/或插入及/或取代殘基。可以使得刪除、插入及取代的任何組合達到最終的構建體中，前提為最終構建體具有期望的特徵，例如，抗原結合。

a. 取代、插入及刪除變異體

【0208】在一些特定實施例中，提供具有一或多個胺基酸取代的抗體變異體。取代誘變(mutagenesis)的感興趣的位置包含 HVR 及 FR。表 1 中的標題“優選取代”下顯示保守取代。表 1 中的標題“示例性取代”下提供更實質的改變，並參考胺基酸側鏈類別在下文進一步描述。可將胺基酸取代引入至感興趣的抗體及篩選到期望的活性之產物中，例如，保留的/改善的抗體結合、降低的免疫原性、或改善的 ADCC 或 CDC。

【表 1】

原始殘基	示例性取代	優選取代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe;正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala;正白胺酸	Leu

【0209】可根據共同的側鏈特性將胺基酸分類為：(1) 疏水的：正白胺酸、Met、Ala、Val、Leu、Ile；(2)中性親水的：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；(3)酸性的：Asp、Glu；(4)鹼性的：His、Lys、Arg；(5)影響鏈方位的殘基：Gly、Pro；以及(6) 芳

香族：Trp、Tyr、Phe。非保守取代將使得這些群組中之一的成員與另一群組的成員交換。

【0210】取代變異體的一類涉及取代親本抗體(例如，人源化的或人類抗體)的一或多個高度變異區殘基。一般而言，選擇用於進一步研究的產生之變異體將在特定生物性質(例如，增加的親和性、降低的免疫原性)中相對於親本抗體具有修飾(例如改善)及/或將具有實質上保留的親本抗體的特定生物性質。示例性的取代變異體是親和性成熟的抗體，其可方便地被產生，例如，使用像是那些本文所述基於噬菌體展示的親和性成熟技術。簡言之，突變一或多個 HVR 殘基並且在噬菌體上展示變異體抗體，以及就特別的生物活性(例如，結合親和性)進行篩選。

【0211】可以在 HVR 中形成修改(alteration)(例如，取代)，例如，以改善抗體親和性。此類修改可形成在 HVR“熱點”中，即由在體細胞成熟過程中以高頻率經歷突變的密碼子所編碼的殘基(請參照，例如，Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)，及/或接觸抗原的殘基，且測試獲得的變異體 VH 或 VL 之結合親和性。藉由建構以及從第二資料庫重新選擇的親和性成熟已在，例如 Hoogenboom 等人，*Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編輯，Human Press, Totowa, NJ, (2001)中描述。在親和性成熟的一些實施例中，藉由多種方法中的任一種(例如，易錯 PCR、鏈改組、或寡核苷酸定向誘變)將多樣性引入至選擇用於成熟的可變基因中。接著產生第二資料庫。然後篩選資料庫以辨識具有期望的親和性

的任一抗體變異體。引入多樣性的另一種方法涉及 HVR 定向方法，其中隨機化數個 HVR 殘基(例如，一次 4 至 6 個殘基)。涉及抗原結合的 HVR 殘基可特異地被辨識，例如使用丙胺酸掃描誘變或建立模型。CDR-H3 及 CDR-L3 特別常被標靶。

【0212】在一些特定的實施例中，取代、插入或刪除可發生在一或多個 HVR 內，只要此類修改未實質地降低抗體結合抗原的能力。例如，可在 HVR 中形成未實質地降低結合親和性的保守修改(例如，如本文提供的保守取代)。此類修改可，例如，在 HVR 中的抗原接觸殘基之外。在以上提供的變異體 VH 和 VL 序列的特定實施例中，每一 HVR 或未被修改，或含有不多於一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0213】一種可用於辨識可被標靶用於誘變的抗體的殘基或區域的方法稱為“丙胺酸掃描誘變”，如 Cunningham 及 Wells，(1989) *Science*,244:1081-1085 所述。在此方法中，殘基或一群殘基(例如，帶電的殘基，像是 arg、asp、his、lys 及 glu)可被辨識並被中性或帶負電的胺基酸(例如，丙胺酸或多聚丙胺酸)取代，以測定是否影響抗體與抗原的相互作用。可在顯示對於初始取代的功能性敏感的胺基酸位置引入更多的取代。替代地、或額外地，抗原抗體複合物的晶體結構可經分析以辨識抗體及抗原之間的接觸點。此類接觸殘基及相鄰的殘基可被標靶或消除，作為作為取代的候選對象。變異體可被篩選以測定它們是否包含期望的性質。

【0214】胺基酸序列插入物包含長度範圍從一個殘基至包含 100 個或更多殘基的多肽之胺基-及/或羧基-末端融合物，以

及單一或多個胺基酸殘基的序列內插入物。末端插入物的例子包含具有 N 末端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子的其它插入變異體包含抗體的 N 或 C 末端對酶(例如，ADEPT)或多肽的融合，其增加抗體的血清半生期。

b. 糖化變異體

【0215】在一些特定的實施例中，本文提供的抗體被修改以增加或減少抗體被糖化的程度。可藉由修改胺基酸序列使得一或多個糖化位置被製造或移除，以方便地完成對抗體的糖化位置之添加或刪除。

【0216】當抗體包括 Fc 區域時，可以修改附著於其的糖。由哺乳動物細胞產生的自然抗體通常包括分支的、二天線(biantennary)的寡糖，其一般藉由 N 連接附著至 Fc 區域的 CH2 域的 Asn297，請參照，例如，Wright 等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡糖可包含多種糖，例如甘露糖、N-乙醯基葡糖胺(GlcNAc)、半乳糖及唾液酸，以及附著至二天線寡糖結構的"主幹"中的 GlcNAc 的岩藻糖。在一些實施例中，可在本發明的抗體中的寡糖形成修飾，以產生具有特定改善性質的抗體變異體。

【0217】在一實施例中，提供的抗體變異體具有糖結構，其缺少附著(直接或間接)至 Fc 區域的岩藻糖。例如，此類抗體中岩藻糖的量可為從 1%至 80%、從 1%至 65%、從 5%至 65%或從 20%至 40%。岩藻糖的量是藉由計算糖鏈內在 Asn297 處的平均岩藻糖的量，相對於如藉由 MALDI-TOF 質譜分析測量之附著於 Asn297 的所有糖基結構的總和(例如，複合物、雜合

物及高甘露糖結構)加以測定，例如，如 WO 2008/077546 中所述。Asn297 指位於 Fc 區域中約在位置 297(Fc 區域殘基的 Eu 編號)的天冬醯胺殘基；然而，由於抗體中微小的序列變異，Asn297 也可位於位置 297 的約±3 個胺基酸上游或下游，即位置 294 及 300 之間。此類岩藻糖化變異體可具有改善的 ADCC 功能，請參照，例如，美國專利公開號 2003/0157108(Presta, L.)；2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。涉及"去岩藻糖化的"或"岩藻糖缺乏的"抗體變異體的公開刊物的例子包含：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO 2005/035778；WO 2005/053742；WO 2002/031140；Okazaki 等人，*J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004)。能夠生產去岩藻糖化的抗體的細胞系的例子包含蛋白岩藻糖化缺乏的 Lec13 CHO 細胞(Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利公開號 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312，Adams 等人，特別是在實施例 11)，以及敲除(knockout)細胞系，像是 α-1,6-岩藻糖轉移酶基因、*FUT8*、敲除 CHO 細胞(請參照，例如，Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87:614 (2004)；Kanda 等人，*Biotechnol. Bioeng.* 94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0218】更提供具有等分(bisected)寡糖的抗體變異體，例

如，其中附著至抗體 Fc 區域的二天線寡糖被 GlcNAc 等分。此類抗體變異體可具有降低的岩藻糖化及/或改善的 ADCC 功能。此類抗體變異體的例子描述於，例如 WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)、美國專利號 6,602,684(Umana 等人)；及 US 2005/0123546(Umana 等人)。也提供了在附著至 Fc 區域的寡糖中具有至少一個半乳糖殘基的抗體變異體。此類抗體變異體可具有改善的 CDC 功能。此類抗體變異體描述於，例如 WO 1997/30087(Patel 等人)；W0 1998/58964(Raju, S)；及 WO 1999/22764(Raju, S)。

c. Fc 區域變異體

【0219】在一些特定的實施例中，可將一或多個胺基酸修飾引入至本文提供的抗體的 Fc 區域中，從而產生 Fc 區域變異體。Fc 區域變異體可包括人類 Fc 區域序列(例如，人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區域)，其在一或多個胺基酸位置包括胺基酸修飾(例如，取代)。

【0220】在一些特定的實施例中，本發明設想具有一些但並非全部效應物(effector)功能的抗體變異體，這使得其為應用的理想的候選者，所述應用中抗體的體內半生期是重要的，然而特定效應物功能(像是補體及 ADCC)為不必要或有害的。可進行體外及/或體內細胞毒性測定法以確認 CDC 及/或 ADCC 活性的降低/耗盡。例如，可進行 Fc 受體(FcR)結合分析法以確保抗體缺少 FcγR 結合(因此可能缺少 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。調節 ADCC 的主要細胞，NK 細胞，僅表達 FcγRIII，然而單核細胞表 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII。造血細胞上的 FcR

表達總結於 Ravetch 及 Kinet，*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-492 (1991)的 464 頁上的表 3 中。用於評估感興趣的分子的 ADCC 活性的體外測定的非限制性例子描述於美國專利號 5,500,362(請參照，例如 Hellstrom 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986))及 Hellstrom, I 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；美國專利號 5,821,337(請參照，Bruggemann 等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))中。或者，可採用非放射性測定法(請參照，例如，流式細胞術的 ACTI™ 非放射性細胞毒性測定法 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及 CytoTox 96®非放射性細胞毒性測定法 (Promega, Madison, WI))。用於此類測定法之有用的效應物細胞包含周邊血液單核細胞(PBMC)及自然殺手(NK)細胞。替代地、或額外地，感興趣的分子的 ADCC 活性可在體內評估，例如在動物模型中，像是 Clynes 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998)中所公開。也可進行 Clq 結合分析法以確定抗體不能結合 Clq 並因此缺少 CDC 活性。請參照，例如，WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 Clq 及 C3c 結合 ELISA。為了評估補體活化，可進行 CDC 測定法(請參照，例如，Gazzano-Santoro 等人，*J. Immunol. Methods* 202:163 (1996)；Cragg 等人，*Blood* 101:1045-1052 (2003)；及 Cragg，*Blood* 103:2738-2743 (2004))。FcRn 結合及體內清除/半生期測定也可使用本領域已知的方法進行(請參照，例如，Petkova 等人，*Int'l. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006))。

【0221】具有降低的效應物功能的抗體包含在 Fc 區域殘基

238、265、269、270、297、327及329中的一或多個具有取代的那些抗體(美國專利號6,737,056)。此類Fc突變體包含在胺基酸位置265、269、270、297及327中的兩個或多個具有取代的Fc突變體，包含具有殘基265及297取代為丙胺酸的所謂的"DANA"Fc突變體(美國專利號7,332,581)。

【0222】對FcR具有改善或減弱的結合之特定抗體變異體已被描述(請參照，例如美國專利號6,737,056；WO 2004/056312；及Shields等人，*J. Biol. Chem.* 9(2):6591-6604 (2001))。

【0223】在特定的一些實施例中，抗體變異體包括具有提高ADCC的一個或多個胺基酸取代的Fc區域，例如，在Fc區域的位置298、333及/或334(殘基的EU編號)的取代。

【0224】在一些實施例中，在Fc區域中形成改變，其導致改變的(即改善或減弱的)Clq結合及/或補體依賴性細胞毒性(CDC)，例如，如美國專利號6,194,551、WO 1999/51642，及Idusogie等人，*J. Immunol.* 164:4178-4184 (2000)中所述。

【0225】對新生兒Fc受體(FcRn)具有增加的半生期及改善的結合之抗體描述於US2005/0014934 A1(Hinton等人)中，所述新生兒Fc受體負責將母體IgG傳送至胎兒(Guyer等人，*J. Immunol.* 117:587 (1976)及Kim等人，*J. Immunol.* 24:249 (1994))。那些抗體包括具有一個或多個取代於其中的Fc區域，其改善Fc區域對FcRn的結合。此類Fc變異體包含在Fc區域殘基：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、

424 或 434 的一或多個具有取代的那些，例如 Fc 區域殘基 434 的取代(美國專利號 7,371,826)。關於 Fc 區域變異體的其它例子，請亦參照 Duncan，*Nature* 322:738-40 (1988)；美國專利號 US 5,648,260 及 US 5,624,821；及 WO 1994/29351。

d) 半胱胺酸改造的抗體變異體

【0226】在一些特定的實施例中，產生半胱胺酸改造的抗體是理想的，例如，“thioMAb”，於其中抗體的一或多個殘基被半胱胺酸殘基所取代。在特別的實施例中，被取代的殘基存在於抗體的易接近位置。藉由以半胱胺酸取代那些殘基，從而將反應性硫醇基團放置於抗體的易接近位置並可用於偶聯抗體至其它部分，像是藥物部分或連接藥物部分，以創造免疫偶聯物，如本文中進一步所述。在一些特定的實施例中，下列殘基的任一或多個可被半胱胺酸取代：輕鏈的 V205(Kabat 編號)；重鏈的 A118(EU 編號)；及重鏈 Fc 區域的 S400(EU 編號)。半胱胺酸改造的抗體可以，例如美國專利號 7,521,541，所述加以產生。

e) 抗體衍生物

【0227】在一些特定的實施例中，本文提供的抗體可進一步被修飾，以包含本領域已知且容易獲得的額外的非蛋白質部分(moiety)。適於抗體的衍生化的部分包含，但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性例子包含但不限於，聚乙二醇(PEG)、乙二醇/丙二醇的共聚物、羧甲基纖維素、聚葡萄糖、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷 (poly-1,3,6-trioxane)、乙烯/順丁烯二酸酐共聚物、聚胺基

酸(同聚物或隨機共聚物)，及聚葡萄糖或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、聚丙二醇(polypropylene glycol)同聚物、聚環氧丙烷(polypropylene oxide)/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烷化多元醇(例如，丙三醇)、聚乙烯醇、及其混合物。聚乙二醇丙醛可在生產中具有優勢由於其在水中的穩定性。多聚物可具有任一分子量，且可為分支或無分支的。附著於抗體的多聚物的數目可不同，且如果附著多於一個多聚物，它們可以是相同或不同的分子。一般而言，用於衍生化的多聚物的數量及/或類型可根據，包含但不限於，考慮待改善的抗體的特別的性質或功能、抗體衍生物是否將在定義的條件下用於療法中等加以決定。

【0228】在另一實施例中，提供一抗體及可藉由暴露於輻射選擇性地被加熱的非蛋白質部分的偶聯物。在一實施例中，非蛋白質部分是碳納米管(Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102:11600-11605 (2005))。輻射可具有任何波長，且包含但不限於，不傷害普通細胞的波長，但其加熱非蛋白質部分至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度。

8. 變異 Fc 區域

【0229】在一態樣中，發明提供分離的多肽，其包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在一些特定實施例中，相較於自然或參考變異序列(在本文中通常統稱為“親本”Fc 區域)的 Fc 區域中相應的序列，變異 Fc 區域包括至少一胺基酸殘基修改(例如，取代)。在一些特定實施例中，相較於親本 Fc 區域，發明的變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIb 具有增

加的結合活性。在一些特定實施例中，猴子 FcγRIIb 為恆河猴 FcγRIIb(序列辨識號：223)。

【0230】在一些特定實施例中，[親本 Fc 區域對猴子 FcγRIIb 的 KD 值]/[變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIb 的 KD 值]的比值可為 2.0 或更大、3.0 或更大、4.0 或更大、5.0 或更大、6.0 或更大、7.0 或更大、8.0 或更大、9.0 或更大、10 或更大、15 或更大、20 或更大、25 或更大、30 或更大、40 或更大、或 50 或更大。在又一些實施例中，變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIIa 具有降低的結合活性。在一些特定實施例中，[親本 Fc 區域對猴子 FcγRIIIa 的 KD 值]/[變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIIa 的 KD 值]的比值可為 0.50 或更小、0.40 或更小、0.30 或更小、0.20 或更小、0.10 或更小、0.09 或更小、0.08 或更小、0.07 或更小、0.06 或更小、0.05 或更小、0.04 或更小、0.03 或更小、0.02 或更小、或 0.01 或更小。在一些特定實施例中，猴子 FcγRIIb 具有序列辨識號：223 的序列(恆河猴)。在一些特定實施例中，猴子 FcγRIIIa 具有序列辨識號：224 的序列(恆河猴)。

【0231】在又一些實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIb 具有增強的結合活性。在一些特定實施例中，[親本 Fc 區域對人類 FcγRIIb 的 KD 值]/[變異 Fc 區域對人類 FcγRIIb 的 KD 值]的比值可為 2.0 或更大、3.0 或更大、4.0 或更大、5.0 或更大、6.0 或更大、7.0 或更大、8.0 或更大、9.0 或更大、10 或更大、15 或更大、20 或更大、25 或更大、30 或更大、40 或更大、或 50 或更大。在又一些實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIIa 具有降低的結合活性。在一些特定實施例中，[親本 Fc 區域對

人類 FcγRIIIa 的 KD 值]/[變異 Fc 區域對人類 FcγRIIIa 的 KD 值]的比值可為 0.50 或更小、0.40 或更小、0.30 或更小、0.20 或更小、0.10 或更小、0.09 或更小、0.08 或更小、0.07 或更小、0.06 或更小、0.05 或更小、0.04 或更小、0.03 或更小、0.02 或更小、或 0.01 或更小。在一些特定實施例中，人類 FcγRIIb 具有序列辨識號：212、213 或 214 的序列。在一些特定實施例中，人類 FcγRIIIa 具有序列辨識號：215、216、217 或 218 的序列。

【0232】在又一些實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIa(H 型)具有比對人類 FcγRIIb 低的結合活性。在一些特定實施例中，[親本 Fc 區域對人類 FcγRIIa(H 型)的 KD 值]/[變異 Fc 區域對人類 FcγRIIa(H 型)的 KD 值]的比值可為 5.0 或更小、4.0 或更小、3.0 或更小、2.0 或更小、1.0 或更小、0.9 或更小、0.8 或更小、0.7 或更小、0.6 或更小、0.5 或更小、0.4 或更小、0.3 或更小、0.2 或更小、或 0.1 或更小。在又一些實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIa(R 型)具有比對人類 FcγRIIb 低的結合活性。在一些特定實施例中，[親本 Fc 區域對人類 FcγRIIa(R 型)的 KD 值]/[變異 Fc 區域對人類 FcγRIIa(R 型)的 KD 值]的比值可為 5.0 或更小、4.0 或更小、3.0 或更小、2.0 或更小、1.0 或更小、0.9 或更小、0.8 或更小、0.7 或更小、0.6 或更小、0.5 或更小、0.4 或更小、0.3 或更小、0.2 或更小、或 0.1 或更小。在一些特定實施例中，人類 FcγRIIa(H 型)具有序列辨識號：211 的序列。在一些特定實施例中，人類 FcγRIIa(R 型)具有序列辨識號：210 的序列。

【0233】在一些特定實施例中，[親本 Fc 區域對猴子 FcγRIIa 的 KD 值]/[變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIa 的 KD 值]的比值可為 2.0 或更大、3.0 或更大、4.0 或更大、5.0 或更大、6.0 或更大、7.0 或更大、8.0 或更大、9.0 或更大、10 或更大、15 或更大、20 或更大、25 或更大、30 或更大、40 或更大、或 50 或更大。在一些特定實施例中，猴子 FcγRIIa 是擇自於：猴子 FcγRIIa1(例如，恆河猴 FcγRIIa1(序列辨識號：220))、猴子 FcγRIIa2(例如，恆河猴 FcγRIIa2(序列辨識號：221))及猴子 FcγRIIa3(例如，恆河猴 FcγRIIa3(序列辨識號：222)。

【0234】在另一實施例中，變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIb 的 KD 值可為 1.0×10^{-6} M 或更小、9.0×10^{-7} M 或更小、8.0×10^{-7} M 或更小、7.0×10^{-7} M 或更小、6.0×10^{-7} M 或更小、5.0×10^{-7} M 或更小、4.0×10^{-7} M 或更小、3.0×10^{-7} M 或更小、2.0×10^{-7} M 或更小、或 1.0×10^{-7} M 或更小。在另一實施例中，變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIIa 的 KD 值可為 5.0×10^{-7} M 或更大、6.0×10^{-7} M 或更大、7.0×10^{-7} M 或更大、8.0×10^{-7} M 或更大、9.0×10^{-7} M 或更大、1.0×10^{-6} M 或更大、2.0×10^{-6} M 或更大、3.0×10^{-6} M 或更大、4.0×10^{-6} M 或更大、5.0×10^{-6} M 或更大、6.0×10^{-6} M 或更大、7.0×10^{-6} M 或更大、8.0×10^{-6} M 或更大、9.0×10^{-6} M 或更大、或 1.0×10^{-5} M 或更大。在另一實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIb 的 KD 值可為 2.0×10^{-6} M 或更小、1.0×10^{-6} M 或更小、9.0×10^{-7} M 或更小、8.0×10^{-7} M 或更小、7.0×10^{-7} M 或更小、6.0×10^{-7} M 或更小、5.0×10^{-7} M 或更小、4.0×10^{-7} M 或更小、3.0×10^{-7} M 或更小、2.0×10^{-7} M 或更小、或 1.0×10^{-7} M

或更小。在另一實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIIa 的 KD 值可為 1.0×10^{-6} M 或更大、2.0×10^{-6} M 或更大、3.0×10^{-6} M 或更大、4.0×10^{-6} M 或更大、5.0×10^{-6} M 或更大、6.0×10^{-6} M 或更大、7.0×10^{-6} M 或更大、8.0×10^{-6} M 或更大、9.0×10^{-6} M 或更大、1.0×10^{-5} M 或更大、2.0×10^{-5} M 或更大、3.0×10^{-5} M 或更大、4.0×10^{-5} M 或更大、或 5.0×10^{-5} M 或更大。在另一實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIa(H 型)的 KD 值可為 1.0×10^{-7} M 或更大、2.0×10^{-7} M 或更大、3.0×10^{-7} M 或更大、4.0×10^{-7} M 或更大、5.0×10^{-7} M 或更大、6.0×10^{-7} M 或更大、7.0×10^{-7} M 或更大、8.0×10^{-7} M 或更大、9.0×10^{-7} M 或更大、1.0×10^{-6} M 或更大、2.0×10^{-6} M 或更大、3.0×10^{-6} M 或更大、4.0×10^{-6} M 或更大、或 5.0×10^{-6} M 或更大。在另一實施例中，變異 Fc 區域對人類 FcγRIIa(R 型)的 KD 值可為 2.0×10^{-7} M 或更大、3.0×10^{-7} M 或更大、4.0×10^{-7} M 或更大、5.0×10^{-7} M 或更大、6.0×10^{-7} M 或更大、7.0×10^{-7} M 或更大、8.0×10^{-7} M 或更大、9.0×10^{-7} M 或更大、1.0×10^{-6} M 或更大、2.0×10^{-6} M 或更大、3.0×10^{-6} M 或更大、4.0×10^{-6} M 或更大、或 5.0×10^{-6} M 或更大。

【0235】在另一實施例中，變異 Fc 區域對猴子 FcγRIIa 的 KD 值可為 1.0×10^{-6} M 或更小、9.0×10^{-7} M 或更小、8.0×10^{-7} M 或更小、7.0×10^{-7} M 或更小、6.0×10^{-7} M 或更小、5.0×10^{-7} M 或更小、4.0×10^{-7} M 或更小、3.0×10^{-7} M 或更小、2.0×10^{-7} M 或更小、或 1.0×10^{-7} M 或更小。在一些特定實施例中，猴子 FcγRIIa 可擇自猴子 FcγRIIa1、猴子 FcγRIIa2 及猴子 FcγRIIa3 中任一者。

【0236】當我們開發用於治療人類疾病的醫藥產品時，由於猴子與人類的生物接近性，在猴子中評估它的效率及安全性是重要的。由此觀點，將被開發的醫藥產品較佳為在目標結合活性中對人類及猴子兩者具有交叉反應。

【0237】"Fcγ受體"(於本文中，稱為Fcγ受體、FcγR或FcgR)是指可結合至IgG1、IgG2、IgG3及IgG4單株抗體的Fc區域的受體，且實際上代表由Fcγ受體基因所編碼的蛋白質家族的任一成員。在人類中，此家族包含FcγRI (CD64)，其包含同型異構物FcγRIa、FcγRIb及FcγRIc；FcγRII (CD32)，其包含同型異構物FcγRIIa(包含異型H131(H型)及R131(R型))、FcγRIIb(包含FcγRIIb-1及FcγRIIb-2)及FcγRIIc；以及FcγRIII(CD16)，其包含同型異構物FcγRIIIa(包含異型V158及F158)及FcγRIIIb(包含異型FcγRIIIb-NA1及FcγRIIIb-NA2)、及任一尚未被發現的FcγRs、FcγR同型異構物或異型，但不限於此。已有報導指出FcγRIIb1及FcγRIIb2為人類FcγRIIb的剪接變異體。此外，命名為FcγRIIb3的剪接變異體已被報導(J Exp Med, 1989, 170: 1369-1385)。除了這些剪接變異體之外，人類FcγRIIb包含所有註冊於NCBI的剪接變異體，其為NP_001002273.1、NP_001002274.1、NP_001002275.1、NP_001177757.1及NP_003992.3。此外，人類FcγRIIb包含先前報導的每一基因同質異型(genetic polymorphism)還有FcγRIIb(*Arthritis Rheum.* 48:3242-3252 (2003)；Kono等人，*Hum. Mol. Genet.* 14:2881-2892 (2005)；及Kyogoju等人，*Arthritis Rheum.* 46:1242-1254 (2002))以及將於未來報導的每

一基因同質異型。

【0238】在 FcγRIIa 中，有兩種異型，其一 FcγRIIa 在胺基酸位置 131 為組胺酸(H 型)，另一在胺基酸位置 131 被精氨酸取代(R 型) (Warrmerdam，*J. Exp. Med.* 172:19-25 (1990))。

【0239】FcγR 包含人類、小鼠、大鼠、兔子及猴子衍生的 FcγRs，但不限於此，且可衍生自任一生物。小鼠 FcγR 包含 FcγRI(CD64)、FcγRII(CD32)、FcγRIII(CD16)及 FcγRIII-2 (CD16-2)及任一小鼠 FcγR 或 FcγR 同型異構物，但不限於此。除非另有說明，術語“猴子 FcγR”或其變化型，指恆河猴 FcγRIIa1(序列辨識號:220)、FcγRIIa2(序列辨識號:221)、FcγRIIa3(序列辨識號:222)、FcγRIIb(序列辨識號:223)或 FcγRIIIaS(序列辨識號:224)。

【0240】人類 FcγRI 的多核苷酸序列如序列辨識號:199 (NM_000566.3)所示；人類 FcγRIIa 的多核苷酸序列如序列辨識號:200(BC020823.1)或序列辨識號:201(NM_001136219.1)所示；人類 FcγRIIb 的多核苷酸序列如序列辨識號:202(BC146678.1)或序列辨識號:203(NM_004001.3)所示；人類 FcγRIIIa 的多核苷酸序列如序列辨識號:204(BC033678.1)或序列辨識號:205(NM_001127593.1)所示；以及人類 FcγRIIIb 的多核苷酸序列如序列辨識號:206(BC128562.1)所示。

【0241】人類 FcγRI 的胺基酸序列如序列辨識號:207 (NP_000557.1)所示；人類 FcγRIIa 的胺基酸序列如序列辨識號:208 (AAH20823.1)、序列辨識號:209、序列辨識號:210 或序列辨識號:211 所示；人類 FcγRIIb 的胺基酸序列如序列辨識

號:212(AAI46679.1)、序列辨識號:213 或序列辨識號:214 所示；人類 FcγRIIIa 的胺基酸序列如序列辨識號:215(AAH33678.1)、序列辨識號:216、序列辨識號:217 或序列辨識號:218 所示；以及人類 FcγRIIIb 的胺基酸序列如序列辨識號:219(AAI28563.1)所示。

【0242】恆河猴 FcγRIIa 的胺基酸序列如序列辨識號:220(FcγRIIa1)、序列辨識號:221(FcγRIIa2)或序列辨識號:222(FcγRIIa3)所示；恆河猴 FcγRIIb 的胺基酸序列如序列辨識號:223 所示；以及恆河猴 FcγRIIIa 的胺基酸序列如序列辨識號:224 所示。

【0243】在一態樣中，相較於對應的參考 FcγRIIb 結合多肽，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽。在又一些態樣中，發明的多肽包括至少一胺基酸修改，其在至少一個擇自於：231、232、233、234、235、236、237、238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334 及 396 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號:212、213、或 214)。

【0244】在一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽，其包括至少兩個胺基酸修改，包括：(a)在位置 236 的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、233、234、235、237、

238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334 及 396 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號:212、213 或 214)。

【0245】在一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽，其包括在位置 236 的胺基酸修改，根據 EU 編號。

【0246】在一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽，其包括在至少兩個胺基酸修改，包括：(a)在位置 236 的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、235、239、268、295、298、326、330 及 396 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在又一實施例中，變異 Fc 區域包括一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、235、239、268、295、298、326、330 及 396 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在又一實施例中，變異 Fc 區域包括一胺基酸修改，其在至少一擇自於：268、295、326 及 330 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號:212、213 或 214)。

【0247】在另一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽，其包括下列(1)-(37)中任一的

胺基酸修改：(1)位置 231、236、239、268 及 330；(2)位置 231、236、239、268、295 及 330；(3)位置 231、236、268 及 330；(4)位置 231、236、268、295 及 330；(5)位置 232、236、239、268、295 及 330；(6)位置 232、236、268、295 及 330；(7)位置 232、236、268 及 330；(8)位置 235、236、268、295、326 及 330；(9)位置 235、236、268、295 及 330；(10)位置 235、236、268 及 330；(11)位置 235、236、268、330 及 396；(12)位置 235、236、268 及 396；(13)位置 236、239、268、295、298 及 330；(14)位置 236、239、268、295、326 及 330；(15)位置 236、239、268、295 及 330；(16)位置 236、239、268、298 及 330；(17)位置 236、239、268、326 及 330；(18)位置 236、239、268 及 330；(19)位置 236、239、268、330 及 396；(20)位置 236、239、268 及 396；(21)位置 236 及 268；(22)位置 236、268 及 295；(23)位置 236、268、295、298 及 330；(24)位置 236、268、295、326 及 330；(25)位置 236、268、295、326、330 及 396；(26)位置 236、268、295 及 330；(27)位置 236、268、295、330 及 396；(28)位置 236、268、298 及 330；(29)位置 236、268、298 及 396；(30)位置 236、268、326 及 330；(31)位置 236、268、326、330 及 396；(32)位置 236、268 及 330；(33)位置 236、268、330 及 396；(34)位置 236、268 及 396；(35)位置 236 及 295；(36)位置 236、330 及 396；以及(37)位置 236 及 396，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列

辨識號:212, 213 或 214)。

【0248】在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括至少一胺基酸，其擇自於：(a)Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr 在位置 231；(b)Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr 在位置 232；(c)Asp 在位置 233；(d)Trp、Tyr 在位置 234；(e)Trp 在位置 235；(f)Ala、Asp、Glu、His、Ile、Leu、Met、Asn、Gln、Ser、Thr、Val 在位置 236；(g)Asp、Tyr 在位置 237；(h)Glu、Ile、Met、Gln、Tyr 在位置 238；(i)Ile、Leu、Asn、Pro、Val 在位置 239；(j)Ile 在位置 264；(k)Phe 在位置 266；(l)Ala、His、Leu 在位置 267；(m)Asp、Glu 在位置 268；(n)Asp、Glu、Gly 在位置 271；(o)Leu 在位置 295；(p)Leu 在位置 298；(q)Glu、Phe、Ile、Leu 在位置 325；(r)Thr 在位置 326；(s)Ile、Asn 在位置 327；(t)Thr 在位置 328；(u)Lys、Arg 在位置 330；(v)Glu 在位置 331；(w)Asp 在位置 332；(x)Asp、Ile、Met、Val、Tyr 在位置 334；以及(y)Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr 在位置 39 所組成的群組，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號:212、213 或 214)。

【0249】在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括至少一胺基酸修改(例如，取代)，其擇自於

(a)Gly、Thr 在位置 231；(b)Asp 在位置 232；(c)Trp 在位置 235；(d)Asn、Thr 在位置 236；(e)Val 在位置 239；(f)Asp、Glu 在位置 268；(g)Leu 在位置 295；(h)Leu 在位置 298；(i)Thr 在位置 326；(j)Lys、Arg 在位置 330；以及(k)Lys、Met 在位置 396 所組成的群組，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asn 在位置 236、Glu 在位置 268、Lys 在位置 330 及 Met 在位置 396 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asn 在位置 236、Asp 在位置 268 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asn 在位置 236、Asp 在位置 268、Leu 在位置 295 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Thr 在位置 236、Asp 在位置 268 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asn 在位置 236、Asp 在位置 268、Leu 在位置 295、Thr 在位置 326 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Trp 在位置 235、Asn 在位置 236、Asp 在位置 268、Leu 在位置 295、Thr 在位置 326 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。

【0250】在一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb

結合活性的 Fc 區域的多肽，其包括一胺基酸修改在位置 238，根據 EU 編號。

【0251】在一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的 Fc 區域的多肽，其包括至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：234、238、250、264、267、307 及 330 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在又一些實施例中，多肽包括至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：234、250、264、267、307 及 330 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號:212、213 或 214)。

【0252】在另一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的 Fc 區域的多肽，其包括下列(1)-(9)中任一的胺基酸修改：(1)位置 234、238、250、307 及 330；(2)位置 234、238、250、264、307 及 330；(3)位置 234、238、250、264、267、307 及 330；(4)位置 234、238、250、267、307 及 330；(5)位置 238、250、264、307 及 330；(6)位置 238、250、264、267、307 及 330；(7)位置 238、250、267、307 及 330；(8)位置 238、250 及 307；以及(9)位置 238、250、307 及 330，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號:212、213 或 214)。

【0253】在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的

變異 Fc 區域包括至少一胺基酸修改(例如，取代)，其擇自於：(a)Tyr 在位置 234；(b)Asp 在位置 238；(c)Val 在位置 250；(d)Ile 在位置 264；(e)Ala 在位置 267；(f)Pro 在位置 307；及(g)Lys 在位置 330 所組成的群組，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asp 在位置 238 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asp 在位置 238、Val 在位置 250 及 Pro 在位置 307 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330

的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在又一實施例中，具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域包括：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330 的胺基酸修改(例如，取代)，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號:223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0254】在另一態樣中，發明提供分離的多肽，其包括具有增加的等電點(pI)的變異 Fc 區域。在一些特定實施例中，本文所述的變異 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改於親本 Fc 區域中。在一些特定實施例中，相較於親本 Fc 區域的等電點，每一胺基酸修改增加變異 Fc 區域的等電點。它們是以至少兩個胺基酸殘基的修飾而具有增加 pI 的抗體可提升抗原自血漿消除的發現為基礎，例如當抗體施用於體內時。

【0255】在本發明中，pI 可為理論的或實驗測定的 pI。pI 的值可，例如，藉由所屬領域具有通常知識者習知的等電聚焦

(isoelectric focusing)加以測定。理論的 pI 值可，例如，利用基因及胺基酸序列分析軟體(Genetyx 等)加以計算。

【0256】在一實施例中，相較於修飾前，pI 值可增加，例如，至少 0.01、0.03、0.05、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 或更多，至少 0.6、0.7、0.8、0.9 或更多，至少 1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5 或更多，或至少 1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、3.0 或更多。

【0257】在一些特定實施例中，用於增加 pI 的胺基酸可暴露於變異 Fc 區域的表面上。在本發明中，可暴露於表面上的胺基酸通常是指位於構成變異 Fc 區域的多肽的表面上的胺基酸殘基。位於多肽的表面上的胺基酸殘基指側鏈可與溶劑分子(其一般且大多為水分子)接觸的胺基酸殘基。然而，側鏈不一定要完全地與溶劑分子接觸，且甚至當一部分的側鏈與溶劑分子接觸，該胺基酸也定義為“位於表面上的胺基酸殘基”。多肽的位於表面上的胺基酸殘基也包含接近表面因而可被另一側鏈與溶劑分子接觸(甚至部分地)的胺基酸殘基影響電荷的胺基酸殘基。所屬領域具有通常知識者可製備多肽的同源模型，例如，利用市面上可取得的軟體。或者，可能利用所屬領域具有通常知識者習知的方法，像是 X 光晶體學。可暴露於表面上的胺基酸殘基可，例如，利用三維模型的座標進行判定，其利用電腦程式像是 InsightII 程式(Accelrys)。可暴露的表面的位置可利用所屬技術領域習知的演算法(例如，Lee 及 Richards (*J. Mol. Biol.* 55:379-400 (1971))；Connolly (*J. Appl. Cryst.* 16:548-558 (1983))進行判定。可暴露的表面的位置可利用適用

於蛋白質模型及三維結構資訊的軟體進行判定。可用於這類用途的軟體包含，例如，SYBYL Biopolymer Module 軟體(Tripos Associates)。當演算法需要使用者輸入尺寸參數時，用於測量的探針(probe)的"尺寸"可設定為半徑約 1.4 埃(Å)或更小。此外，利用個人電腦軟體用以判定可暴露的表面的區域之方法已描述於 Pacios(*Comput. Chem.* 18(4):377-386 (1994)；*J. Mol. Model.* 1:46-53 (1995))。基於上述的這些資訊，位於構成變異 Fc 區域的多肽的表面上之合適的胺基酸殘基可被挑選。

【0258】在一些特定實施例中，多肽包括變異 Fc 區域以及抗原結合域。在又一些實施例中，抗原為可溶性抗原。在一實施例中，抗原出現於對象的生物液中(例如，血漿、組織液、淋巴液、腹水及胸膜液)。抗原亦可為膜抗原。

【0259】在又一些實施例中，抗原結合域的抗原結合活性根據離子濃度條件而改變。在一實施例中，離子濃度並未特別限定，是指氫離子濃度(pH)或金屬離子濃度。於本文中，金屬離子指除了氫之外的 I 族元素的離子，像是鹼金屬及銅(copper)族元素、II 族元素如鹼土金屬及鋅族元素、除了硼之外的 III 族元素、除了碳及矽之外的 IV 族元素、VIII 族元素如鐵族及鉑族元素、屬於 V、VI 及 VII 族的亞族 A 的元素、以及金屬元素如銻、鉍及釙。在本發明中，金屬離子包含，例如，鈣離子，如 WO 2012/073992 及 WO 2013/125667 中所述。在一實施例中，"離子濃度條件"可為注重於抗原結合域在低離子濃度及高離子濃度之間生物行為不同的條件。此外，"抗原結合域的抗原結合活性根據離子濃度條件而改變"是指抗原結合域的

抗原結合活性在低離子濃度及高離子濃度之間改變(例如，抗原結合域於本文中稱為“離子濃度依賴性抗原結合域”)。相較於在低離子濃度條件下，抗原結合域的抗原結合活性在高離子濃度條件下可為較高(較強)或較低(較弱)。在一實施例中，離子濃度依賴性抗原結合域(像是 pH 依賴性抗原結合域或鈣離子濃度依賴性抗原結合域)可藉由習知方法取得，例如，如 WO 2009/125825、WO 2012/073992 及 WO 2013/046722 中所述。

【0260】在本發明中，抗原結合域的抗原結合活性在高鈣離子濃度條件下可比在低鈣離子濃度條件下高。高鈣離子濃度並未特別限定，但可為擇自於 100μM 及 10mM 之間、200μM 及 5mM 之間、400μM 及 3mM 之間、200μM 及 2mM 之間、400μM 及 1mM 之間或 500μM 及 2.5mM 之間的濃度，其較佳為接近體內鈣離子的血漿(血液)濃度。與此同時，低鈣離子濃度並未特別限定，但可為擇自於 0.1μM 及 30μM 之間、0.2μM 及 20μM 之間、0.5μM 及 10μM 之間、1μM 及 5μM 之間或 2μM 及 4μM 之間的濃度，其較佳為接近體內鈣離子在早期胞內體的濃度。

【0261】在一實施例中，抗體結合活性在低鈣離子濃度條件及高鈣離子濃度條件下的比值並未特別限定，但低鈣離子濃度條件下的解離常數(KD)比上高鈣離子濃度條件下的 KD 的比值，即，KD(低鈣離子濃度條件)/KD(高鈣離子濃度條件)，為 2 或更大、10 或更大、或 40 或更大。比值的上限可為 400、1000 或 10000，只要這種抗原結合域可藉由所屬領域具有通常知識者習知的技術加以製造。或者，例如，可使用解離速率常數(kd)替代 KD。在此情況下，低鈣離子濃度條件下的 kd 比上高鈣離

子濃度條件下的 kd 的比值，即，kd(低鈣離子濃度條件)/kd(高鈣離子濃度條件)，為 2 或更大、5 或更大、10 或更大、或 30 或更大。比值的上限可為 50、100 或 200，只要抗原結合域可基於所屬領域具有通常知識者的技術常識加以製造。

【0262】在本發明中，抗原結合域的抗原結合活性在低氫離子濃度下(中性 pH)可比在高氫離子濃度下(酸性 pH)來的高。酸性 pH 可為，例如，擇自於 pH4.0 至 pH6.5、擇自於 pH4.5 至 pH6.5、擇自於 pH5.0 至 pH6.5、或擇自於 pH5.5 至 pH6.5 的 pH，其較佳為接近早期胞內體的體內 pH。酸性 pH 亦可為，例如，pH5.8 或 pH6.0。在一些特定實施例中，酸性 pH 為 pH5.8。與此同時，中性 pH 可為，例如，擇自於 pH6.7 至 pH10.0、擇自於 pH6.7 至 pH9.5、擇自於 pH7.0 至 pH9.0、或擇自於 pH7.0 至 pH8.0 的 pH，其較佳為接近血漿(血液)中的體內 pH。中性 pH 亦可為，例如，pH7.4 或 pH7.0。在一些特定實施例中，中性 pH 為 pH7.4。

【0263】在一實施例中，抗體結合活性在酸性 pH 條件與在中性 pH 條件下的比值並未限定，但酸性 pH 條件下的解離常數(KD)比上中性 pH 條件下的 KD 的比值，即，KD(酸性 pH 條件)/KD(中性 pH 條件)，為 2 或更大、10 或更大、或 40 或更大。比值的上限可為 400、1000 或 10000，只要這種抗原結合域可藉由所屬領域具有通常知識者習知的技術加以製造。或者，例如，可使用解離速率常數(kd)替代 KD。在此情況下，酸性 pH 條件下的 kd 比上中性 pH 條件下的 kd 的比值，即，kd(酸性 pH 條件)/kd(中性 pH 條件)，為 2 或更大、5 或更大、10 或更

大、或 30 或更大。比值的上限可為 50、100 或 200，只要抗原結合域可基於所屬領域具有通常知識者的技術常識加以製造。

【0264】在一實施例中，例如，至少一胺基酸殘基被具有 4.0-8.0 的側鏈 pKa 的胺基酸殘基取代，及/或至少一具有 4.0-8.0 的側鏈 pKa 的胺基酸插入於抗體結合域中，如 WO 2009/125825 中所述。胺基酸可在任一位置被取代及/或插入，只要相較於取代或插入之前，抗原結合域的抗原結合活性在酸性 pH 條件下變得比在中性 pH 條件下弱。當抗原結合域具有可變區或 CDR 時，位置可在可變區或 CDR 內。被取代或插入的胺基酸數量可藉由習知方法適當地進行判定；且數量可為一或多個。具有 4.0-8.0 的側鏈 pKa 的胺基酸可用以改變抗原結合域的抗原結合活性，根據氫離子濃度條件。此類胺基酸包含，例如，中性胺基酸如 His(H)及 Glu(E)，及非中性胺基酸如組胺酸類似物(US2009/0035836)、m-NO2-Tyr(pKa 7.45)、3,5-Br2-Tyr(pKa 7.21)及 3,5-I2-Tyr(pKa 7.38)(Heyl 等人，*Bioorg. Med. Chem.* 11(17):3761-3768 (2003))。亦可使用具有 6.0-7.0 的側鏈 pKa 的胺基酸，其包含，例如，His(H)。

【0265】在另一實施例中，對於具有增加 pI 的變異 Fc 區域，較佳的抗原結合域已被描述且可藉由日本專利申請號 JP2015-021371 及 JP2015-185254 所述之方法取得。

【0266】在一些特定實施例中，具有增加的 pI 的變異 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改，其在至少兩個擇自於：285、311、312、315、318、333、335、337、341、342、343、384、385、388、390、399、400、401、402、413、420、422 及 431

所組成之群組的位置，根據 EU 編號。

【0267】在又一些實施例中，具有增加的 pI 的變異 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改，其在至少兩個擇自於：311、341、343、384、399、400、401、402 及 413 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。

【0268】在另一態樣中，發明提供包括具有增加的 pI 的變異 Fc 區域之多肽，其包括下列(1)-(10)中任一的胺基酸修改：(1)位置 311 及 341；(2)位置 311 及 343；(3)位置 311、343 及 413；(4)位置 311、384 及 413；(5)位置 311 及 399；(6)位置 311 及 401；(7)位置 311 及 413；(8)位置 400 及 413；(9)位置 401 及 413；以及(10)位置 402 及 413，根據 EU 編號。

【0269】增加蛋白質的 pI 的方法為，例如，減少帶有負電荷側鏈的胺基酸數量(例如，天門冬胺酸及谷胺酸)及/或增加帶有正電荷側鏈的胺基酸數量(例如，精胺酸、賴胺酸及組胺酸)於中性 pH 條件。帶有負電荷側鏈的胺基酸在充分地高於它們的側鏈 pKa 的 pH 條件下，具有表示為-1 的負電荷，此為所屬領域具有通常知識者熟知的理論。例如，天門冬胺酸的側鏈的理論的 pKa 為 3.9，且側鏈在中性 pH 條件(例如，在 pH7.0 的溶液中)具有表示為-1 的負電荷。相反地，帶有正電荷側鏈的胺基酸在充分地低於它們的側鏈 pKa 的 pH 條件下，具有表示為+1 的正電荷。例如，精胺酸的側鏈的理論的 pKa 為 12.5，且側鏈在中性 pH 條件(例如，在 pH7.0 的溶液中)具有表示為+1 的正電荷。同時，中性 pH 條件下(例如，在 pH7.0 的溶液中)，側鏈不帶電荷的胺基酸已知包含 15 種中性胺基酸，即，

丙胺酸、半胱胺酸、苯丙胺酸、甘胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺、脯胺酸、谷氨醯胺、絲胺酸、蘇胺酸、纈胺酸、色胺酸及酪胺酸。理所當然，可理解的是增加 pI 的胺基酸可為非中性胺基酸。

【0270】承前述，增加蛋白質在在中性 pH 條件(例如，在 pH7.0 的溶液中)的 pI 之方法可賦予感興趣的蛋白質+1 的電荷改變，例如，藉由側鏈不帶電荷的胺基酸取代天門冬胺酸或谷胺酸(其側鏈具有-1 的負電荷)於蛋白質的胺基酸序列。此外，可賦予蛋白質+1 的電荷改變，例如，藉由精胺酸或賴胺酸(其側鏈具有+1 的正電荷)取代側鏈不帶電荷的胺基酸。再者，可藉由精胺酸或賴胺酸(其側鏈具有+1 的正電荷)取代天門冬胺酸或谷胺酸(其側鏈具有-1 的負電荷)以同時賦予蛋白質+2 的電荷改變。或者，為了增加蛋白質的 pI，具有不帶電荷的側鏈的胺基酸及/或較佳地具有正電荷側鏈的胺基酸可被加入或插入至蛋白質的胺基酸列中，或具有不帶電荷的側鏈的胺基酸及/或較佳地具有負電荷側鏈的胺基酸可在蛋白質的胺基酸列中被刪除。可理解的是，例如，除了它們的側鏈衍生的電荷外，蛋白質的 N 末端及 C 末端胺基酸殘基具有主鏈衍生的電荷(在 N 末端的胺基的 NH_3^+以及在 C 末端的羧基的 COO^-)。因此，亦可藉由實行一些加入、刪除、取代或插入於主鏈衍生的官能基以增加蛋白質的 pI。

【0271】用以增加 pI 的胺基酸取代包含，例如，以側鏈不帶電荷的胺基酸取代具有負電荷側鏈的胺基酸、以具有正電荷側鏈的胺基酸取代側鏈不帶電荷的胺基酸、及以具有正電荷側

鏈的胺基酸取代具有負電荷側鏈的胺基酸於親本 Fc 區域的胺基酸序列中，其可單獨或以適當的組合實行。

【0272】用以增加 pI 的胺基酸插入或加入包含，例如，插入或加入側鏈不帶電荷的胺基酸及/或插入或加入具有正電荷側鏈的胺基酸於親本 Fc 區域的胺基酸序列中，其可單獨或以適當的組合實行。

【0273】用以增加 pI 的胺基酸刪除包含，例如，刪除側鏈不帶電荷的胺基酸及/或刪除具有負電荷側鏈的胺基酸於親本 Fc 區域的胺基酸序列中，其可單獨或以適當的組合實行。

【0274】在一實施例中，用於增加 pI 的自然胺基酸可歸類如下：(a)具有負電荷側鏈的胺基酸可為 Glu (E)或 Asp (D)；(b)側鏈不帶電荷的胺基酸可為 Ala (A)、Asn (N)、Cys (C)、Gln (Q)、Gly (G)、His (H)、Ile (I)、Leu (L)、Met (M)、Phe (F)、Pro (P)、Ser (S)、Thr (T)、Trp (W)、Tyr (Y)或 Val (V)；以及;(c)具有正電荷側鏈的胺基酸可為 His (H)、Lys (K)或 Arg (R)。在一實施例中，在修飾後的胺基酸插入或取代為 Lys (K)或 Arg (R)。

【0275】在另一態樣中，發明提供分離的多肽，其包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性及增加的 pI 的變異 Fc 區域。在一些特定實施例中，文中描述的變異 Fc 區域包括至少兩個胺基酸修改於親本 Fc 區域中。

【0276】在一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性及增加的 pI 的變異 Fc 區域之多肽，其包括至少三個胺基酸修改，包括：(a)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：

231、232、233、234、235、236、237、238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334及396所組成之群組的位置，根據EU編號；以及(b)at至少兩個胺基酸修改，其在至少兩個擇自於：285、311、312、315、318、333、335、337、341、342、343、384、385、388、390、399、400、401、402、413、420、422及431所組成之群組的位置，根據EU編號。

【0277】在一態樣中，發明提供包括具有增強的FcγRIIb結合活性及增加的pI的變異Fc區域之多肽，且其包括至少三個胺基酸修改，包括：(a)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、235、236、239、268、295、298、326、330及396所組成之群組的位置，根據EU編號；以及(b)至少兩個胺基酸修改，其在至少兩個擇自於：311、341、343、384、399、400、401、402及413所組成之群組的位置，根據EU編號。

【0278】在另一態樣中，發明提供包括具有增強的FcγRIIb結合活性及增加的pI的變異Fc區域之多肽，其包括下列(1)-(9)中任一的胺基酸修改：(1)位置235、236、268、295、311、326、330及343；(2)位置236、268、295、311、326、330及343；(3)位置236、268、295、311、330及413；(4)位置236、268、311、330、396及399；(5)位置236、268、311、330及343；(6)位置236、268、311、330、343及413；(7)位置236、268、311、330、384及413；(8)位置236、268、311、330及413；以及(9)位置236、268、330、396、400及413，根據EU編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有恆河猴FcγRIIb的序列(序

列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0279】在一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性及增加的 pI 的變異 Fc 區域之多肽，其包括至少三個胺基酸修改，包括：(a)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：234、238、250、264、267、307 及 330 所組成之群組的位置，根據 EU 編號；以及(b)至少兩個胺基酸修改，其在至少兩個擇自於：285、311、312、315、318、333、335、337、341、342、343、384、385、388、390、399、400、401、402、413、420、422 及 431 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在又一些實施例中，多肽包括至少兩個胺基酸修改，其在至少兩個擇自於：311、341、343、384、399、400、401、402 及 413 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0280】在另一態樣中，發明提供包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性及增加的 pI 的變異 Fc 區域之多肽，其包括下列(1)-(16)中任一的胺基酸修改：(1)位置 234、238、250、264、307、311、330 及 343；(2)位置 234、238、250、264、307、311、330 及 413；(3)位置 234、238、250、264、267、307、311、330 及 343；(4)位置 234、238、250、264、267、307、311、330 及 413；(5)位置 234、238、250、267、307、311、330 及 343；(6)位置 234、238、250、267、307、311、330 及

413；(7)位置 234、238、250、307、311、330 及 343；(8)位置 234、238、250、307、311、330 及 413；(9)位置 238、250、264、267、307、311、330 及 343；(10)位置 238、250、264、267、307、311、330 及 413；(11)位置 238、250、264、307、311、330 及 343；(12)位置 238、250、264、307、311、330 及 413；(13)位置 238、250、267、307、311、330 及 343；(14)位置 238、250、267、307、311、330 及 413；(15)位置 238、250、307、311、330 及 343；以及(16)位置 238、250、307、311、330 及 413，根據 EU 編號。

【0281】在又一實施例中，變異 Fc 區域包括擇自於單一修改、單一修改的組合或如表 14-30 所述之修改的組合中任一的胺基酸修改。

【0282】在一些實施例中，多肽包括本發明的變異 Fc 區域。在又一實施例中，多肽為抗體重鏈恆定區。在又一實施例中，多肽為抗體重鏈。在又一實施例中，多肽為抗體。在又一實施例中，多肽為 Fc 融合蛋白。

【0283】在又一實施例中，發明提供包括序列辨識號：229-381 中任一的胺基酸序列的多肽。

【0284】文中使用的“親本 Fc 區域”是指在本文所述的胺基酸修改導入之前的 Fc 區域。較佳的親本 Fc 區域的例子包含衍生自自然抗體的 Fc 區域。抗體包含，例如，IgA (IgA1、IgA2)、IgD、IgE、IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)及 IgM 等。抗體可衍生自人類或猴子(例如，恆河猴、恆河獼猴、狨猿、黑猩猩或狒狒)。自然抗體亦可包含自然產生的突變。起因於基因同

質異型的許多 IgG 的異型序列已描述於“免疫學興趣的蛋白的序列”，NIH 公開號 91-3242，且它們的任一均可用於本發明。特別地，對於人類 IgG1，在位置 356 至 358(EU 編號)的胺基酸序列可為 DEL 或 EEM。親本 Fc 區域的較佳例子包含衍生自人類 IgG1(序列辨識號：195)、人類 IgG2(序列辨識號：196)、人類 IgG3(序列辨識號：197)及人類 IgG4(序列辨識號：198)的重鏈恆定區的 Fc 區域。親本 Fc 區域的另一較佳例子為衍生自重鏈恆定區 SG1(序列辨識號：9)的 Fc 區域。此外，親本 Fc 區域可為藉由添加本文所述的胺基酸修改之外的胺基酸修改於衍生自自然抗體的 Fc 區域加以製造的 Fc 區域。

【0285】此外，為了其它目的而實行的胺基酸修改可結合於本文所述的變異 Fc 區域中。例如，可添加改善 FcRn 結合活性的胺基酸取代(Hinton 等人，*J. Immunol.* 176(1):346-356 (2006)；Dall'Acqua 等人，*J. Biol. Chem.* 281(33):23514-23524 (2006)；Petkova 等人，*Intl. Immunol.* 18(12):1759-1769 (2006)；Zalevsky 等人，*Nat. Biotechnol.* 28(2):157-159 (2010)；WO 2006/019447；WO 2006/053301；及 WO 2009/086320)，以及用以改善抗體異質性或穩定性的胺基酸取代(WO 2009/041613)。或者，可將已於 WO 2011/122011、WO 2012/132067、WO 2013/046704 或 WO 2013/180201 中描述之具有提升抗原清除的特性的多肽，已於 WO 2013/180200 中描述之具有特定結合於目標組織的特性的多肽，已於 WO 2009/125825、WO 2012/073992 或 WO 2013/047752 中描述之具有重複結合於多個抗原分子的特性的多肽，與本文所述的變

異 Fc 區域結合。或者，以賦予其它抗原結合能力為目的，可將揭示於 EP1752471 及 EP1772465 中的胺基酸修改結合於本文所述的變異 Fc 區域的 CH3 中。或者，以增加血漿保持(plasma retention)為目的，可將降低恆定區的 pI 的胺基酸修改(WO 2012/016227)結合於本文所述的變異 Fc 區域中。或者，以提升細胞攝入為目的，可將增加恆定區的 pI 的胺基酸修改(WO 2014/145159)結合於本文所述的變異 Fc 區域中。或者，以提升自血漿消除目標分子為目的，可將增加恆定區的 pI 的胺基酸修改(日本專利申請號 JP2015-021371 及 JP2015-185254)結合於本文所述的變異 Fc 區域中。在一實施例中，此類修改可包含，例如，在至少一擇自於 311、343、384、399、400 及 413 所組成之群組的位置的取代，根據 EU 編號。在又一實施例中，此類取代可為在每一位置以 Lys 或 Arg 取代胺基酸。

【0286】在酸性 pH 下增強人類 FcRn 結合活性的胺基酸修改亦可結合於本文所述的變異 Fc 區域中。具體而言，此類修改可包含，例如，以 Leu 取代在位置 428 的 Met 以及以 Ser 取代在位置 434 的 Asn，根據 EU 編號(Zalevsky 等人，*Nat. Biotechnol.* 28:157-159 (2010))；以 Ala 取代在位置 434 的 Asn(Deng 等人，*Metab. Dispos.* 38(4):600-605 (2010))；以 Tyr 取代在位置 252 的 Met、以 Thr 取代在位置 254 的 Ser 以及以 Glu 取代在位置 256 的 Thr(Dall'Acqua 等人，*J. Biol. Chem.* 281:23514-23524 (2006))；以 Gln 取代在位置 250 的 Thr 以及以 Leu 取代在位置 428 的 Met(Hinton 等人，*J. Immunol.*176(1):346-356 (2006))；以 His 取代在位置 434 的

Asn(Zheng 等人，*Clin. Pharmacol. Ther.* 89(2):283-290 (2011)，以及 WO 2010/106180、WO 2010/045193、WO 2009/058492、WO 2008/022152、WO 2006/050166、WO 2006/053301、WO 2006/031370、WO 2005/123780、WO 2005/047327、WO 2005/037867、WO 2004/035752 或 WO 2002/060919 中所述的修改。此類修改可包含，例如，至少一擇自於：以 Leu 取代在位置 428 的 Met、以 Ala 取代在位置 434 的 Asn 以及以 Thr 取代在位置 436 的 Tyr 所組成之群組的修改。那些修改可進一步包含以 Arg 取代在位置 438 的 Gln 及/或以 Glu 取代在位置 440 的 Ser(日本專利申請號 JP2015-021371 及 JP2015-185254)。

【0287】包括本文所述的變異 Fc 區域的兩個或多個多肽可被包含於一個分子中，其中包括變異 Fc 區域的兩個多肽為結合的(associated)，很類似抗體。抗體的種類並未限定，可使用 IgA (IgA1、IgA2)、IgD、IgE、IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) 及 IgM 等。

【0288】包括變異 Fc 區域的兩個結合的多肽可為包括已導入相同胺基酸修改的變異 Fc 區域的多肽(此後稱為同源變異 Fc 區域)、或包括已導入不同胺基酸修改的變異 Fc 區域的多肽、或者是包括胺基酸修改僅導入其一的 Fc 區域的變異 Fc 區域的多肽(此後稱為包括變異 Fc 區域的異源多肽)。較佳的胺基酸修改之一為 Fc 區域的 CH2 域中從位置 233 至 239(EU 編號)的環狀構造中的修改，其涉及與 FcγRIIb 及 FcγRIIa 的結合。較佳地，修改被導入在增強 FcγRIIb 結合活性及/或選擇性的其中一

個 Fc 區域的 CH2 域的環狀構造中，而另一修改被導入在去穩定(destabilize)它的另一個 Fc 區域的 CH2 域的環狀構造中。可去穩定 CH2 域的環狀結構之胺基酸修改的例子可為以其它胺基酸取代至少一擇自於在位置 235、236、237、238 及 239 的胺基酸。具體而言，去穩定可藉由，例如，將在位置 235 的胺基酸修改為 Asp、Gln、Glu 或 Thr，將在位置 236 的胺基酸修改為 Asn，將在位置 237 的胺基酸修改為 Phe 或 Trp，將在位置 238 的胺基酸修改為 Glu、Gly 或 Asn，及將在位置 239 的胺基酸修改為 Asp 或 Glu，根據 EU 編號。

【0289】關於包括變異 Fc 區域的異源多肽的結合，可採用抑制包括變異 Fc 區域的同源多肽之非計畫中的結合的技術，藉由導入靜電斥力於 Fc 區域的 CH2 或 CH3 域的界面，如 WO 2006/106905 所述。

【0290】例如，與 Fc 區域的 CH2 或 CH3 域的界面接觸的胺基酸殘基包含 CH3 域中在位置 356 的殘基(EU 編號)、在位置 439 的殘基(EU 編號)、在位置 357 的殘基(EU 編號)、在位置 370 的殘基(EU 編號)、在位置 399 的殘基(EU 編號)以及在位置 409 的殘基(EU 編號)。

【0291】更具體而言，例如，可製造 Fc 區域，其中具有相同電荷的一至三對胺基酸殘基擇自於如下所示的(1)至(3)：(1)CH3 域中在位置 356 及 439 的胺基酸殘基(EU 編號)；(2)CH3 域中在位置 357 及 370 的胺基酸殘基(EU 編號)；以及(3) CH3 域中在位置 399 及 409 的胺基酸殘基(EU 編號)。

【0292】此外，可製造包括變異 Fc 區域的異源多肽，其中

擇自於上述之(1)至(3)的一至三對胺基酸殘基在第一 Fc區域的 CH3 域中具有相同電荷，擇自於前述第一 Fc 區域的胺基酸殘基對在第二 Fc 區域的 CH3 域中亦具有相同電荷，但第一及第二 Fc 區域中的電荷為相反的。

【0293】在上述 Fc 區域中，例如，負電荷的胺基酸殘基較佳擇自於谷胺酸(E)及天門冬胺酸(D)，而正電荷的胺基酸殘基較佳擇自於賴胺酸(K)、精胺酸(R)及組胺酸(H)。

【0294】可額外地使用其它已知技術於包括變異 Fc 區域的異源多肽的結合。具體而言，這種技術是藉由以較大的側鏈(旋鈕(knob)；其代表"凸塊")取代存在於其中一個 Fc 區域中的胺基酸側鏈，以及以較小的的側鏈(孔洞；其代表空穴)取代存在於 Fc 區域中的胺基酸側鏈，以放置旋鈕於孔洞內。這可提升彼此具有不同胺基酸序列的含 Fc 區域的多肽(Fc region-containing polypeptide)之間的有效結合(WO 1996/027011；Ridgway 等人，*Prot. Eng.* 9:617-621 (1996)；Merchant 等人，*Nat.Biotech.* 16, 677-681 (1998))。

【0295】此外，亦可使用其它已知技術於包括變異 Fc 區域的多肽的異源結合。可利用股交換工程(strand-exchange engineered)域 CH3 異型二聚體(heterodimer) (Davis 等人，*Prot. Eng. Des. & Sel.*, 23:195-202 (2010))有效地誘發包括 Fc區域的多肽結合。此技術亦可用於有效地誘發具有不同胺基酸序列的含變異 Fc 區域的多肽之間的結合。

【0296】此外，亦可使用，如 WO 2011/028952 所述之利用抗體 CH1 及 CL 的結合以及 VH 及 VL 的結合之異型二聚抗體

製造技術。

【0297】如 WO 2008/119353 及 WO 2011/131746 中所述之方法，使用藉由預先製造兩種同型二聚抗體、在還原條件下培養抗體以分離它們，並使它們再次結合之製造異型二聚抗體的技術亦為可能的。

【0298】如 Strop(*J. Mol. Biol.* 420:204-219 (2012))中所述之方法，使用藉由導入帶電荷的殘基如 Lys、Arg、Glu 及 Asp 使得靜電斥力被導入於 CH3 域中之製造異型二聚抗體的技術亦為可能的。

【0299】此外，如 WO 2012/058768 中所述之方法，使用藉由添加修改於 CH2 及 CH3 域之製造異型二聚抗體的技術亦為可能的。

【0300】當同時表達包括具有不同胺基酸序列的變異 Fc 區域的兩個多肽時，為了產生包括異源變異 Fc 區域的多肽，包括同源變異 Fc 區域的多肽通常亦作為雜質被產生。在這種情況下，藉由使用習知技術將它們自包括同源變異 Fc 區域的多肽分離及純化，可有效地取得包括異源變異 Fc 區域的多肽。已有報導指出利用離子交換層析有效地自同型二聚抗體分離及純化異型二聚抗體的方法，其藉由導入胺基酸修改於兩種抗體重鏈的可變區中，以創造同型二聚抗體及異型二聚抗體之間的等電點差異(WO 2007/114325)。已有報導指出另一種利用 Protein A 層析純化異型二聚抗體的方法，藉由建立異型二聚抗體，其包括衍生自與 Protein A 結合的小鼠 IgG2a 以及不與 Protein A 結合的大鼠 IgG2b 的兩種重鏈(WO 1998/050431 及

WO 1995/033844)。

【0301】此外，可利用 Protein A 層析、以胺基酸如 Tyr 或 His 取代在位置 435 及 436 的胺基酸殘基(EU 編號)，其位於抗體重鏈的 Protein A 結合位置，以產生不同的 Protein A 結合親和性，進而有效地純化異型二聚抗體。

【0302】在本發明中，胺基酸修改指取代、刪除、加入、插入及修飾的任一者或上述之組合。在本發明中，胺基酸修改可改寫為胺基酸突變。

【0303】當取代胺基酸殘基時，可實行不同胺基酸殘基的取代，以如下列(a)-(c)所述之改變方面為目標:(a)在片狀結構或螺旋結構區域中的多肽主鏈結構;(b)在目標位置的電荷或疏水性；或(c)側鏈的尺寸。

【0304】根據它們一般的側鏈性質，胺基酸殘基被分類為下列群組:(a)疏水:正亮胺酸、Met、Ala、Val、Leu 及 Ile；(b)中性親水: Cys、Ser、Thr、Asn 及 Gln；(c)酸性:Asp 及 Glu；(d)鹼性:His、Lys 及 Arg；(e)影響鏈方位的殘基:Gly 及 Pro；以及(f)芳香族:Trp、Tyr 及 Phe。

【0305】藉由所屬領域具有通常知識者習知的各種方法胺產生基酸修改。這類方法包含定位突變方法(Hashimoto-Gotoh 等人，*Gene* 152:271-275 (1995)；Zoller，*Meth. Enzymol.* 100:468-500 (1983)；Kramer 等人，*Nucleic Acids Res.* 12: 9441-9456 (1984))；Kramer 及 Fritz，*Methods Enzymol.* 154: 350-367 (1987)；以及 Kunkel，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 82:488-492 (1985))、PCR 突變方法及卡匣突變方法，但不限於

此。

【0306】導入於 Fc 區域中的胺基酸修改的數目並未限定。在一些特定實施例中，其可為 1、2 或更少、3 或更少、4 或更少、5 或更少、6 或更少、8 或更少、10 或更少、12 或更少、14 或更少、16 或更少、18 或更少、或 20 或更少。

【0307】胺基酸修飾包含轉譯後修飾。特定的轉譯後修飾可為糖鏈的添加或刪除。例如，在 IgG1 恆定區中位置 297(EU 編號)的胺基酸殘基可為經糖鏈修飾的。修飾的糖鏈結構並未限定。例如，唾液酸可被添加至 Fc 區域的糖鏈(MAbs 2010 Sep-Oct, 2(5): 519-527)。一般而言，表達於真核細胞中的抗體包括糖化(glycosylation)於恆定區中。例如，已知一些類型的糖鏈通常被添加至表達於細胞中的抗體，上述細胞例如為經包括編碼抗體的 DNA 的表達載體轉化(transform)之哺乳類或真核細胞的自然產生的產生抗體的細胞。

【0308】文中所示的真核細胞包含酵母及動物細胞。例如，CHO 細胞及 HEK293 細胞為代表性的動物細胞，其用於與包括編碼抗體的 DNA 的表達載體的轉化。另一方面，沒有糖化的恆定區亦包含於本發明中。恆定區未經糖化的抗體可藉由表達編碼抗體的基因於原核細胞如 *Escherichia coli* 中而取得。

【0309】此外，包括本發明的變異 Fc 區域的多肽可以各種分子，如聚乙二醇(PEG)及細胞毒性物質，進行化學修飾。這類化學修飾多肽的方法已於所屬領域中建立。

【0310】在一態樣中，發明提供分離的多肽，其包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域。在一些態樣中，多

肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在一些特定實施例中，抗體為嵌合抗體或人源化抗體。抗體的來源並未特別限定，但例如包含人類抗體、小鼠抗體、大鼠抗體及兔子抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。

【0311】包括本文提供的變異 Fc 區域以及包括變異 Fc 區域的 Fc 融合蛋白的蛋白結合基序(motif)之抗體的可變區可辨識任一抗原。可被這類抗體及融合蛋白結合的抗原例子包含，但不限於，配體(細胞激素、趨化激素等)、受體、癌症抗原 MHC 抗原、分化抗原、免疫球蛋白及部分包含免疫球蛋白的免疫複合物。

【0312】可被包含發明的變異 Fc 區域及/或與包括揭示之變異 Fc 區域的多肽重組融合的抗體或融合蛋白結合的細胞激素之例子包含，但不限於，介白素 1 至 18、群落刺激因子(G-CSF、M-CSF、GM-CSF 等)、干擾素(IFN-α、IFN-β、IFN-γ 等)、生長因子(EGF、FGF、IGF、NGF、PDGF、TGF、HGF 等)、腫瘤壞死因子(TNF-α 及 TNF-β)、淋巴毒素、紅血球生成素、受體素、SCF、TPO、MCAF 及 BMP。

【0313】可被包含發明的變異 Fc 區域及/或與包括揭示之變異 Fc 區域的多肽重組融合的抗體或融合蛋白結合的趨化激素之例子包含，但不限於，CC 趨化激素，如 CCL1 至 CCL28、CXC 趨化激素，如 CXCL1 至 CXCL17、C 趨化激素，如 XCL1 至 XCL2、以及 CX3C 趨化激素，如 CX3CL1。

【0314】可被包含發明的變異 Fc 區域及/或與包括揭示之變異 Fc 區域的多肽重組融合的抗體或融合蛋白結合的受體之

例子包含，但不限於，屬於受體家族，例如，造血生長因子受體家族、細胞激素受體家族、酪胺酸激酶型受體家族、絲胺酸/蘇胺酸激酶型受體家族、TNF 受體家族、G 蛋白耦合受體家族、GPI 錨定型受體家族、酪胺酸磷酸酶型受體家族、黏著因子家族及激素受體家族，的受體。屬於這些受體家族的受體及它們的特性已在許多文獻中描述，例如，Cooke 編輯，New Comprehesive Biochemistry Vol.18B "Hormones and their Actions Part II" pp.1-46 (1988) Elsevier Science Publishers BV；Patthy (*Cell* 61(1):13-14 (1990))；Ullrich (*Cell* 61(2):203-212 (1990))；Massagué (*Cell* 69(6):1067-1070 (1992))；Miyajima 等人 (*Annu. Rev. Immunol.* 10:295-331 (1992))；Taga 等人 (*FASEB J.* 6:3387-3396 (1992))；Fantl 等人(*Annu. Rev. Biochem.* 62:453-481 (1993))；Smith 等人 (*Cell* 76(6):959-962 (1994))；以及 Flower (*Biochim. Biophys. Acta* 1422(3): 207-234 (1999))。

【0315】屬於上述受體家族的特定受體的例子包含人類或老鼠紅血球生成素(EPO)受體(Jones 等人，*Blood* 76(1):31-35 (1990)；D'Andrea 等人，*Cell* 57(2):277-285 (1989))、人類或老鼠顆粒球群落刺激因子(G-CSF)受體(Fukunaga 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87(22):8702-8706 (1990)，mG-CSFR；Fukunaga 等人，*Cell* 61(2): 341-350 (1990))、人類或老鼠血小板生成素(TPO)受體(Vigon 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA. 89(12):5640-5644(1992)；Skoda 等人，*EMBO J.* 12(7):2645-2653 (1993))、人類或老鼠胰島素受體(Ullrich 等人，*Nature*

313(6005):756-761 (1985))、人類或老鼠 Flt-3 配體受體(Small 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 91(2):459-463 (1994))、人類或老鼠血小板衍生生長因子(PDGF)受體(Gronwald 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 85(10):3435-3439 (1988))、人類或老鼠干擾素(IFN)-α 及 β 受體(Uze 等人，*Cell* 60(2): 225-234 (1990)；Novick 等人，*Cell* 77(3):391-400 (1994))、人類或老鼠瘦體素受體、人類或老鼠生長激素(GH)受體、人類或老鼠介白素(IL)-10 受體、人類或老鼠類胰島素生長因子(IGF)-I 受體、人類或老鼠白血病抑制因子(LIF)受體以及人類或老鼠睫狀神經營養因子(CNTF)受體。

【0316】癌症抗原為表達細胞變成惡性的抗原，且它們亦稱為腫瘤特異性抗原。當細胞變成癌腫的時，出現於細胞表面或蛋白質分子上的異常的糖鏈亦為癌症抗原，且它們亦稱為糖鏈癌症抗原。可被包含發明的變異 Fc 區域的抗體或融合蛋白結合的癌症抗原之例子包含，但不限於，GPC3，其為屬於上述 GPI 錨定型受體家族的受體且亦表達於許多癌中，包含肝癌(Midorikawa 等人，*Int. J. Cancer* 103(4):455-465 (2003))，以及 EpCAM，其表達於許多癌中，包含肺癌(Linnenbach 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86(1):27-31 (1989))、CA19-9、CA15-3 及唾液酸 SSEA-1(SLX)。

【0317】MHC 抗原大致上分類為 MHC I 型抗原及 MHC II 型抗原。MHC I 型抗原包含 HLA-A、-B、-C、-E、-F、-G 及 -H，而 MHC II 型抗原包含 HLA-DR、-DQ 及-DP。

【0318】可被包含發明的變異 Fc 區域及/或與包括揭示之

變異 Fc 區域的多肽重組融合的抗體或融合蛋白結合的分化抗原之例子包含，但不限於，CD1、CD2、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD10、CD11a、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15s、CD16、CD18、CD19、CD20、CD21、CD23、CD25、CD28、CD29、CD30、CD32、CD33、CD34、CD35、CD38、CD40、CD41a、CD41b、CD42a、CD42b、CD43、CD44、CD45、CD45RO、CD48、CD49a、CD49b、CD49c、CD49d、CD49e、CD49f、CD51、CD54、CD55、CD56、CD57、CD58、CD61、CD62E、CD62L、CD62P、CD64、CD69、CD71、CD73、CD95、CD102、CD106、CD122、CD126 及 CDw130。

【0319】免疫球蛋白包含 IgA、IgM、IgD、IgG 及 IgE。免疫合物包含至少任一的免疫球蛋白的成分。

【0320】可被包含發明的變異 Fc 區域及/或與包括揭示之變異 Fc 區域的多肽重組融合的抗體或融合蛋白結合的抗原之其它例子包含，但不限於，17-IA、4-1BB、4Dc、6-酮基-PGF1a、8-異-PGF2a、8-氧基-dG、A1 腺苷受體、A33、ACE、ACE-2、活化素、活化素 A、活化素 AB、活化素 B、活化素 C、活化素 RIA、活化素 RIA ALK-2、活化素 RIB ALK-4、活化素 RIIA、活化素 RIIB、ADAM、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17/TACE、ADAM8、ADAM9、ADAMTS、ADAMTS4、ADAMTS5、位址素(addressin)、aFGF、ALCAM、ALK、ALK-1、ALK-7、α-1-抗胰蛋白酶、α-V/β-1 拮抗劑、ANG、Ang、APAF-1、APE、APJ、APP、APRIL、AR、ARC、ART、青蒿琥酯(artemin)、anti-Id、ASPARTIC、心鈉素、av/b3 整合蛋白、Axl、b2M、

B7-1、B7-2、B7-H、B-淋巴球刺激因子(BlyS)、BACE、BACE-1、Bad、BAFF、BAFF-R、Bag-1、BAK、Bax、BCA-1、BCAM、Bcl、BCMA、BDNF、b-ECGF、bFGF、BID、Bik、BIM、BLC、BL-CAM、BLK、BMP、BMP-2 BMP-2a、BMP-3 Osteogenin、BMP-4、BMP-2b、BMP-5、BMP-6 Vgr-1、BMP-7 (OP-1)、BMP-8 (BMP-8a、OP-2)、BMPR、BMPR-IA (ALK-3)、BMPR-IB (ALK-6)、BRK-2、RPK-1、BMPR-II (BRK-3)、BMP、b-NGF、BOK、鈴蟾素(bombesin)、骨源性營養因子、BPDE、BPDE-DNA、BTC、補體因子 3 (C3)、C3a、C4、C5、C5a、C10、CA125、CAD-8、抑鈣素、cAMP、癌胚抗原(CEA)、癌症相關抗原、細胞自溶酶 A、細胞自溶酶 B、細胞自溶酶 C/DPPI、細胞自溶酶 D、細胞自溶酶 E、細胞自溶酶 H、細胞自溶酶 L、細胞自溶酶 O、細胞自溶酶 S、細胞自溶酶 V、細胞自溶酶 X/Z/P、CBL、CCI、CCK2、CCL、CCL1、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL2、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CCL3、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9/10、CCR、CCR1、CCR10、CCR11、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CD1、CD2、CD3、CD3E、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD10、CD11a、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD16、CD18、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD27L、CD28、CD29、CD30、CD30L、CD32、CD33 (p67 蛋白)、CD34、CD38、CD40、CD40L、CD44、CD45、CD46、CD49a、CD52、CD54、CD55、CD56、

CD61、CD64、CD66e、CD74、CD80 (B7-1)、CD89、CD95、CD123、CD137、CD138、CD140a、CD146、CD147、CD148、CD152、CD164、CEACAM5、CFTR、cGMP、CINC、肉毒桿菌毒素、產氣莢膜梭菌毒素、CKb8-1、CLC、CMV、CMV UL、CNTF、CNTN-1、COX、C-Ret、CRG-2、CT-1、CTACK、CTGF、CTLA-4、CX3CL1、CX3CR1、CXCL、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCR、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、細胞角質蛋白腫瘤相關抗原、DAN、DCC、DcR3、DC-SIGN、補體調節因子(衰變加速因子)、去(1-3)-IGF-I (腦 IGF-1)、Dhh、地高辛(digoxin)、DNAM-1、Dnase、Dpp、DPPIV/CD26、Dtk、ECAD、EDA、EDA-A1、EDA-A2、EDAR、EGF、EGFR (ErbB-1)、EMA、EMMPRIN、ENA、內皮素受體、腦啡肽酶、eNOS、Eot、伊紅麴素 1(eotaxin 1)、EpCAM、肝配蛋白(ephrin) B2/EphB4、EPO、ERCC、E-選滯蛋白、ET-1、因子 IIa、因子 VII、因子 VIIIc、因子 IX、成纖維細胞活化蛋白(FAP)、Fas、FcR1、FEN-1、鐵蛋白、FGF、FGF-19、FGF-2、FGF3、FGF-8、FGFR、FGFR-3、血纖維蛋白、FL、FLIP、Flt-3、Flt-4、濾泡刺激素、不規則趨(fractalkine)、FZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD8、FZD9、FZD10、G250、Gas6、GCP-2、GCSF、GD2、GD3、GDF、GDF-1、GDF-3 (Vgr-2)、GDF-5 (BMP-14、CDMP-1)、GDF-6 (BMP-13、CDMP-2)、GDF-7 (BMP-12、CDMP-3)、GDF8 (肌抑素)、GDF-9、GDF-15 (MIC-1)、

GDNF、GFAP、GFRa-1、GFR-α1、GFR-α2、GFR-α3、GITR、升糖素、Glut4、糖蛋白 IIb/IIIa (GPIIb/IIIa)、GM-CSF、gp130、gp72、GRO、生長激素釋放激素、半抗原(NP-cap 或 NIP-cap)、HB-EGF、HCC、HCMV gB 封套糖蛋白、HCMV gH 封套糖蛋白、HCMV UL、造血生長因子(HGF)、Hep B gp120、肝素酶(heparanase)、Her2、Her2/neu (ErbB-2)、Her3 (ErbB-3)、Her4 (ErbB-4)、單純皰疹病毒(HSV)、gB 糖蛋白、HSV gD 糖蛋白、HGFA、高分子量黑色素瘤相關抗原(HMW-MAA)、HIV gp120、HIV IIIB gp 120 V3 環、HLA、HLA-DR、HM1.24、HMFG PEM、HRG、Hrk、人類心臟肌凝蛋白、人類巨細胞病毒(HCMV)、人類生長激素(HGH)、HVEM、I-309、IAP、ICAM、ICAM-1、ICAM-3、ICE、ICOS、IFNg、Ig、IgA 受體、IgE、IGF、IGF 結合蛋白、IGF-1R、IGFBP、IGF-I、IGF-II、IL、IL-1、IL-1R、IL-2、IL-2R、IL-4、IL-4R、IL-5、IL-5R、IL-6、IL-6R、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-18R、IL-23、干擾素(IFN)-α、IFN-β、IFN-γ、抑制素、iNOS、胰島素 A 鏈、胰島素 B 鏈、類胰島素生長因子 1、整合蛋白 α2、整合蛋白 α3、整合蛋白 α4、整合蛋白 α4/β1、整合蛋白 α4/β7、整合蛋白 α5 (αV)、整合蛋白 α5/β1、整合蛋白 α5/β3、整合蛋白 α6、整合蛋白 β1、整合蛋白 β2、干擾素 γ、IP-10、I-TAC、JE、激肽釋放素(kallikrein)2、激肽釋放素 5、激肽釋放素 6、激肽釋放素 11、激肽釋放素 12、激肽釋放素 14、激肽釋放素 15、激肽釋放素 L1、激肽釋放素 L2、激肽釋放素 L3、激肽釋放素 L4、KC、KDR、角質細胞生長因子(KGF)、基膜素 5、LAMP、LAP、LAP

(TGF-1)、潛伏性 TGF-1、潛伏性 TGF-1 bp1、LBP、LDGF、LECT2、lefty、Lewis-Y 抗原、Lewis-Y 相關抗原、LFA-1、LFA-3、Lfo、LIF、LIGHT、脂蛋白、LIX、LKN、Lptn、L-選滯蛋白、LT-a、LT-b、LTB4、LTBP-1、肺表面、黃體化激素、淋巴毒素 β 受體、Mac-1、MAdCAM、MAG、MAP2、MARC、MCAM、MCK-2、MCP、M-CSF、MDC、Mer、METALLOPROTEASES、MGDF 受體、MGMT、MHC (HLA-DR)、MIF、MIG、MIP、MIP-1-α、MK、MMAC1、MMP、MMP-1、MMP-10、MMP-11、MMP-12、MMP-13、MMP-14、MMP-15、MMP-2、MMP-24、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MPIF、Mpo、MSK、MSP、黏液素(Muc1)、MUC18、苗勒(Mullerian)抑制物質、Mug、MuSK、NAIP、NAP、NCAD、N-鈣年素、NCA 90、NCAM、腦啡肽酶、神經營養因子-3、-4 或-6、neurturin、神經生長因子(NGF)、NGFR、NGF-β、nNOS、NO、NOS、Npn、NRG-3、NT、NTN、OB、OGG1、OPG、OPN、OSM、OX40L、OX40R、p150、p95、PADPr、副甲狀腺素、PARC、PARP、PBR、PBSF、PCAD、P-鈣黏素、PCNA、PDGF、PDK-1、PECAM、PEM、PF4、PGE、PGF、PGI2、PGJ2、PIN、PLA2、胎盤鹼性磷酸酶(PLAP)、PIGF、PLP、PP14、前胰島素、前舒張素、蛋白質 C、PS、PSA、PSCA、前列腺特異性膜抗原(PSMA)、PTEN、PTHrp、Ptk、PTN、R51、RANK、RANKL、RANTES、舒張素 A 鏈、舒張素 B 鏈、腎活素、呼吸道融合病毒(RSV) F、RSV Fgp、Ret、類風濕性因子、RLIP76、RPA2、RSK、S100、SCF/KL、SDF-1、絲胺酸、血清白蛋白、sFRP-3、

Shh、SIGIRR、SK-1、SLAM、SLPI、SMAC、SMDF、SMOH、SOD、SPARC、Stat、STEAP、STEAP-II、TACE、TACI、TAG-72(腫瘤相關糖蛋白-72)、TARC、TCA-3、T-細胞受體(例如，T-細胞受體 α/β)、TdT、TECK、TEM1、TEM5、TEM7、TEM8、TERT、睪丸類 PLAP 鹼性磷酸酶、TfR、TGF、TGF-α、TGF-β、TGF-β Pan 特異性、TGF-βRI (ALK-5)、TGF-βRII、TGF-βRIIb、TGF-βRIII、TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、TGF-β4、TGF-β5、凝血蛋白酶、胸腺 Ck-1、甲狀腺刺激激素、Tie、TIMP、TIQ、組織因子、TMEFF2、Tmpo、TMPRSS2、TNF、TNF-α、TNF-αβ、TNF-β2、TNFc、TNF-RI、TNF-RII、TNFRSF10A (TRAIL R1 Apo-2、DR4)、TNFRSF10B (TRAIL R2 DR5、KILLER、TRICK-2A、TRICK-B)、TNFRSF10C (TRAIL R3 DcR1、LIT、TRID)、TNFRSF10D (TRAIL R4 DcR2、TRUNDD)、TNFRSF11A (RANK ODF R、TRANCE R)、TNFRSF11B (OPG OCIF、TR1)、TNFRSF12 (TWEAK R FN14)、TNFRSF13B (TACI)、TNFRSF13C (BAFF R)、TNFRSF14 (HVEM ATAR、HveA、LIGHT R、TR2)、TNFRSF16 (NGFR p75NTR)、TNFRSF17 (BCMA)、TNFRSF18 (GITR AITR)、TNFRSF19 (TROY TAJ、TRADE)、TNFRSF19L (RELT)、TNFRSF1A (TNF RI CD120a、p55-60)、TNFRSF1B (TNF RII CD120b、p75-80)、TNFRSF26 (TNFRH3)、TNFRSF3 (LTbR TNF RIII、TNFC R)、TNFRSF4 (OX40 ACT35、TXGP1 R)、TNFRSF5 (CD40 p50)、TNFRSF6 (Fas Apo-1、APT1、CD95)、TNFRSF6B (DcR3 M68、TR6)、TNFRSF7 (CD27)、TNFRSF8 (CD30)、TNFRSF9 (4-1BB CD137、ILA)、TNFRSF21

(DR6)、TNFRSF22 (DcTRAIL R2 TNFRH2)、TNFRST23 (DcTRAIL R1 TNFRH1)、TNFRSF25 (DR3 Apo-3、LARD、TR-3、TRAMP、WSL-1)、TNFSF10 (TRAIL Apo-2 配體、TL2)、TNFSF11 (TRANCE/RANK 配體 ODF、OPG 配體)、TNFSF12 (TWEAK Apo-3 配體、DR3 配體)、TNFSF13 (APRIL TALL2)、TNFSF13B (BAFF BLYS、TALL1、THANK、TNFSF20)、TNFSF14 (LIGHT HVEM 配體、LTg)、TNFSF15 (TL1A/VEGI)、TNFSF18 (GITR 配體 AITR 配體、TL6)、TNFSF1A (TNF-a Conectin、DIF、TNFSF2)、TNFSF1B (TNF-b LTa、TNFSF1)、TNFSF3 (LTb TNFC、p33)、TNFSF4 (OX4 配體、gp34、TXGP1)、TNFSF5 (CD40 配體 CD154、gp39、HIGM1、IMD3、TRAP)、TNFSF6 (Fas 配體 Apo-1 配體、APT1 配體)、TNFSF7 (CD27 配體 CD70)、TNFSF8 (CD30 配體 CD153)、TNFSF9 (4-1BB 配體 CD137 配體)、TP-1、t-PA、Tpo、TRAIL、TRAIL R、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRANCE、運鐵蛋白受體、TRF、Trk、TROP-2、TSG、TSLP、腫瘤相關抗原 CA125、腫瘤相關抗原表達 Lewis-Y 相關碳水化合物、TWEAK、TXB2、Ung、uPAR、uPAR-1、尿激酶、VCAM、VCAM-1、VECAD、VE-鈣黏素、VE-鈣黏素-2、VEFGR-1 (flt-1)、VEGF、VEGFR、VEGFR-3 (flt-4)、VEGI、VIM、virus antigen、VLA、VLA-1、VLA-4、VNR 整合素、血管性血友病 (von Willebrand)因子、WIF-1、WNT1、WNT2、WNT2B/13、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11、WNT16、XCL1、XCL2、XCR1、XCR1、

XEDAR、XIAP、XPD、HMGB1、IgA、Aβ、CD81、CD97、CD98、DDR1、DKK1、EREG、Hsp90、IL-17/IL-17R、IL-20/IL-20R、氧化 LDL、PCSK9、激肽釋放素原(prekallikrein)、RON、TMEM16F、SOD1、染色顆粒素 A、染色顆粒素 B、tau、VAP1、高分子量激肽原、IL-31、IL-31R、Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.7、Nav1.8、Nav1.9、EPCR、C1、C1q、C1r、C1s、C2、C2a、C2b、C3、C3a、C3b、C4、C4a、C4b、C5、C5a、C5b、C6、C7、C8、C9、因子 B、因子 D、因子 H、備解素(properdin)、硬化素(sclerostin)、血纖維蛋白原、血纖維蛋白、前凝血蛋白酶、凝血蛋白酶、組織因子、因子 V、因子 Va、因子 VII、因子 VIIa、因子 VIII、因子 VIIIa、因子 IX、因子 IXa、因子 X、因子 Xa、因子 XI、因子 XIa、因子 XII、因子 XIIa、因子 XIII、因子 XIIIa、TFPI、抗凝血蛋白酶 III、EPCR、凝血調節素、TAPI、tPA、血纖維蛋白溶酶原(plasminogen)、血纖維蛋白溶酶(plasmin)、PAI-1、PAI-2、GPC3、多配體聚糖(Syndecan)-1、多配體聚糖-2、多配體聚糖-3、多配體聚糖-4、LPA 及 S1P；以及激素及生長因子的受體。

【0321】如文中討論，在構成可變區的胺基酸序列中，一或多個胺基酸殘基修改是可容許的，只要可維持它們的抗原結合活性。當修改可變區胺基酸序列時，並未特別限定修改的位置及修改的胺基酸的數量。例如，出現在 CDR 及/或 FR 中的胺基酸可適當地被修改。當修改的胺基酸在可變區中時，結合活性較佳為維持且未特別限定；例如，相較於修改前，結合活性可為 50%或更大、80%或更大及 100%或更大。此外，結合

活性可藉由胺基酸修改而增加。例如，結合活性可比修改前高出 2、5、10 倍等。胺基酸序列的修改至少可為胺基酸殘基取代、加入、刪除及修飾中任一者。

【0322】例如，藉由焦谷化(pyroglutamylation)修飾可變區的 N 末端的谷氨醯胺為焦谷氨酸(pyroglutamic acid)為所屬領域具有通常知識者熟知的修飾。因此，當重鏈 N 末端為谷氨醯胺時，本文所述的抗體可能包括谷氨醯胺被修飾為焦谷氨酸的可變區。

【0323】本文所述的抗體可變區可具有任一序列，且它們可為任一來源的抗體可變區，例如小鼠抗體、大鼠抗體、兔子抗體、山羊抗體、駱駝抗體、藉由人源化這些非人類抗體產生的人源化抗體以及人類抗體。此外，這些抗體可具有各種胺基酸取代導入於它們的可變區中，以改善它們的抗原結合、藥物動力學、穩定性及免疫原性。由於它們的在抗原結合中的 pH 依賴性，可變區可能能夠與抗原重複地結合(WO 2009/125825)。

【0324】κ 鏈及 λ 鏈存在於抗體輕鏈恆定區中，且任一者均為可接受的。此外，它們可具有一些胺基酸修改，例如，取代、刪除、加入及/或插入。

【0325】此外，本文所述之包括變異 Fc 區域的多肽可藉由與其它蛋白質，如生理活性胜肽，連結而成為 Fc 融合蛋白。此種融合蛋白可為包括變異 Fc 區域的至少兩種多肽之多聚體。其它蛋白質的例子包含受體、黏著分子、配體及酶，但不限於此。

【0326】Fc融合蛋白的例子包含以Fc區域融合至與目標分子結合的受體的蛋白質，包含 TNFR-Fc 融合蛋白、IL1R-Fc 融合蛋白、VEGFR-Fc 融合蛋白及 CTLA4-Fc 融合蛋白(Economides 等人，*Nat. Med.* 9(1):47-52 (2003)；Dumont 等人，*BioDrugs.* 20(3):151-60 (2006))。此外，被融合的蛋白質可為具有目標結合活性的其它分子，例如，scFvs (WO 2005/037989)、單域抗體(WO 2004/058821；WO 2003/002609)、類抗體分子(Davinder，*Curr. Op. Biotech.* 17:653-658 (2006)；*Current Opinion in Biotechnology* 18:1-10 (2007)；Nygren 等人，*Curr. Op. Struct. Biol.* 7:463-469 (1997)；及 Hoss. *Protein Science* 15:14-27 (2006))例如 DARPins (WO 2002/020565)、親合體 (WO 1995/001937)、Avimer(WO 2004/044011；WO 2005/040229)以及 Adnectin(WO 2002/032925)。此外，抗體及 Fc 融合蛋白可為多特異性的(multispecific)，且可結合至多種類型的目標分子或抗原決定基。

B.重組方法及組合物

【0327】可使用重組方法及組合物產生抗體，例如，如 US 4,816,567 中所述。在一實施例中，提供編碼本文所述的抗肌抑素抗體的分離的核酸。在另一實施例中，提供編碼多肽之分離的核酸，上述多肽包括本文所述的變異 Fc 區域或親本 Fc 區域。此類核酸可編碼包括 VL 的胺基酸序列及/或包括抗體的 VH 的胺基酸序列(例如，抗體的輕及/或重鏈)。在又一實施例中，提供包括此類核酸的一或多個載體(例如，表達載體)。在又一實施例中，提供包括此類核酸的宿主細胞。在一實施例

中，宿主細胞包括(例如已經轉化具有)：(1)載體，包括核酸，其編碼包括抗體的 VL 的胺基酸序列及包括抗體的 VH 的胺基酸序列，或(2)第一載體，包括核酸，其編碼包括抗體的 VL 的胺基酸序列，及第二載體，包括核酸，其編碼包括抗體的 VH 的胺基酸序列。在一實施例中，宿主細胞為真核生物，例如，中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴球細胞(例如，Y0、NS0 及 Sp20 細胞)。在一實施例中，提供製備抗肌抑素抗體的方法，其中所述方法包括在適於抗體的表達的條件下培養如上文提供之包括編碼抗體的核酸的宿主細胞，及可選地從宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收抗體。在另一實施例中，提供製備包括變異 Fc 區域或親本 Fc 區域的多肽之方法，其中所述方法包括在適於多肽表達的條件下培養包括編碼多肽的核酸之宿主細胞，所述多肽如以上提供的抗體、Fc 區域或變異 Fc 區域，及可選地從宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收多肽。

【0328】為了抗肌抑素抗體的重組生產，例如，如上文所述之編碼抗體的核酸，被分離並插入至一或多個載體中用於進一步選殖及/或在宿主細胞中表達。為了 Fc 區域的重組生產，編碼 Fc 區域的核酸被分離並插入至一或多個載體中用於進一步選殖及/或在宿主細胞中表達。使用常規流程可容易地分離及定序此類核酸(例如，使用寡核苷酸探針，其能夠特異性地結合至編碼抗體的重鏈及輕鏈的基因)。

【0329】用於編碼抗體的載體的選殖或表達的合適的宿主細胞包含本文所述的原核或真核細胞。例如，可在細菌中生產抗體，特別是當不需糖化及 Fc 效應物功能時。對於在細菌中

表達抗體片段及多肽，請參照，例如，US 5,648,237、US 5,789,199 及 US 5,840,523。(請亦參照，Charlton，*Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo 編輯，Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254，其描述在大腸桿菌中抗體片段的表達)。在表達後，抗體可從可溶級分的細菌細胞糊中分離並可進一步純化。

【0330】除了原核生物，真核微生物像是絲狀真菌或酵母，是編碼抗體的載體的合適的選殖或表達宿主，包含真菌及酵母菌株，其糖化途徑已經"人源化"，導致具有部分或全部人類糖化模式的抗體之產生。請參照 Gerngross，*Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0331】適於糖化抗體的表達之宿主細胞亦源自多細胞生物(無脊椎生物及脊椎生物)。無脊椎生物細胞的例子包含植物及昆蟲細胞。已鑒定多種桿狀病毒株，其可與昆蟲細胞共同使用，特別地用於草地貪夜蛾(Spodoptera frugiperda)細胞的轉染(transfection)。

【0332】植物細胞培養物也可用作宿主。請參照，例如美國專利號 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429(描述用於在基因轉殖植物中產生抗體的 PLANTIBODIES™技術)。

【0333】脊椎動物細胞也可用作宿主。例如，可使用適應於懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。有用的哺乳動物宿主細胞系的其它例子為經 SV40 轉化的猴腎臟 CV1 細胞系(COS-7)；

人類胚胎腎臟細胞系(293 或如，例如，Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977)中所述之 293 細胞)；幼倉鼠腎臟細胞(BHK)；小鼠支持細胞(如，例如 Mather，*Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980)中所述的 TM4 細胞)；猴腎臟細胞(CV1)；非洲綠猴腎臟細胞(VERO-76)；人類子宮頸癌細胞(HELA)；犬腎臟細胞(MDCK；水牛鼠肝臟細胞(BRL 3A)；人類肺臟細胞(W138)；人類肝臟細胞(Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤(MMT 060562)；如，例如 Mather 等人，*Annals N.Y. Acad. Sci.* 383:44-68 (1982)中所述的 TRI 細胞；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其它有用的哺乳動物宿主細胞系包含中國倉鼠卵巢(CHO)細胞，其包含 DHFR$^-$CHO 細胞(Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，像是 Y0、NS0 及 Sp2/0。適合用於抗體產生的特定哺乳動物宿主細胞系的綜述請參照，例如 Yazaki 及 Wu，*Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo 編輯，Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003)。

【0334】具有 pH 依賴性特性的抗體可藉由，例如，如 WO 2009/125825 中所述之篩選方法及/或突變方法而取得。篩選方法可包括藉由在對特定抗原具有特異性的抗體族群中辨識出具有 pH 依賴性結合特性的抗體的任一程序。在一些特定實施例中，篩選方法可包括在酸性及中性 pH 下，測量原始族群的抗體中的單一抗體的一或多個結合參數(例如，KD 或 kd)。抗體的結合參數的測量可利用，例如表面電漿共振或得以定量或定性評估抗體對特定抗原的結合特性的任一其它分析方法。在

一些特定實施例中，篩選方法可包括辨識以酸性/中性 KD 為 2 或更大的比值結合至抗原的抗體。在又一些實施例中，篩選方法可包括辨識以 pH5.8/pH7.4 KD 為 2 或更大的比值結合至抗原的抗體。或者，篩選方法可包括辨識以酸性/中性 kd 為 2 或更大的比值結合至抗原的抗體。在又一些實施例中，篩選方法可包括辨識以 pH5.8/pH7.4 kd 為 2 或更大的比值結合至抗原的抗體。

【0335】在另一實施例中，突變方法可包括導入刪除、取代或加入胺基酸於抗體的重鏈及/或輕鏈中，以增強抗體對抗原的 pH 依賴性結合。在一些特定實施例中，可實行突變於抗體的一或多個可變域中，例如，於一或多個 HVR(例如，CDR)。例如，突變可包括以另一胺基酸取代抗體的一或多個 HVR(例如，CDR)中的胺基酸。在一些特定實施例中，突變可包括以組胺酸取代抗體的至少一 HVR(例如，CDR)中的一或多個胺基酸。在一些特定實施例中，“增強的 pH 依賴性結合”意指相較突變前之抗體的原始“親本”(即，較低的 pH 依賴性)形式，抗體的突變形式顯示較大的酸性/中性 KD 比值、或較大的酸性/中性 kd 比值。在一些特定實施例中，抗體的突變形式具有 2 或更大的酸性/中性 KD 比值。在一些特定實施例中，抗體的突變形式具有 2 或更大的 pH5.8/pH7.4 KD 比值。或者，抗體的突變形式具有 2 或更大的酸性/中性 kd 比值。在又一些實施例中，抗體的突變形式具有 2 或更大的 pH5.8/pH7.4 kd 比值。

【0336】多株抗體較佳是藉由在動物中多次皮下(sc)或腹膜內(ip)注射相關抗原及佐劑以產生。使用雙功能或衍生試劑(例

如，馬來醯亞胺苯甲醯磺基琥珀醯亞胺酯(maleimidobenzoyl sulfosuccinimide ester)(藉由半胱胺酸殘基偶聯)、N-羥基琥珀醯亞胺(藉由賴氨酸殘基)、戊二醛、琥珀酐、$SOCl_2$、或$R^1N=C=NR$，其中R及R^1是不同的烷基)以偶聯相關抗原至蛋白是有用的，所述蛋白對將被賦予免疫性的物種(例如，鎖眼帽貝血藍蛋白(keyhole limpet hemocyanin)、血清白蛋白、牛甲狀腺球蛋白或大豆胰蛋白酶抑制劑)是產生免疫的。

【0337】藉由將，例如100μg或5μg蛋白或偶聯物(分別對兔及小鼠而言)與3倍體積的弗氏完全佐劑組合，且在多個位置皮內注射溶液使動物(通常為非人類哺乳類)對抗原、免疫原性偶聯物或衍生物免疫。1個月後，藉由在多個位置皮下注射，利用1/5至1/10的原始量的弗氏完全佐劑中的肽或偶聯物對動物進行加強免疫。加強注射後第7-14天，將動物放血，測定血清的抗體滴定濃度。加強免疫動物直至達到滴定濃度平臺(titer plateaus)。較佳地，以相同抗原的偶聯物對動物進行加強免疫，但偶聯至不同的蛋白及/或藉由不同的交聯劑。偶聯物亦可在重組細胞培養物中以蛋白質融合物的形式產生。凝聚劑像是明礬，亦適合用於增強免疫反應。

【0338】單株抗體可從實質上均質的抗體族群獲得，即包括族群的單個抗體為相同的，除了可以少量存在之可能自然地發生的突變及/或轉譯後修飾(例如，異構化、醯胺化)。因此，修飾詞“單株”表示抗體的特性，它不是分散的抗體的混合物。

【0339】例如，單株抗體可用Kohler等人，*Nature* 256(5517):495-497 (1975)最先描述之融合瘤方法形成。在融合

瘤方法中，小鼠或其它合適的宿主動物，例如倉鼠，經如本文所述免疫接種以誘導淋巴球，其產生或能夠產生將特異性結合至免疫接種用蛋白的抗體。或者，淋巴球可在體外受免疫。

【0340】免疫試劑通常將包含抗原的蛋白或其融合變異體。一般而言，若所需為人類來源的細胞，則使用外周血液淋巴細胞(PBL)，或若所需為非人類哺乳動物來源的細胞，則使用脾細胞或淋巴結細胞。接著使用合適的融合劑，例如聚乙二醇，將淋巴細胞與永生細胞系融合以形成融合瘤細胞(Goding，Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press (1986), pp. 59-103)。

【0341】永生細胞系通常是經轉化的哺乳動物細胞，特別是齧齒類、牛及人來源的骨髓瘤細胞。通常，使用大鼠或小鼠的骨髓瘤細胞系。由此製備的融合瘤細胞被接種及生長於合適的培養基中，其較佳包含一或多種抑制未融合、親本骨髓瘤細胞的生長或存活的物質。例如，若親本骨髓瘤細胞缺乏次黃嘌呤鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HGPRT 或 HPRT)，融合瘤的培養基通常將包含次黃嘌呤、胺基蝶呤及胸腺嘧啶(HAT 培養基)，這些物質防止 HGPRT-缺陷型細胞的生長。

【0342】較佳的永生骨隨瘤細胞為有效地融合、支持藉由選擇的抗體-製造細胞支持抗體的穩定高度產生的那些，且對於培養基(像是 HAT 培養基)敏感。於這些之中，較佳為小鼠骨髓瘤系，例如自 MOPC-21 及 MPC-11 鼠腫瘤獲得的那些，可從 Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, California USA 取得，以及可從 American Type Culture Collection,

Manassas, Virginia USA 取得的 SP-2 細胞(及其衍生物，例如 X-63-Ag8-653)。人類骨髓瘤及鼠-人類雜骨髓瘤細胞系亦已被描述用於人類單株抗體的製造(Kozbor 等人，*J Immunol.* 133(6):3001-3005 (1984)；Brodeur 等人，Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications；Marcel Dekker, Inc., New York, pp. 51-63 (1987))。

【0343】測定融合瘤細胞生長的培養基中是否產生對抗抗原的單株抗體。較佳地，藉由融合瘤細胞產生的單株抗體的結合特異性，是藉由免疫沉澱法或藉由體外結合檢測(例如，放射性免疫測定(RIA)或酶連接免疫吸附測定(ELISA))加以測定。此類技術及檢測為本領域習知的。結合親合力可藉由 Munson, *Anal Biochem.* 107(1):220-239 (1980)的 Scatchard 分析進行測定。

【0344】在辨識出具有想要的特異性、親和性及/或活性的融合瘤細胞後，這些殖株可利用標準方法(Goding，supra)藉由限制稀釋程序及生長加以次選殖。適於此目的培養基包含，例如，D-MEM 或 RPMI-1640 培養基。此外，融合瘤細胞可生長於體內作為哺乳動物中的腫瘤。

【0345】藉由傳統免疫球蛋白純化程序像是，例如蛋白 A-瓊脂糖、羥磷石灰層析、膠體電泳、透析或親合性層析，將由次殖株分泌的單株抗體從培養基、腹水(ascites fluid)或血清合適地分離。

【0346】可藉由免疫針對一抗原的適當的宿主動物產生抗體。在一實施例中，抗原為包括全長的肌抑素的多肽。在一實

施例中，抗原為包括潛伏性肌抑素的多肽。在一實施例中，抗原為包括肌抑素原胜肽的多肽。在一實施例中，抗原為包括對應於肌抑素原生肽(序列辨識號：78)在位置 21-100 的胺基酸的區域之多肽。在一實施例中，抗原為包括肌抑素原生肽(序列辨識號：78)在位置 21-80、41-100、21-60、41-80、61-100、21-40、41-60、61-80 或 81-100 的胺基酸之多肽。本發明亦包含藉由免疫針對上述抗原的動物所產生之抗體。抗體可單一地或組合地合併任一特徵，如上“示例性抗肌抑素抗體”所述。

【0347】可藉由在利用蛋白酶，如胃蛋白酶，部分地分解 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 等單株抗體之後，再次洗提吸附於蛋白質 A 管柱上的級分以取得 Fc 區域。蛋白酶並未特別限定，只要其可分解全長抗體使得 Fab 及 F(ab')2'將可藉由適當地設定酶反應條件，如 pH，而以限制性方式被產生，而例子包含胃蛋白酶及木瓜蛋白酶。

【0348】此外，本發明提供包括變異 Fc 區域之多肽的製造方法，上述多肽相較於包括親本 Fc 區域的多肽具有增強的 FcγRIIb 結合活性，此方法包括導入至少一胺基酸修改至親本 Fc 區域。在一些態樣中，產生的多肽為抗體。在一些特定實施例中，抗體為嵌合抗體或人源化抗體。在一些態樣中，產生的多肽為 Fc 融合蛋白。

【0349】在一些特定實施例中，製造方法包括下列步驟：(a)製備包括親本 Fc 區域的多肽；(b)導入至少一胺基酸修改至多肽內的親本 Fc 區域；(c)測量包括親本 Fc 區域的多肽及包括步驟(b)中的 Fc 區域的多肽之猴子 FcγRIIb 結合活性；以及(d)選

擇相較於包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有增強的猴子 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽。

【0350】在一些特定實施例中，製造方法包括下列步驟：(a)製備包括親本 Fc 區域的多肽；(b)導入至少一胺基酸修改至多肽內的親本 Fc 區域；(c)測量包括親本 Fc 區域的多肽及包括步驟(b)中的 Fc 區域的多肽之猴子 FcγRIIIa 結合活性；以及(d)選擇相較於包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有降低的猴子 FcγRIIIa 結合活性的變異 Fc 區域的多肽。

【0351】在一些特定實施例中，製造方法包括下列步驟：(a)製備包括親本 Fc 區域的多肽；(b)導入至少一胺基酸修改至多肽內的親本 Fc 區域；(c)測量包括親本 Fc 區域的多肽及包括步驟(b)中的 Fc 區域的多肽之人類 FcγRIIb 結合活性；以及(d)選擇相較於包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有增強的人類 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽。

【0352】在一些特定實施例中，製造方法包括下列步驟：(a)製備包括親本 Fc 區域的多肽；(b)導入至少一胺基酸修改至多肽內的親本 Fc 區域；(c)測量包括親本 Fc 區域的多肽及包括步驟(b)中的 Fc 區域的多肽之人類 FcγRIIIa 結合活性；以及(d)選擇相較於包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有降低的人類 FcγRIIIa 結合活性的變異 Fc 區域的多肽。

【0353】在一些特定實施例中，製造方法包括下列步驟：(a)製備包括親本 Fc 區域的多肽；(b)導入至少一胺基酸修改至多肽內的親本 Fc 區域；(c)測量包括親本 Fc 區域的多肽及包括步驟(b)中的 Fc 區域的多肽之人類 FcγRIIa (H 型)結合活性；以及

(d)選擇相較於包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有降低的人類 FcγRIIa (H 型)結合活性的變異 Fc 區域的多肽。

【0354】在一些特定實施例中，製造方法包括下列步驟：(a)製備包括親本 Fc 區域的多肽；(b)導入至少一胺基酸修改至多肽內的親本 Fc 區域；(c)測量包括親本 Fc 區域的多肽及包括步驟(b)中的 Fc 區域的多肽之人類 FcγRIIa (R 型)結合活性；以及(d)選擇相較於包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有降低的人類 FcγRIIa (R 型)結合活性的變異 Fc 區域的多肽。

【0355】在一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中，至少一胺基酸被修改，其在至少一擇自於：231、232、233、234、235、236、237、238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334 及 396 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0356】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中，一個胺基酸被修改，其在位置 236。

【0357】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中，至少兩個胺基酸被修改，修改包括：(a)在位置 236 的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、233、

234、235、237、238、239、264、266、267、268、271、295、298、325、326、327、328、330、331、332、334及396所組成之群組的位置，根據EU編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有恆河猴FcγRIIb的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有人類FcγRIIb的序列(例如，序列辨識號：212、213或214)。

【0358】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的FcγRIIb結合活性的變異Fc區域的多肽之方法中，至少兩個胺基酸被修改，修改包括：(a)在位置236的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：231、232、235、239、268、295、298、326、330及396所組成之群組的位置，根據EU編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有恆河猴FcγRIIb的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有人類FcγRIIb的序列(例如，序列辨識號：212、213或214)。

【0359】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的FcγRIIb結合活性的變異Fc區域的多肽之方法中，至少兩個胺基酸被修改，修改包括：(a)在位置236的一胺基酸修改；以及(b)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：268、295、326及330所組成之群組的位置，根據EU編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有恆河猴FcγRIIb的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有人類FcγRIIb的序列(例如，序列辨識號：212、213或214)。

【0360】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的

FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中胺基酸被修改，在下列(1)-(37)中任一的位置：(1)在位置 231、236、239、268 及 330；(2)在位置 231、236、239、268、295 及 330；(3)在位置 231、236、268 及 330；(4)在位置 231、236、268、295 及 330；(5)在位置 232、236、239、268、295 及 330；(6)在位置 232、236、268、295 及 330；(7)在位置 232、236、268 及 330；(8)在位置 235、236、268、295、326 及 330；(9)在位置 235、236、268、295 及 330；(10)在位置 235、236、268 及 330；(11)在位置 235、236、268、330 及 396；(12)在位置 235、236、268 及 396；(13)在位置 236、239、268、295、298 及 330；(14)在位置 236、239、268、295、326 及 330；(15)在位置 236、239、268、295 及 330；(16)在位置 236、239、268、298 及 330；(17)在位置 236、239、268、326 及 330；(18)在位置 236、239、268 及 330；(19)在位置 236、239、268、330 及 396；(20)在位置 236、239、268 及 396；(21)在位置 236 及 268；(22)在位置 236、268 及 295；(23)在位置 236、268、295、298 及 330；(24)在位置 236、268、295、326 及 330；(25)在位置 236、268、295、326、330 及 396；(26)在位置 236、268、295 及 330；(27)在位置 236、268、295、330 及 396；(28)在位置 236、268、298 及 330；(29)在位置 236、268、298 及 396；(30)在位置 236、268、326 及 330；(31)在位置 236、268、326、330 及 396；(32)在位置 236、268 及 330；(33)在位置 236、268、330 及 396；(34)在位置 236、268 及 396；(35)在位置 236 及 295；(36)在位置 236、330 及 396；及(37)在位置 236 及 396；根據 EU 編號。在

一些特定實施例中，FcγRIIb具有恆河猴FcγRIIb的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有人類FcγRIIb的序列(例如，序列辨識號：212、213或214)。

【0361】在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的FcγRIIb結合活性的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改，自下列所組成之群組的每一位置選擇：(a) Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr在位置231；(b)Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr在位置232；(c) Asp在位置233；(d) Trp、Tyr在位置234；(e) Trp在位置235；(f) Ala、Asp、Glu、His、Ile、Leu、Met、Asn、Gln、Ser、Thr、Val在位置236；(g) Asp、Tyr在位置237；(h) Glu、Ile、Met、Gln、Tyr在位置238；(i) Ile、Leu、Asn、Pro、Val在位置239；(j) Ile在位置264；(k) Phe在位置266；(l) Ala、His、Leu在位置267；(m) Asp、Glu在位置268；(n) Asp、Glu、Gly在位置271；(o) Leu在位置295；(p) Leu在位置298；(q) Glu、Phe、Ile、Leu在位置325；(r) Thr在位置326；(s) Ile、Asn在位置327；(t) Thr在位置328；(u) Lys、Arg在位置330；(v) Glu在位置331；(w) Asp在位置332；(x) Asp、Ile、Met、Val、Tyr在位置334；以及(y) Ala、Asp、Glu、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Gln、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、Tyr在位置396；根據EU編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb具有恆河猴FcγRIIb的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb具

有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0362】在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改，自下列所組成之群組的每一位置選擇：(a) Gly、Thr 在位置 231；(b) Asp 在位置 232；(c) Trp 在位置 235；(d) Asn、Thr 在位置 236；(e) Val 在位置 239；(f) Asp、Glu 在位置 268；(g) Leu 在位置 295；(h) Leu 在位置 298；(i) Thr 在位置 326；(j) Lys、Arg 在位置 330；以及(k) Lys、Met 在位置 396；根據 EU 編號。在一些特定實施例中，the FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asn 在位置 236、Glu 在位置 268、Lys 在位置 330 以及 Met 在位置 396；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asn 在位置 236、Asp 在位置 268 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asn 在位置 236、Asp 在位置 268、Leu 在位置 295 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Thr 在位置 236、Asp 在位置 268 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用

以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asn 在位置 236、Asp 在位置 268、Leu 在位置 295、Thr 在位置 326 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Trp 在位置 235、Asn 在位置 236、Asp 在位置 268、Leu 在位置 295、Thr 在位置 326 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。

【0363】在一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中，至少一胺基酸被修改，在擇自於：234、238、250、264、267、307 及 330 所組成之群組的至少一位置；根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0364】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中，胺基酸被修改，在位置 238。

【0365】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中，至少兩個胺基酸被修改，上述修改包括：(i) 在位置 238 的一胺基酸修改；以及(ii)至少一胺基酸修改，其在至少一擇自於：234、250、264、267、307 及 330 所組成之群組的位置；根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類

FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0366】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中胺基酸被修改，在下列(1)-(9)中任一的位置：(1)在位置 234、238、250、307 及 330；(2)在位置 234、238、250、264、307 及 330；(3)在位置 234、238、250、264、267、307 及 330；(4)在位置 234、238、250、267、307 及 330；(5)在位置 238、250、264、307 及 330；(6)在位置 238、250、264、267、307 及 330；(7)在位置 238、250、267、307 及 330；(8)在位置 238、250 及 307；以及(9)在位置 238、250、307 及 330；根據 EU 編號。

【0367】在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中胺基酸被修改，其自下列所組成之群組的每一位置選擇：(a) Tyr 在位置 234；(b) Asp 在位置 238；(c) Val 在位置 250；(d) Ile 在位置 264；(e) Ala 在位置 267；(f) Pro 在位置 307；以及(g) Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asp 在位置 238；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asp 在位置 238、Val 在位置 250 及 Pro 在位置 307；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根

據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增強的 FcγRIIb 結合活性的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸

修改為：Tyr 在位置 234、Asp 在位置 238、Val 在位置 250、Ile 在位置 264、Ala 在位置 267、Pro 在位置 307 及 Lys 在位置 330；根據 EU 編號。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有恆河猴 FcγRIIb 的序列(序列辨識號：223)。在一些特定實施例中，FcγRIIb 具有人類 FcγRIIb 的序列(例如，序列辨識號：212、213 或 214)。

【0368】此外，本發明提供包括變異 Fc 區域之多肽的製造方法，上述多肽相較於包括親本 Fc 區域的多肽具有增加的 pI，此方法包括導入至少兩個胺基酸修改至親本 Fc 區域。

【0369】在一些特定實施例中，用以製造包括本文提供的變異 Fc 區域的多肽之製造方法包括下列步驟：(a)製備包括親本 Fc 區域的多肽；(b)導入至少兩個胺基酸修改至多肽內的親本 Fc 區域；(c)測量包括親本 Fc 區域的多肽及包括步驟(b)中的 Fc 區域的多肽之 pI；以及(d)選擇相較於對應之包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有增加的 pI 的變異 Fc 區域的多肽。

【0370】在一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的 pI 的變異 Fc 區域的多肽之方法中，至少兩個胺基酸被修改，在至少兩個擇自於：285、311、312、315、318、333、335、337、341、342、343、384、385、388、390、399、400、401、402、413、420、422 及 431 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。在又一態樣中，產生的多肽包括具有增加的 pI，的變異 Fc 區域，其包含至少兩個胺基酸修改，在至少兩個擇自於：311、341、343、384、399、400、401、402 及 413 所組成之群組的位置，根據 EU 編號。

【0371】在另一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中胺基酸被修改，在下列(1)-(10)中任一的位置：(1)在位置311及341；(2)在位置311及343；(3)在位置311、343及413；(4)在位置311、384及413；(5)在位置311及399;(6)在位置311及401;(7)在位置311及413;(8)在位置400及413；(9)在位置401及413;以及(10)在位置402及413；根據EU編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Arg在位置400及Lys在位置413；根據EU編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Arg在位置311及Lys在位置413；根據EU編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Arg在位置311及Arg在位置399；根據EU編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Arg在位置311及Arg在位置343；根據EU編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Arg在位置311及Arg在位置413；根據EU編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Arg在位置311、Arg在位置343及Arg在位置413；根據EU編號。在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的pI的變異Fc區域的多肽之方法中的胺基酸修改為：Arg在位置311、Arg在位置384及Arg

在位置 413；根據 EU 編號。

【0372】在又一態樣中，在上述用以製造包括具有增加的 pI 的變異 Fc 區域的多肽之方法中的胺基酸修改，是擇自於每一位置的 Lys 或 Arg。

【0373】在又一態樣中，在上述製造方法中的胺基酸修改擇自於單一修改、單一修改的組合或表 14-30 所述之修改的組合。

【0374】可選地，當多肽更包括抗原結合域時，上述用以製造包括變異 Fc 區域的多肽之方法可包含下列額外的步驟：(e) 在施用包括親本 Fc 區域的多肽及包括變異 Fc 區域的多肽於動物中，如小鼠、大鼠、兔子、狗猴子及人類，之後，評估血漿中抗原的藥物動力學；以及(f) 選擇相較於包括親本 Fc 區域的多肽，包括具有增強自血漿清除抗原能力的變異 Fc 區域的多肽。

【0375】本發明包含藉由上述任一方法或所屬領域習知的其它方法所製造之包括變異 Fc 區域的多肽。

C. 分析

【0376】可藉由本領域習知的各種分析法，辨識、篩選或表徵本文提供之抗肌抑素抗體的物理/化學性質及/或生物活性。

【0377】可藉由本文所述或其它所屬領域習知的各種分析法，辨識、篩選或表徵本文提供之本文提供的變異 Fc 區域的物理/化學性質及/或生物活性。

1. 結合分析及其它分析

【0378】在一態樣中，藉由習知方法，像是 ELISA、西方點墨、BIACORE®等，測試本發明的抗體的抗原結合活性。在一態樣中，藉由習知方法，像是 BIACORE®等，測試本發明的包括變異 Fc 區域的多肽的 Fc 受體結合活性。

【0379】在另一態樣中，可使用競爭分析以辨識與本文所述的抗肌抑素抗體競爭結合至肌抑素的抗體。在一些特定的實施例中，當這類競爭抗體過量存在時，它阻礙(例如，降低)參考抗體對肌抑素的結合至少 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%或更多。在一些例子中，結合被抑制至少 80%、85%、90%、95%或更多。在一些特定的實施例中，這類競爭抗體結合的抗原決定基(例如，線性或構象抗原決定基)與被本文所述的抗肌抑素抗體(例如，如表 2a、11a 或 13 所述之抗肌抑素抗體)結合的抗原決定基相同。在又一些態樣中，參考抗體具有如表 2a、11a 或 13 所述之 VH 及 VL 對。用於定位抗體結合的抗原決定基之詳細示例性方法在 Morris，(1996) “Epitope Mapping Protocols,” in *Methods in Molecular Biology* vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)中提供。

【0380】在一示例性競爭分析中，固定的潛伏性肌抑素或肌抑素原胜肽培養於一溶液中，其包括結合至肌抑素的第一標記之抗體，以及經測試其與第一抗體競爭結合至肌抑素的能力的第二未標記之抗體。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為控制組，固定的肌抑素培養於包括第一標記之抗體但不包括第二標記之抗體的溶液中。在允許第一抗體結合至肌抑素的條

件下培養後，移除過量未結合的抗體，以及測量與固定的肌抑素結合的標記量。若相對於控制組樣品，在測試樣品中與固定的肌抑素結合的標記量實質上減少，那麼其表示第二抗體與第一抗體競爭結合至肌抑素。請參照，Harlow 及 Lane，(1988) *Antibodies: A Laboratory Manual* ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)。

【0381】用於判定包含變異 Fc 區域的多肽對一或多個 FcγR 家族成員的結合活性的分析已於文中描述或者為所屬領域已知的。這類結合分析包含但不限於，利用表面電漿共振(SPR)現象的 BIACORE®分析、放大發光鄰近同質性分析(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay, ALPHA)篩選、ELISA 及流式細胞分選(FACS) (Lazar 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci.* USA (2006) 103(11): 4005-4010)。

【0382】在一實施例中，BIACORE®分可用以評估包括變異 Fc 區域的多肽的結合活性，相對特定的 FcγR 家族成員是否增強、或維持、或減少，例如，藉由觀察從感測圖分析取得之解離常數(KD)是否降低或增加，其中許多 FcγR 被作為分析物以與被固定或捕捉於感測晶片上的包括變異 Fc 區域的多肽相互作用，其利用習知的方法及試劑，如蛋白質 A、蛋白質 L、蛋白質 A/G、蛋白質 G、抗 λ 鏈抗體、抗 κ 鏈抗體、抗原肽、抗原蛋白。亦可藉由比較在一或多種 FcγR 被作為分析物以與被捕捉之包括變異 Fc 區域的多肽相互作用之前及之後，感測圖上共振單元(RU)值的改變，進而判定結合活性的改變。或者，可將 FcγR 固定或捕捉於感測晶片上，並將包括變異 Fc 區域的

多肽作為分析物。

【0383】在 BIACORE®分析中，將觀察相互作用的物質的一方(配體)固定在感測晶片的金薄膜上，從感測晶片的背面照射光，使得在金薄膜及玻璃的界面產生全反射，反射光的一部分形成了反射強度降低的部分(SPR 訊號)。當使觀察相互作用的物質的另一方(分析物)流過感測晶片的表面時，分析物與配體結合，被固定的配體分子的質量增加，感測晶片表面的溶劑的折射係數改變。由於該折射係數的變化，SPR 訊號的位置產生位移(另一方面，當此結合解離，訊號位置恢復)。BIACORE®系統是以上述位移量，或更具體而言，感測晶片表面的質量變化為縱軸，以質量的時間變化作為測定資料表示(感測圖)。可由感測圖判定分析物與被捕捉於感測晶片表面的配體的結合量。藉由感測圖的曲線可判定動力學參數，如結合速率常數(ka)及解離速率常數(kd)，且由這些常數的比值判定解離常數(KD)。在 BIACORE®方法中，較佳使用測定抑制的方法。測量抑制的方法的例子記載於 Lazar 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103(11):4005-4010 (2006)。

【0384】ALPHA 篩選可藉由 ALPHA 技術加以實行，其利用兩個珠粒(bead)，供體及受體，以下列原則為基礎。只有當結合於供體珠粒的分子與結合於受體珠粒的分子實體上相互作用且兩個珠粒彼此相當接近時，才會偵測到發光訊號。供體珠粒中的雷射激發光敏劑將環境的氧氣轉化為激發態的單態氧。單態氧分散在供體珠粒周圍，且當它傳到鄰近的受體珠粒時，珠粒中的化學發光反應被誘發，且最終發出光。當結合於

供體珠粒的分子與結合於受體珠粒的分子不相互作用時，化學發光反應不會發生，因為供體珠粒產生的單態氧不會傳到受體珠粒。

【0385】例如，生物素化的多肽複合物結合於供體珠粒，且被穀胱甘肽 S 轉移酶(GST)標記的 Fcγ 受體連接至受體珠粒。在包括變異 Fc 區域的競爭多肽複合物不存在時，包括親本 Fc 區域的多肽複合物與 Fcγ 受體反應且產生 520-620 nm 訊號。包括未標記的變異 Fc 區域的多肽複合物與包括親本 Fc 區域的多肽複合物競爭與 Fcγ 受體相互作用。可藉由量化觀察到由競爭所導致的減少的螢光，判定相關的結合活性。多肽複合物的生物素化，例如利用磺基-NHS-生物素等的抗體已為熟知的。表達 Fcγ 受體及 GST 於帶有融合基因的細胞中的方法，可被適當採用做為以 GST 標記 Fcγ 受體的方法，上述融合基因是藉由將編碼 Fcγ 受體的多核苷酸與編碼 GST 的多核苷酸框內融合於可表達的載體中，以及利用谷胱甘肽管柱進行純化而產生。所取得的信號較佳經過分析，例如，將它們與單點競爭(one-site competition)模型擬合，其藉由軟體，如 GRAPHPAD PRISM (GraphPad, San Diego)，利用非線性回歸分析。

【0386】具有降低的 FcγR 結合活性的變異 Fc 區域是指，當使用實質上相同量的對應親本 Fc 區域及變異 Fc 區域實行分析時，相較於親本 Fc 區域，以實質上較弱的結合活性結合至 FcγR 的 Fc 區域。此外，具有增強的 FcγR 結合活性的變異 Fc 區域是指，當使用實質上相同量的親本 Fc 區域及變異 Fc 區域實行分析時，相較於對應的親本 Fc 區域，以實質上較強的結

合活性結合至 FcγR 的 Fc 區域。具有維持的 FcγR 結合活性的變異 Fc 區域是指，當使用實質上相同量的對應親本 Fc 區域及包含變異 Fc 區域的多肽實行分析時，以與親本 Fc 區域相同或實質上沒有不同的結合活性結合至 FcγR 的 Fc 區域。

【0387】Fc 區域對各種 FcγR 的結合活性是否增加或減少，可由各種 FcγR 對 Fc 區域之結合量的增加或減少進行判定，其是根據上述測量方法進行測定。於此，各種 FcγR 對 Fc 區域的結合量可被評估為值，藉由將感測圖的 RU 值差(在各種 FcγR 作為分析物與 Fc 區域相互作用之前及之後改變)除以感測圖的 RU 值差(在捕捉 Fc 區域於感測晶片之前及之後改變)以獲得。

【0388】在本發明中，增強的 FcγRIIb 結合活性較佳是指，例如，在藉由上述測量方法量測的 KD 值中[親本 Fc 區域對 FcγRIIb 的 KD 值]/[變異 Fc 區域對 FcγRIIb 的 KD 值]的比值較佳變成 2.0 或更大、3.0 或更大、4.0 或更大、5.0 或更大、6.0 或更大、7.0 或更大、8.0 或更大、9.0 或更大、10 或更大、15 或更大、20 或更大、25 或更大、30 或更大、35 或更大、40 或更大、45 或更大、或甚至 50 或更大、55 或更大、60 或更大、65 或更大、70 或更大、75 或更大、80 或更大、85 或更大、90 或更大、95 或更大、或 100 或更大。

【0389】本文所述的變異 Fc 區域對 FcγRIIb 的 KD 值(mol/L)較佳小於親本 Fc 區域對 FcγRIIb 的 KD 值，且可為，例如，2.0×10^{-6} M 或更小、1.0×10^{-6} M 或更小、9.0×10^{-7} M 或更小、8.0×10^{-7} M 或更小、7.0×10^{-7} M 或更小、6.0×10^{-7} M 或更小、

5.0×10^{-7} M 或更小、4.0×10^{-7} M 或更小、3.0×10^{-7} M 或更小、2.0×10^{-7} M 或更小、1.0×10^{-7} M 或更小、9.0×10^{-8} M 或更小、8.0×10^{-8} M 或更小、7.0×10^{-8} M 或更小、6.0×10^{-8} M 或更小、5.0×10^{-8} M 或更小。

【0390】此外，對 FcγRIIb 比對 FcγRIIa 具有增強的結合選擇性的變異 Fc 區域指一 Fc 區域，其中：(a) FcγRIIb 結合活性增強，且 FcγRIIa 結合活性維持或降低；(b) FcγRIIb 結合活性增強且 FcγRIIa 結合活性亦增強，但 FcγRIIa 結合活性增強的程度較 FcγRIIb 結合活性增強的程度小；或(c) FcγRIIb 結合活性降低，且 FcγRIIa 結合活性亦降低，但 FcγRIIb 結合活性降低的程度較 FcγRIIa 結合活性降低的程度小。判定變異 Fc 區域是否對 FcγRIIb 而非對 FcγRIIa 具有增強的結合選擇性，可藉由，例如，比較變異 Fc 區域對 FcγRIIa 的 KD 值比上對 FcγRIIb 的 KD 值的比例([變異 Fc 區域對 FcγRIIa 的 KD 值]/[變異 Fc 區域對 FcγRIIb 的 KD 值]的比值)以及親本 Fc 區域對 FcγRIIa 的 KD 值比上對 FcγRIIb 的 KD 值的比例([親本 Fc 區域對 FcγRIIa 的 KD 值]/[親本 Fc 區域對 FcγRIIb 的 KD 值]的比值)，其根據上述例子進行測定。具體而言，當變異 Fc 區域的 KD 比例大於親本 Fc 區域的 KD 比例時，可判定相較於親本 Fc 區域，變異 Fc 區域對 FcγRIIb 而非對 FcγRIIa 具有增強的結合選擇性。特別是在人類中，FcγRIIb 結合活性很可能與 FcγRIIa(R 型)而非 FcγRIIa(H 型)的結合活性相關，由於相較於 FcγRIIa(H 型)，FcγRIIb 的胺基酸序列與 FcγRIIa(R 型)享有較高的相同性。因此，找出相較於對人類 FcγRIIa(R 型)，可增強

對人類 FcγRIIb 的結合選擇性的胺基酸修改，對於在人類中增強對 FcγRIIb 之結合選擇性相較於對 FcγRIIa 是重要的。

【0391】當本發明的變異 Fc 區域相較於親本 Fc 區域，對於 FcγRIIb 具有較高的結合活性且對於 FcγRIII(如 FcγRIIIa 或 FcγRIIIb)具有較低的結合活性時，變異 Fc 區域可說是有 FcγRIIb 特異性。

2. 活性分析

【0392】在一態樣中，提供測定以辨識關於抗肌抑素抗體具有的生物活性。生物活性可包含，例如，抑制肌抑素的活化、阻礙成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素釋放、抑制潛伏性肌抑素的蛋白質水解切割、阻礙蛋白酶接近潛伏性肌抑素等。亦提供於體內及/或體外具有這類生物活性的抗體。在一些特定的實施例中，測試發明的抗體的這類生物活性。

【0393】在一些特定的實施例中，測試抗體是否抑制潛伏性肌抑素的裂解是藉由偵測潛伏性肌抑素(肌抑素)的裂解產物進行判定，其在測試抗體存在或不存在下，於可裂解潛伏性肌抑素的蛋白酶與潛伏性肌抑素接觸之後，利用所屬領域習知的方法，如電泳、層析、免疫點墨分析、酶連接免疫吸附測定(ELISA)或質譜分析(請參照，例如，Thies 等人，*Growth Factors* 18(4):251-259 (2001))。在測試抗體存在下(或與其接觸之後)，若偵測到潛伏性肌抑素(例如，人類肌抑素原胜肽)的裂解產物量減少，則該測試抗體被認定為可抑制潛伏性肌抑素裂解的抗體。在一些特定實施例中，測試抗體是否阻礙蛋白酶接近潛伏性肌抑素，是藉由用以偵測蛋白酶及潛伏性肌抑素之間的蛋白

質相互作用之方法進行判定，例如，ELISA 或 BIACORE®。在測試抗體存在下(或與其接觸之後)，若偵測到蛋白酶及潛伏性肌抑素之間的相互作用減少，則該測試抗體被認定為可阻礙蛋白酶接近潛伏性肌抑素的抗體。

【0394】在一些特定實施例中，測試抗體是否阻礙成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素釋放，是藉由偵測成熟的肌抑素活性進行判定，例如，對肌抑素受體的結合活性、或在表達肌抑素受體(例如，ActRIIb)的細胞中介導訊號傳導的活性。有益於這些分析的細胞可為表達內源肌抑素受體的那些，例如 L6 肌原細胞，或可為經短暫地或穩定地基因修飾以表達編碼肌抑素受體的轉殖基因的那些，例如活化素受體，如活化素第 II 型受體(Thies 等人，Supra)。肌抑素對肌抑素受體的結合可利用受體結合分析進行偵測。訊號傳導途徑中任一程度之肌抑素介導的訊號傳導可被偵測，例如，藉由檢視 Smad 多肽的磷酸化、檢視肌抑素調節的基因(包含受體基因)的表達、或測量肌抑素依賴性細胞的增殖。在測試抗體存在下(或與其接觸之後)，若偵測到成熟的肌抑素活性降低，則該測試抗體被認定為可阻礙成熟的肌抑素自潛伏性肌抑素釋放的抗體。

【0395】肌抑素活化的抑制亦可使用操作實施例中例舉及示例的方法進行偵測及/或測量。利用這些或其它類型的分析，測試抗體可被篩選為能夠抑制肌抑素的活化的那些。在一些特定實施例中，相較在相似條件下的負控制組，肌抑素活化的抑制包含在測定中至少 5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、或 40%、或更多肌抑素活性的減少。在一些實施例中，

其代表至少 45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、或 95%、或更多的肌抑素活化的抑制。

【0396】在另一態樣中，提供用以辨識與肌抑素形成免疫複合物(即，抗原-抗體複合物)的抗肌抑素抗體。亦提供在體內及/或體外具有這類生物活性的抗體。

【0397】在一些特定實施例中，測試發明的抗體的這類生物活性。

【0398】在一些特定實施例中，免疫複合物的形成是藉由如尺寸排除(膠體過濾)層析、超高速離心、光散射、電子顯微鏡或質譜分析的方法進行評估(*Mol. Immunol.* 39:77-84 (2002)、*Mol. Immunol.* 47:357-364 (2009))。這些方法是利用相較於單獨抗體或單獨抗原，免疫複合物為較大分子的特性。在測試抗體及抗原存在下，若偵測到包含兩個或多個抗體及兩個或多個抗原(例如，肌抑素分子)的免疫複合物，則該測試抗體被認定為可形成包含兩個或多個抗體及兩個或多個肌抑素的分子之免疫複合物的抗體。在另一實施例中，免疫複合物的形成是藉由如 ELISA、FACS 或 SPR(表面電漿共振分析；例如，利用 BIACORE®)的方法進行評估(Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 276(9):6591-6604 (2001)；Singh 等人，*J. Immunol. Methods* 50:109-114 (1982)；Suzuki 等人，*J. Immunol.* 184(4):1968-1976 (2010)；Luo 等人，*mAbs* 1(5):491-504 (2009))。這些方法是利用相較於單獨抗體或單獨抗原，包含兩個或多個抗體及兩個或多個抗原的免疫複合物可更強烈地結合與 Fc 受體或補體成分的特性。相較於單獨抗體存在下，若偵測到在測試抗體及抗原

均存在下與 Fc 受體或補體成分的結合增加，則該測試抗體被認定為可形成包含兩個或多個抗體及兩個或多個肌抑素的分子之免疫複合物的抗體。在另一實施例中，免疫複合物的形成是藉由施用測試抗體於動物(例如，老鼠)並測量抗原自血漿的清除進行評估。如前述，形成包含兩個或多個抗體及兩個或多個抗原的免疫複合物之抗體被預期可加速抗原從血漿的消除。因此，若觀察到相較於在參考施用抗體的老鼠，在測試施用抗體的老鼠中肌抑素自血漿的消除加速，則該測試抗體被認定為相較於參考抗體，可更有效率地形成包含兩個或多個抗體及兩個或多個肌抑素的分子之免疫複合物的抗體。

D. 免疫偶聯物

【0399】在一些實施例中，發明亦提供免疫偶聯物，其包括本文之抗肌抑素抗體偶聯至一或多個細胞毒性劑，例如，化療劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如，細菌、真菌、植物或動物來源的蛋白毒素、酶活性毒素、或其片段)或放射性同位素。

【0400】在一些實施例中，發明提供包括多肽的免疫偶聯物，上述多肽包括本文的變異 Fc 區域與一或多個細胞毒性試劑偶聯，如化療試劑或藥物、生長抑制劑、毒素(例如，蛋白質毒素、細菌、真菌、植物或動物來源的酶促活性毒素或其片段)或放射性同位素。

【0401】在一實施例中，免疫偶聯物是抗體-藥物偶聯物(ADC)，其中抗體與一或多種藥物偶聯，包含但不限於美登木素生物鹼(maytansinoid)(請參照，美國專利號 5,208,020、

5,416,064 及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；auristatin 例如單甲基 auristatin 藥物部分 DE 及 DF(MMAE 及 MMAF)(請參照，美國專利號 5,635,483 及 5,780,588 及 7,498,298)；尾海兔素(dolastatin)；加利車黴素(calicheamicin)或其衍生物(請參照，美國專利號 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001 及 5,877,296；Hinman 等人，*Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及 Lode 等人，*Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蒽環類抗生素例如道諾黴素(daunomycin)或多柔比星(doxorubicin)(請參照 Kratz 等人，*Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey 等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov 等人，*Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik 等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King 等人，*J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國專利號 6,630,579)；甲氨蝶呤；長春地辛(vindesine)；紫杉烷(taxane)例如多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、Iarotaxel、tesetaxel、及 ortataxe；單端孢黴素(trichothecene)；及 CC1065。

【0402】在另一實施例中，免疫偶聯物包括如本文所述的抗體偶聯至酶活性毒素或其片段，其包含但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素的非結合活性片段、外毒素 A 鏈(來自綠膿桿菌(Pseudomonas aeruginosa))、蓖麻毒蛋白(ricin)A 鏈、相思豆毒蛋白(abrin)A 鏈、蒴蓮根毒蛋白(modeccin)A 鏈、α-帚曲毒蛋白(sarcin)、油桐(Aleutites fordii)毒蛋白、香石竹(dianthin)毒

蛋白、美洲商陸(Phytolaca americana)蛋白(PAPI、PAPII及PAP-S)、苦瓜(Momordica charantia)抑制物、麻瘋樹毒蛋白(curcin)、巴豆毒蛋白(crotin)、肥皂草(sapaonaria officinalis)抑制劑、白樹毒蛋白(gelonin)、米托黴素(mitogellin)、局限曲菌素(restrictocin)、酚黴素(phenomycin)、依諾黴素(enomycin)和單端孢黴素(trichothecene)。

【0403】在另一實施例中，免疫偶聯物包括本文所述的抗體偶聯至放射性原子以形成放射性偶聯物。多種放射性同位素可用於製造放射性偶聯物。例子包含 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}及Lu的放射性同位素。在使用放射性偶聯物進行檢測時，它可包括供閃爍法研究用的放射性原子，例如tc99m或I123，或供核磁共振(NMR)成像(又稱為磁共振成像，mri)用的自旋標記物，例如再次的碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳及鐵。

【0404】可使用多種雙功能蛋白偶合劑以形成抗體及細胞毒劑的偶聯物，例如N-琥珀醯亞氨基3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯(SPDP)、琥珀醯亞氨基-4-(N-馬來醯亞氨基甲基)環己烷-I-羧酸酯(SMCC)、亞氨基硫烷(IT)、亞氨酸酯(例如鹽酸己二醯亞氨酸二甲酯)的雙功能衍生物、活性酯類(例如辛二酸二琥珀醯亞氨基酯)、醛類(例如戊二醛)、雙疊氮化合物(例如雙(對-疊氮苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物(例如雙(對-重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯(例如甲苯2,6-二異氰酸酯)、及雙活性氟化合物(例如1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。例如，可以如Vitetta等人，*Science* 238:1098 (1987)中所述製備蓖麻毒蛋白免疫毒

素。碳-14 標記的 1-異硫氰酸苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸(MX-DTPA)是用於將放射性核苷酸與抗體偶聯的示例性螯合劑。請參照 WO1994/11026。連接子(linker)可為有利於在細胞中釋放細胞毒性藥物的"可切割連接子"。例如，可使用酸不穩定連接子、肽酶敏感性連接子、光不穩定連接子、二甲基連接子或含二硫化物連接子(Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利號 5,208,020)。

【0405】本文的免疫偶聯物或 ADC 明確設想，但不限於用交聯劑製備的此類偶聯物，所述交聯劑包含但不限於 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、sulfo-EMCS、sulfo-GMBS、sulfo-KMUS、sulfo-MBS、sulfo-SIAB、sulfo-SMCC、及 sulfo-SMPB，及 SVSB(琥珀醯亞氨基-(4-乙烯基碸)苯甲酸酯)，其為市售的(例如，取自 Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL., U.S.A)。

E. 用於診斷及偵測的方法及組合物

【0406】在一些特定實施例中，本文提供之任一抗肌抑素抗體對偵測肌抑素在生物樣品中的存在是有用的。用詞"偵測"，如本文所使用，涵蓋定量或定性偵測。在一些特定實施例中，生物樣品包括細胞或組織，例如血清、全血液、血漿、切片樣品、組織樣品、細胞懸浮液、唾液、痰、口腔液、腦脊髓液、羊膜液、腹水、乳汁、初乳、乳腺分泌物、淋巴、尿液、汗、淚液、胃液、關節液、腹腔液、眼內液或黏液。

【0407】在一實施例中，提供用於診斷或偵測方法霧中的

抗肌抑素抗體。在又一態樣中，提供在生物樣品中偵測潛伏性肌抑素或肌抑素原胜肽的存在的方法。在一些特定實施例中，此方法包括在允許抗肌抑素抗體結合至肌抑素的條件下，使生物樣品與如本文所述之抗肌抑素抗體接觸，以及偵測是否有複合物形成於抗肌抑素抗體及肌抑素之間。此種方法可為體外或體內的方法。在一實施例中，抗肌抑素抗體被用以選擇適合抗肌抑素抗體療法的對象，例如，在肌抑素為用於患者的選擇之生物標記的情況下。

【0408】可使用本發明的抗體進行診斷的示例性疾病包含，但不限於，肌肉營養不良症(MD；包含 Duchenne 肌肉營養不良症)、肌萎縮性脊隨側索硬化症(ALS)、肌肉萎縮症、器官萎縮症、腕隧道症候群、衰弱症、充血阻塞性肺病(COPD)、肌肉減少症、惡病質、肌肉萎縮症候群、人類免疫缺乏病毒(HIV)引起的肌肉萎縮、第二型糖尿病、受損的葡萄糖耐受性、代謝症候群(包含 X 症候群)、胰島素抗性(包含損傷引起的抗性，例如，燒傷或氮失衡)、脂肪組織疾病(例如，肥胖、異常血脂症、非酒精性脂肪肝疾病等)、骨質疏鬆症(osteoporosis)、骨質不足(osteopenia)、骨關節炎(osteoarthritis)及代謝性骨病(包含低骨質量、性腺早衰、雄激素抑制、維生素 D 缺乏、次發性副甲狀腺機能亢進症(secondary hyperparathyroidism)、營養不足及神經性厭食症(anorexia nervosa)。

【0409】在一些特定實施例中，提供標記的抗肌抑素抗體。標記包含但不限於，直接被偵測的標記或部分(例如，螢光、發色、電子密集、化學發光及放射性標記)，以及間接(例

如藉由酶反應或分子相互作用)被偵測的部分，像是酶或配體。示例性標記包含但不限於，放射性同位素 ^{32}P、^{14}C、^{125}I、^{3}H 及 ^{131}I、螢光團如稀土螯合物或螢光素及其衍生物、若丹明(rhodamine)及其衍生物、丹醯(dansyl)、傘形酮(umbellifeixme)、螢光素酶(luceriferase)，例如，螢火蟲螢光素酶和細菌螢光素酶(美國專利號 4,737,456)、螢光素(luciferin)、2,3-二氫酞嗪二酮、辣根過氧化酶(HRP)、鹼性磷酸酶、β-半乳糖苷酶、葡糖澱粉酶、溶解酶、糖類氧化酶，例如，葡萄糖氧化酶、半乳糖氧化酶及葡萄糖-6-磷酸脫氫酶、雜環氧化酶如尿酸酶及黃嘌呤氧化酶，結合利用過氧化氫以氧化染料前驅物的酶如 HRP、乳過氧化酶、或微過氧化酶(microperoxidase)、生物素/親和素、自旋標記物、噬菌體標記、穩定的自由基等。

F. 醫藥配方

【0410】如本文所述的抗肌抑素抗體的醫藥配方藉由將具有所需程度純度的這種抗體與一或多種可選的醫藥上可接受的載體(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980))混合，以凍乾配方或水溶液的形式製備。

【0411】包括本文所述的變異 Fc 區域的多肽的醫藥配方，是藉由將具有想要程度的純度的此種多肽與一或多種可選的醫藥上可接受載體混合，以凍乾配方或水溶液的形式製備。

【0412】醫藥上可接受的載體通常在所使用的劑量及濃度對接受者無毒，且包含但不限於:緩衝劑，如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其它有機酸；抗氧化劑，包含抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐

劑(如氯化十八烷基二甲基苄銨；氯化六羥季銨；苯紮氯銨；苄索氯銨；苯酚；丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，如甘胺酸、穀胺醯胺、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或賴胺酸；單糖、雙糖和其它糖類，包含葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，如 EDTA；糖類，如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；成鹽平衡離子，如鈉；金屬複合體(例如 Zn-蛋白質複合體)；及/或非離子表面活性劑，如聚乙二醇(PEG)。本文中的示例性醫藥上可接受的載體尚包含藥物間質分散劑，如可溶性中性-活性透明質酸酶糖蛋白(sHASEGP)，例如，人類可溶性 PH-20 透明質酸酶糖蛋白，如 rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International, Inc.))。特定的示例性 sHASEGP 及使用方法，包含 rHuPH20，描述於美國專利公開號 2005/0260186 及 2006/0104968 中。在一態樣中，sHASEGP 與一或多種額外的葡糖胺聚糖酶，例如軟骨素酶，組合。

【0413】示例性凍乾的抗體配方描述於美國專利號 6,267,958 中。水溶液抗體配方包含描述於美國專利號 6,171,586 及 WO 2006/044908 中的那些，後者配方包含組胺酸-醋酸鹽緩衝液。

【0414】本文的配方亦可包含多於一種的活性成分，若為被治療的特定適應症所需，較佳地具有不會不利地影響彼此的互補活性的那些活性成分。此種活性成分以對於目的用途有效

的量合適地組合存在。

【0415】可將活性成分截留於例如藉由凝聚技術或藉由介面聚合所製備的微膠囊中，例如，羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚-(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，分別地，在膠狀藥物傳遞系統(例如脂質體、白蛋白微球體、微乳液、奈米顆粒及奈米膠囊)中或在粗滴乳狀液中。這類技術揭露於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)中。

【0416】可製備持續釋放配方。持續釋放配方的合適例子包含含有抗體的固體疏水聚合物的半滲透基質，所述基質呈成形物品，例如薄膜或微膠囊形式。

【0417】將被用於體內施用的配方通常為無菌的。無菌可例如，藉由通過無菌過濾膜的過濾，而輕易地實現。

G. 治療方法和組合物

【0418】本文提供的任一抗肌抑素抗體可用於治療方法。相似地，本文提供的任一包括變異 Fc 區域的多肽可用於治療方法。

【0419】在一態樣中，提供用作藥物的抗肌抑素抗體。在又一態樣中，提供用於治療肌肉萎縮疾病的抗肌抑素抗體。在一些特定的實施例中，提供用於治療方法中的抗肌抑素抗體。在一些特定的實施例中，本發明提供抗肌抑素抗體，其用於治療具有肌肉萎縮疾病的個體的方法，所述方法包括對個體施用有效量的抗肌抑素抗體。在這樣一實施例中，所述方法尚包括對個體施用有效量的至少一種額外的治療劑。在又一些實施例中，本發明提供用於增加肌肉組織質量的抗肌抑素抗體。在一

些特定實施例中，本發明提供抗肌抑素抗體，其用於增加個體的肌肉組織質量的方法，所述方法包含對個體施用有效量的抗肌抑素抗體，以增加肌肉組織質量。在又一些實施例中，本發明提供用於增加肌肉組織力量的抗肌抑素抗體。在一些特定實施例中，本發明提供抗肌抑素抗體，其用於增加個體的肌肉組織力量的方法，所述方法包含對個體施用有效量的抗肌抑素抗體，以增加肌肉組織力量。在又一些實施例中，本發明提供用於減少身體脂肪累積的抗肌抑素抗體。在一些特定實施例中，本發明提供抗肌抑素抗體，其用於減少個體的身體脂肪累積的方法，所述方法包含對個體施用有效量的抗肌抑素抗體，以減少身體脂肪累積。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0420】本發明的抗肌抑素抗體可顯現 pH 依賴性結合特性。在又一些實施例中，發明提供用於增強肌抑素自血漿清除的用途的抗肌抑素抗體。在一些特定實施例中，發明提供抗肌抑素抗體，其使用於在個體中增進肌抑素自血漿清除的方法，包括施用有效量的抗肌抑素抗體於個體以增強肌抑素自抗原的清除。在一實施例中，相較於不具有 pH 依賴性結合特性的常規抗肌抑素抗體，具有 pH 依賴性結合特性的抗肌抑素抗體增強肌抑素自血漿的清除。在又一實施例中，相較於不具有 pH 依賴性結合特性的常規抗肌抑素抗體，在 pH5.8 及 pH7.4 之間具有 pH 依賴性結合特性的抗肌抑素抗體增強肌抑素自血漿的清除。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0421】在又一態樣中，本發明提供抗肌抑素抗體在生產或製備藥物中的用途。在一實施例中，藥物是用於肌肉萎縮疾

病的治療。在又一實施例中，藥物是用於治療肌肉萎縮疾病的方法中，其包括向具有肌肉萎縮疾病的個體施用有效量的藥物。在一實施例中，所述方法更包括對個體施用有效量的至少一種額外的治療劑。在又一實施例中，藥物是用於增加肌肉組織質量。在又一實施例中，藥物是用於增加個體的肌肉組織質量的方法中，其包含向個體施用有效量的藥物，以增加肌肉組織質量。在又一實施例中，藥物是用於增加肌肉組織力量。在又一實施例中，藥物是用於增加個體的肌肉組織力量的方法中，其包含向個體施用有效量的藥物，以增加肌肉組織力量。在又一實施例中，藥物是用於減少身體脂肪的累積。在又一實施例中，藥物是用於減少個體的身體脂肪的累積的方法中，其包含向個體施用有效量的藥物，以減少身體脂肪的累積。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0422】本發明的抗肌抑素抗體可顯示 pH 依賴性結合特性。在又一實施例中，藥物是用以增強肌抑素自血漿清除。在又一實施例中，藥物是使用於在個體中加強肌抑素自血漿清除的方法，包括施用有效量的藥物於個體以加強肌抑素自抗原的清除。在一實施例中，相較於不具有 pH 依賴性結合特性的常規抗肌抑素抗體，具有 pH 依賴性結合特性的抗肌抑素抗體增強肌抑素自血漿的清除。在又一實施例中，抗肌抑素抗體在 pH5.8 及 pH7.4 之間顯示不同的 pH 依賴性結合特性。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0423】在另一態樣中，發明提供用於治療肌肉萎縮疾病的方法。在一實施例中，方法包括向具有所述的肌肉萎縮疾病

的個體施用有效量之本文提供的抗肌抑素抗體。在一實施例中，所述方法更包括對個體施用有效量的至少一種額外的治療劑。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0424】在另一態樣中，發明提供用於增加個體的肌肉組織質量的方法。在一實施例中，方法包含對個體施用有效量之本文提供的抗肌抑素抗體，以增加個體的肌肉組織質量。在一實施例中，“個體”為人類。

【0425】在另一態樣中，發明提供用於增加個體的肌肉組織力量的方法。在一實施例中，方法包含對個體施用有效量之本文提供的抗肌抑素抗體，以增加個體的肌肉組織力量。在一實施例中，“個體”為人類。

【0426】在另一態樣中，發明提供用於減少個體的身體脂肪的累積的方法。在一實施例中，方法包含對個體施用有效量之本文提供的抗肌抑素抗體，以減少個體的身體脂肪的累積。在一實施例中，“個體”為人類。

【0427】本發明的抗肌抑素抗體可顯示 pH 依賴性結合特性。在又一實施例中，發明提供用於在個體中增強肌抑素自血漿清除的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量之本文提供的抗肌抑素抗體，以增強肌抑素自血漿的清除。在一實施例中，相較於不具有 pH 依賴性結合特性的常規抗肌抑素抗體，具有 pH 依賴性結合特性的抗肌抑素抗體增強肌抑素自血漿的清除。在又一實施例中，抗肌抑素抗體在 pH5.8 及 pH7.4 之間顯示不同的 pH 依賴性結合特性。在一實施例中，“個體”為人類。

【0428】在又一態樣中，發明提供醫藥配方，其包括任一本文提供的抗肌抑素抗體，例如，用於任一以上的治療方法。在一實施例中，醫藥配方包括任一本文提供的抗肌抑素抗體及醫藥上可接受的載體。在另一實施例中，醫藥配方包括任一本文提供的抗肌抑素抗體以及至少一種額外的治療劑。

【0429】在又一態樣中，醫藥配方是用於肌肉萎縮疾病的治療。在又一實施例中，醫藥配方是用於增加肌肉組織的質量。在又一實施例中，醫藥配方是用於增加肌肉組織的力量。在又一實施例中，醫藥配方是用於減少身體脂肪的累積。本發明的抗肌抑素抗體可顯示 pH 依賴性結合特性。在又一實施例中，醫藥配方是用於增強肌抑素自血漿的清除。在一實施例中，醫藥配方被施用於具有肌肉萎縮疾病的個體。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0430】在又一態樣中，本發明提供用於製備藥物或醫藥配方的方法，包括將本文提供的任一抗肌抑素抗體與醫藥上可接受的載體混合，例如，用於以上任一的治療方法中。在一實施例中，用於製備藥物或醫藥配方的方法，更包括將至少一額外的治療劑加入於藥物或醫藥配方中。

【0431】在一些特定實施例中，肌肉萎縮疾病是選自於由肌肉營養不良症(MD；包含 Duchenne 肌肉營養不良症)、肌萎縮性脊隨側索硬化症(ALS)、肌肉萎縮症、器官萎縮症、腕隧道症候群、衰弱症、充血阻塞性肺病(COPD)、肌肉減少症、惡病質、肌肉萎縮症候群、人類免疫缺乏病毒(HIV)引起的肌肉萎縮、第二型糖尿病、受損的葡萄糖耐受性、代謝症候群(包

含 X 症候群)、胰島素抗性(包含損傷引起的抗性，例如，燒傷或氮失衡)、脂肪組織疾病(例如，肥胖、異常血脂症、非酒精性脂肪肝疾病，等等)、骨質疏鬆症(osteoporosis)、骨質不足(osteopenia)、骨關節炎(osteoarthritis)及代謝性骨病(包含低骨質量、性腺早衰、雄激素抑制、維生素 D 缺乏、次發性副甲狀腺機能亢進症(secondary hyperparathyroidism)、營養不足及神經性厭食症(anorexia nervosa)所組成的群組。

【0432】本文提供的任一包括 Fc 變異區域的多肽可用於治療方法中。在又一態樣中，本發明提供包括多肽的醫藥配方，上述多肽包括本文提供之任一包括 Fc 變異區域的多肽，例如，用於治療方法中。在一實施例中，醫藥配方包括多肽以及醫藥上可接受的載體，上述多肽包括本文提供之任一包括 Fc 變異區域的多肽。在另一實施例中，醫藥配方包括本文提供之包括任一 Fc 變異的多肽以及至少一額外的治療劑。

【0433】在一態樣中，提供用於作為藥物之包括變異 Fc 區域的多肽。在又一態樣中，提供用以治療病症之包括變異 Fc 區域的多肽。在一些特定實施例中，提供使用於治療的方法之包括變異 Fc 區域的多肽。在一些特定實施例中，本文中提供包括變異 Fc 區域的多肽，其用於治療具有病症的個體之方法，包括對個體施用有效量之包括變異 Fc 區域的多肽。在一實施例中，方法更包括對個體施用有效量之至少一額外的治療劑。在一實施例中，“個體”為人類。

【0434】在又一態樣中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於製造或製備藥物的用途。在一實施例中，藥物是用於病症

的治療。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物是用於治療病症的方法中，包括對具有待治療病症的個體施用有效量的藥物。在一實施例中，方法更包括對個體施用有效量之至少一額外的治療劑。在一實施例中，“個體”為人類。

【0435】在又一態樣中，本發明提供用於治療病症的方法。在一實施例中，方法包括對具有所述病症的個體施用有效量之包括變異 Fc 區域的多肽。在一實施例中，方法更包括對個體施用有效量之至少一額外的治療劑。在一實施例中，“個體”為人類。

【0436】在又一態樣中，本發明提供包括多肽的醫藥配方，上述多肽包括本文提供的變異 Fc 區域，於治療方法中的使用，如本文所述之任一治療方法。在一實施例中，醫藥配方包括多肽及醫藥上可接受的載體，上述多肽包括本文提供的變異 Fc 區域。在另一實施例中，醫藥配方包括多肽及至少一額外的治療劑，上述多肽包括本文提供的變異 Fc 區域。

【0437】在又一態樣中，醫藥配方是用於治療病症。在一實施例中，醫藥配方被施用於具有病症的個體。在一實施例中，“個體”為人類。

【0438】在又一些實施例中，本發明提供包含變異 Fc 區域的多肽於抑制 B 細胞、肥大細胞(mast cell)、樹突細胞(dendritic cell)和/或嗜鹼性白血球(basophil)活化的使用。在一些特定實施例中，本發明提供包含變異 Fc 區域的多肽於抑制 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球活化的方法的使用，

所述方法包括對個體施用有效量的包含變異 Fc 區域的多肽，以抑制 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球的活化。在一實施例中，“個體”為人類。

【0439】在又一態樣中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於製造或製備藥物的用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物是用於抑制 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球活化的使用。在又一些實施例中，藥物是用於抑制個體的 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球活化的方法的使用，其包括對個體施用有效量的藥物，以抑制 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球的活化。在一實施例中，“個體”為人類。

【0440】在又一態樣中，本發明提供用於抑制個體的 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球活化的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量的包含變異 Fc 區域的多肽，以抑制 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球的活化。在一實施例中，“個體”為人類。在一實施例中，“個體”為人類。

【0441】在又一態樣中，本發明提供包括多肽的醫藥配方，上述多肽包變異 Fc 區域。在又一實施例中，醫藥配方是用於抑制 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球的活化。

【0442】包括本發明的變異 Fc 區域的多肽可抑制 B 細胞、肥大細胞、樹突細胞和/或嗜鹼性白血球的活化。不期望受限

於理論，相信這樣被抑制的活化是提供的變異 Fc 區域與 FcγRIIb 的選擇性結合，且不活化活化的 FcγR 的結果。如本文所使用的，“B 細胞活化”包含增生、IgE 產生、IgM 產生及 IgA 產生。不期望受限於理論，相信這樣被抑制的 B 細胞活化是包括本發明的變異 Fc 區域的多肽上提供的變異 Fc 區域用 IgE 交聯 FcγRIIb 以抑制 B 細胞產生 IgE、用 IgM 交聯 FcγRIIb 以抑制 B 細胞產生 IgM 及用 IgA 交聯 FcγRIIb 以抑制 IgA 產生的能力的結果。除了上述以外，與上述類似的抑制效果，藉由直接或間接使用表現在 B 細胞上且包含細胞內的免疫受體酪胺酸活化基序(ITAM)域或與免疫受體酪胺酸活化基序(ITAM)域，例如，BCR、CD19 及 CD79b 交互作用的分子，交聯 FcγRIIb 而表現。如本文所使用的，”肥大細胞的活化”包含被 IgE 增生、活化及去顆粒作用(degranulation)。不期望受限於理論，相信抑制肥大細胞的活化是包括本發明的變異 Fc 區域的多肽上提供的變異 Fc 區域直接或間接以分子與 FcγRIIb 交聯之能力的結果，所述分子表現在肥大細胞上且包含細胞內的免疫受體酪胺酸活化基序(ITAM)域或與免疫受體酪胺酸活化基序(ITAM)域，例如，FcεRI、DAP12 及 CD200R3 交互作用。如本文所使用的，”樹突細胞的活化”包含樹突細胞的增生及去顆粒作用(degranulation)。不期望受限於理論，相信抑制樹突細胞的活化是包括本發明的變異 Fc 區域的多肽上提供的變異 Fc 區域直接或間接以表現在細胞膜上的分子與 FcγRIIb 交聯之能力的結果，所述分子包含細胞內的免疫受體酪胺酸活化基序(ITAM)域或與免疫受體酪胺酸活化基序(ITAM)域交互作用。

【0443】在又一些實施例中，本發明提供包括本文的變異Fc區域的多肽，於治療免疫發炎疾病的方法的使用。在一些特定實施例中，本發明提供包括本文的變異 Fc 區域的多肽，於個體中治療免疫發炎疾病的方法的使用，其包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療免疫發炎疾病。在一實施例中，“個體”為人類。

【0444】在又一態樣中，本發明提供包括本文的變異 Fc 區域的多肽於製造或製備藥物的用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物是用於治療免疫發炎疾病。在又一實施例中，藥物是用於治療個體的免疫發炎疾病的方法，其包括對個體施用有效量的藥物，以治療免疫發炎疾病。“個體”，根據上述實施例中的任一，可為人類。

【0445】在又一態樣中，本發明提供治療個體的免疫發炎疾病的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療免疫發炎疾病。在一實施例中，“個體”為人類。

【0446】在又一態樣中，本發明提供包括任一多肽的醫藥配方，上述任一多肽包括本文提供的 Fc 變異區域。在又一實施例中，醫藥配方是用於治療免疫發炎疾病。

【0447】如上所述，因為包括本發明的變異 Fc 區域的多肽可抑制 B 細胞、樹突細胞及/或嗜鹼性白血球的活化，施用包括本發明的變異 Fc 區域的多肽可因此治療或預防免疫發炎疾病。

【0448】在一些特定實施例中，治療的免疫發炎疾病係選自由類風濕性關節炎(rheumatoid arthritis)、自體免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)、自體免疫性甲狀腺炎(autoimmune thyroiditis)、自體免疫性起泡疾病(autoimmune blistering diseases)、自體免疫性腎上腺皮質疾病(autoimmune adrenocortical disease)、自體免疫性溶血性貧血(autoimmune hemolytic anemia)、自體免疫性血小板減少紫癜症(autoimmune thrombocytopenic purpura)、巨紅血球性貧血症(megalocytic anemia)、自體免疫性萎縮性胃炎(autoimmune atrophic gastritis)、自體免疫性嗜中性白血球減少症(autoimmune neutropenia)、自體免疫性睪丸炎(autoimmune orchitis)、自體免疫腦脊髓炎(autoimmune encephalomyelitis)、自體免疫性受體疾病(autoimmune receptor disease)、自體免疫性不孕症(autoimmune infertility)、慢性活動性肝炎(chronic active hepatitis)、腎小球性腎炎(glomerulonephritis)、間質性肺纖維化(interstitial pulmonary fibrosis)、多發性硬化症(multiple sclerosis)、佩吉特氏病(Paget's disease)、骨質疏鬆症(osteoporosis)、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、葡萄膜炎(uveitis)、急性及慢性脊椎炎(acute and chronic spondylitis)、痛風性關節炎(gouty arthritis)、發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)、成人呼吸窘迫症候群(adult respiratory distress syndrome (ARDS))、牛皮癬(psoriasis)、克隆氏病(Crohn's disease)、巴塞多氏病(Basedow's disease)、幼年型糖尿病(juvenile diabetes)、艾迪森氏病(Addison's disease)、重症肌無

力症(myasthenia gravis)、鏡頭引起葡萄膜炎(lens-induced uveitis)、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus)、過敏性鼻炎(allergic rhinitis)、過敏性皮膚炎(allergic dermatitis)、潰瘍性結腸炎(ulcerative colitis)、過敏(hypersensitivity)、肌肉變性(muscle degeneration)、惡病質(cachexia)、全身性硬皮病(systemic scleroderma)、局部性硬皮病(localized scleroderma)、謝格連氏症候群(Sjogren's syndrome)、貝塞特氏病(Behchet's disease)、雷特氏症候群(Reiter's syndrome)、第一及第二型糖尿病(type I and type II diabetes)、骨吸收障礙(bone resorption disorder)、移植物對宿主反應(graft-versus-host reaction)、缺血-再灌流傷害(ischemia-reperfusion injury)、動脈粥狀硬化症(atherosclerosis)、腦外傷(brain trauma)、腦型瘧(cerebral malaria)、敗血症(sepsis)、敗血性休克(septic shock)、毒性休克症候群(toxic shock syndrome)、發燒(fever)、因染色的肌膜炎(malgias due to staining)、再生不良性貧血(aplastic anemia)、溶血性貧血(hemolytic anemia)、原發性血小板減少症(idiopathic thrombocytopenia)、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、格巴二氏症候群(Guillain-Barre syndrome)、橋本甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、天疱瘡(pemphigus)、免疫球蛋白A腎病變(IgA nephropathy)、花粉症(pollinosis)、抗磷脂質抗體症候群(antiphospholipid antibody syndrome)、多發性肌炎(polymyositis)、韋格氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、結節性動脈炎(arteritis nodosa)、

混合性結締組織疾病(mixed connective tissue disease)、肌纖維痛(fibromyalgia)、氣喘(asthma)、異位性皮膚炎(atopic dermatitis)、慢性萎縮性胃炎(chronic atrophic gastritis)、原發性膽汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)、原發性硬化性膽管炎(primary sclerosing cholangitis)、自體免疫性胰膜炎(autoimmune pancreatitis)、主動脈炎症候群(aortitis syndrome)、快速進行性腎絲球腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis)、巨紅血球性貧血(megaloblastic anemia)、自發性血小板減少紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura)、原發性甲狀腺低下症(primary hypothyroidism)、原發性艾迪森氏症(idiopathic Addison's disease)、胰島素依賴性糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus)、慢性圓盤狀紅斑性狼瘡(chronic discoid lupus erythematosus)、類天疱瘡(pemphigoid)、妊娠疱疹(herpes gestationis)、線狀免疫球蛋白A疱性皮膚病(linear IgA bullous dermatosis)、後天性水疱性表皮鬆解症(epidermolysis bullosa acquisita)、圓禿(alopecia areata)、尋常性白斑症(vitiligo vulgaris)、薩頓的離心性後天性白斑病(leukoderma acquisitum centrifugum of Sutton)、原田氏症(Harada's disease)、自體免疫性視神經病變(autoimmune optic neuropathy)、自發性精子缺乏症(idiopathic azoospermia)、習慣性流產(habitual abortion)、低血糖症(hypoglycemia)、慢性蕁麻疹(chronic urticaria)、僵直性背椎炎(ankylosing spondylitis)、牛皮癬性關節炎(psoriatic arthritis)、腸病性關節炎(enteropathic arthritis)、反應性關節炎(reactive

arthritis)、脊椎關節疾病(spondyloarthropathy)、接骨點病變(enthesopathy)、刺激性腸症候群(irritable bowel syndrome)、慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome)、皮膚肌炎(dermatomyositis)、包涵體肌炎(inclusion body myositis)、施密特氏症(Schmidt's syndrome)、葛瑞夫茲氏症(Graves' disease)、惡性貧血(pernicious anemia)、類狼瘡性肝炎(lupoid hepatitis)、早老年痴呆(presenile dementia)、阿茲海默症(Alzheimer's disease)、脫髓鞘障礙(demyelinating disorder)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis)、副甲狀腺機能減退症(hypoparathyroidism)、德雷斯勒症候群(Dressler's syndrome)、伊頓-藍伯症候群(Eaton-Lambert syndrome)、疱疹性皮膚炎(dermatitis herpetiformis)、脫髮(alopecia)、進行性全身性硬皮症(progressive systemic sclerosis)、CREST 症候群(鈣沉著(calcinosis)、雷諾現象(Raynaud's phenomenon)、食道功能異常(esophageal dysmotility)、指(趾)硬化(sclerodactyly)及微血管擴張(telangiectasia))、類肉瘤病(sarcoidosis)、風濕熱(rheumatic fever)、多形性紅斑(erythema multiforme)、庫欣氏症候群(Cushing's syndrome)、輸血反應(transfusion reaction)、韓森氏病(Hansen's disease)、高安氏動脈炎(Takayasu arteritis)、風濕性多肌痛(polymyalgia rheumatica)、顳動脈炎(temporal arteritis)、巨細胞動脈炎(giant cell arthritis)、濕疹(eczema)、類淋巴瘤性肉芽腫(lymphomatoid granulomatosis)、川崎氏症(Kawasaki disease)、心內膜炎(endocarditis)、心肌內膜纖維化

(endomyocardial fibrosis)、眼內炎(endophthalmitis)、胎兒紅血球母細胞增多症(fetal erythroblastosis)、嗜伊紅球性筋膜炎(eosinophilic fasciitis)、費爾蒂症候群(Felty syndrome)、類過敏性紫斑症(Henoch-Schonlein purpura)、移植排斥(transplant rejection)、腮腺炎(mumps)、心肌病變(cardiomyopathy)、化膿性關節炎(purulent arthritis)、家族性地中海型發熱病(familial Mediterranean fever)、穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome)及 hyper-IgD 症候群組成的群組。

【0449】在又一些實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於治療或預防自體免疫性疾病的用途，前述自體免疫性疾病可由針對自體抗原的抗體的產生所導致或與針對自體抗原的抗體(自體抗體)的產生有關。在一些特定實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於治療或預防個體的自體免疫性疾病的方法的用途，前述自體免疫性疾病可由針對自體抗原的抗體的產生所導致或與針對自體抗原的抗體(自體抗體)的產生有關，所述方法包括對個體施用有效用量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療或預防自體免疫性疾病。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0450】在又一態樣中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於製造或製備藥物的用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物用於治療或預防自體免疫性疾病，前述自體免疫性疾病可由針對自體抗原的抗體的產生所導致或與針對自體抗原的抗體(自體抗體)有關。在又一實施例中，藥物用於治療或預防個體的自

體免疫性疾病的方法的用途，前述自體免疫性疾病可由針對自體抗原的抗體的產生所導致或與針對自體抗原的抗體(自體抗體)有關，所述方法包括對個體施用有效用量的藥物，以治療或預防自體免疫性疾病。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0451】在又一些實施例中，本發明提供治療或預防個體的自體免疫性疾病的方法，前述自體免疫性疾病可由針對自體抗原的抗體的產生所導致或與針對自體抗原的抗體(自體抗體)的產生有關。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療或預防自體免疫性疾病。在一實施例中，“個體”為人類。

【0452】在又一態樣中，本發明提供醫藥配方，其包括任一本文提供的包括變異 Fc 區域的多肽。在又一實施例中，醫藥配方用於治療或預防自體免疫性疾病，前述自體免疫性疾病可由針對自體抗原的抗體的產生所導致或與針對自體抗原的抗體(自體抗體)的產生有關。

【0453】包括本發明的變異 Fc 區域的多肽可治療或預防自體免疫性疾病，前述自體免疫性疾病可由針對自體抗原的抗體的產生所導致或與針對自體抗原的抗體(自體抗體)的產生有關，藉由抑制那些自體抗體的產生。抗體 Fc 部分與 AchR(肌無力症的自體抗原)的融合分子的使用已被報導能抑制表現辨認 AchR 的 BCR 的 B 細胞的增生，且引發細胞凋亡(*J. Neuroimmunol* 227: 35-43 (2010))。形成於本發明的變異 Fc 區域與被自體抗體辨識的抗原之間的融合蛋白的使用使 FcγRIIb

能夠與在 B 細胞上的自體抗原的 BCR 交聯，導致 B 細胞增生的抑制和/或導致 B 細胞細胞凋亡的誘發。

【0454】在一些特定實施例中，可被治療或預防的自體免疫疾病係選自由格巴二氏症候群、重症肌無力症、慢性萎縮性胃炎、自體免疫性肝炎、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性膽管炎、自體免疫性胰膜炎、主動脈炎症候群古巴士德氏症候群、快速進行性腎絲球腎炎、巨紅血球性貧血、自體免疫性溶血性貧血、自體免疫性嗜中性白血球減少症、自發性血小板減少紫癜、巴塞多氏病、橋本甲狀腺炎、原發性甲狀腺低下症、原發性艾迪森氏症、胰島素依賴性糖尿病、慢性圓盤狀紅斑性狼瘡、局部性硬皮病、天疱瘡、類天疱瘡、線狀免疫球蛋白 A 疱性皮膚病、後天性水疱性表皮鬆解症、圓禿、尋常性白斑症、薩頓的離心性後天性白斑病、原田氏症、自體免疫性視神經病變、自發性精子缺乏症、習慣性流產、第二型糖尿病、低血糖症及慢性蕁麻疹所組成的群組。

【0455】在又一些實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於治療與缺乏生物必需蛋白質有關的疾病的用途。在一些特定實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於治療個體中與缺乏生物必需蛋白質有關的疾病的用途，其包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療疾病。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0456】在又一態樣中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於製造或製備藥物的用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽是 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物用

於治療與缺乏生物必需蛋白質有關的疾病。在又一實施例中，藥物用於治療個體的與缺乏生物必需蛋白質有關的疾病之方法中，其包括對個體施用有效量的藥物，以治療疾病。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0457】在又一態樣中，本發明提供治療個體中與缺乏生物必需蛋白質有關的疾病的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療疾病。在一實施例中，“個體”為人類。

【0458】在又一態樣中，本發明提供醫藥配方，其包括任一本文提供的包括變異 Fc 區域的多肽。在又一實施例中，醫藥配方用於治療與缺乏生物必需蛋白質有關的疾病。

【0459】對於缺乏生物必需蛋白質的疾病，使用施用及補充此蛋白質作為醫藥試劑的治療方法。然而，因為患者在一開始就缺少此蛋白質，所以從外在補充的蛋白質被認為是外來物質，且產生針對所述蛋白質的抗體。因此，此蛋白質變得容易被移除，且作為醫藥的效果也降低。使用包括這樣的蛋白質和本發明的變異 Fc 區域的融合蛋白，使 FcγRIIb 及能辨認在 B 細胞上的蛋白質的 BCR 能夠進行交聯，而導致抑制針對前述蛋白質的抗體的產生。

【0460】在一些特定實施例中，用於補充的蛋白質係選自由第八因子(Factor VIII)、第九因子(Factor IX)、甲狀腺過氧化酶(TPO)、紅血球生成素(EPO)、艾杜糖醛酸酶(α-iduronidase)、艾杜糖醛酸硫酸酯酶(iduronate sulfatase)、A 型乙醯肝素 N-硫酸酯酶(A-type heparan N-sulfatase)、B 型 α-N-乙醯葡萄糖胺苷酶

(B type α-N-acetylglucosaminidase)、C 型乙醯輔酶 A：α-葡萄糖胺乙醯轉移酶(C type acetyl CoA: α-glucosaminidase acetyltransferase)、D 型 N-乙醯葡萄糖胺 6 硫酸酯酶(D type N-acetylglucosamine 6-sulfatase)、半乳糖 6 硫酸酯酶(galactose 6-sulfatase)、N-乙醯半乳糖胺 4-硫酸酯酶(N-acetylgalactosamine 4-sulfatase)、β-葡萄醣醛酸酶(β-glucuronidase)、α-半乳糖水解酵素(α-galactosidase)、酸性 α-半乳糖水解酵素(acidic α-galactosidase)及葡萄糖腦苷脂酶(glucocerebrosidase)所組成的群組。為了，例如：血友病(hemophilia)、自發性血小板減少紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura)、腎性貧血(renal anemia)及溶小體疾病(lysosomal disease：黏多醣儲積症(mucopolysaccharidosis)、費勃來氏病(Fabry's disease)、龐貝氏症(Pompe disease)及高歇氏病(Gaucher's disease))，可補充這些蛋白質，而不受限於前述疾病。

【0461】在又一些實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於治療病毒感染的用途。在一些實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於治療個體的病毒感染的方法的用途，其包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療病毒感染。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0462】在又一態樣中，本發明提供包括本文提供的變異 Fc 區域的多肽於製造或製備藥物的用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物係用於治療病毒感染。在又一實施例中，藥物用於治療個體中病毒感染之方法，其包括對個體施用有效量的藥物，

以治療病毒感染。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0463】在又一態樣中，本發明提供用於治療個體的病毒感染的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以治療病毒感染。在一實施例中，“個體”為人類。

【0464】在又一態樣中，本發明提供醫藥配方，其包括任一本文提供的包括變異 Fc 區域的多肽。在又一實施例中，醫藥配方係用於治療病毒感染。

【0465】包括本發明的變異 Fc 區域的抗病毒抗體可用傳統抗病毒抗體觀察抑制抗體依賴性增強(antibody-dependent enhancement)。抗體依賴性增強是與抗體結合的病毒透過活化的 FcγR 被細胞吞噬，使得病毒對細胞的感染被增強的現象。抗登革熱病抗體與 FcγRIIb 的結合已被報導在抑制抗體依賴性增強中扮演重要角色(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108：12479-12484, (2011))。藉由抗登革熱病毒抗體和登革熱病毒的免疫複合體，交聯 FcγRIIb 分子，可抑制 FcγR-媒介的細胞吞噬作用，而導致抗體依賴性增強作用的抑制。這樣子的病毒的實例包含登革熱病毒(第一型登革熱病毒株、第二型登革熱病毒株、第三型登革熱病毒株及第四型登革熱病毒株)及人類免疫缺乏病毒(HIV)，但不限於前面所述。

【0466】在又一些實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於預防或治療動脈硬化症(arteriosclerosis)的用途。在一些特定實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於預防或治療個體的動脈硬化症的方法的用途，其包括對個體施用有

效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以預防或治療動脈硬化症。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0467】在又一態樣中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於製造或製備藥物的用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物係用於預防或治療動脈硬化症。在又一實施例中，藥物係用預防或治療個體的動脈硬化症之方法，其包括對個體施用有效量的藥物，以預防或治療動脈硬化症。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0468】在又一態樣中，本發明提供預防或治療個體的動脈硬化症的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以預防或治療動脈硬化症。在一實施例中，“個體”為人類。

【0469】在又一態樣中，本發明提供醫藥配方，其包括任一本文提供的包括變異 Fc 區域的多肽。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，醫藥配方係用於預防或治療動脈硬化症。

【0470】針對氧化態低密度脂蛋白(LDL)的抗體，亦即，動脈硬化的成因，其包括本發明的變異 Fc 區域，可預防發炎細胞的 FcγRIIa 依賴性附著。已報導，當抗氧化態低密度脂蛋白抗體抑制氧化態低密度脂蛋白及 CD36 的交互作用時，抗氧化態低密度脂蛋白抗體與內皮細胞結合，單核球以 FcγRIIa 依賴性或 FcγRI 依賴性方法，辨認它們的 Fc 部分(*Immunol. Lett.*

108：52-61，(2007))。使用包括本發明的變異 Fc 區域的抗體可抑制 FcγRIIa 依賴性結合且藉由 FcγRIIb 媒介的抑制訊號，抑制單核球附著。

【0471】在又一些實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於預防或治療癌症的用途。在一些特定實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於個體的預防或治療癌症的方法的用途，其包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以預防或治療癌症。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0472】在又一態樣中，本發明提供包括本文提供的變異 Fc 區域的多肽於藥物製造或製備的用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例中，藥物用於預防或治療癌症。在又一實施例中，藥物於個體預防或治療癌症的方法的用途，包括對個體施用有效量的藥物，以預防或治療癌症。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0473】在又一態樣中，本發明提供個體預防或治療癌症的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量的包括變異 Fc 區域的多肽，以預防或治療癌症。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在一實施例中，“個體”為人類。

【0474】在又一態樣中，本發明提供醫藥配方，其包括任一本文提供的包括變異 Fc 區域的多肽。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合蛋白。在又一實施例，

醫藥配方係用於預防或治療癌症。

【0475】如以上所述，為人所熟知的是，加強 FcγRIIb 的結合增加促效抗體(agonist antibody)的催動作用，且加強抗體的抗腫瘤效果。因此，包括本發明的變異 Fc 區域的促效抗體在治療或預防癌症上很有用。具體地，本發明的變異 Fc 區域加強針對，例如，腫瘤壞死因子受體家族的受體，如：CD120a、CD120b、淋巴毒素 β 受體(Lymphotoxin β receptor)、CD134、CD40、FAS、TNFRSF6B、CD27、CD30、CD137、TNFRSF10A, TNFRSF10B、TNFRSF10C、TNFRSF10D、RANK、蝕骨細胞抑制因子(Osteoprotegerin)、TNFRSF12A、TNFRSF13B、TNFRSF13C、TNFRSF14、神經生長因子受體(Nerve growth factor receptor)、TNFRSF17、TNFRSF18、TNFRSF19、TNFRSF21、TNFRSF25 及 Ectodysplasin A2 receptor，的抗體催動作用，且可被用於治療或預防癌症。再者，針對透過與 FcγRIIb 的交互作用而表現催動作用之其它分子的抗體的催動作用也被加強。此外，藉由將本發明的變異 Fc 區域併入針對受體酪胺酸激酶(RTK)，如 Kit 的抗體，抗體針對細胞生長的抑制效果可被加強，前述 Kit 一與 FcγRIIb 交聯便抑制細胞增生。

【0476】在一些實施例中，本發明提供預防或治療癌症的方法，包含但不限於選自小細胞肺癌(small cell lung cancer)、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)、肺腺癌(pulmonary adenocarcinoma)及肺的鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma of the lung)、大腸癌(large intestine cancer)、直腸癌(rectal

cancer)、大腸癌(colon cancer)，乳癌(breast cancer)、肝癌(liver cancer)、胃癌(gastric cancer)、胰臟癌(pancreatic cancer)、腎癌(renal cancer)、前列腺癌(prostate cancer)、卵巢癌(ovarian cancer)、甲狀腺癌(thyroid cancer)、膽管癌(cholangiocarcinoma)、腹膜癌(peritoneal cancer)、中皮瘤(mesothelioma)、鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)、子宮頸癌(cervical cancer)、子宮內膜癌(endometrial cancer)、膀胱癌(bladder cancer)、食道癌(esophageal cancer)、頭頸部癌(head and neck cancer)、鼻咽癌(nasopharyngeal cancer)、唾液腺腫瘤(salivary gland tumor)、胸腺瘤(thymoma)、皮膚癌(skin cancer)、基底細胞瘤(basal cell tumor)、惡性黑色素瘤(malignant melanoma)及肛門癌(anal cancer)、陰莖癌(penile cancer)、睪丸癌(testicular cancer)，威爾姆氏癌 Wilms' tumor、急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)(包含 acute myeloleukemia、急性骨髓母細胞性白血病(acute myeloblastic leukemia)、急性前骨髓性白血病(acute promyelocytic leukemia)，急性骨髓性單核球白血病(acute myelomonocytic leukemia)及急性單核球白血病(acute monocytic leukemia)、慢性骨髓性白血病(chronic myelogenous leukemia)、急性淋巴母細胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia)、慢性淋巴性白血病(chronic lymphatic leukemia)、何杰金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、非何杰金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma：巴克斯淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、慢性淋巴球性白血病(chronic lymphocytic leukemia)、蕈狀肉芽腫(mycosis fungoides)、外套

細胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma)、濾泡性淋巴瘤(follicular lymphoma)、瀰漫性大型細胞淋巴瘤(diffuse large-cell lymphoma)、邊緣區淋巴瘤(marginal zone lymphoma)、毛細胞性白血病漿細胞瘤(pilocytic leukemia plasmacytoma)、周邊T細胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma)及成人T細胞白血病/淋巴瘤(adult T cell leukemia/lymphoma))、蘭格罕細胞組織球增生症(Langerhans cell histiocytosis)、多發性骨髓瘤(multiple myeloma)、骨髓增生不良症候群(myelodysplastic syndrome)、腦瘤(brain tumor)(包含神經膠瘤(glioma)、星狀細胞瘤(astroglioma)、神經膠母細胞瘤(glioblastoma)、腦膜瘤(meningioma)及室管膜瘤(ependymoma))、神經母細胞瘤(neuroblastoma)、視網膜母細胞瘤(retinoblastoma)、骨肉瘤(osteosarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、依汶氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、血管肉瘤(angiosarcoma)及血管外皮細胞瘤(hemangiopericytoma)所組成的群組的成員。

【0477】已藉由至少一胺基酸殘基的修飾而對 FcγR(包含FcγRIIb)具有增強的結合活性之經修飾的抗體，可提升抗原自血漿清除，例如，如 WO 2013/047752、WO 2013/125667、WO 2014/030728 或 WO 2014/163101 中所述或建議。

【0478】不受限於特定理論，在中性 pH 條件下具有增加的 FcγR 結合活性的抗體以及與抗體複合的其抗原會一起快速地被細胞攝入，導致當抗體被施用於體內時，抗原自血漿的清除提升。

【0479】已藉由至少一可暴露於抗體表面的胺基酸殘基的

修飾而具有增加的 pI 之經修飾的抗體，可更快地被併入細胞中或可提升抗原自血漿消除，例如，如 WO 2007/114319、WO 2009/041643、WO 2014/145159 或 WO 2012/016227 中所述或建議。

【0480】不受限於特定理論，據信生物液(例如，血漿)的 pH 是在中性 pH 範圍中。在生物液中，pI 增加的抗體的淨正電荷是由於增加的 pI 而增加，結果導致抗體藉由物理化學庫倫相互作用較強烈地被吸引至內皮細胞表面，其相較於不具有增加的 pI 的抗體，具有淨負電荷。這代表，藉由此類非特異性結合，攝入細胞的抗體及與其複合的抗原增加，其造成抗原自血漿的消除增強。這些現象被預期在體內經常發生，無論何種細胞類型、組織類型、器官類型等。

【0481】於本文中，抗體自血漿消除的增強代表，例如，相較於當施用包括未經修飾的對應 Fc 區域時的速率，抗原自血漿消除的速率增加。抗原自血漿消除的增加可藉由，例如，測量抗原於血漿中的濃度加以評估。用於測量抗原於血漿中的濃度之各種方法在所屬領域中為習知的。

【0482】在又一些實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽，用於提升抗原自血漿的消除。在一些特定實施例中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽，用於在個體中提升抗原自血漿消除的方法，包括對個體施用有效量之包括變異 Fc 區域的多肽，以提升抗原自血漿的消除。在那些實施例中，較佳為多肽更包括抗原結合域。根據以上任一實施例，“個體”較佳為人類。

【0483】在又一態樣中，本發明提供包括變異 Fc 區域的多肽於藥物的製造或製備之用途。在一些態樣中，多肽為抗體。在一些態樣中，多肽為 Fc 融合抗體。在又一實施例中，藥物是用以提升抗原自血漿的消除。在又一實施例中，藥物使用於在個體中提升抗原自血漿消除的方法，包括對個體施用有效量之藥物，以提升抗原自血漿的消除。在那些實施例中，較佳為多肽更包括抗原結合域。根據以上任一實施例，“個體”可為人類。

【0484】在又一實施例中，本發明提供用以在個體中提升抗原自血漿消除的方法。在一實施例中，方法包括對個體施用有效量之包括變異 Fc 區域的多肽，以提升抗原自血漿的消除。在那些實施例中，較佳為多肽更包括抗原結合域。在一實施例中，“個體”為人類。

【0485】在又一態樣中，本發明提供包括任一多肽的醫藥配方，上述任一多肽包括本文提供的 Fc 變異區域。在又一實施例中，醫藥配方是用以提升抗原自血漿的消除。在所述實施例中，較佳為多肽更包括抗原結合域。

【0486】在一實施例中，當相較於胺基酸修飾之前，本發明具有變異 Fc 區域的抗體增強抗原自血漿消除，例如，至少 1.1 倍、1.1 倍、1.25 倍、1.5 倍、1.75 倍、2.0 倍、2.25 倍、2.5 倍、2.75 倍、3.0 倍、3.25 倍、3.5 倍、3.75 倍、4.0 倍、4.25 倍、4.5 倍、4.75 倍、5.0 倍、5.5 倍、6.0 倍、6.5 倍、7.0 倍、7.5 倍、8.0 倍、8.5 倍、9.0 倍、9.5 倍、或 10.0 倍或更多，當抗體施用於體內時。

【0487】在又一態樣中，發明提供用於製備藥物或醫藥配方的方法，包括將包含本文提供之變異 Fc 區域的任一多肽與醫藥上可接受的載體混合，例如，使用於以上任一治療方法中。在一實施例中，用於製備藥物或醫藥配方的方法更包括添加至少一種額外的治療劑至藥物或醫藥配方中。

【0488】在治療中，本發明的抗體可被單獨使用或與其它試劑組合使用。例如，本發明的抗體可與至少一種額外的治療劑共同施用(co-administered)。

【0489】同樣地，本發明包括變異 Fc 區域的多肽在治療中可被單獨使用或與其它試劑組合使用。例如，本發明包括變異 Fc 區域的多肽可能與至少一種額外的醫療藥劑共同施用。

【0490】如上述這樣的組合療法包含組合施用(其中兩種或更多的治療劑被包含在相同或分開的配方中)，及分別施用，在這情況下，發明的抗體或包括變異 Fc 區域的多肽的施用可以發生在額外的治療劑及/或試劑的施用前、同時及/或之後。在一實施例中，抗肌抑素抗體的施用及額外治療劑的施用在約一個月內，或約一、二或三個星期內，或約一、二、三、四、五或六天內彼此發生。

【0491】在另一實施例中，包括變異 Fc 區域的多肽的施用及額外治療劑的施用在約一個月內，或約一、二或三個星期內，或約一、二、三、四、五或六天內彼此發生。

【0492】發明的抗體或包括變異 Fc 區域的多肽(以及可選地任一額外的治療劑)可藉由任何合適的方法施用，包含腸胃外施用、肺內施用及鼻內施用，並且，若局部治療需要，病變

內施用。腸胃外輸注包含肌肉內、靜脈內、動脈內、腹膜內或皮下施用。在一定程度上根據用藥是短期或長期性而定，可藉由任何適合途徑，例如藉由注射，例如靜脈內或皮下注射用藥。本文中涵蓋各種用藥時程，包含但不限於，單次施用或在多個時間點多次施用、推注施用及脈衝輸注。

【0493】發明的抗體或包括變異 Fc 區域的多肽可以與良好醫療實踐相符的方式進行配方、配量及施用。在此背景下考慮的因素包含待治療的特定病症、待治療的特定哺乳動物、個體患者的臨床狀態、病症的原因、遞送試劑的位置、施用方法、施用時間安排、及醫療從業者已知的其它因素。抗體不需要、但可選地，與目前用於預防或治療問題病症的一或多種試劑一起配製。其它試劑的有效量取決於配方中存在的抗體量、病症或治療的類型、及以上討論的其它因素。這些一般以相同劑量，及使用如本文所述的施用途徑，或以本文所述的劑量的約 1 至 99%，或以藉由經驗/臨床確定合適的任一劑量及任一途徑加以使用。

【0494】為了疾病的預防或治療，本發明的抗體的合適劑量(當單獨或與一或多種其它額外的治療劑組合使用時)將取決於待治療疾病的類型、抗體的種類、包括變異 Fc 區域的多肽的種類、疾病的嚴重性及進程、抗體或包括變異 Fc 區域的多肽是以預防或治療目的施用、以前的治療、患者的臨床病史和對抗體或包括變異 Fc 區域的多肽的反應、及主治醫師的判斷。發明的抗體或包括變異 Fc 區域的多肽以一次性治療或經過一系列治療合適地施用於患者。根據疾病的類型及嚴重性，約 1

μg/kg 至 15 mg/kg(例如，0.1 mg/kg-10mg/kg)的抗體可為用於對患者施用的最初候選劑量，無論，例如，藉由一次或多次分別施用，或藉由連續輸注。一典型的每日劑量可在約 1 μg/kg 至 100mg/kg 或更多的範圍內，其取決於上文提及的因素。為了重複施用數日或更久，根據病症，通常將持續治療直至出現疾病症狀的理想抑制。抗體或包括變異 Fc 區域的多肽的一示例性劑量應為約 0.05mg/kg-約 10mg/kg 的範圍內。因此，約 0.5mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg 或 10mg/kg (或其任意組合)的一或多個劑量可施用於患者。這樣的劑量可間隔地，例如每週或每三周施用(例如，以使得患者接受約 2 至約 20，或例如約 6 個劑量的抗體或包括變異 Fc 區域的多肽)。可施用最初較高的負荷劑量，接著是一或多個較低的劑量。此療法的進展可藉由常規方法及測定容易進行監測。

【0495】應理解的是，上述任一配方或治療方法可利用發明的免疫偶聯物以替代或添加至抗肌抑素抗體加以實行。

【0496】類似地，應理解的是，上述任一配方或治療方法可利用發明的免疫偶聯物以替代或添加至本文提供之包括變異 Fc 區域的多肽加以實行。

H. 製品

【0497】在發明的另一態樣中，提供一種製品，其包含可用於治療、預防及/或診斷上述病症的材料。製品包括容器及於容器上或與容器結合的標籤或藥品仿單(package insert)。適合的容器包含，例如，瓶子、小瓶、注射器、IV 溶液包等。容器可由各種材料如玻璃或塑膠製成。容器裝有組合物，所述

組合物是單獨地或與可有效用於治療、預防及/或診斷病症的另一組合物結合，對於症狀的治療有效的組合物，且可具有無菌的存取口(例如，容器可具有可被皮下注射針刺穿的塞子的靜脈內溶液袋或小瓶)。組合物中至少一活性試劑為本發明的抗體。標籤或藥品仿單標明組合物是用於治療特定的病症。此外，所述製品可包含(a)包含組合物於其中的第一容器，其中組合物包括本發明的抗體；及(b)包含組合物於其中的第二容器，其中組合物包括另外的細胞毒性劑或其它的治療劑。在本發明的此實施例中的製品，可更包括標明組合物可用於治療特定症狀的藥品仿單。替代地或額外地，製品可更包括第二(或第三)容器，其包括醫藥上可接受的緩衝劑，如抑菌注射用水(BWFI)、磷酸鹽緩衝鹽水、Ringer氏溶液及葡萄糖溶液。從商業及用戶立場，它尚可包涵所需的其它材料，包含其它緩衝劑、稀釋劑、濾膜、針頭及注射器。

【0498】應理解的是，上述任一製品可包含本發明的免疫偶聯物以替代或添加至抗肌抑素抗體。

實施例

【0499】以下為本發明的方法及組合物的例子。應理解的是，根據以上提供的一般性描述，可實施多種其它的實施例。

實施例 1

【0500】人類、恆河猴及老鼠潛伏及成熟形式肌抑素之表達及純化

利用 FreeStyle293-F 細胞(FS293-F 細胞)(Thermo Fisher, Carlsbad, CA, USA)短暫地表達人類潛伏性肌抑素(本文中亦稱

為人類肌抑素潛伏形式)(序列辨識號：1)。包含經表達之人類肌抑素潛伏形式的條件培養基被酸化至 pH6.8，並以 1/2 體積的 milliQ 水被稀釋，接著應用於 Q-sepharose FF 陰離子交換管柱(GE healthcare, Uppsala, Sweden)。將流經的級分調整至 pH5.0，並用於 SP-sepharose HP 陽離子交換管柱(GE healthcare, Uppsala, Sweden)，接著以 NaCl 梯度洗提。收集包含人類肌抑素潛伏形式的級分，接著施加於經 1x PBS 平衡的 Superdex 200 膠體過濾管柱(GE healthcare, Uppsala, Sweden)。收集包含人類肌抑素潛伏形式的級分並儲存於-80℃。

【0501】從經純化的人類肌抑素潛伏形式純化人類成熟的肌抑素(本文中亦稱為人類肌抑素成熟形式)(序列辨識號：2)。藉由加入 0.1% trifluoroacetic acid (TFA)酸化人類肌抑素潛伏形式，且應用於 Vydac 214TP C4 逆相管柱(Grace, Deerfield, IL, USA)及以 TFA/CH_3CN 梯度洗提。收集包含人類成熟的肌抑素的級分並儲存於-80℃。為了重建，溶解人類成熟的肌抑素於 4mM HCl 中。

【0502】恆河猴(cynomolgus 或 cyno)及老鼠的肌抑素潛伏及成熟形式(恆河猴的分別為序列辨識號：3 及 4；老鼠的分別為序列辨識號：5 及 6)的表達及純化均以和人類對應部分相同之方法實行。在人類、恆河猴及老鼠之間成熟形式的序列同源性為 100%相同，因此，在所有需要的實驗中，不管物種的使用任一成熟的肌抑素作為成熟的肌抑素。

實施例 2

【0503】抗潛伏性肌抑素抗體的辨識

以下列方式製備、選擇及分析抗潛伏性肌抑素抗體。

【0504】以老鼠潛伏性肌抑素及/或人類潛伏性肌抑素(50-100 μg/劑量/兔)皮內地免疫 12 至 16 周大的 NZW 兔。在 1 個月的期間重複此劑量 3-4 次。在最後一次免疫的一星期後，收集經免疫的兔子的脾臟及血液。抗原特異性的 B 細胞被標記抗原染色，並被 FCM 細胞分選器分選(FACS aria III, BD)，以 1 個細胞/孔的密度與 25,000 個細胞/孔的 EL4 細胞一起分盤於 96 孔盤中(European Collection of Cell Cultures)，且以兔子 T 細胞條件培養基稀釋 20 倍，並培養 7-12 天。預先以絲裂黴素 C(Sigma)處理 EL4 細胞 2 小時並清洗 3 次。藉由培養兔子胸腺細胞於包含植物血球凝集素-M(Roche)、佛波醇 12-肉荳蔻酸酯 13-乙酸酯(Sigma)及 2% FBS 的 RPMI-1640 中以製備兔子 T 細胞條件培養基。在培養後，收集 B 細胞培養上清液供進一步分析，以及冷凍保存沉澱物(pellet)。

【0505】使用 ELISA 分析以測試 B 細胞培養上清液中抗體的特異性。將親和素(streptavidin)(GeneScript)被覆於 384 孔 MAXISorp (Nunc)上，在 50nM 的 PBS 中放置常溫 1 小時。接著以稀釋 5 倍的 Blocking One (Nacalai Tesque)阻斷盤。以 NHS-PEG4-Biotin (PIERCE)標記人類或老鼠潛伏性肌抑素，並添加至經阻斷的 ELISA 盤，培養 1 小時並以具有 0.05% Tween-20 的 Tris 緩衝鹽水(TBS-T)清洗。將 B 細胞培養上清液加至 ELISA 盤，培養 1 小時並以 TBS-T 清洗。藉由山羊的抗-兔子 IgG-辣根過氧化酶(BETHYL)接著加入 ABTS (KPL)進行結合的偵測。

【0506】總共篩選17,818個B細胞系對老鼠及/或人類潛伏性肌抑素的結合特異性，299個系被選擇且指定為MST0255-287、630-632、677-759、910、932-1048、1050-1055、1057-1066、1068、1070-1073、1075-1110、1113-1119。使用ZR-96 Quick-RNA套組(ZYMO RESEARCH)由對應的細胞沉澱物純化RNA。

【0507】藉由反轉錄PCR將編碼各選擇的細胞系的重鏈及輕鏈的可變區的DNA放大，並分別選殖(clone)至具有重鏈恆定區G1m序列(序列辨識號：50(胺基酸序列如序列辨識號：7所示))及具有輕鏈恆定區k0MTC或k0MC序列(序列辨識號：53或194(胺基酸序列(均相同)如序列辨識號：8所示))的表達載體中。利用FreeStyle FS293-F細胞及293fectin (Life technologies)短暫地表達重組的抗體，根據製造商的使用說明。使用培養上清液或重組的抗體於篩選。以蛋白質A (GE Healthcare)純化重組的抗體並洗提於D-PBS或His緩衝液(20mM組胺酸、150mM NaCl，pH6.0)中。視需要，可進一步進行尺寸排除層析以移除高分子量及／或低分子量成分。

實施例3

【0508】抗潛伏性肌抑素抗體的性質分析(HEK Blue分析(BMP1活化))

使用報導基因分析以取得活性肌抑素在體內的生物活性。表達可誘導Smad3/4結合元素(SBE)的SEAP報導基因之HEK-Blue™ TGF-β細胞(Invivogen)使藉由監測活化素第1及2型受體的活化之生物活性肌抑素的偵測得以進行。活性肌抑素

刺激分泌至細胞上清液的 SEAP 的產生。接著利用 QUANTIBlue™ (Invivogen)評估分泌的 SEAP 量。

【0509】將 HEK-Blue™ TGF-β 細胞維持於以 10%胎牛血清、50μg/mL 鏈黴素、50U/mL 青黴素、100μg/mL Normocin™、30μg/mL 的 Blasticidin、200μg/mL 的 HygroGold™ 及 100μg/mL 的 Zeocin™ 補充的 DMEM 培養基(Gibco)中。在功能分析期間，將細胞換到分析培養基(具有 0.1%牛血清白蛋白、鏈黴素、青黴素及 Normocin™ 的 DMEM)並接種至 96 孔盤中。將人類、恆河猴或老鼠潛伏性肌抑素與重組的人類 BMP1 (R&D Systems)及抗潛伏性抗體在 37℃下隔夜培養。將樣品混合物轉移至細胞中。在 24 小時培養後，將細胞上清液與 QUANTIBlue™ 混合，並於比色盤讀取器中測量在 620 nm 的光學密度。如第 1 圖所示，mAb MST1032-G1m (胺基酸及核苷酸序列請參照表 2a)防止人類、恆河猴及老鼠潛伏性肌抑素的蛋白酶介導活化，反映在分泌的 SEAP 降低的濃度。MST1032-G1m 對於人類、恆河猴及老鼠潛伏性肌抑素顯示類似的抑制活性。

表 2a

抗潛伏性肌抑素抗體及它們的 DNA 及胺基酸序列 (以序列辨識號表示)

		可變區				恆定區			
		重		輕		重		輕	
抗體名稱	簡稱	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質
MS_MST1032Ha-G1m/MST1032La-k0MC	MST1032-G1m	039	012	041	014	050	007	194	008
MS_MST1032Ha-F760/MST1032La-k0MC	MST1032-F760	039	012	041	014	051	011	194	008
MS_M103205H000-SG1/M103202L000-SK1	MS1032LO00-SG1 or Ab001	040	013	042	015	052	009	054	010
MS_M103205H000-F760/M103202L000-SK1	MS1032LO00-F760	040	013	042	015	051	011	054	010
MS_M103205H714-SG1/M103202L861-SK1	MS1032LO01-SG1	043	032	046	035	052	009	054	010
MS_M103205H781-SG1/M103202L719-SK1	MS1032LO02-SG1	044	033	047	036	052	009	054	010
MS_M103205H781-SG1/M103202L813-SK1	MS1032LO03-SG1	044	033	048	037	052	009	054	010
MS_M103205H707-SG1/M103202L802-SK1	MS1032LO04-SG1	045	034	049	038	052	009	054	010
MS_M103205H714-F760/M103202L861-SK1	MS1032LO01-F760	043	032	046	035	051	011	054	010
MS_M103205H781-F760/M103202L719-SK1	MS1032LO02-F760	044	033	047	036	051	011	054	010
MS_M103205H781-F760/M103202L813-SK1	MS1032LO03-F760	044	033	048	037	051	011	054	010
MS_M103205H707-F760/M103202L802-SK1	MS1032LO04-F760	045	034	049	038	051	011	054	010

表 2b

抗潛伏性肌抑素抗體的 HVR 胺基酸序列 (以序列辨識號表示)

		高變異區 (HVR)					
抗體名稱	簡稱	H1	H2	H3	L1	L2	L3
MS_MST1032Ha-G1m/MST1032La-k0MC	MST1032-G1m	055	058	061	065	070	073
MS_MST1032Ha-F760/MST1032La-k0MC	MST1032-F760	055	058	061	065	070	073
MS_M103205H000-SG1/M103202L000-SK1	MS1032LO00-SG1 or Ab001	055	058	061	065	070	073
MS_M103205H000-F760/M103202L000-SK1	MS1032LO00-F760	055	058	061	065	070	073
MS_M103205H714-SG1/M103202L861-SK1	MS1032LO01-SG1	057	058	063	067	071	074
MS_M103205H781-SG1/M103202L719-SK1	MS1032LO02-SG1	057	060	063	066	072	073
MS_M103205H781-SG1/M103202L813-SK1	MS1032LO03-SG1	057	060	063	068	070	074
MS_M103205H707-SG1/M103202L802-SK1	MS1032LO04-SG1	056	058	063	069	071	073
MS_M103205H714-F760/M103202L861-SK1	MS1032LO01-F760	057	058	063	067	071	074
MS_M103205H781-F760/M103202L719-SK1	MS1032LO02-F760	057	060	063	066	072	073
MS_M103205H781-F760/M103202L813-SK1	MS1032LO03-F760	057	060	063	068	070	074
MS_M103205H707-F760/M103202L802-SK1	MS1032LO04-F760	056	058	063	069	071	073

實施例 4

【0510】抗潛伏性肌抑素抗體的性質分析(HEK Blue 分析(自發性活化))

將人類、恆河猴及老鼠潛伏性肌抑素與抗潛伏性肌抑素抗體在37℃下隔夜培養，並將樣品混合液轉移至 HEK-Blue™ TGF-β 細胞。在 24 小時培養後，將細胞上清液與 QUANTIBlue™ 混合，並於比色盤讀取器中測量在 620 nm 的光學密度。如第 2 圖所示，於 37℃培養後，偵測到活性肌抑素形式自其潛伏形式的釋放。在 mAb MST1032-G1m 的存在下，肌抑素活化被抑制，因此在細胞上清液中偵測到 SEAP 程度降低。MST1032-G1m 抑制了潛伏性肌抑素的自發性活化，且對於人類、恆河猴及老鼠潛伏性肌抑素顯示類似的抑制活性。

實施例 5

【0511】抗潛伏性肌抑素抗體的性質分析(ELISA)

將未經被覆的 ELISA 盤(NUNC-IMMUNO plate MAXISORP surface, Nalge Nunc International)以 20μL 的 50nM 親和素(GenScript)在室溫下被覆 1 小時。接著以 PBST 清洗盤 3 次並以 50μL 20% Blocking One (Nacalai Tesque)隔夜阻斷。隔日，以 4nM/孔/20μL 之生物素化的成熟肌抑素、人類或老鼠生物素化的潛伏性肌抑素或生物素化的重組老鼠肌抑素原胜肽-Fc 嵌合蛋白(R&D Systems)培養每個盤的每個孔兩小時。在清洗後，將 20μL 的抗體樣品加入至孔中，且靜置盤 1 小時。清洗盤並加入 20μL 稀釋於 HEPES 緩衝鹽水中的抗人類 IgG-辣根過氧化酶(HRP)(Abcam)，再次靜置盤 1 小時。接著再次清洗盤，接著加入 50μL ABTS (KPL)至每個孔中，及培養盤 1 小時。於比色盤讀取器中

偵測在 405 nm 的訊號。結合實驗的結果如第 3 圖所示。MST1032-G1m 結合至潛伏性肌抑素(即，成熟的肌抑素及原胜肽的非共價複合物)及原胜肽，但未結合至成熟的肌抑素。這些結果顯示 MST1032-G1m 特異地結合至肌抑素原胜肽(例如，原胜肽部分)，但未特異地結合至活性肌抑素(例如，成熟的部分)。

實施例 6

【0512】抗潛伏性肌抑素抗體的性質分析(西方點墨分析)

在 MST1032-G1m 存在或不存在下，將老鼠潛伏性肌抑素與重組的人類 BMP1 (R&D Systems)在 37℃下隔夜培養。接著將樣品與 4x 還原的 SDS-PAGE 樣品緩衝液(Wako)混合，並在 95 下加熱 5 分鐘，接著裝載於 SDS 膠體電泳。藉由 Trans-Blot® Turbo™ Transfer System (Bio-rad)將蛋白質轉移至膜上。利用綿羊的抗-老鼠 GDF8 原胜肽抗體(R&D Systems)偵測肌抑素原胜肽，其接著被抗-綿羊 IgG-HRP(Santa Cruz)偵測。以 ECL 基質培養膜，並利用 ImageQuant LAS 4000 (GE Healthcare)產生影像。如第 4 圖所示，MST1032-G1m 抑制藉由 BMP1 的原胜肽裂解。

實施例 7

【0513】抗潛伏性肌抑素抗體的性質分析(BIACORE®)

利用 BIACORE® T200 儀器(GE Healthcare)在 pH7.4 下於 37℃評估抗潛伏性肌抑素抗體對人類、恆河猴(cyno)及老鼠潛伏性肌抑素的動力學參數。使用胺偶合套組(GE Healthcare)將 ProA/G(Pierce)固定於 CM4 晶片的所有流路(flow cell)上。在 ACES pH7.4(20 mM ACES、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$、0.05% Tween 20、0.005% NaN_3)中製備抗潛伏性肌抑素抗體及分析物。

抗體被 ProA/G 捕捉於感測表面上。抗體捕捉程度通常為 150-220 共振單位(RU)。接著，以經兩倍連續稀釋製備的 3.125 至 50 nM 的濃度注射重組人類、恆河猴(cyno)或老鼠潛伏性肌抑素，接續為解離。以 25 mM NaOH 再生感測表面。利用 BIACORE® T200 評估軟體，2.0 版本(GE Healthcare)處理及擬合(fit)數據至 1:1 結合模型，以判定動力學參數。感測圖如第 5 圖所示，結合速率(ka)、解離速率(kd)及結合親和性(KD)列於表 3。MST1032-G1m 對人類、恆河猴及老鼠潛伏性肌抑素的動力學參數為類似的。

【表 3】
抗潛伏性肌抑素抗體 MST1032-G1m 的 *ka*、*kd* 及 *KD*

	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
人類潛伏性肌抑素	1.13E+06	8.65E-05	7.66E-11
老鼠潛伏性肌抑素	1.41E+06	8.16E-05	5.79E-11
恆河猴潛伏性肌抑素	1.09E+06	7.79E-05	7.17E-11

實施例 8

【0514】體內抗潛伏性肌抑素抗體對肌肉質量及脂肪質量的功效

在小鼠體內評估 mAb MST1032-G1m 的體內功效。在此實驗中，抗成熟肌抑素抗體 41C1E4(如美國專利號 7,632,499 所述)被用來當作正控制。為了避免小鼠抗人類抗體反應所造成之可能的免疫調節作用，體內研究在重度免疫缺陷(immune-deficient Severe Combined Immunofeficient，SCID)小鼠中進行。五週大的 SCID(C.B-17 SCID)小鼠(Charles River Laboratories Japan，Inc.(Kanagawa，JAPAN))以不同劑量的單株抗體或媒液(vehicle)(磷酸鹽緩衝生理食鹽水，PBS)進行處理，每個禮拜一次，

維持兩個禮拜，進行靜脈注射。在第 0、7 及 14 天，利用核磁共振評估(nuclear magnetic resonance，NMR) (the minispec LF-50，Bruker Bio Spin，(Kanagawa，JAPAN))小鼠的全身肌肉質量和脂肪質量。小鼠在第 14 天安樂死，且解剖腓腸肌和四頭肌並稱重。

【0515】用 JMP 9 軟體(SAS，Inc.)由單因子變異數分析(ANOVA)、Student's t 檢定(Student's t-test)及 Dunnett's 檢定判定統計顯著性。p 值小於 0.05 被認為有顯著性。

【0516】此實驗的結果顯示在第 6A-C 圖。兩個抗體(MST1032-G1m 及 41C1E4)皆劑量依賴性地增加肌肉質量，且與媒液組(PBS)相比，施用濃度為 40 mg/kg 時，顯著降低脂肪質量。

【0517】兩週處理後，與媒液組相比，施用 10 mg/kg 及 40 mg/kg 抗體導致四頭肌和腓腸肌濕重顯著增加。

實施例 9

【0518】不同肌抑素相關抗體體內功效的比較

所有用於比較的實驗設定都與實施例 8 相同。在五週大的重度免疫缺陷小鼠上測試各種肌抑素相關抗體 41C1E4、REGN、OGD 及 MYO-029，為期兩週。REGN、OGD 及 MYO-029 係抗成熟肌抑素抗體，分別在 WO 2011/150008 中描述為 H4H1657N2、在 WO 2013/186719 中描述為 OGD1.0.0.及在 WO 2004/037861 中描述為 MYO-029。一個禮拜一次，以靜脈注射施用這些抗體。在第 0 及 14 天，利用全身 NMR 掃描，檢驗肌肉質量及脂肪質量。在第 14 天，用握力檢測計(例如：GPM-100B，MELQUEST Ltd.，(Toyama，JAPAN))測量握力。如在第 7A-C 圖呈現的結果所示，除了 MYO-029(P>0.05)以外的這些抗體都

增加肌肉質量。在 10mg/kg(P<0.05)的濃度下，施用 MST1032-G1m 組的握力，相較於媒液(PBS)組，顯著增加。與媒液(PBS)組相比，41C1E4 及 REGN 也顯著增加握力。10 mg/kg 的 MST1032-G1m 有減少全身脂肪質量的趨勢。MST1032-G1m 減少脂肪質量的功效比其它抗成熟肌抑素抗體強。

實施例 10

【0519】抗潛伏性肌抑素抗體的人源化

抗體可變區的胺基酸殘基係根據 Kabat 編號(Kabat 等人，Sequence of proteins of immunological interest, 5th Ed., Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))。

【0520】設計人源化 MST1032 抗體的重鏈及輕鏈的可變區。一些人源化 MST1032 抗體包含回復突變於框架區中。藉由 GenScript Inc.合成設計的重鏈及輕鏈可變區的多核苷酸，並分別選殖至包含重鏈恆定區 SG1 序列(序列辨識號：52 (胺基酸序列如序列辨識號：9 所示))及輕鏈恆定區 SK1 序列(序列辨識號：54 (胺基酸序列如序列辨識號：10 所示))的表達載體中。將人源化抗體短暫地表達於 FS293-F 細胞中，且實行 HEK Blue 分析及 BIACORE®分析，如上所述。如第 8 圖及表 4 所示，與第 1 及 2 圖相比，人源化抗體(MS1032LO00-SG1)顯示與嵌合抗體(MST1032-G1m)類似的抑制活性及親和性。

【表4】
人源化抗潛伏性肌抑素抗體的動力學參數

	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
MST1032-G1m	1.13E+06	8.65E-05	7.66E-11
MS1032LO00-SG1	1.27E+06	9.52E-05	7.50E-11

實施例 11

【0521】pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體的產生

為了生產 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體，對所有 mAb MS1032LO00-SG1 的 CDR 執行組胺酸掃描突變。利用 In-Fusion HD 選殖套組(Clontech Inc.或 Takara Bio company)根據製造商的使用說明，將 CDR 中的各個胺基酸個別地突變為組胺酸。在透過定序確定每個變異體正確地突變後，藉由前述之方法短暫地表達並純化變異體。藉由相較於前述為經修改的 BIACORE®分析，評估組胺酸取代的所有變異體。簡言之，在 pH7.4 的解離相之後，立即將在 pH5.8 之額外的解離相結合於 BIACORE®分析中。這是為了評估在 pH7.4 形成的複合物之抗體(Ab)及抗原(Ag)之間的 pH 依賴性解離，相對於在 pH5.8 的對應的解離。利用 Scrubber 2.0 (BioLogic Software)曲線擬合軟體處理及擬合數據，以判定在 pH5.8 緩衝液的解離常數。

【0522】如第 9 圖所示，相較於 pH7.4 的解離相，親本抗體(Ab001)在 pH5.8 的結合反應並未減少。一些單一組胺酸取代造成結合反應在 pH5.8 比起在 pH7.4 解離相中度至高度的減少。每一單一組胺酸取代變異體在 pH5.8 的解離速率如表 5 所示。如表 5 所示，Ab002 在 pH5.8 顯示最快的 Ab/Ag 複合物解離速率，比親本抗體(Ab001)快了 200 倍。接著產生在 CDR 具有這些突變的組合的抗體。包含這些不同的突變的抗體之 CDR 序列如表 6 所示。

【表 5】

單一組胺酸取代的抗潛伏性肌抑素抗體的 pH5.8 解離速率

可變區名稱		簡稱	kd (1/s)
重鏈	輕鏈		
M103205H000	M103202L000	Ab001	2.92E-05
M103205H001	M103202L000	Ab002	6.09E-03
M103205H009	M103202L000	Ab003	8.80E-04
M103205H026	M103202L000	Ab004	1.86E-04
M103205H028	M103202L000	Ab005	7.63E-05
M103205H000	M103202L008	Ab006	8.58E-05
M103205H028	M103202L008	Ab007	4.15E-04

【表 6】

組胺酸取代的抗潛伏性肌抑素抗體的 CDR 序列及它們的序列辨識號

重鏈

| | 可變區 | 高變異區(HVR) | | | Kabat編號 | | |

實施例 12

【0523】pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體的親和性改善

為了辨識在 pH7.4 改善親和性及/或體外抑制活性的突變，分別生產用於重鏈及輕鏈的 500 多種變異體，利用實施例 11 所生產的至少一變異體作為模板。這些變異體在 CDR 的每一胺基酸被其它 18 種胺基酸取代，排除原始的胺基酸及半胱胺酸。利用 BIACORE® 4000 儀器(GE Healthcare)在 pH7.4 下於 37℃ 評估變異體對人類潛伏性肌抑素的結合能力。以含 10mg/ml BSA 及 0.1mg/ml 羧甲基葡聚糖(CMD)的 ACES pH7.4 緩衝液配製包含 FS293-F 細胞中表現的變異體的培養上清液。各個抗體被捕捉於流路上，直到捕捉程度約到達 200 RU。接著將 25 nM 人類潛伏性肌抑素注入流路中。在 pH7.4 的解離相之後，立即將在 pH5.8 之額外的解離相結合於 BIACORE®分析中。此額外的解離相評估在 pH7.4 形成的複合物之抗體(Ab)及抗原(Ag)之間的 pH 依賴性解離。以 25 mM NaOH 再生感測表面。利用 BIACORE® 4000 評估軟體 2.0 版本(GE Healthcare)判定動力學參數。利用 Scrubber2 (BioLogic Software)實行在 pH5.8 的額外解離的分析。

【0524】在 pH7.4 改善親和性及/或體外抑制活性的變異體被選擇，並與實施例 11 所辨識之改善 pH 依賴性的突變結合。在結合這些突變後，四種變異體(MS1032LO01、02、03 及 04)被選擇，並短暫地表達於 SG1 或 F760(序列辨識號：11 及 51)中，以用於 BIACORE®結合動力學分析、體外及/或體內分析。SG1 及 F760 均為人類重鏈恆定區。SG1 對人類 FcγR 的結合親

和性與自然 IgG1 恆定區的類似，但 F760 的結合親和性則被 Fc 修飾破壞(本文中亦稱為沉默 Fc (silent Fc))。上述四種抗肌抑素變異體的胺基酸及核苷酸序列如表 2a 所示。

實施例 13

【0525】pH 依賴性 MS1032 變異體的性質分析(HEK Blue 分析(BMP1 及自發性活化)

所有的實驗設置均與實施例 3 及 4 相同。如第 10 圖所示，所有變異體對人類潛伏性肌抑素均顯示與 MS1032LO00-SG1 類似的抑制活性。

實施例 14

【0526】pH 依賴性 MS1032 變異體的性質分析(BIACORE®)

所有的實驗設置均與實施例 7 相同，但測量除了在 ACES pH7.4 條件外，亦於 ACES pH5.8 緩衝液中實行。一些抗體僅針對人類潛伏性肌抑素測量。抗體捕捉程度以 185 RU 及 18.5 RU 為目標，分別用於親和力(avidity)及親和性(affinity)分析。利用 BIACORE® T200 評估軟體，2.0 版本(GE Healthcare)，使用 1:1 結合擬合以判定動力學參數。以親和力條件，所有抗體對人類潛伏性肌抑素的感測圖如第 11 圖所示，且在不同條件下計算得到的 *ka*、*kd* 及 *KD* 列於表 7-10 中。在親和力條件下，除了 MS1032LO00-SG1 之外的所有抗體，在酸性 pH 比在中性 pH 下顯示較快的解離速率。在親和性條件下，除了 MS1032LO00-SG1 之外的所有抗體在酸性 pH 下，與潛伏性肌抑素顯示微弱的相互作用，因此無法判定動力學參數。

【表 7】
在中性 pH 下親和力條件分析的 *ka*、*kd* 及 *KD*

	人類潛伏性肌抑素			老鼠潛伏性肌抑素			恆河猴潛伏性肌抑素		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
MS1032LO00-SG1	1.27E+06	9.52E-05	7.50E-11	1.52E+06	7.18E-05	4.71E-11	1.21E+06	8.08E-05	6.66E-11
MS1032LO01-SG1	1.27E+06	2.16E-04	1.70E-10	1.45E+06	2.17E-04	1.49E-10	1.19E+06	1.97E-04	1.65E-10
MS1032LO02-SG1	8.36E+05	2.49E-04	2.98E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	9.81E+05	1.92E-04	1.96E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	1.33E+06	2.17E-04	1.63E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

N/T:未測試

【表 8】
在酸性 pH 下親和力條件分析的 *ka*、*kd* 及 *KD*

	人類潛伏性肌抑素			老鼠潛伏性肌抑素			恆河猴潛伏性肌抑素		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
MS1032LO00-SG1	1.60E+06	1.28E-04	7.97E-11	2.32E+06	2.02E-05	8.70E-12	1.79E+06	1.58E-05	8.83E-12
MS1032LO01-SG1	1.22E+06	2.42E-02	1.99E-08	1.02E+06	6.25E-03	6.15E-09	7.64E+05	6.80E-03	8.90E-09
MS1032LO02-SG1	1.70E+06	4.14E-02	2.43E-08	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	5.43E+05	5.24E-03	9.66E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	7.81E+05	7.13E-03	9.13E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

N/T:未測試

【表 9】
在中性 pH 下親和性條件分析的 *ka*、*kd* 及 *KD*

	人類潛伏性肌抑素			老鼠潛伏性肌抑素			恆河猴潛伏性肌抑素		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
MS1032LO00-SG1	1.07E+06	2.45E-04	2.30E-10	1.31E+06	1.60E-04	1.22E-10	1.02E+06	2.13E-04	2.09E-10
MS1032LO01-SG1	1.64E+06	1.29E-03	7.88E-10	1.50E+06	1.07E-03	7.13E-10	1.15E+06	1.10E-03	9.54E-10
MS1032LO02-SG1	1.09E+06	1.79E-03	1.64E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	1.08E+06	1.17E-03	1.08E-09	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	1.54E+06	1.25E-03	8.12E-10	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

N/T:未測試

【表 10】
在酸性 pH 下親和性條件分析的 *ka*、*kd* 及 *KD*

	人類潛伏性肌抑素			老鼠潛伏性肌抑素			恆河猴潛伏性肌抑素		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)	*ka* ($M^{-1}s^{-1}$)	*kd* (s^{-1})	*KD* (M)
MS1032LO00-SG1	1.09E+06	2.35E-04	2.15E-10	1.62E+06	7.08E-05	4.38E-11	1.41E+06	1.96E-04	1.39E-10
MS1032LO01-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
MS1032LO02-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO03-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T
MS1032LO04-SG1	n.d.	n.d.	n.d.	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T	N/T

n.d.:未判定, N/T:未測試

實施例 15

【0527】於小鼠中比較具有 FcγR 結合的抗體及 FcγR 結合被破壞的抗體的血漿總肌抑素濃度

利用 C.B-17 SCID 小鼠的體內測試

在施用抗潛伏性肌抑素抗體於 C.B-17 SCID 小鼠(In Vivos, Singapore)後，於體內評估內源肌抑素的累積。將抗潛伏性肌抑素抗體(3mg/ml)以單次劑量 10 ml/kg 施用於尾靜脈。在施用後的 5 分鐘、7 小時、1 天、2 天、3 天、7 天、14 天、21 天及 28 天收集血液。收集的血液立即在 4℃下以 14,000 rpm 離心 10 分鐘，以分離血漿。將分離的血漿儲存於-80℃或-80℃以下，直到測量為止。使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO00-SG1 及 MS1032LO00-F760。

藉由電化學發光(ECL)測量血漿中的總肌抑素濃度

【0528】藉由 ECL 測量老鼠血漿中的總肌抑素濃度。將抗成熟的肌抑素抗體 RK35(如 WO 2009/058346 所述)分配於 MULTI-ARRAY 96 孔盤(Meso Scale Discovery)之上，並在 4℃隔夜培養，以製備固定有抗成熟的肌抑素的盤。配製稀釋 40 倍或更多的成熟的肌抑素校正曲線樣品及老鼠血漿樣品。將樣品於酸性溶液(0.2 M 甘胺酸-HCl，pH2.5)中混合，以使成熟的肌抑素自其結合的蛋白質(例如原胜肽)解離。接著，將樣品添加至固定有抗成熟的肌抑素的盤上，且在清洗前使其於室溫下進行結合 1 小時。之後，加入經 SULFO TAG 標記的抗成熟的肌抑素抗體 RK22(如 WO 2009/058346 所述)，且在清洗前於室溫下培養 1 小時。接著立即將讀取緩衝液 T(x4) (Meso Scale Discovery)加入盤中並藉由 SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)偵測訊號。根據校正曲線的反應，利用分析軟體 SOFTmax PRO (Molecular Devices)計算成熟的肌抑素濃度。藉

由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 12 圖所示。

FcγR 結合對體內肌抑素累積的影響

【0529】在抗體 MS1032LO00-F760 的施用後，相較於第 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，第 28 天的血漿總肌抑素濃度累積了 248 倍。反之，在 MS1032LO00-SG1 的施用後，相較於第 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，第 28 天的血漿總肌抑素濃度累積了 37 倍。觀察到 MS1032LO00-F760(沉默 Fc)及 MS1032LO00-SG1 在第 28 天的血漿總肌抑素濃度相差約 7 倍，起因於 FcγR 結合。在人類可溶性 IL-6R (hsIL-6R)中，在抗-hsIL-6R 抗體-F760(沉默 Fc)及-SG1 之間未觀察到血漿 hsIL-6R 濃度的明顯差異，如 WO 2013/125667 中所述。由於 hsIL-6R 為單體抗原，抗體-hsIL-6R 複合物僅包含 1 個 Fc。因此，WO 2013/125667 的結果顯示具有 1 個 Fc 的抗體-抗原複合物在體內未與 FcγR 顯著結合以加速細胞的免疫複合物攝入。另一方面，以多聚抗體(如肌抑素)，抗體可形成大的免疫複合物且抗體-抗原複合物包含兩個以上的 Fc。因此，可觀察到 F760 及 SG1 之間顯著不同的血漿抗原濃度，起因於對 FcγR 的強烈親和力結合。結果顯示 MST1032 可形成大的免疫複合物，其包含多於兩個的抗體與肌抑素。

實施例 16

【0530】於小鼠中比較非 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體及 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體的血漿總肌抑素濃度

利用 C.B-17 SCID 小鼠的體內測試

在施用抗潛伏性肌抑素抗體於 C.B-17 SCID 小鼠(In Vivos, Singapore)後，評估內源老鼠肌抑素的體內累積，如實施例 15 所述。使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO01-SG1 及 MS1032LO01-F760。

藉由電化學發光(ECL)測量血漿中的總肌抑素濃度

【0531】藉由 ECL 測量老鼠血漿中的總肌抑素濃度，如實施例 15 所述。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 13 圖所示。

pH 依賴性肌抑素結合對體內肌抑素累積的影響

【0532】於體內測試 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO01-SG1 及 MS1032LO01-F760)，並比較血漿總肌抑素濃度。如實施例 15 所述在 MS1032LO00-SG1 及 MS1032LO00-F760 施用後的總肌抑素濃度的測量結果亦在第 13 圖中顯示。MS1032LO00 為非 pH 依賴性抗體而 MS1032LO01 為 pH 依賴性抗體。如第 13 圖所示，相較於 MS1032LO00-F760，在 MS1032LO01-F760 施用後的總肌抑素濃度降低，起因於 pH 依賴性結合。此外，相較於 MS1032LO00-SG1，在 MS1032LO01-SG1 施用後的總肌抑素濃度大幅降低，起因於 pH 依賴性結合及 FcγR 結合所增加的細胞攝入。MS1032LO01-SG1 被預期具有增強自血漿清除肌抑而作為“清掃抗體(sweeping antiboody)”的較佳特性。

實施例 17

【0533】pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體的體內功效

所有用於比較的實驗設定都與實施例 8 相同。如同在第 14

圖所示，當以靜脈注射對重度免疫缺陷小鼠施用劑量為 0.2、1 及 5mg/kg 時，MS1032LO00-SG1(非清掃抗體)及 MS1032LO01-SG1(清掃抗體)於兩週後以劑量依賴性增加骨骼肌質量。劑量為 1 及 5mg/kg 的 MS1032LO01-SG1 顯著增加四頭肌濕重及握力，且劑量為 5mg/kg 時，與媒液(PBS)組相比，顯著增加肌肉質量及腓腸肌濕重。劑量為 1 及 5mg/kg 的 MS1032LO01-SG1，與媒液(PBS)組相比，也顯著減少脂肪質量。劑量為 0.2mg/kg 的 MS1032LO00-SG1 顯示未增加肌肉質量。另一方面，劑量為 0.2mg/kg 的 MS1032LO01-SG1 大幅增加肌肉質量、四頭肌濕重、腓腸肌濕重及握力。因此，pH 依賴性結合抗體，相較於非 pH 依賴性結合抗體，顯示出較好的肌肉質量成長及肌肉力量改善。

實施例 18

人類及老鼠潛伏性 GDF11 的表達及純化

【0534】利用 FreeStyle293-F 細胞(Thermo Fisher)短暫地表達在 N 末端帶有 Flag 標記的人類 GDF11(本文中亦稱為 Flag-hGDF11、人類潛伏性 GDF11、hGDF11 或人類 GDF11，序列辨識號：85)。將表達 Flag-hGDF11 的條件培養基使用於裝載抗 Flag M2 親合性樹脂(Sigma)的管柱，並以 Flag 胜肽(Sigma)洗提。收集包含 Flag-hGDF11 的級分，接著施加於經 1x PBS 平衡的 Superdex 200 膠體過濾管柱(GE healthcare)。收集包含 Flag-hGDF11 的級分並儲存於-80℃。

實施例 19

【0535】抗潛伏性肌抑素抗體的性質分析(ELISA)

將未經被覆的 ELISA 盤(NUNC-IMMUNO plate MAXISORP surface, Nalge Nunc International)以 20μL 的 50nM 親和素(GenScript)在室溫下被覆 2 小時。接著以 PBST 清洗盤 3 次並以 50μL 20% Blocking One (Nacalai Tesque)隔夜阻斷。隔日，以 2nM/孔/20μL 之生物素化的人類潛伏性肌抑素、或 2nM/孔/20μL 之生物素化的人類潛伏性 GDF11 培養每個盤的每個孔兩小時。在清洗後，將 20μL 的抗體樣品加入至孔中，且靜置盤 1 小時。清洗盤並加入 20μL 稀釋於 HEPES 緩衝鹽水中的抗人類 IgG-辣根過氧化酶(HRP) (Abcam)，再次靜置盤 1 小時。接著再次清洗盤，接著加入 50μL ABTS (KPL)至每個孔中，及培養盤 1 小時。於比色盤讀取器中偵測在 405 nm 的訊號。結合實驗的結果如第 15 圖所示。MST1032-G1m 結合至潛伏性肌抑素(即，成熟的肌抑素及原胜肽的非共價複合物)，但未結合至 hGDF11。這些結果顯示 MST1032-G1m 特異地結合至肌抑素，而非 hGDF11。

實施例 20

【0536】抗潛伏性肌抑素抗體的性質分析(HEK Blue 分析(BMP1 及自發性活化))

使用報導基因分析以取得活性 GDF11 在體內的生物活性。表達可誘導 Smad3/4 結合元素(SBE)的 SEAP 報導基因之 HEK-Blue™ TGF-β 細胞(Invivogen)使藉由監測活化素第 1 及 2 型受體的活化之生物活性 GDF11 的偵測得以進行。活性 GDF11 刺激 SEAP 的產生及分泌至細胞上清液中。接著利用 QUANTIBlue™ (Invivogen)評估分泌的 SEAP 量。

【0537】將 HEK-Blue™ TGF-β 細胞維持於以 10%胎牛血

清、50μg /mL 鏈黴素、50U /mL 青黴素、100μg/mL Normocin™、30μg/mL 的 Blasticidin、200μg/mL 的 HygroGold™ 及 100μg/mL 的 Zeocin™ 補充的 DMEM 培養基(Gibco)中。在功能分析期間，將細胞換到分析培養基(具有 0.1%牛血清白蛋白、鏈黴素、青黴素及 Normocin™ 的 DMEM)並接種至 96 孔盤中。將人類 GDF11 與重組的人類 BMP1(Calbiochem)及抗潛伏性抗體(MST1032-G1m)在 37℃下隔夜培養。將樣品混合物轉移至細胞中。在 24 小時培養後，將細胞上清液與 QUANTIBlue™ 混合，並於比色盤讀取器中測量在 620 nm 的光學密度。如第 16 圖所示，MST1032-G1m 並未阻止人類 GDF11 的蛋白酶介導或自發性活化，因而無法抑制 SEAP 的分泌。

實施例 21

【0538】MS1032 變異體的進一步最適化以增強清掃效果

作為 pH 依賴性抗體，MS1032LO01-SG1，在老鼠中顯示較佳效能，可藉由導入突變於抗體 CDR 或藉由改變框架區，實行進一步最適化以增加 pH 依賴性、以增進細胞攝入、以增加穩定性等。一千多種變異體在如前述之 BIACORE®及/或 HEK Blue 分析中進行評估，且產生 MS1032LO06-SG1、MS1032LO07-SG1、MS1032LO10-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO12-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1、MS1032LO21-SG1、MS1032LO23-SG1、MS1032LO24-SG1、MS1032LO25-SG1 及 MS1032LO26-SG1。這些產生的抗體的胺基酸及核苷酸序列如表 11 所示。

【表 11a】
MS1032 變異體及它們的 DNA 及胺基酸序列(以序列辨識號表示)

		可變區				恆定區			
		重		輕		重		輕	
抗體名稱	簡稱	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質	DNA	蛋白質
MS_M103205H795-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO06-SG1	100	86	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1004-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO07-SG1	101	87	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1046-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO10-SG1	102	88	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1047-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO11-SG1	103	89	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1057-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO12-SG1	104	90	110	96	052	009	054	010
MS_M103205H1186-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO18-SG1	105	91	110	96	052	009	054	010
MS_M103240H795-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO19-SG1	106	92	111	97	052	009	054	010
MS_M103245H795-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO21-SG1	107	93	111	97	052	009	054	010
MS_M103245H1233-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO23-SG1	108	94	111	97	052	009	054	010
MS_M103205H795-SG1/M103202L1060-SK1	MS1032LO24-SG1	100	86	112	98	052	009	054	010
MS_M103240H1246-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO25-SG1	109	95	111	97	052	009	054	010
MS_M103240H795-SG1/M103209L1045-SK1	MS1032LO26-SG1	106	92	113	99	052	009	054	010

【表 11b】
MS1032 變異體的 HVR 胺基酸序列(以序列辨識號表示)

		高變異區(HVR)					
抗體名稱	簡稱	H1	H2	H3	L1	L2	L3
MS_M103205H795-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO06-SG1	114	58	63	122	71	74
MS_M103205H1004-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO07-SG1	114	116	121	122	71	74
MS_M103205H1046-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO10-SG1	57	117	63	122	71	74
MS_M103205H1047-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO11-SG1	57	118	63	122	71	74
MS_M103205H1057-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO12-SG1	57	119	63	122	71	74
MS_M103205H1186-SG1/M103202L889-SK1	MS1032LO18-SG1	114	118	63	122	71	74
MS_M103240H795-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO19-SG1	114	58	63	123	71	74
MS_M103245H795-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO21-SG1	114	58	63	123	71	74
MS_M103245H1233-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO23-SG1	115	58	63	123	71	74
MS_M103205H795-SG1/M103202L1060-SK1	MS1032LO24-SG1	114	58	63	124	125	74
MS_M103240H1246-SG1/M103202L1045-SK1	MS1032LO25-SG1	115	120	63	123	71	74
MS_M103240H795-SG1/M103209L1045-SK1	MS1032LO26-SG1	114	58	63	123	71	74

【0539】利用 BIACORE® T200 儀器(GE Healthcare)於 37℃判定 MS1032 變異體在 pH7.4 及 pH5.8 下與人類、恆河猴(cyno)或老鼠潛伏性肌抑素結合的親和性，以評估 pH 對抗原結合的影響。使用胺偶合套組(GE Healthcare)將 ProA/G(Pierce)固定於 CM4 晶片的所有流路上。在包含 20 mM ACES、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$、0.05% Tween 20、0.005% NaN_3 的 ACES pH7.4 或 pH5.8 緩衝液中製備所有抗體及分析物。各個抗體被 ProA/G 捕捉於感測表面上。抗體捕捉程度通常為 130-240 共振單位(RU)。接著，以經兩倍連續稀釋製備的 3.125 至 50 nM 的濃度注射人類、恆河猴或老鼠潛伏性肌抑素，接續為解離。在每個周期以 10 mM 甘胺酸 pH 1.5 再生感測表面。利用 BIACORE® T200 評估軟體，2.0 版本(GE Healthcare)處理及擬合數據至 1:1 結合模型，以判定結合親和性。

【0540】MS1032 變異體在 pH7.4 及 pH5.8 下與人類、恆河猴(cyno)或老鼠潛伏性肌抑素結合的親和性(KD)如表 12 所示。所有變異體的 KD 比值((在 pH5.8 的 KD)/(在 pH7.4 的 KD))均超過 5，顯示對潛伏性肌抑素的 pH 依賴性結合。

【表 12】
MS1032 變異體的動力學參數

抗體名稱	可變區名稱		人類潛伏性肌抑素			恆河猴潛伏性肌抑素			老鼠潛伏性肌抑素		
	重鏈	輕鏈	KD pH 7.4 (M)	KD pH 5.8 (M)	pH 5.8/pH 7.4 的 KD 比值	KD pH 7.4 (M)	KD pH 5.8 (M)	pH 5.8/pH 7.4 的 KD 比值	KD pH 7.4 (M)	KD pH 5.8 (M)	pH 5.8/pH 7.4 的 KD 比值
MS1032LO06-SG1	M103205H795	M103202L889	2.85E-10	3.40E-08	119	3.43E-10	2.59E-08	76	2.99E-10	2.26E-08	76
MS1032LO07-SG1	M103205H1004	M103202L889	2.75E-10	4.62E-08	168	3.39E-10	3.47E-08	102	3.19E-10	3.08E-08	97
MS1032LO10-SG1	M103205H1046	M103202L889	3.51E-10	4.38E-08	125	4.19E-10	1.61E-08	38	3.14E-10	1.09E-08	35
MS1032LO11-SG1	M103205H1047	M103202L889	4.19E-10	1.43E-07	341	5.02E-10	4.35E-08	87	3.62E-10	2.92E-08	81
MS1032LO12-SG1	M103205H1057	M103202L889	4.07E-10	8.49E-08	209	4.92E-10	3.58E-08	73	4.13E-10	2.48E-08	60
MS1032LO18-SG1	M103205H1186	M103202L889	3.29E-10	n.d.	n.d.	3.54E-10	8.09E-08	229	2.72E-10	n.d.	n.d.
MS1032LO19-SG1	M103240H795	M103202L1045	2.73E-10	4.58E-08	168	3.26E-10	3.56E-08	109	2.71E-10	2.87E-08	106
MS1032LO21-SG1	M103245H795	M103202L1045	2.57E-10	5.23E-08	204	3.09E-10	3.10E-08	100	2.61E-10	2.94E-08	113
MS1032LO23-SG1	M103245H1233	M103202L1045	2.60E-10	1.61E-08	62	2.99E-10	7.71E-09	26	2.66E-10	6.40E-09	24
MS1032LO24-SG1	M103205H795	M103202L1060	1.64E-10	1.52E-09	9	1.89E-10	9.29E-10	5	1.76E-10	1.02E-09	6
MS1032LO25-SG1	M103240H1246	M103202L1045	2.76E-10	2.55E-08	92	3.40E-10	1.41E-08	41	2.59E-10	9.88E-09	38

n.d.:未判定

實施例 22

【0541】於 HEK Blue 分析中評估進一步最適化的變異體的中和活性

我們評估了針對人類潛伏性肌抑素的 MS1032LO06-SG1、MS1032LO07-SG1、MS1032LO10-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO12-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1、MS1032LO21-SG1、MS1032LO23-SG1 及 MS1032LO25-SG1 的中和活性，如實施例 3 所述。如第 17 圖所示，所有變異體顯示與 MS1032LO01-SG1 類似的活性。

實施例 23

【0542】於小鼠中比較非 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體及不同的 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體的血漿總肌抑素濃度

利用 C.B-17 SCID 小鼠的體內測試

在施用抗潛伏性肌抑素抗體於 C.B-17 SCID 小鼠(In Vivos, Singapore)中之後，於體內評估內源肌抑素的累積。將抗潛伏性肌抑素抗體(3mg/ml)以單次劑量 10 ml/kg 施用於尾靜脈。在施用後的 5 分鐘、7 小時、1 天、2 天、3 天、7 天、14 天、21 天及 28 天收集血液。經收集的血液立即在 4℃下以 14,000 rpm 離心 10 分鐘，以分離血漿。將分離的血漿儲存於-80℃或-80℃以下，直到測量為止。使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO00-SG1、MS1032LO01-SG1、MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1、MS1032LO21-SG1 及 MS1032LO25-SG1。

藉由電化學發光(ECL)測量血漿中的總肌抑素濃度

【0543】藉由 ECL 測量老鼠血漿中的總肌抑素濃度。將生物素化的抗成熟的肌抑素抗體 RK35(如 WO 2009/058346 所述)分配於 MULTI-ARRAY 96 孔親和素盤(Meso Scale Discovery)之上，並在常溫下於阻斷緩衝液中培養 2 小時，以製備固定有抗成熟的肌抑素的盤。配製稀釋 40 倍或更多的成熟的肌抑素校正曲線樣品及老鼠血漿樣品。將樣品於酸性溶液(0.2 M 甘胺酸-HCl，pH2.5)中混合，以使成熟的肌抑素自其結合的蛋白質(例如原胜肽)解離。接著，將樣品添加至固定有抗成熟的肌抑素的盤上，且在清洗前使其於室溫下進行結合 1 小時。之後，加入經 SULFO TAG 標記的抗成熟的肌抑素抗體 RK22(如 WO 2009/058346 所述)，且在清洗前於室溫下培養 1 小時。接著立即將讀取緩衝液 T(x4) (Meso Scale Discovery)加入盤中並藉由 SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)偵測訊號。根據校正曲線的反應，利用分析軟體 SOFTmax PRO (Molecular Devices)計算成熟的肌抑素濃度。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 18 圖所示。

pH 依賴性肌抑素結合對老鼠體內肌抑素累積的影響研究

【0544】利用非 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1)以及不同的 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO01-SG1、MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1、MS1032LO21-SG1 及 MS1032LO25-SG1)比較小鼠中 pH 依賴性對肌抑素累積的影響。pH 依賴性的導入顯著地加速肌抑素自 SCID 老鼠血漿的清

除。如第 18 圖所示，相較於非 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO00-SG1)，pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體(MS1032LO01-SG1、MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1、MS1032LO21-SG1 及 MS1032LO25-SG1)在第 28 天可減少肌抑素累積。

實施例 24

【0545】於恆河猴中比較非 pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體及具有 pH 及 Fc 工程改造的抗潛伏性肌抑素抗體的血漿總肌抑素濃度

利用恆河猴的體內測試

在施用抗潛伏性肌抑素抗體於來自柬埔寨(Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd., Japan)的 2-4 歲大的食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*)(恆河猴)中之後，於體內評估內源肌抑素的累積。利用一次性注射器、延長管、留置針及輸液幫浦，注射 30 mg/kg 的劑量於前臂的頭靜脈。給藥速度為每一個體 30 分鐘。在給藥的開始前以及給藥結束後的 5 分鐘、7 小時以及 1、2、3、7、14、21、28、35、42、49 及 56 天、或給藥結束後的 5 分鐘、以及 2、4 及 7 小時、以及 1、2、3、7、14、21、28、35、42、49 及 56 天收集血液。以包含肝素鈉的注射器由股靜脈抽取血液，立即將血液放置冰上冷卻，且在 4℃ 以 1700×*g* 離心 10 分鐘以取得血漿。將血漿樣品儲存於低溫冷凍庫(可接受範圍:-70℃ 或以下)中直到測量為止。使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO00-SG1、MS1032LO06-SG1012、MS1032LO06-SG1016、MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-

SG1031、MS1032LO06-SG1033 及 MS1032LO06-SG1034(在本文中，SG1012、SG1016、SG1029、SG1031、SG1033 及 SG1034 為根據下述之 SG1 所建立的重鏈恆定區)。

【0546】利用一次性注射器及留置針，以 2mg/kg 的劑量施用抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO19-SG1079、MS1032LO19-SG1071、MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081 及 MS1032LO19-SG1077(在本文中，SG1079、SG1071、SG1080、SG1074、SG1081 及 SG1077 為根據下述之 SG1 所建立的重鏈恆定區)於前臂的頭靜脈或隱靜脈中。在給藥的開始前以及給藥結束後的 5 分鐘、以及 2、4 及 7 小時、以及 1、2、3、7 及 14 天收集血液。如上述方法處理血液。將血漿樣品儲存於低溫冷凍庫(可接受範圍:-70℃ 或以下)中直到測量為止。

藉由電化學發光(ECL)測量血漿中的總肌抑素濃度

【0547】藉由 ECL 測量猴子血漿中的總肌抑素濃度，如實施例 23 中所述。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 19 圖所示。

藉由電化學發光(ECL)測量猴子血漿中的 ADA

【0548】將生物素化的藥物被覆於 MULTI-ARRAY 96 孔親和素盤(Meso Scale Discovery)之上，並在常溫下於低交叉緩衝液(Candor)中培養 2 小時。在加入盤前，將猴子血漿樣品於低交叉緩衝液中稀釋 20 倍。將樣品於 4℃ 隔夜培養。隔日，在加入 SULFO TAG 標記的抗猴子 IgG 二級抗體(Thermo Fisher Scientific)之前，以清洗緩衝液清洗盤三次。於室溫培養 1 小

時之後，以清洗緩衝液清洗盤三次。接著立即將讀取緩衝液T(x4) (Meso Scale Discovery)加入盤中並藉由 SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)偵測訊號。

pH 依賴性及 Fc 工程改造對老鼠體內肌抑素累積的影響

【0549】在恆河猴中，非 pH 依賴性抗體(MS1032LO00-SG1)的施用造成肌抑素濃度在第 28 天從基準線增加至少 60 倍。在第 28 天，pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO06-SG1012 及 MS1032LO06-SG1033 分別從基準線增加 3 倍及 8 倍。強烈的清掃主要是對恆河猴 FcγRIIb 增加的親和性所貢獻。在第 28 天，pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-SG1031 及 MS1032LO06-SG1034 可清掃抗原至基準線以下。MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-SG1031 及 MS1032LO06-SG1034 的強烈清掃的原因是由於抗體的正電荷團增加，非特異性細胞攝入增加以及由於對 FcγR 的結合增強，FcγR 介導的細胞攝入增加。

【0550】pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO19-SG1079、MS1032LO19-SG1071、MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081 及 MS1032LO19-SG1077 的施用從第 1 天降低恆河猴中肌抑素濃度至低於偵測極限(<0.25ng/mL)。於第 14 天，MS1032LO19-SG1079 及 MS1032LO19-SG1071 的肌抑素的濃度增加至高於偵測極限，然而 MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081 及 MS1032LO19-SG1077 的肌抑素的濃度仍然低於偵測極限。MS1032LO19-SG1079 及 MS1032LO19-SG1071 較弱的抑制可能

是因為 pI 突變的不同。

【0551】上述數據顯示自血漿強烈的清掃肌抑素是可藉由增加對 FcγRIIb 結合的突變、或增加抗體的正電荷及增加對 FcγRIIb 結合的突變組合加以達成。肌抑素的強烈清掃被預期可藉由結合增加抗體的正電荷及增加對 FcγR 結合的突變以在人類中達成。

實施例 25

【0552】進一步最佳化的變異體於小鼠中的體內功效

如同實施例 8 所述，使用 MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1 及 MS1032LO25-SG1 評估 SCID 小鼠的體內功效。進行三次獨立研究，且 MS1032LO01 被用來當作控制組。

【0553】這些實驗的結果顯示於第 20A-20I 圖。所有抗體(MS1032LO06-SG1、MS1032LO11-SG1、MS1032LO18-SG1、MS1032LO19-SG1 及 MS1032LO25-SG1)皆顯示劑量依賴性地增加肌肉質量以及四肢握力。抗體亦顯示劑量依賴性地減少體脂肪質量。

實施例 26

【0554】抗潛伏性肌抑素抗體的抗原決定基定位

生產額外的抗人類潛伏性肌抑素抗體用於它們對應結合的抗原決定基的定位。免疫並收獲兩隻 NZW 兔，如實施例 2 所述。進一步篩選經辨識之製造 B 細胞系的 1760 種抗體，篩選它們阻礙 BMP1 介導之人類潛伏性肌抑素的活化的能力。簡言之，在重組的人類 BMP(R&D Systems)存在下，將包含分泌

抗體的 B 細胞上清液與人類潛伏性肌抑素於 37℃隔夜培養。接著將 50μL 的反應混合物轉移至以抗成熟的肌抑素抗體 RK35(如 WO 2009/058346 所述)被覆的 Meso Scale Discovery MULTI-ARRAY96 孔盤。在室溫震盪培養 1 小時之後，將盤與生物素化的抗成熟的肌抑素抗體 RK22(如 WO 2009/058346 所述)培養，接著與 SULFO 標記的親和素培養。接著將讀取緩衝液 T(x4) (Meso Scale Discovery)加入盤中並藉由 SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)偵測 ECL 訊號。選擇顯示不同程度中和活性的 94 個系(line)用於下游分析(MST1495-MST1588)。選殖這些被選擇的系的變異區，如同實施例 2 中所述，除了使用具有重鏈恆定區 F1332m 序列(列辨識號：193)的表達載體之外。

【0555】更進一步評估 7 個抗潛伏性肌抑素抗體的小組(MST1032、MST1504、MST1538、MST1551、MST1558、MST1572 及 MST1573；這些抗體的胺基酸序列的辨識號如表 13 所示)對人類潛伏性肌抑素活化的抑制活性。如第 21 圖所示，所有抗體均能夠以劑量依賴性方式抑制 BMP1 介導的人類潛伏性肌抑素活化。

【表 13】
抗潛伏性肌抑素抗體的胺基酸序列

	序列辨識號							
抗體	VH	VL	HVR-H1	HVR-H2	HVR-H3	HVR-L1	HVR-L2	HVR-L3
MST1032	12	14	55	58	61	65	70	73
MST1504	145	151	157	163	169	175	181	187
MST1538	146	152	158	164	170	176	182	188
MST1551	147	153	159	165	171	177	183	189
MST1558	148	154	160	166	172	178	184	190
MST1572	149	155	161	167	173	179	185	191
MST1573	150	156	162	168	174	180	186	192

【0556】選擇西方點墨分析中表現良好的 4 種抗體用於抗原決定基定位。將人類潛伏性肌抑素的 N 末端原胜肽編碼區的片段選殖於 pGEX4.1 載體中，以製造各為 100 個胺基酸之 GST 標記的原胜肽片段，具有 80 個胺基酸重疊(第 22A 圖)。以 Overnight Express Autoinduction System (Merck Millipore)在轉化的 BL21 補體細胞中誘發蛋白質表達，並利用 BugBuster 蛋白質萃取試劑(Novagen)萃取蛋白質。藉由西方點墨分析確認約在 37kDa 的所欲蛋白質片段的表達，如實施例 6 所述(抗 GST 抗體(Abcam)) (第 22B 圖)。當以抗人類潛伏性肌抑素抗體測試時，如第 22C 圖所示，雖然 4 種抗體均可抑制潛伏性肌抑素活化，但它們辨識人類潛伏性肌抑素上不同的抗原決定基。MST1032 抗體可偵測前五個片段，在移除胺基酸 81-100(序列辨識號：78)後，未偵測到條帶(band)。MST1538 及 MST1572 抗體均只結合至前三個片段，在沒有序列辨識號：78 的胺基酸 41-60 時，未偵測到條帶。抗體 MST1573 只強烈地結合至前兩個片段，顯示其抗原決定基系在序列辨識號:78 的胺基酸 21-40 內(第 22D 圖)。

實施例 27

【0557】發展新穎的增強 FcγRIIb 的 Fc 變異體

在此實施例中，將說明增強肌抑速清除的 Fc 工程改造。

【0558】WO 2013/125667 已證實藉由施用包括對 FcγRIIb 表現增加親和性的 Fc 域之抗原結合分子，可增強可溶性抗源的清除。此外，可對人類 FcγRIIb 具有增強的結合的 Fc 變異體已於 WO 2012/115241 及 WO 2014/030728 中說明。其亦說

明這些 Fc 變異體可對人類 FcγRIIb 顯示選擇性增強的結合，且對其它活性 FcγR 顯示降低的結合。此選擇性增強的 FcγRIIb 結合可不僅有利於可溶性抗源的清除，且可降低得到不想要的效應物功能及免疫反應之風險。

【0559】對於抗體藥物的發展，功效、藥物動力學及安全性應於非人類物中進行評估，且在上述非人類物中藥物具有藥理活性。若其僅在人類中具有活性，則需考慮替代方法，例如使用替代抗體(surrogate antibody)(*Int. J. Tox.* 28: 230-253 (2009))。然而，使用替代抗體將不易精確預測人類中 Fc 區域及 FcγR 之間的相互作用，因為在非人類動物中 FcγR 的表達型式及/或功能並非總是與人類中相同。較佳地，抗體藥物的 Fc 區域應對非人類動物具有交叉反應性，尤其是對恆河猴，其與人類具有相近的 FcγR 的表達型式及功能，因而由非人類動物所得到結果可推及至人類。

【0560】因此，此研究中發展對人類及恆河猴 FcγR 顯示交叉反應性的 Fc 變異體。

現存之 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體對人類及猴子 FcγR 的親和性測量

【0561】藉由在 MS1032LO06-SG1 的重鏈中以 Asp 取代在位置 238(EU 編號)的 Pro，以產生揭示於 WO 2012/115241 中的人類 FcγRIIb 增強的變異體(在本文中，“FcγRIIb 增強的”代表“具有增強的 FcγRIIb 結合活”)的重鏈基因，其被命名為 M103205H795-SG1 (VH，序列辨識號：86；CH，序列辨識號：9)。產生的重鏈稱作 M103205H795-MY009 (VH，序列辨識號：

86；CH，序列辨識號：252)。作為抗體輕鏈，使用M103202L889-SK1(VL，序列辨識號：96；CL，序列辨識號：10)。根據實施例34所示之方法，表達重組的抗體。

【0562】以下列方式製備FcγR的胞外域。根據註冊於NCBI的資訊，以所屬領域具有通常知識者習知的方法實行人類的FcγR的胞外域基因的合成。具體而言，FcγRIIa是根據NCBI登錄號NM_001136219.1的序列，FcγRIIb是根據NM_004001.3，FcγRIIIa是根據NM_001127593.1。分別根據關於FcγRIIa的同質異型(*J. Exp. Med.* 172:19-25 (1990))及關於FcγRIIIa的同質異型(*J. Clin. Invest.* 100(5):1059-1070 (1997))的報導，製備FcγRIIa及FcγRIIIa的異型。利用所屬領域具有通常知識者習知的方法，選殖恆河猴各個FcγR的cDNA，以建立恆河猴FcγR的胞外域的基因的合成。建立的FcγR的胞外域之胺基酸序列，如序列表所示：(序列辨識號210代表人類FcγRIIaR、序列辨識號211代表人類FcγRIIaH、序列辨識號214代表人類FcγRIIb、序列辨識號217代表人類FcγRIIIaF、序列辨識號218代表人類FcγRIIIaV、序列辨識號220代表恆河猴FcγRIIa1、序列辨識號221代表恆河猴FcγRIIa2、序列辨識號222代表恆河猴FcγRIIa3、序列辨識號223代表恆河猴FcγRIIb、序列辨識號224代表恆河猴FcγRIIIaS)。接著加入His標記於它們的C末端，且將得到的每個基因插入至設計用於哺乳動物細胞表達的表達載體中。將表達載體導入人類胚胎腎細胞衍生的FreeStyle293細胞(Invitrogen)中，以表達目標蛋白質。在培養之後，原則上藉由下列四個步驟將產生的培養上

清液過濾及純化。利用 SP Sepharose FF 實行陽離子交換層析作為第一步驟，針對 His 標記(HisTrap HP)的親和性層析為第二步驟，膠體過濾管柱層析 Superdex200)為第三步驟，而無菌過濾為第四步驟。利用分光光度計測量純化的蛋白質在 280nm 的吸光度，及利用以 PACE 的方法(*Protein Science* 4:2411-2423 (1995))計算的吸光係數判定純化的蛋白質的濃度。

【0563】利用 BIACORE® T200 或 BIACORE® 4000 (GE Healthcare)進行這些抗體及 FcγR 之間的交互作用的動力學分析。使用 HBS-EP+ (GE Healthcare)作為電泳緩衝液(running buffer)，並將測量溫度設定於 25℃。使用的晶片是利用胺偶合方法將蛋白質 A、蛋白質 A/G 或老鼠抗人類 IgG κ 輕鏈(BD Biosciences)固定於 S 系列感測晶片 CM4 或 CM5 (GE Healthcare)上加以製造。感興趣的抗體被捕捉於此晶片上，以與經電泳緩衝液稀釋的各個 FcγR 反應，並測量對抗體的結合。在測量後，使其與 10 mM 甘胺酸-HCl pH1.5 及 25 mM NaOH 反應以洗掉捕捉於晶片上的抗體，以便再生晶片及重複利用。利用 BIACORE®評估軟體以 1:1 Langmuir 結合模型分析作為測量結果所獲得的感測圖，以計算結合速率常數 ka (L/mol/s)及解離速率常數 kd (1/s)，且利用這些值計算解離常數 KD (mol/L)。由於 MS1032LO06-MY009 對人類 FcγRIIaH、人類 FcγRIIIaV 及恆河猴 FcγRIIIaS 的結合微弱，動力學參數如 KD 無法由上述分析方法進行計算。關於此類交互作用，KD 值是利用下列描述於 BIACORE® T100 軟體手冊 BR1006-48 版本 AE 中的 1:1 結合模型進行測量。

【0564】根據 BIACORE®的 1:1 結合模型，反應的分子的行為可由公式 1 描述：Req =C・R max/(KD+C)+RI，其中 Req 為對分析物濃度的穩定相結合程度的作圖，C 為濃度，RI 為樣品中整體折射係數的貢獻，以及 Rmax 為表面的分析物結合能力。重新整理此公式時，KD 可以公式 2 表達：KD=C·Rmax/(Req－RI)－C。可藉由取代公式 1 或公式 2 之中的 Rmax、RI 及 C 值以計算 KD。由目前的測量條件，可使用 RI=0、C=2 μmol/L。此外，當利用 1:1 Langmuir 結合模型全面地(globally)擬合獲得的感測圖作為每個 FcγR 與 IgG1 相互作用的分析結果時，所得到的 Rmax 值被除以被捕捉的 SG1 量，再乘以被捕捉的 MY009 量，產生的值作為 Rmax。此計算是基於所有變異體的每個 FcγR 可被 SG1 結合的限制量保持不變的假設，上述變異體是藉由導入突變至 SG1 加以製造，且在測量時的 Rmax 與在測量時結合至晶片的抗體量成比例。Req 被定義為在測量時觀測到之感測晶片上每個 FcγR 對每個變異體的結合的量。

【0565】表 14 顯示 SG1 及 MY009 對人類及恆河猴 FcγR 的動力學分析的結果。框格填入灰色的 KD 值是利用[公式 2]進行計算，因為它們的親和性太弱而無法藉由動力學分析正確地判定。KD 倍數的值之計算是將 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。

【0566】如表 14 所示，人類 FcγRIIb 增強的變異體 MY009 對 cynoFcγRIIb 未顯示增強的結合，但對人類 FcγRIIb 顯示增強的結合。相較於 SG1，其對 cynoFcγRIIb 的親和性減少 0.4 倍，代表人類 FcγRIIb 增強的變異體 MY009 與 cynoFcγR 未具

有交叉反應性。

發展新穎的 Fc 變異體，其對人類及恆河猴 FcγRIIb 均顯示增強的結合

【0567】理想上，新穎的 Fc 變異體應選擇性地增強對人類及恆河猴 FcγRIIb 的結合，並降低對其它活性 FcγR 的結合。然而，因為在 cynoFcγRIIb 中推定的 Fc 結合殘基與 cynoFcγRIIa 的任一異型完全相同(第 23 圖)，故達到選擇性增強 cynoFcγRIIb 的結合超過 cynoFcγRIIa 理論上為不可能的。因此，新穎的 Fc 變異體應選擇性地對人類 FcγRIIb、cynoFcγRIIb 及 cynoFcγRIIa 具有增強的結合。

【0568】為了取得對人類及恆河猴 FcγRIIb 顯示選擇性增強的結合之新穎的 Fc 變異體，使用 WO 2012/115241 中實行的全面性突變(comprehensive mutagenesis)研究的結果。在全面性突變研究中，導入全面性突變至 IgG1 抗體的 FcγR 結合區的所有位置中，以及全面地分析對每個 FcγR 的結合，如下列步驟所述。

【表 14】

人類 FcγRIIb 增強的變異體對 cynoFcγR 的交叉反應

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	4.2E-06	5.2E-06	1.5E-05	1.7E-06	4.2E-07	9.3E-07	1.4E-06	4.7E-06	1.2E-06	1.0	1.0	1.0	1.0	1.000	1.00	1.0	1.0	1.000
M103205H795-MY009	P238D	2.5E-05	2.6E-05	3.1E-05	4.3E-06	1.0E-04	7.5E-05	2.0E-05	1.4E-06	5.8E-04	0.2	0.2	0.5	0.4	0.004	0.01	0.1	3.3	0.002

【0569】磷脂肌醇聚糖 3(glypican 3)抗體的變異區包括 GpH7 的 CDR，其為 WO 2009/041062 中揭示之具有改善的血漿動力學的抗磷脂肌醇聚糖 3 抗體，被使用作為抗體重鏈可變區(GpH7：序列辨識號：225)。相似地，對於抗體輕鏈，使用 WO 2009/041062 中揭示之具有改善的血漿動力學的磷脂肌醇聚糖 3 抗體的 GpL16-k0 (序列辨識號：226)。此外，使用導入 K439E 突變於 G1d (序列辨識號：227)中的 B3(序列辨識號：228)作為抗體 H 鏈恆定區，上述 G1d 係藉由移除 IgG1 的 C 末端的 Gly 及 Lys 而形成。此重鏈，已藉由融合 GpH7 及 B3 而形成，稱作為 GpH7-B3 (VH，序列辨識號：225；CH，序列辨識號：228)。

【0570】關於 GpH7-B3，被認為與 FcγR 結合相關的胺基酸殘基及周圍的胺基酸殘基(位置 234 至 239、265 至 271、295、296、298、300 及 324 至 337，根據 EU 編號)分別被除了原始胺基酸殘基及 Cys 之外的 18 種胺基酸殘基取代。這些 Fc 變異體被稱作 B3 變異體。表達 B3 變異體，且全面地評估經蛋白質-A 純化的抗體對每個 FcγR (FcγRIIa H 型、FcγRIIa R 型、FcγRIIb 及 FcγRIIIaF)的結合如下。如前述所製備的每個經修改的抗體及 Fcγ 受體之間的相互作用的分析是利用 BIACORE® T100 (GE Healthcare)、BIACORE® T200 (GE Healthcare)、BIACORE® A100 或 BIACORE® 4000 進行。使用 HBS-EP+ (GE Healthcare)作為電泳緩衝液，並將測量溫度設定為 25℃。使用的晶片是利用胺偶合方法將蛋白質 A (Thermo Scientific)、蛋白質 A/G(Thermo Scientific)或蛋白質 L (ACTIGEN 或 BioVision)固定於 S 系列感測晶片 CM4 或 CM5 (GE Healthcare)上加以製造。在捕捉感興

趣的抗體於這些感測晶片上之後，經電泳緩衝液稀釋的 Fcγ 受體使其反應，測量結合於抗體的量。然而，由於結合的 Fcγ 受體量取決於被捕捉的抗體量，將結合的 Fcγ 受體量除以每個被捕捉的抗體量以取得正確的值，並比較這些值。此外，以 10 mM 甘胺酸-HCl pH1.5 清洗被捕捉於晶片上的抗體，以再生晶片及重複利用。將每個 B3 變異體的 FcγR 結合量的值除以親本 B3 抗體(具有自然發生的人類 IgG1 於位置 234 至 239、265 至 271、295、296、298、300 及 324 至 337 的序列的抗體，根據 EU 編號)的 FcγR 結合量的值。使用此值乘以 100 所得到的值作為各個變異體之相關的 FcγR 結合活性的指標。

【0571】表 15 顯示依下列標準選出之有希望的取代之結合概況(profile)(相較於親本 B3 抗體，對人類 FcγRIIb 大於 40%、對人類 FcγRIIaR 及 FcγRIIaH 低於 100%、對人類 FcγRIIIaF 低於 10 %)。

【表 15】
選擇的取代對人類 FcγR 的結合概況

	對人類 FcgRs 的結合(親本 B3=100)			
突變	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
G236N	54	81	75	8
G237Y	77	4	85	0
G237D	74	0	95	0
P238E	21	2	97	1
P238Y	93	9	114	3
P238M	86	9	97	2
P238Q	19	4	43	-1
S239P	49	4	61	-1
V266F	91	8	88	2
S267H	27	3	42	1
S267L	63	3	112	2
N325L	93	13	116	0
N325E	49	13	40	4
N325I	76	8	97	1
N325F	65	6	72	-1
A327I	37	12	46	8

【0572】在下個步驟中，評估這些取代對 cynoFcγR 的交叉反應。將這 16 個突變導入 M103205H795-SG1 中。利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達變異體，並分析它們對 cynoFcγRIIa1、IIa2、IIa3、IIb、IIIaS 的親和性。

【0573】表 16 顯示這 16 個變異體對 cynoFcγR 的結合概況。FcγR 結合量的值是藉由將結合的 FcγR 的量除以每個被捕捉的抗體的量所得到。進一步利用 SG1 的值作為 100，以標準化此數值。

【表 16】
選擇的取代對 cynoFcγR 的結合概況

		對恆河猴 FcgRs 的結合(SG1=100)				
CH 名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS
SG1		100	100	100	100	100
MY001	G236N	83	86	62	85	15
SG165	G237Y	18	17	30	30	7
SG166	G237D	10	10	17	8	5
SG167	P238Y	18	14	38	22	14
SG168	P238E	21	16	30	28	13
SG169	P238M	17	16	32	22	22
SG170	P238Q	16	15	21	18	12
SG171	S239P	17	20	18	20	8
SG172	V266F	14	17	27	16	31
SG173	S267L	13	14	21	12	24
SG174	S267H	13	16	20	11	15
SG175	N325F	13	13	17	14	8
SG176	N325I	14	15	19	16	20
SG177	N325L	15	15	25	18	21
SG178	N325E	22	21	29	26	36
SG179	A327I	19	17	28	19	48

【0574】在挑選的 16 種 Fc 變異體之中，相較於 SG1，只有 MY001 維持對 cynoFcγRII 的結合在 85%。此外，MY001 顯示對 cynoFcγRIIIaS 的結合降低，而它對 cynoFcγRIIa1、IIa2 及 IIa3 的結合則維持。因此，G236N 突變為獨特的取代，其對人類及恆河猴 FcγR 均顯示相似的結合情況。

【0575】雖然 G236N 取代對人類及恆河猴 FcγR 均顯示交叉

反應，但它對 FcγRIIb 的親和性低於 SG1(對人類 FcγRIIb 為 75%，對恆河猴 FcγRIIb 為 85%，分別地)。為了增加它對 FcγRIIb 的親和性，對額外的取代進行評估。具體而言，選擇顯示對人類 FcγRIIb 結合增加、對人類 FcγRIIIa 結合減少以及對人類 FcγRIIb 的選擇性增加超過人類 FcγRIIa 的取代，根據全面性突變研究的結果(表 17)。

【表 17】
額外的選擇取代對人類 FcγR 的結合概述

	對人類 FcgRs 的結合(親本 B3=100)			
突變	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
L234W	64	63	90	36
L234Y	38	50	55	63
L235W	136	128	130	40
G236D	109	91	212	25
G236A	165	168	94	65
G236E	142	131	117	33
G236S	147	161	87	33
S239N	99	80	124	111
S239I	82	75	108	47
S239V	79	71	107	48
S267A	176	125	283	145
H268D	173	142	307	220
H268E	169	132	283	205
P271G	152	130	252	93
P271D	94	55	110	85
P271E	90	51	105	87
Q295L	128	148	156	135
S298L	99	71	114	51
K326T	138	127	195	164
A327N	95	48	123	32
L328T	156	135	179	53
A330R	116	123	92	73
A330K	121	127	96	86
P331E	96	67	100	46
I332D	129	139	198	235
K334I	169	137	174	187
K334V	172	132	184	176
K334Y	157	131	160	188
K334M	151	127	148	183
K334D	97	72	108	155

【0576】在這些取代中，L234W 及 L234Y 被選擇，因為對人類 FcγRIIb 的選擇性增加超過人類 FcγRIIa。而 G236A、

G236S、A330R、A330K 及 P331E 被選擇，因為對人類 FcγRIIIa 的結合降低。所有的其它取代被選擇，因為對人類 FcγRIIb 的結合增加。評估選擇的取代對 cynoFcγR 的交叉反應性。此外，亦評估三個取代，P396M、V264I 及 E233D。將取代導入 M103205H795-SG1 中，以及利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達變異體。

【0577】表 18 顯示含 G236N 的選擇的取代對於人類及恆河猴 FcγR 的動力學分析。具體而言，取代被導入 M103205H795-SG1 中。利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達變異體，且評估它們對 cynoFcγRIIa1、IIa2、IIa3、IIb、IIIaS 的親和性。框格填入灰色的 KD 值是利用[公式 2]進行計算，因為它們的親和性太弱而無法藉由動力學分析正確地判定。KD 倍數的值之計算是將 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。

【0578】G236N 與 SG1 對 cynoFcγRIIa1、cynoFcγRIIa2、cynoFcγRIIa3 及 cynoFcγRIIb 顯示類似的結合親和性。雖然對人類 FcγRIIb 的親和性降低到 0.6 倍，但對人類 FcγRIIaH 及人類 FcγRIIaR 的親和性分別降低到 0.2 倍及 0.1 倍，代表此取代對人類 FcγRIIb 具有高選擇性超過人類 FcγRIIa。此外，它對 cynoFcγRIIIaS 及人類 FcγRIIIaV 的親和性分別 0.03 倍及 0.04 倍，其有利於消除 ADCC 活性。根據此結果，G236N 對人類及恆河猴 FcγR 顯示近乎理想的交叉反應性，雖然它對人類及恆河猴 FcγRIIb 的親和性均應增強。

【0579】在評估的額外的取代之中，S298L、G236A、P331E、E233D、K334Y、K334M、L235W、S239V、K334I、

L234W、K328T、Q295L、K334V、K326T、P396M、I332D、H268E、P271G、S267A 及 H268D 對人類及恆河猴 FcγRIIb 均顯示增加的結合。具體而言，H268D 顯示最大的影響(對人類 FcγRIIb 為 7 倍，對恆河猴 FcγRIIb 為 5.3 倍)。關於降低 FcγRIIIa 結合的影響，相較於 SG1，G236S、A330K 及 G236D 顯示低於 0.5 倍的親和性。

【0580】為了增強 MY001 對人類及恆河猴 FcγRIIb 兩者的親和性，評估示列於表 18 中的取代組合。具體而言，導入取代於 M103205H795-SG1 中。利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達變異體，並分析它們的親和性。表 19 顯示針對人類及恆河猴 FcγR 的動力學分析的結果。框格填入灰色的 KD 值是利用[公式 2]進行計算，因為它們的親和性太弱而無法藉由動力學分析正確地判定。KD 倍數的值之計算是將 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。

【表 18】

變異體對人類及恆河猴 FcγR 的動力學分析

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY016	E233D	2.9E-06	3.4E-06	3.2E-06	1.7E-06	2.3E-07	8.5E-07	9.4E-07	2.9E-06	3.7E-07	1.1	1.5	5.3	1.1	1.57	0.8	1.2	1.6	2.19
M103205H795-MY006	L234W	2.0E-06	1.9E-06	3.6E-06	9.2E-07	3.2E-07	1.3E-06	1.8E-06	2.3E-06	7.3E-07	1.6	2.7	4.7	2.0	1.13	0.5	0.6	2.0	1.11
M103205H795-MY013	L234Y	4.5E-06	4.7E-06	5.2E-05	2.0E-06	3.3E-07	2.6E-06	5.1E-06	3.7E-06	4.1E-07	0.7	1.1	0.3	0.9	1.09	0.3	0.2	1.2	1.98
M103205H795-MY070	L235W	2.3E-06	2.8E-06	4.7E-06	1.2E-06	4.9E-07	5.0E-07	7.4E-07	2.6E-06	7.0E-07	1.4	1.8	3.6	1.5	0.73	1.4	1.5	1.8	1.16
M103205H795-MY001	G236N	2.9E-06	3.6E-06	1.5E-05	1.8E-06	1.2E-05	3.2E-06	8.2E-06	7.7E-06	1.8E-05	1.1	1.4	1.1	1.0	0.03	0.2	0.1	0.6	0.04
M103205H795-MY061	G236D	6.5E-06	6.8E-06	1.8E-05	4.2E-06	3.4E-06	1.4E-06	1.3E-06	2.5E-06	3.0E-06	0.5	0.8	0.9	0.4	0.11	0.5	0.8	1.8	0.27
M103205H795-MY071	G236E	5.0E-06	3.7E-06	9.2E-06	2.5E-06	2.8E-07	4.0E-07	4.5E-07	3.1E-06	5.1E-07	0.6	1.4	1.8	0.7	1.29	1.7	2.4	1.5	1.59
M103205H795-MY074	G236A	2.0E-06	2.3E-06	6.2E-06	1.1E-06	2.7E-07	9.2E-08	2.1E-07	3.6E-06	5.6E-07	1.6	2.2	2.7	1.6	1.33	7.5	5.2	1.3	1.45
M103205H795-MY124	G236S	2.6E-06	3.1E-06	1.2E-05	2.2E-06	1.3E-06	1.4E-07	5.2E-07	9.2E-06	5.2E-06	1.2	1.6	1.4	0.8	0.28	4.9	2.1	0.5	0.16
M103205H795-MY008	S239V	4.2E-06	3.7E-06	2.4E-05	1.7E-06	3.7E-07	1.6E-06	1.8E-06	2.6E-06	6.3E-07	0.8	1.4	0.7	1.1	0.97	0.4	0.6	1.8	1.29
M103205H795-MY037	S239N	3.8E-06	4.5E-06	9.6E-06	2.4E-06	2.0E-07	1.1E-06	9.1E-07	2.6E-06	3.7E-07	0.8	1.1	1.8	0.8	1.80	0.6	1.2	1.8	2.19
M103205H795-MY038	S239I	3.9E-06	4.5E-06	1.1E-05	1.9E-06	3.1E-07	1.2E-06	1.5E-06	2.6E-06	5.5E-07	0.8	1.1	1.5	0.9	1.16	0.6	0.7	1.8	1.47
M103205H795-MY010	V264I	3.5E-06	5.0E-06	1.6E-05	2.0E-06	2.2E-07	1.2E-06	1.8E-06	5.1E-06	2.2E-07	0.9	1.0	1.1	0.9	1.64	0.6	0.6	0.9	3.68
M103205H795-MY011	S267A	2.3E-06	2.8E-06	9.9E-06	1.0E-06	1.5E-07	4.9E-07	1.7E-07	6.6E-07	3.4E-07	1.4	1.8	1.7	1.8	2.40	1.4	6.5	7.0	2.38
M103205H795-MY017	H268E	2.7E-06	2.9E-06	5.5E-06	6.8E-07	9.8E-08	4.5E-07	2.8E-07	9.4E-07	1.4E-07	1.2	1.8	3.1	2.6	3.67	1.5	3.9	4.9	5.79
M103205H795-MY063	H268D	1.4E-06	1.5E-06	2.0E-06	3.4E-07	6.7E-08	2.7E-07	2.1E-07	6.6E-07	1.6E-07	2.3	3.4	8.5	5.3	5.37	2.6	5.2	7.0	5.06
M103205H795-MY012	P271G	2.1E-06	2.3E-06	7.9E-06	1.1E-06	2.0E-07	4.4E-07	2.3E-07	9.0E-07	4.8E-07	1.5	2.2	2.2	1.6	1.80	1.6	4.8	5.1	1.69
M103205H795-MY040	P271D	5.5E-06	1.1E-05	4.4E-06	3.5E-06	3.7E-07	1.8E-06	1.2E-06	3.0E-06	6.1E-07	0.6	0.5	3.9	0.5	0.97	0.4	0.9	1.5	1.33
M103205H795-MY041	P271E	4.0E-06	4.1E-06	7.4E-06	3.5E-06	2.6E-07	1.8E-06	1.2E-06	3.1E-06	4.8E-07	0.8	1.2	2.3	0.5	1.38	0.4	0.9	1.5	1.69
M103205H795-MY073	Q295L	1.2E-06	1.3E-06	5.1E-06	6.7E-07	1.7E-07	2.4E-07	5.0E-07	2.0E-06	3.4E-07	2.7	3.9	3.3	2.7	2.12	2.9	2.2	2.3	2.38
M103205H795-MY042	S298L	5.1E-07	3.1E-06	8.0E-06	1.6E-06	4.4E-07	1.0E-06	9.8E-07	4.0E-06	5.3E-07	6.3	1.6	2.1	1.1	0.82	0.7	1.1	1.2	1.53
M103205H795-MY069	K326T	1.6E-06	1.6E-06	6.5E-06	7.3E-07	8.6E-08	4.4E-07	3.9E-07	1.6E-06	2.4E-07	2.0	3.2	2.6	2.5	4.19	1.6	2.8	2.9	3.38
M103205H795-MY043	A327N	5.8E-06	6.1E-05	1.8E-05	4.4E-06	8.4E-07	2.9E-06	1.5E-06	3.0E-06	1.2E-06	0.6	0.1	0.9	0.4	0.43	0.2	0.7	1.5	0.68
M103205H795-MY068	L328T	2.1E-06	2.7E-06	5.7E-06	1.0E-06	5.8E-07	3.7E-07	5.2E-07	2.1E-06	1.4E-06	1.5	1.9	3.0	1.8	0.62	1.9	2.1	2.2	0.58
M103205H795-MY014	A330R	2.5E-06	2.5E-06	1.2E-05	1.5E-06	4.0E-07	5.2E-07	9.6E-07	4.8E-06	6.9E-07	1.3	2.0	1.4	1.2	0.90	1.3	1.1	1.0	1.17
M103205H795-MY196	A330K	2.5E-06	3.0E-06	2.3E-05	2.4E-06	6.0E-07	4.8E-07	1.3E-06	6.2E-06	2.2E-06	1.3	1.7	0.7	0.8	0.60	1.4	0.8	0.7	0.37
M103205H795-MY044	P331E	3.2E-06	3.5E-06	5.2E-05	1.6E-06	4.7E-07	1.2E-06	9.2E-07	3.3E-06	9.0E-07	1.0	1.5	0.3	1.1	0.77	0.6	1.2	1.4	0.90
M103205H795-MY072	I332D	1.0E-06	1.2E-06	2.6E-06	4.8E-07	5.3E-08	2.5E-07	4.8E-07	1.5E-06	1.2E-07	3.2	4.3	6.5	3.8	6.79	2.8	2.3	3.1	6.75
M103205H795-MY045	K334D	5.7E-06	4.0E-06	6.8E-06	2.2E-06	1.4E-07	1.6E-06	1.6E-06	2.9E-06	2.4E-07	0.6	1.3	2.5	0.8	2.57	0.4	0.7	1.6	3.38
M103205H795-MY064	K334I	2.4E-06	2.6E-06	6.9E-06	1.1E-06	1.2E-07	5.0E-07	6.8E-07	2.4E-06	2.2E-07	1.3	2.0	2.5	1.6	3.00	1.4	1.6	1.9	3.68
M103205H795-MY065	K334V	2.3E-06	2.8E-06	4.2E-06	1.3E-06	1.1E-07	5.2E-07	5.1E-07	1.9E-06	2.3E-07	1.4	1.8	4.0	1.4	3.27	1.3	2.2	2.4	3.52
M103205H795-MY066	K334Y	2.1E-06	2.6E-06	6.7E-06	1.4E-06	1.6E-07	6.4E-07	9.7E-07	2.8E-06	2.9E-07	1.5	2.0	2.5	1.3	2.25	1.1	1.1	1.6	2.79
M103205H795-MY067	K334M	2.1E-06	2.3E-06	6.7E-06	1.1E-06	1.0E-07	5.3E-07	7.6E-07	2.8E-06	2.0E-07	1.5	2.2	2.5	1.6	3.60	1.3	1.4	1.6	4.05
M103205H795-MY015	P396M	1.3E-06	1.5E-06	4.7E-06	6.0E-07	1.0E-07	3.3E-07	3.2E-07	1.6E-06	2.4E-07	2.5	3.4	3.6	3.0	3.60	2.1	3.4	2.9	3.38

【表 19】

由 G236N 及額外的取代所構成的變異體的動力學分析

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY001	G236N	2.9E-06	3.6E-06	1.5E-05	1.8E-06	1.2E-05	3.2E-06	8.2E-06	7.7E-06	1.8E-05	1.1	1.4	1.1	1.0	0.03	0.2	0.1	0.6	0.04
M103205H795-MY047	G236N/P271G	4.8E-06	3.4E-06	2.4E-05	2.6E-06	7.6E-06	2.8E-06	3.8E-06	3.7E-06	7.7E-06	0.7	1.5	0.7	0.7	0.05	0.2	0.3	1.2	0.11
M103205H795-MY048	G236N/P396M	1.4E-06	1.7E-06	7.0E-06	9.1E-07	5.4E-06	1.1E-06	3.1E-06	3.3E-06	1.2E-05	2.3	3.0	2.4	2.0	0.07	0.6	0.4	1.4	0.07
M103205H795-MY049	G236N/H268E	2.7E-06	2.3E-06	6.6E-06	8.5E-07	4.6E-06	1.8E-06	7.8E-06	1.5E-06	7.8E-06	1.2	2.2	2.6	2.1	0.08	0.4	0.1	3.1	0.10
M103205H795-MY050	G236N/S267A/H268E	4.3E-06	4.2E-06	1.9E-05	1.4E-06	1.7E-06	2.1E-06	1.5E-06	7.5E-07	3.3E-06	0.7	1.2	0.9	1.3	0.21	0.3	0.7	6.1	0.25
M103205H795-MY051	G236N/H268E/P271G	4.6E-06	4.8E-06	1.8E-05	1.9E-06	2.1E-06	2.2E-06	2.8E-06	2.0E-06	7.4E-06	0.7	1.1	0.9	0.9	0.17	0.3	0.4	2.3	0.11
M103205H795-MY052	G236N/H268E/P396M	1.4E-06	1.5E-06	3.9E-06	4.6E-07	1.5E-06	8.3E-07	1.4E-06	7.2E-07	4.6E-06	2.3	3.4	4.4	3.9	0.24	0.8	0.8	6.4	0.18
M103205H795-MY101	G236N/H268E/A330K/P396M	1.1E-06	1.2E-06	3.6E-06	3.5E-07	3.2E-06	4.9E-07	8.7E-07	4.9E-07	1.1E-05	2.9	4.3	4.7	5.1	0.11	1.4	1.3	9.4	0.07
M103205H795-MY103	G236N/H268E/A330R/P396M	1.4E-06	1.3E-06	3.6E-06	3.8E-07	2.6E-06	4.1E-07	1.2E-06	7.2E-07	4.5E-06	2.3	3.9	4.7	4.7	0.14	1.7	0.9	6.4	0.18
M103205H795-MY105	G236N/S239V/H268E/P396M	1.2E-06	9.0E-07	1.3E-06	3.9E-07	1.3E-06	1.5E-06	1.4E-06	5.7E-07	5.9E-06	2.7	5.7	13.1	4.6	0.28	0.5	0.8	8.1	0.14
M103205H795-MY107	G236N/S239V/H268E/A330R/P396M	9.0E-07	7.3E-07	1.2E-06	3.0E-07	2.2E-06	9.5E-07	1.4E-06	5.0E-07	5.8E-06	3.6	7.0	14.2	6.0	0.16	0.7	0.8	9.2	0.14
M103205H795-MY109	G236N/S239V/H268E/A330K/P396M	8.7E-07	7.1E-07	1.2E-06	2.8E-07	2.0E-06	9.4E-07	1.3E-06	5.5E-07	4.2E-06	3.7	7.2	14.2	6.4	0.18	0.7	0.8	8.4	0.19
M103205H795-MY111	L234W/G236N/H268E/A330K/P396M	1.7E-06	1.8E-06	4.2E-06	5.5E-07	2.3E-06	4.7E-07	2.0E-06	1.1E-06	3.1E-06	1.9	2.8	4.0	3.3	0.16	1.5	0.6	4.2	0.26
M103205H795-MY113	L234W/G236N/H268E/A330R/P396M	1.6E-06	1.7E-06	4.0E-06	5.0E-07	2.0E-06	1.3E-06	1.8E-06	9.8E-07	3.7E-06	2.0	3.0	4.3	3.6	0.18	0.5	0.6	4.7	0.22
M103205H795-MY115	G236N/S267A/H268E/P396M	2.3E-06	2.7E-06	7.6E-06	7.8E-07	8.5E-07	9.6E-07	6.4E-07	3.2E-07	3.6E-06	1.4	1.9	2.2	2.3	0.42	0.7	1.7	14.4	0.22
M103205H795-MY117	L234W/G236N/S267A/H268E/P396M	2.6E-06	3.2E-06	9.9E-06	1.0E-06	1.0E-06	2.2E-06	1.0E-06	6.0E-07	7.9E-06	1.2	1.6	1.7	1.8	0.36	0.3	1.1	7.7	0.10
M103205H795-MY141	G236N/S267A/P396M	2.2E-06	2.8E-06	2.0E-05	1.8E-06	4.7E-06	1.2E-06	1.6E-06	1.1E-06	1.2E-05	1.5	1.8	0.9	1.0	0.08	0.6	0.7	4.2	0.07
M103205H795-MY144	G236N/H268D/P396M	8.9E-07	8.9E-07	3.8E-06	4.4E-07	2.3E-06	6.5E-07	1.3E-06	7.4E-07	7.7E-06	3.6	5.7	4.5	4.1	0.16	1.1	0.8	6.2	0.11
M103205H795-MY145	G236N/H268E/P331E/P396M	1.9E-06	2.4E-06	1.0E-05	9.8E-07	3.6E-06	1.8E-06	2.3E-06	1.2E-06	9.1E-06	1.7	2.1	1.7	1.8	0.10	0.4	0.5	3.8	0.09
M103205H795-MY146	G236N/H268E/S298L/P396M	1.7E-07	1.8E-06	4.8E-06	8.5E-07	3.1E-06	2.2E-06	2.1E-06	8.9E-07	8.8E-06	18.8	2.8	3.5	2.1	0.12	0.3	0.5	5.2	0.09
M103205H795-MY147	L235W/G236N/H268E/P396M	2.2E-06	2.2E-06	6.6E-06	9.6E-07	5.5E-06	1.2E-06	1.1E-06	8.3E-07	1.1E-05	1.5	2.3	2.6	1.9	0.07	0.6	1.0	5.5	0.07
M103205H795-MY197	G236N/H268D/A330K/P396M	5.8E-07	5.6E-07	1.4E-06	1.7E-07	2.1E-06	3.6E-07	7.1E-07	3.9E-07	1.0E-05	5.5	9.1	12.1	10.6	0.17	1.9	1.5	11.8	0.08
M103205H795-MY198	G236N/S239V/H268D/A330K/P396M	4.4E-07	3.3E-07	1.4E-06	2.4E-07	2.7E-06	5.8E-07	8.0E-07	4.2E-07	6.9E-06	7.3	15.5	12.1	7.5	0.13	1.2	1.4	11.0	0.12
M103205H795-MY199	G236N/H268E/A330K	1.9E-06	2.0E-06	1.2E-05	1.1E-06	4.1E-06	1.1E-06	2.8E-06	1.9E-06	1.3E-05	1.7	2.6	1.4	1.6	0.09	0.6	0.4	2.4	0.06
M103205H795-MY200	G236N/S239V/H268E/A330K	1.7E-06	1.5E-06	5.0E-06	1.1E-06	4.4E-06	1.7E-06	2.7E-06	1.4E-06	1.5E-05	1.9	3.4	3.4	1.6	0.08	0.4	0.4	3.3	0.05
M103205H795-MY201	G236N/H268D/A330K	1.4E-06	1.4E-06	3.9E-06	4.3E-07	5.7E-06	9.1E-07	1.9E-06	1.1E-06	2.4E-05	2.3	3.6	4.4	4.2	0.06	0.8	0.6	4.2	0.03
M103205H795-MY202	G236N/S239V/H268D/A330K	8.6E-07	6.4E-07	2.2E-06	4.6E-07	4.0E-06	1.2E-06	1.2E-06	7.1E-07	9.4E-06	3.7	8.0	7.7	3.9	0.09	0.6	0.9	6.5	0.09
M103205H795-MY204	G236N/S239V/H268E/Q295L/A330K	1.3E-06	1.4E-06	5.2E-06	8.1E-07	3.5E-06	1.3E-06	2.8E-06	1.3E-06	1.1E-05	2.5	3.6	3.3	2.2	0.10	0.5	0.4	3.5	0.07
M103205H795-MY205	G236N/H268D/Q295L/A330K	9.0E-07	1.1E-06	3.0E-06	2.5E-07	6.0E-06	4.7E-07	1.3E-06	5.6E-07	1.3E-05	3.6	4.6	5.7	7.2	0.06	1.5	0.8	8.2	0.06
M103205H795-MY206	G236N/S239V/H268D/Q295L/A330K	8.1E-07	7.9E-07	3.0E-06	4.5E-07	3.3E-06	1.0E-06	1.4E-06	9.0E-07	8.2E-06	4.0	6.5	5.7	4.0	0.11	0.7	0.8	5.1	0.10
M103205H795-MY207	G236N/H268D	1.5E-06	1.4E-06	6.9E-06	8.2E-07	4.1E-06	1.3E-06	2.8E-06	1.6E-06	8.0E-06	2.1	3.6	2.5	2.2	0.09	0.5	0.4	2.9	0.10
M103205H795-MY208	G236N/H268D/Q295L	1.2E-06	1.5E-06	6.7E-06	6.4E-07	2.8E-06	8.3E-07	2.1E-06	1.1E-06	1.0E-05	2.7	3.4	2.5	2.8	0.13	0.8	0.5	4.2	0.08
M103205H795-MY209	G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	6.3E-07	6.9E-07	1.9E-06	1.9E-07	2.2E-06	5.7E-07	8.8E-07	5.0E-07	1.4E-05	5.1	7.4	8.9	9.5	0.16	1.2	1.3	9.2	0.06
M103205H795-MY210	G236N/H268D/K326T/A330K	9.5E-07	8.4E-07	2.3E-06	2.8E-07	2.4E-06	8.8E-07	1.4E-06	9.8E-07	3.1E-05	3.4	6.1	7.4	6.4	0.15	0.8	0.8	4.7	0.03
M103205H795-MY211	G236N/S239V/H268D/K326T/A330K	7.5E-07	5.8E-07	2.7E-06	4.7E-07	3.0E-06	1.1E-06	1.3E-06	8.2E-07	4.8E-06	4.3	8.8	6.3	3.8	0.12	0.6	0.8	5.6	0.17
M103205H795-MY212	G236N/S239V/H268D/Q295L/K326T/A330K	5.6E-07	5.3E-07	2.9E-06	3.7E-07	2.6E-06	8.0E-07	1.3E-06	6.3E-07	6.5E-06	5.7	9.6	5.9	4.9	0.14	0.9	0.8	7.3	0.12
M103205H795-MY288	G236N/Q295L	1.5E-06	2.0E-06	1.1E-05	1.2E-06	1.3E-05	1.4E-06	8.5E-06	5.1E-06	6.8E-05	2.1	2.6	1.5	1.5	0.03	0.5	0.1	0.9	0.01
M103205H795-MY289	G236N/A330K/P396M	1.3E-06	1.5E-06	8.6E-06	7.4E-07	5.2E-06	8.3E-07	3.5E-06	2.9E-06	7.7E-06	2.5	3.4	2.0	2.4	0.07	0.8	0.3	1.6	0.11
M103205H795-MY350	L235W/G236N/H268E/A330K/P396M	2.1E-06	2.2E-06	4.7E-06	6.1E-07	6.6E-06	9.6E-07	9.0E-07	6.7E-07	1.2E-05	1.5	2.3	3.6	3.0	0.05	0.7	1.2	6.9	0.07
M103205H795-MY434	L235W/G236N/H268D/A330K	2.9E-06	2.4E-06	6.4E-06	7.4E-07	1.1E-05	1.6E-06	1.9E-06	1.4E-06	1.6E-05	1.1	2.1	2.7	2.4	0.03	0.4	0.6	3.3	0.05
M103205H795-MY440	L235W/G236N/H268D/Q295L/A330K	1.6E-06	1.8E-06	4.8E-06	4.6E-07	9.3E-06	9.1E-07	1.1E-06	8.0E-07	2.7E-05	2.0	2.8	3.5	3.9	0.04	0.8	1.0	5.8	0.03
M103205H795-MY518	L235W/G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	8.9E-07	9.0E-07	2.4E-06	2.6E-07	4.2E-06	8.5E-07	6.7E-07	4.8E-07	2.3E-05	3.6	5.7	7.1	6.9	0.09	0.8	1.6	9.6	0.04

【0581】相較於 SG1，所有變異體抑制對人類 FcγRIIIaV 的親和性到小於 0.26 倍以及抑制對 cynoFcγRIIIaS 的親和性到小於 0.42 倍。此外，除了 MY047、MY051 及 MY141 之外的所有變異體，相較於 MY001，對人類及恆河猴 FcγRIIb 均成功地顯示增強的結合，且相較於 SG1，它們對人類 FcγRIIa 的結合保持為小於 2 倍。在它們之中，MY201、MY210、MY206、MY144、MY103、MY212、MY105、MY205、MY109、MY107、MY209、MY101、MY518、MY198 及 MY197 對人類及恆河猴 FcγRIIb 均顯示增強的結合到大於 4 倍，與 SG1 相比。尤其是，MY205、MY209、MY198 及 MY197 對人類及恆河猴 FcγRIIb 顯示增強的結合到大於 7 倍。

【0582】WO2014030728 中已說明 CH3 域中在位置 396 的取代會增強對人類 FcγRIIb 的親和性。將全面性突變導入 M103205H795-MY052 的位置 396 中，其包含 G236N/H268E/P396M 取代。利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達所產生的變異體，且評估它們對人類及恆河猴 FcγR 的親和性(表 20)。KD 倍數的值之計算是將 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。

【0583】在測試的取代中，P396I、P396K 及 P396L 維持人類 FcγRIIb 結合到與 SG1 相比大於 5 倍，且相較於 MY052，只有 P396L 取代增強對人類 FcγRIIb 的親和性。關於對 cynoFcγRIIb 的結合，親本 MY052 顯示最高的親和性，其自 SG1 增加了 3.9 倍。

【0584】由於 G236N 對人類及恆河猴 FcγR 顯示理想的交叉

反應性，測試在位置 236 的其它取代，其在前述實施例中並未評估。具體而言，以 Met、His、Val、Gln、Leu、Thr 及 Ile 取代 M103205H795-MY201 中的 Asn。利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達所產生的變異體，且評估它們對人類及恆河猴 FcγR 的親和性(表 21)。框格填入灰色的 KD 值是利用[公式 2]進行計算，因為它們的親和性太弱而無法藉由動力學分析正確地判定。KD 倍數的值之計算是將 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。

【表 20】
衍生自 MY052 的 P396 變異體的動力學分析

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY052	G236N/H268E/P396M	1.4E-06	1.5E-06	3.9E-06	4.6E-07	1.5E-06	8.3E-07	1.4E-06	7.2E-07	1.5E-06	2.3	3.4	4.4	3.9	0.24	0.8	0.8	6.4	0.54
M103205H795-MY168	G236N/H268E/P396A	2.2E-06	2.5E-06	1.0E-05	1.2E-06	4.5E-06	1.6E-06	2.8E-06	1.7E-06	8.1E-06	1.5	2.0	1.7	1.5	0.08	0.4	0.4	2.7	0.10
M103205H795-MY169	G236N/H268E/P396D	2.3E-06	2.3E-06	9.9E-06	1.0E-06	3.5E-06	1.2E-06	2.5E-06	1.3E-06	6.2E-06	1.4	2.2	1.7	1.8	0.10	0.6	0.4	3.5	0.13
M103205H795-MY170	G236N/H268E/P396E	2.3E-06	2.4E-06	1.2E-05	1.2E-06	2.9E-06	1.7E-06	2.5E-06	1.6E-06	6.3E-06	1.4	2.1	1.4	1.5	0.12	0.4	0.4	2.9	0.13
M103205H795-MY171	G236N/H268E/P396F	2.3E-06	2.3E-06	9.2E-06	9.8E-07	3.3E-06	1.2E-06	2.1E-06	1.2E-06	5.9E-06	1.4	2.2	1.8	1.8	0.11	0.6	0.5	3.8	0.14
M103205H795-MY172	G236N/H268E/P396G	2.7E-06	2.8E-06	1.1E-05	1.2E-06	3.3E-06	1.7E-06	3.1E-06	1.8E-06	6.5E-06	1.2	1.8	1.5	1.5	0.11	0.4	0.4	2.6	0.12
M103205H795-MY173	G236N/H268E/P396H	1.7E-06	1.8E-06	8.0E-06	7.8E-07	3.1E-06	1.0E-06	1.9E-06	1.0E-06	7.0E-06	1.9	2.8	2.1	2.3	0.12	0.7	0.6	4.6	0.12
M103205H795-MY174	G236N/H268E/P396I	1.5E-06	1.6E-06	6.4E-06	6.5E-07	2.5E-06	8.1E-07	1.4E-06	8.5E-07	6.8E-06	2.1	3.2	2.7	2.8	0.14	0.9	0.8	5.4	0.12
M103205H795-MY175	G236N/H268E/P396K	1.4E-06	1.5E-06	7.5E-06	7.1E-07	2.6E-06	8.6E-07	1.5E-06	8.3E-07	7.6E-06	2.3	3.4	2.3	2.5	0.14	0.8	0.7	5.5	0.11
M103205H795-MY176	G236N/H268E/P396L	1.3E-06	1.4E-06	6.0E-06	6.1E-07	2.2E-06	7.0E-07	1.3E-06	7.0E-07	6.2E-06	2.5	3.6	2.8	3.0	0.16	1.0	0.8	6.6	0.13
M103205H795-MY177	G236N/H268E/P396N	1.9E-06	1.8E-06	8.1E-06	8.3E-07	2.9E-06	1.0E-06	2.0E-06	1.1E-06	6.2E-06	1.7	2.8	2.1	2.2	0.12	0.7	0.6	4.2	0.13
M103205H795-MY178	G236N/H268E/P396Q	2.0E-06	2.1E-06	8.7E-06	9.5E-07	3.0E-06	1.2E-06	2.3E-06	1.3E-06	4.5E-06	1.6	2.4	2.0	1.9	0.12	0.6	0.5	3.5	0.18
M103205H795-MY179	G236N/H268E/P396R	1.9E-06	2.0E-06	7.9E-06	9.8E-07	2.7E-06	1.1E-06	2.1E-06	1.2E-06	5.9E-06	1.7	2.6	2.2	1.8	0.13	0.6	0.5	3.8	0.14
M103205H795-MY180	G236N/H268E/P396S	2.6E-06	2.7E-06	1.2E-05	1.3E-06	3.1E-06	1.7E-06	3.0E-06	1.9E-06	5.9E-06	1.2	1.9	1.4	1.4	0.12	0.4	0.4	2.4	0.14
M103205H795-MY181	G236N/H268E/P396T	2.3E-06	2.3E-06	9.2E-06	1.0E-06	4.1E-06	1.3E-06	2.5E-06	1.4E-06	7.3E-06	1.4	2.2	1.8	1.8	0.09	0.5	0.4	3.3	0.11
M103205H795-MY182	G236N/H268E/P396V	2.1E-06	2.2E-06	7.8E-06	9.6E-07	3.6E-06	1.3E-06	2.1E-06	1.2E-06	7.0E-06	1.5	2.3	2.2	1.9	0.10	0.5	0.5	3.8	0.12
M103205H795-MY183	G236N/H268E/P396W	2.1E-06	2.0E-06	8.4E-06	9.7E-07	3.5E-06	1.2E-06	2.1E-06	1.1E-06	7.2E-06	1.5	2.6	2.0	1.9	0.10	0.6	0.5	4.2	0.11
M103205H795-MY184	G236N/H268E/P396Y	1.9E-06	2.0E-06	8.4E-06	9.0E-07	3.3E-06	1.1E-06	2.0E-06	1.1E-06	6.8E-06	1.7	2.6	2.0	2.0	0.11	0.6	0.6	4.2	0.12

【表 21】
衍生自 MY201 的 G236 變異體的動力學分析

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY201	G236N/H268D/A330K	1.4E-06	1.4E-06	3.9E-06	4.3E-07	5.7E-06	9.1E-07	1.9E-06	1.1E-06	2.4E-05	2.3	3.6	4.4	4.2	0.06	0.8	0.6	4.2	0.03
M103205H795-MY260	G236M/H268D/A330K	4.5E-06	3.7E-06	1.4E-05	1.6E-06	6.5E-07	9.1E-07	1.8E-06	6.1E-06	3.0E-06	0.7	1.4	1.2	1.1	0.55	0.8	0.6	0.8	0.27
M103205H795-MY261	G236H/H268D/A330K	3.7E-06	4.0E-06	5.5E-06	1.5E-06	2.4E-06	2.4E-07	1.1E-06	5.3E-06	1.1E-05	0.9	1.3	3.1	1.2	0.15	2.9	1.0	0.9	0.07
M103205H795-MY262	G236V/H268D/A330K	1.9E-06	1.7E-06	8.0E-06	5.6E-07	2.8E-06	1.4E-07	7.1E-07	6.0E-06	5.0E-06	1.7	3.0	2.1	3.2	0.13	4.9	1.5	0.8	0.16
M103205H795-MY263	G236Q/H268D/A330K	3.2E-06	3.0E-06	7.3E-06	1.0E-06	7.8E-07	3.2E-07	7.1E-07	3.5E-06	2.3E-06	1.0	1.7	2.3	1.8	0.46	2.2	1.5	1.3	0.35
M103205H795-MY264	G236L/H268D/A330K	5.6E-06	5.5E-06	1.6E-05	2.6E-06	3.7E-06	1.5E-06	2.3E-06	1.2E-05	6.4E-05	0.6	0.9	1.1	0.7	0.10	0.5	0.5	0.4	0.01
M103205H795-MY265	G236T/H268D/A330K	2.2E-06	1.9E-06	4.8E-06	5.9E-07	2.0E-06	2.1E-07	4.4E-07	2.2E-06	5.4E-06	1.5	2.7	3.5	3.1	0.18	3.3	2.5	2.1	0.15
M103205H795-MY267	G236I/H268D/A330K	2.4E-06	2.0E-06	7.3E-06	8.4E-07	2.7E-06	2.0E-07	7.1E-07	5.7E-06	1.5E-05	1.3	2.6	2.3	2.1	0.13	3.5	1.5	0.8	0.05

【表 22】

衍生自 MY265 的變異體的動力學分析

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 Fcgs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIa5	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
M103205H795-MY265	G236T/H268D/A330K	2.2E-06	1.9E-06	4.8E-06	5.9E-07	2.0E-06	2.1E-07	4.4E-07	2.2E-06	5.4E-06	1.5	2.7	3.5	3.1	0.2	3.3	2.5	2.1	0.2
M103205H795-MY459	A231D/G236T/H268D/A330K	5.0E-06	4.7E-06	7.5E-06	1.1E-06	3.2E-06	3.9E-07	5.6E-07	2.5E-06	8.7E-06	0.6	1.1	2.3	1.6	0.1	1.8	2.0	1.8	0.1
M103205H795-MY460	A231E/G236T/H268D/A330K	3.1E-06	3.1E-06	5.5E-06	7.9E-07	2.7E-06	2.6E-07	5.5E-07	2.4E-06	6.7E-06	1.0	1.6	3.1	2.3	0.1	2.7	2.0	1.9	0.1
M103205H795-MY461	A231F/G236T/H268D/A330K	1.8E-06	1.8E-06	3.5E-06	4.7E-07	2.1E-06	1.8E-07	3.4E-07	1.7E-06	5.4E-06	1.8	2.8	4.9	3.8	0.2	3.8	3.2	2.7	0.2
M103205H795-MY462	A231G/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.6E-06	4.2E-06	4.7E-07	1.8E-06	2.4E-07	4.9E-07	1.9E-06	5.4E-06	1.7	3.2	4.0	3.8	0.2	2.9	2.2	2.4	0.2
M103205H795-MY463	A231H/G236T/H268D/A330K	2.1E-06	1.8E-06	4.4E-06	5.8E-07	1.6E-06	2.2E-07	5.1E-07	2.3E-06	4.8E-06	1.5	2.8	3.9	3.1	0.2	3.1	2.2	2.0	0.2
M103205H795-MY464	A231I/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.5E-06	3.9E-06	5.0E-07	1.7E-06	1.7E-07	2.6E-07	1.6E-06	4.4E-06	1.7	3.4	4.4	3.6	0.2	4.1	4.2	2.9	0.2
M103205H795-MY465	A231K/G236T/H268D/A330K	2.0E-06	2.8E-06	5.2E-06	6.3E-07	1.9E-06	2.5E-07	6.0E-07	2.8E-06	5.5E-06	1.6	1.8	3.3	2.9	0.2	2.8	1.8	1.6	0.1
M103205H795-MY466	A231L/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.8E-06	4.4E-06	5.1E-07	1.8E-06	1.7E-07	2.6E-07	1.4E-06	4.3E-06	1.7	2.8	3.9	3.5	0.2	4.1	4.2	3.3	0.2
M103205H795-MY467	A231M/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.9E-06	4.7E-06	5.1E-07	1.7E-06	1.8E-07	3.6E-07	2.0E-06	4.8E-06	1.7	2.7	3.6	3.5	0.2	3.8	3.1	2.3	0.2
M103205H795-MY468	A231N/G236T/H268D/A330K	2.8E-06	2.5E-06	5.2E-06	6.5E-07	2.3E-06	2.8E-07	4.7E-07	2.6E-06	6.8E-06	1.1	2.0	3.3	2.8	0.2	2.5	2.3	1.8	0.1
M103205H795-MY469	A231P/G236T/H268D/A330K	2.2E-06	2.1E-06	4.9E-06	6.1E-07	2.2E-06	2.0E-07	4.3E-07	2.4E-06	5.9E-06	1.5	2.4	3.5	3.0	0.2	3.5	2.6	1.9	0.1
M103205H795-MY470	A231Q/G236T/H268D/A330K	2.2E-06	1.8E-06	4.9E-06	5.5E-07	1.7E-06	2.1E-07	4.7E-07	2.3E-06	5.1E-06	1.5	2.8	3.5	3.3	0.2	3.3	2.3	2.0	0.2
M103205H795-MY471	A231R/G236T/H268D/A330K	2.6E-06	2.1E-06	4.5E-06	7.0E-07	1.8E-06	2.3E-07	4.7E-07	2.8E-06	5.3E-06	1.2	2.4	3.8	2.6	0.2	3.0	2.3	1.6	0.2
M103205H795-MY472	A231S/G236T/H268D/A330K	2.4E-06	2.1E-06	5.1E-06	6.6E-07	2.3E-06	2.5E-07	4.9E-07	2.5E-06	6.2E-06	1.3	2.4	3.3	2.7	0.2	2.8	2.2	1.8	0.1
M103205H795-MY473	A231T/G236T/H268D/A330K	1.6E-06	2.6E-06	5.5E-06	5.8E-07	1.7E-06	2.2E-07	4.9E-07	2.2E-06	5.2E-06	2.0	2.0	3.1	3.1	0.2	3.1	2.2	2.1	0.2
M103205H795-MY474	A231V/G236T/H268D/A330K	2.0E-06	1.8E-06	4.8E-06	5.0E-07	1.6E-06	1.7E-07	3.4E-07	2.0E-06	4.6E-06	1.6	2.8	3.5	3.6	0.2	4.1	3.2	2.3	0.2
M103205H795-MY475	A231W/G236T/H268D/A330K	1.0E-06	1.0E-06	2.3E-06	2.7E-07	1.7E-06	9.0E-08	2.1E-07	1.1E-06	5.0E-06	3.2	5.1	7.4	6.7	0.2	7.7	5.2	4.2	0.2
M103205H795-MY476	A231Y/G236T/H268D/A330K	1.4E-06	1.3E-06	2.6E-06	3.9E-07	2.0E-06	1.4E-07	2.5E-07	1.2E-06	5.5E-06	2.3	3.9	6.5	4.6	0.2	4.9	4.4	3.8	0.1
M103205H795-MY441	P232A/G236T/H268D/A330K	3.9E-06	3.3E-06	8.0E-06	8.8E-07	2.6E-06	3.6E-07	6.0E-07	2.8E-06	8.1E-06	0.8	1.5	2.1	2.0	0.1	1.9	1.8	1.6	0.1
M103205H795-MY442	P232D/G236T/H268D/A330K	4.4E-06	4.2E-06	6.8E-06	1.1E-06	2.1E-06	4.6E-07	4.2E-07	1.8E-06	4.7E-06	0.7	1.2	2.5	1.6	0.2	1.5	2.6	2.6	0.2
M103205H795-MY443	P232E/G236T/H268D/A330K	4.8E-06	5.0E-06	8.8E-06	1.2E-06	2.6E-06	5.3E-07	6.4E-07	2.8E-06	5.9E-06	0.7	1.0	1.9	1.5	0.1	1.3	1.7	1.6	0.1
M103205H795-MY444	P232F/G236T/H268D/A330K	1.2E-06	1.1E-06	1.9E-06	3.0E-07	1.6E-06	1.1E-07	1.4E-07	7.4E-07	5.2E-06	2.7	4.6	8.9	6.0	0.2	6.3	7.9	6.2	0.2
M103205H795-MY445	P232G/G236T/H268D/A330K	5.6E-06	5.5E-06	1.4E-05	1.4E-06	3.5E-06	5.6E-07	1.1E-06	4.2E-06	9.5E-06	0.6	0.9	1.2	1.3	0.1	1.2	1.0	1.1	0.1
M103205H795-MY446	P232H/G236T/H268D/A330K	2.5E-06	2.2E-06	4.7E-06	6.3E-07	2.9E-06	2.6E-07	4.8E-07	2.4E-06	7.1E-06	1.3	2.3	3.6	2.9	0.1	2.7	2.3	1.9	0.1
M103205H795-MY447	P232I/G236T/H268D/A330K	9.9E-07	8.8E-07	1.5E-06	2.3E-07	1.1E-06	9.7E-08	9.8E-08	4.4E-07	4.0E-06	3.2	5.8	11.3	7.8	0.3	7.1	11.2	10.5	0.2
M103205H795-MY448	P232K/G236T/H268D/A330K	9.6E-06	7.5E-06	2.1E-05	2.3E-06	6.5E-06	9.3E-07	2.1E-06	8.4E-06	1.3E-05	0.3	0.7	0.8	0.8	0.1	0.7	0.5	0.5	0.1
M103205H795-MY449	P232L/G236T/H268D/A330K	8.7E-07	9.4E-07	1.5E-06	2.3E-07	1.0E-06	9.8E-08	7.4E-08	2.9E-07	3.7E-06	3.7	5.4	11.3	7.8	0.4	7.0	14.9	15.9	0.2
M103205H795-MY450	P232M/G236T/H268D/A330K	1.3E-06	1.1E-06	2.2E-06	2.8E-07	1.3E-06	1.3E-07	1.2E-07	4.7E-07	4.0E-06	2.5	4.6	7.7	6.4	0.3	5.3	9.2	9.8	0.2
M103205H795-MY451	P232N/G236T/H268D/A330K	3.6E-06	4.2E-06	6.7E-06	1.0E-06	2.7E-06	4.1E-07	6.4E-07	3.0E-06	7.1E-06	0.9	1.2	2.5	1.8	0.1	1.7	1.7	1.5	0.1
M103205H795-MY452	P232Q/G236T/H268D/A330K	3.4E-06	3.1E-06	6.5E-06	9.2E-07	2.8E-06	3.6E-07	6.2E-07	2.9E-06	6.1E-06	0.9	1.6	2.6	2.0	0.1	1.9	1.8	1.6	0.1
M103205H795-MY453	P232R/G236T/H268D/A330K	6.2E-06	9.9E-06	2.1E-05	2.1E-06	6.5E-06	7.5E-07	1.6E-06	6.5E-06	1.4E-05	0.5	0.5	0.8	0.9	0.1	0.9	0.7	0.7	0.1
M103205H795-MY454	P232S/G236T/H268D/A330K	3.8E-06	3.1E-06	7.6E-06	1.0E-06	2.8E-06	4.1E-07	7.6E-07	3.1E-06	5.9E-06	0.8	1.6	2.2	1.8	0.1	1.7	1.4	1.5	0.1
M103205H795-MY455	P232T/G236T/H268D/A330K	3.1E-06	2.9E-06	5.4E-06	9.2E-07	2.8E-06	3.1E-07	4.6E-07	2.2E-06	6.6E-06	1.0	1.8	3.1	2.0	0.1	2.2	2.4	2.1	0.1
M103205H795-MY456	P232V/G236T/H268D/A330K	1.9E-06	1.7E-06	3.4E-06	5.2E-07	2.0E-06	1.7E-07	2.9E-07	1.1E-06	5.3E-06	1.7	3.0	5.0	3.5	0.2	4.1	3.8	4.2	0.2
M103205H795-MY457	P232W/G236T/H268D/A330K	8.1E-07	8.4E-07	1.2E-06	2.0E-07	1.1E-06	1.2E-07	7.3E-08	3.3E-07	3.6E-06	4.0	6.1	14.2	9.0	0.3	5.8	15.1	13.9	0.2
M103205H795-MY458	P232Y/G236T/H268D/A330K	1.8E-06	1.6E-06	3.0E-06	4.3E-07	1.9E-06	1.6E-07	1.7E-07	9.9E-07	5.3E-06	1.8	3.2	5.7	4.2	0.2	4.3	6.5	4.6	0.2

【0585】雖然相較於親本 MY201 及以 Thr 取代 MY201 在位置 236 的 Asn 所產生的 MY265，所有變異體對人類及恆河猴 FcγRIIb 均顯示降低的親和性，但與 SG1 相比對人類 FcγRIIb 及 cynoFcγRIIb 分別維持增強的結合到 2.1 倍及 3.1 倍。MY265 對人類及恆河猴 FcγRIIIa 亦均維持降低的結合。雖然相較於 SG1，對人類 FcγRIIaH 及 FcγRIIaR 的親和性增加大於 2.5 倍，G236T 為在位置 236 第二有利的取代。

【0586】為了改善 MY265 對人類 FcγRIIb 的選擇性及親和性，實行全面性突變研究於位置 231 及 232 中。具體而言，以除了原始胺基酸殘基及 Cys 之外的 18 種胺基酸殘基取代 M103205H795-MY265 的位置 231 及 232。利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達所產生的變異體，並評估它們對人類及恆河猴 FcγR 的親和性(表 22)。KD 倍數的值之計算是將 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。

【0587】關於對 FcγRIIb 的親和性，相較於親本 MY265，A231T、A231M、A231V、A231G、A231F、A231I、A231L、A231、A231W、P232V、P232Y、P232F、P232M、P232I、P232W、P232L 的加入增加對人類及恆河猴 FcγRIIb 的結合。尤其是，相較於親本 MY265，A231T 及 A231G 的加入降低人類 FcγRIIaR 的結合。

【0588】評估在前述實施例中並未評估的取代組合。將經測試且顯示為有希望的取代結合導入 M103205H795-SG1 中。利用 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達所產生的變異體，且評估它們對人類及恆河猴 FcγR 的親和性。表 23 顯示結果，框格

填入灰色的 KD 值是利用[公式 2]進行計算，因為它們的親和性太弱而無法藉由動力學分析正確地判定。KD 倍數的值之計算是將 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。再次顯示在表 19 中被選擇作為有希望的變異體之 MY209 的值作為比較。

【0589】在測試的變異體之中，相較於 MY209，只有 MY213 對人類及恆河猴 FcγRIIb 均顯示較高的結合親和性。然而，MY213 對人類 FcγRIIaH 及人類 FcγRIIaR 的親和性大於 MY209 的。

【表 23A】
其它組合的動力學分析

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY209	G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	6.3E-07	6.9E-07	1.9E-06	1.9E-07	2.2E-06	5.7E-07	8.8E-07	5.0E-07	1.4E-05	5.1	7.4	8.9	9.5	0.16	1.2	1.3	9.2	0.06
M103205H795-MY142	G236E/H268E/P396M	4.1E-06	4.9E-06	2.5E-05	1.8E-06	1.4E-07	1.9E-07	1.7E-07	9.5E-07	5.8E-07	0.8	1.0	0.7	1.0	2.57	3.6	6.5	4.8	1.40
M103205H795-MY143	G236S/H268E/P396M	1.1E-06	1.3E-06	2.9E-06	4.6E-07	2.8E-07	3.7E-08	8.3E-08	6.8E-07	1.6E-06	2.9	3.9	5.9	3.9	1.29	18.6	13.3	6.8	0.51
M103205H795-MY269	G236M/H268D/A330K/P396K	2.3E-06	2.6E-06	6.4E-06	6.5E-07	2.2E-07	2.5E-07	7.2E-07	2.1E-06	1.1E-06	1.4	2.0	2.7	2.8	1.64	2.8	1.5	2.2	0.74
M103205H795-MY270	G236H/H268D/A330K/P396K	1.8E-06	2.1E-06	2.6E-06	5.3E-07	1.1E-06	7.3E-08	3.7E-07	2.6E-06	3.7E-06	1.8	2.4	6.5	3.4	0.33	9.5	3.0	1.8	0.22
M103205H795-MY271	G236V/H268D/A330K/P396K	7.6E-07	7.0E-07	3.1E-06	1.9E-07	8.7E-07	4.4E-08	2.3E-07	2.1E-06	2.3E-06	4.2	7.3	5.5	9.5	0.41	15.7	4.8	2.2	0.35
M103205H795-MY272	G236Q/H268D/A330K/P396K	1.7E-06	1.9E-06	6.2E-06	4.3E-07	2.9E-07	9.2E-08	2.5E-07	1.2E-06	8.7E-07	1.9	2.7	2.7	4.2	1.24	7.5	4.4	3.8	0.93
M103205H795-MY273	G236L/H268D/A330K/P396K	3.7E-06	3.5E-06	1.1E-05	1.2E-06	1.7E-06	5.1E-07	1.0E-06	5.0E-06	9.7E-06	0.9	1.5	1.5	1.5	0.21	1.4	1.1	0.9	0.08
M103205H795-MY274	G236T/H268D/A330K/P396K	8.8E-07	8.0E-07	2.0E-06	2.3E-07	6.2E-07	8.1E-08	1.7E-07	9.5E-07	2.5E-06	3.6	6.4	8.5	7.8	0.58	8.5	6.5	4.8	0.32
M103205H795-MY276	G236I/H268D/A330K/P396K	1.1E-06	1.1E-06	4.5E-06	3.1E-07	1.2E-06	5.3E-08	2.5E-07	2.4E-06	5.7E-06	2.9	4.6	3.8	5.8	0.30	13.0	4.4	1.9	0.14
M103205H795-MY278	G236M/H268D/Q295L/A330K	3.0E-06	3.6E-06	1.0E-05	1.1E-06	7.4E-07	5.3E-07	1.5E-06	4.4E-06	3.4E-06	1.1	1.4	1.7	1.6	0.49	1.3	0.7	1.0	0.24
M103205H795-MY279	G236H/H268D/Q295L/A330K	2.8E-06	3.3E-06	4.7E-06	9.1E-07	2.4E-06	1.4E-07	7.2E-07	4.6E-06	7.0E-06	1.1	1.5	3.6	2.0	0.15	4.9	1.5	1.0	0.12
M103205H795-MY280	G236V/H268D/Q295L/A330K	1.0E-06	1.2E-06	4.6E-06	3.3E-07	1.8E-06	8.1E-08	4.5E-07	2.9E-06	4.4E-06	3.2	4.3	3.7	5.5	0.20	8.5	2.4	1.6	0.18
M103205H795-MY281	G236Q/H268D/Q295L/A330K	1.9E-06	2.5E-06	9.1E-06	6.2E-07	7.4E-07	1.3E-07	3.9E-07	1.8E-06	2.1E-06	1.7	2.0	1.9	2.9	0.49	5.3	2.8	2.6	0.39
M103205H795-MY285	G236I/H268D/Q295L/A330K	1.6E-06	1.7E-06	6.8E-06	5.8E-07	2.9E-06	1.1E-07	5.6E-07	3.9E-06	1.6E-05	2.0	3.0	2.5	3.1	0.12	6.3	2.0	1.2	0.05
M103205H795-MY213	G236N/H268D/A330K/P396K	5.3E-07	5.2E-07	1.3E-06	1.6E-07	1.9E-06	3.5E-07	6.9E-07	3.6E-07	1.1E-05	6.0	9.8	13.1	11.3	0.19	2.0	1.6	12.8	0.07
M103205H795-MY242	P238I/H268D/A330K/P396K	4.5E-06	4.2E-06	5.9E-06	1.1E-06	5.3E-07	8.2E-07	6.3E-07	1.9E-06	3.2E-06	0.7	1.2	2.9	1.6	0.68	0.8	1.7	2.4	0.25
M103205H795-MY219	G237Y/H268D/A330K	3.5E-06	4.0E-06	5.5E-06	1.3E-06	6.2E-06	2.8E-06	1.6E-07	3.4E-07	9.1E-05	0.9	1.3	3.1	1.4	0.06	0.2	6.9	13.5	0.01
M103205H795-MY227	G237Y/H268D/A330K/P396K	1.9E-06	2.5E-06	2.5E-06	5.1E-07	3.9E-06	1.3E-06	6.2E-08	1.3E-07	1.8E-05	1.7	2.0	6.8	3.5	0.09	0.5	17.7	35.4	0.04
M103205H795-MY228	G237Y/H268D/Q295L/A330K	3.0E-06	3.1E-06	3.6E-06	1.1E-06	9.7E-06	2.2E-06	1.6E-07	3.0E-07	1.4E-04	1.1	1.6	4.7	1.6	0.04	0.3	6.9	15.3	0.01
M103205H795-MY229	G237Y/H268D/Q295L/A330K/P396K	1.6E-06	2.2E-06	1.9E-06	4.7E-07	4.2E-06	9.8E-07	8.1E-08	1.5E-07	3.7E-05	2.0	2.3	8.9	3.8	0.09	0.7	13.6	30.7	0.02
M103205H795-MY292	G237Y/H268D/Q295L/A330K/P396M	1.5E-06	2.6E-06	2.2E-06	4.5E-07	4.0E-06	9.5E-07	7.6E-08	1.4E-07	2.8E-05	2.1	2.0	7.7	4.0	0.09	0.7	14.5	32.9	0.03
M103205H795-MY293	G237Y/H268E/Q295L/A330K/P396K	2.8E-06	3.3E-06	3.9E-06	8.6E-07	4.2E-06	1.3E-06	7.3E-08	1.5E-07	3.9E-05	1.1	1.5	4.4	2.1	0.09	0.5	15.1	30.7	0.02
M103205H795-MY308	G236T/H268E/A330K	3.3E-06	4.6E-06	1.1E-05	1.5E-06	2.3E-06	4.5E-07	8.6E-07	4.1E-06	8.8E-06	1.0	1.1	1.5	1.2	0.16	1.5	1.3	1.1	0.09
M103205H795-MY309	G236T/H268E/A330K/P396M	2.5E-06	2.5E-06	7.0E-06	7.1E-07	1.2E-06	1.4E-07	2.6E-07	1.6E-06	4.3E-06	1.3	2.0	2.4	2.5	0.30	4.9	4.2	2.9	0.19
M103205H795-MY310	G236T/H268E/K326T/A330K	3.0E-06	2.9E-06	7.2E-06	9.5E-07	1.8E-06	4.0E-07	5.5E-07	2.9E-06	6.9E-06	1.1	1.8	2.4	1.9	0.20	1.7	2.0	1.6	0.12
M103205H795-MY311	G236T/H268E/Q295L/A330K	2.3E-06	3.4E-06	8.6E-06	7.8E-07	2.4E-06	2.0E-07	4.5E-07	2.1E-06	7.1E-06	1.4	1.5	2.0	2.3	0.15	3.5	2.4	2.2	0.11
M103205H795-MY312	G236T/H268E/K326T/A330K/P396M	1.4E-06	1.5E-06	3.7E-06	4.0E-07	6.5E-07	1.1E-07	1.7E-07	1.1E-06	2.8E-06	2.3	3.4	4.6	4.5	0.55	6.3	6.5	4.2	0.29
M103205H795-MY316	G236L/H268E/Q295L/A330K/P396K	5.1E-06	8.6E-06	2.2E-05	2.0E-06	2.4E-06	4.4E-07	1.1E-06	4.0E-06	1.7E-05	0.6	0.6	0.8	0.9	0.15	1.6	1.0	1.2	0.05
M103205H795-MY318	G236L/H268E/K326T/A330K/P396M	7.9E-06	7.7E-06	3.2E-05	2.2E-06	1.5E-06	1.1E-06	1.3E-06	4.8E-06	8.7E-06	0.4	0.7	0.5	0.8	0.24	0.6	0.8	1.0	0.09
M103205H795-MY321	G236H/H268D/A330K/P396M	2.3E-06	2.2E-06	2.9E-06	6.4E-07	1.1E-06	7.1E-08	3.8E-07	2.6E-06	3.4E-06	1.4	2.3	5.9	2.8	0.33	9.7	2.9	1.8	0.24
M103205H795-MY325	G236D/H268D/A330K	4.0E-06	4.4E-06	5.8E-06	9.8E-07	4.0E-06	5.1E-07	3.0E-07	2.6E-07	8.1E-06	0.8	1.2	2.9	1.8	0.09	1.4	3.7	17.7	0.10
M103205H795-MY327	G236D/H268E/Q295L/A330K	3.4E-06	4.8E-06	5.3E-06	1.0E-06	4.5E-06	3.5E-07	2.0E-07	1.7E-07	9.9E-06	0.9	1.1	3.2	1.8	0.08	2.0	5.5	27.1	0.08
M103205H795-MY329	G236D/H268D/Q295L/A330K	1.9E-06	3.1E-06	3.7E-06	5.9E-07	2.3E-06	2.7E-07	2.1E-07	1.6E-07	6.4E-06	1.7	1.6	4.6	3.1	0.16	2.6	5.2	28.8	0.13

【表 23B】

其它組合的動力學分析

		對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY209	G236N/H268D/Q295L/K326T/A330K	6.3E-07	6.9E-07	1.9E-06	1.9E-07	2.2E-06	5.7E-07	8.8E-07	5.0E-07	1.4E-05	5.1	7.4	8.9	9.5	0.16	1.2	1.3	9.2	0.06
M103205H795-MY340	G236L/H268D/Q295L/A330K/P396K	4.3E-06	4.9E-06	2.3E-05	1.1E-06	2.3E-06	3.1E-07	8.3E-07	3.3E-06	1.7E-05	0.7	1.0	0.7	1.6	0.16	2.2	1.3	1.4	0.05
M103205H795-MY341	G236L/H268D/Q295L/K326T/A330K/P396K	2.6E-06	2.9E-06	8.8E-06	6.0E-07	9.4E-07	2.6E-07	4.2E-07	1.8E-06	7.0E-06	1.2	1.8	1.9	3.0	0.38	2.7	2.6	2.6	0.12
M103205H795-MY342	G236L/H268D/Q295L/A330K/P396M	5.1E-06	8.5E-06	5.1E-05	1.3E-06	2.6E-06	3.7E-07	1.0E-06	3.9E-06	2.5E-05	0.6	0.6	0.3	1.4	0.14	1.9	1.1	1.2	0.03
M103205H795-MY283	G236T/H268D/Q295L/A330K	1.4E-06	1.6E-06	4.4E-06	4.2E-07	2.2E-06	1.4E-07	3.5E-07	1.8E-06	5.7E-06	2.3	3.2	3.9	4.3	0.16	4.9	3.1	2.6	0.14
M103205H795-MY339	G236L/H268D/K326T/A330K/P396K	3.4E-06	3.0E-06	9.8E-06	7.5E-07	7.6E-07	4.1E-07	6.3E-07	2.8E-06	5.6E-06	0.9	1.7	1.7	2.4	0.47	1.7	1.7	1.6	0.14
M103205H795-MY380	G236N/H268E/A330K/P396K	9.3E-07	1.0E-06	3.3E-06	2.9E-07	2.8E-06	4.5E-07	8.5E-07	4.8E-07	1.0E-05	3.4	5.1	5.2	6.2	0.13	1.5	1.3	9.6	0.08
M103205H795-MY386	G236L/H268D/Q295L/K326T/A330K	5.2E-06	5.6E-06	1.6E-05	1.6E-06	2.5E-06	8.1E-07	1.7E-06	4.6E-06	2.4E-05	0.6	0.9	1.1	1.1	0.14	0.9	0.6	1.0	0.03
M103205H795-MY388	G236T/S239I/H268D/A330K	2.2E-06	1.7E-06	1.3E-06	7.6E-07	1.6E-06	3.3E-07	2.3E-07	1.5E-06	4.3E-06	1.5	3.0	13.1	2.4	0.23	2.1	4.8	3.1	0.19
M103205H795-MY389	G236T/S239L/H268D/A330K	2.0E-06	1.6E-06	1.4E-06	7.0E-07	1.5E-06	2.7E-07	1.9E-07	1.1E-06	3.5E-06	1.6	3.2	12.1	2.6	0.24	2.6	5.8	4.2	0.23
M103205H795-MY400	G236T/H268D/A330K/P331E	1.8E-06	2.2E-06	3.8E-06	6.3E-07	2.4E-06	4.2E-07	7.4E-07	2.5E-06	7.8E-06	1.8	2.3	4.5	2.9	0.15	1.6	1.5	1.8	0.10
M103205H795-MY392	G236T/H268D/S298L/A330K	3.0E-07	2.3E-06	3.9E-06	7.0E-07	4.0E-06	4.3E-07	4.1E-07	1.7E-06	9.3E-06	10.7	2.2	4.4	2.6	0.09	1.6	2.7	2.7	0.09
M103205H795-MY387	G236T/S239V/H268D/A330K	2.3E-06	1.9E-06	1.4E-06	8.3E-07	2.5E-06	2.4E-07	2.0E-07	1.6E-06	4.7E-06	1.4	2.7	12.1	2.2	0.14	2.9	5.5	2.9	0.17
M103205H795-MY514	G236T/S239V/H268D/S298L/A330K	2.6E-07	1.6E-06	1.5E-06	7.6E-07	4.4E-06	3.5E-07	1.6E-07	6.9E-07	8.8E-06	12.3	3.2	11.3	2.4	0.08	2.0	6.9	6.7	0.09
M103205H795-MY515	G236T/H268D/Q295L/S298L/A330K	1.4E-07	1.6E-06	2.9E-06	3.9E-07	3.8E-06	2.2E-07	2.6E-07	1.2E-06	9.0E-06	22.9	3.2	5.9	4.6	0.09	3.1	4.2	3.8	0.09
M103205H795-MY516	G236T/S239V/H268D/Q295L/S298L/A330K	1.5E-07	1.3E-06	7.9E-07	4.5E-07	3.0E-06	2.2E-07	8.5E-08	5.1E-07	6.7E-06	21.3	3.9	21.5	4.0	0.12	3.1	12.9	9.0	0.12
M103205H795-MY520	P232D/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	2.5E-06	2.3E-06	2.1E-06	9.6E-07	2.0E-06	4.9E-07	3.4E-07	1.4E-06	3.5E-06	1.3	2.2	8.1	1.9	0.18	1.4	3.2	3.3	0.23
M103205H795-MY521	P232D/G236T/H268D/Q295L/A330K	2.5E-06	3.3E-06	4.4E-06	8.0E-07	2.2E-06	2.9E-07	3.0E-07	1.5E-06	5.1E-06	1.3	1.5	3.9	2.3	0.16	2.4	3.7	3.1	0.16
M103205H795-MY522	A231G/G236T/S239V/H268D/A330K	1.7E-06	1.2E-06	9.3E-07	5.3E-07	1.9E-06	2.4E-07	1.7E-07	1.1E-06	5.7E-06	1.9	4.3	18.3	3.4	0.19	2.9	6.5	4.2	0.14
M103205H795-MY523	A231G/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.4E-06	1.3E-06	1.1E-06	4.8E-07	2.1E-06	1.9E-07	2.1E-07	1.1E-06	5.5E-06	2.3	3.9	15.5	3.8	0.17	3.6	5.2	4.2	0.15
M103205H795-MY524	A231G/G236T/H268D/Q295L/A330K	1.0E-06	1.1E-06	2.7E-06	3.1E-07	2.0E-06	1.1E-07	2.8E-07	1.0E-06	4.5E-06	3.2	4.6	6.3	5.8	0.18	6.3	3.9	4.6	0.18
M103205H795-MY525	A231T/G236T/S239V/H268D/A330K	1.6E-06	1.1E-06	1.1E-06	5.1E-07	1.4E-06	2.1E-07	1.6E-07	1.2E-06	4.3E-06	2.0	4.6	15.5	3.5	0.26	3.3	6.9	3.8	0.19
M103205H795-MY526	A231T/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.3E-06	1.2E-06	1.3E-06	4.6E-07	1.6E-06	1.7E-07	2.1E-07	1.2E-06	4.3E-06	2.5	4.3	13.1	3.9	0.23	4.1	5.2	3.8	0.19
M103205H795-MY527	A231T/G236T/H268D/Q295L/A330K	1.1E-06	1.3E-06	3.4E-06	3.4E-07	1.5E-06	1.1E-07	2.9E-07	1.4E-06	4.5E-06	2.9	3.9	5.0	5.3	0.24	6.3	3.8	3.3	0.18
M103205H795-MY528	L234W/G236T/H268D/A330K	1.4E-06	1.5E-06	3.2E-06	4.1E-07	2.0E-06	3.5E-07	5.6E-07	2.2E-06	4.2E-06	2.3	3.4	5.3	4.4	0.18	2.0	2.0	2.1	0.19
M103205H795-MY529	L234W/G236T/H268D/Q295L/A330K	1.0E-06	1.4E-06	3.2E-06	3.0E-07	2.2E-06	2.3E-07	5.3E-07	1.4E-06	4.0E-06	3.2	3.6	5.3	6.0	0.16	3.0	2.1	3.3	0.20
M103205H795-MY530	G236T/H268D/K326T/A330K	1.3E-06	1.1E-06	2.5E-06	3.2E-07	8.6E-07	1.7E-07	2.7E-07	1.6E-06	3.6E-06	2.5	4.6	6.8	5.6	0.42	4.1	4.1	2.9	0.23
M103205H795-MY531	L234W/G236T/H268D/K326T/A330K	1.1E-06	9.2E-07	2.2E-06	2.7E-07	1.0E-06	2.9E-07	4.1E-07	1.5E-06	2.9E-06	2.9	5.5	7.7	6.7	0.36	2.4	2.7	3.1	0.28
M103205H795-MY532	L234W/G236T/S239V/H268D/A330K	7.7E-07	6.0E-07	7.4E-07	2.3E-07	8.6E-07	2.1E-07	1.9E-07	8.3E-07	1.7E-06	4.2	8.5	23.0	7.8	0.42	3.3	5.8	5.5	0.48
M103205H795-MY533	L234W/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	8.0E-07	7.3E-07	1.2E-06	2.5E-07	1.1E-06	2.1E-07	2.0E-07	9.5E-07	1.8E-06	4.0	7.0	14.2	7.2	0.33	3.3	5.5	4.8	0.45
M103205H795-MY534	G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.3E-06	1.3E-06	1.2E-06	4.2E-07	1.7E-06	1.7E-07	1.9E-07	1.2E-06	4.3E-06	2.5	3.9	14.2	4.3	0.21	4.1	5.8	3.8	0.19
M103205H795-MY535	A231G/L234W/G236T/H268D/A330K	1.5E-06	1.4E-06	3.0E-06	4.1E-07	2.1E-06	3.9E-07	6.4E-07	1.9E-06	5.2E-06	2.1	3.6	5.7	4.4	0.17	1.8	1.7	2.4	0.16
M103205H795-MY536	A231G/L234W/G236T/S239V/H268D/A330K	1.2E-06	1.1E-06	9.8E-07	4.0E-07	1.6E-06	2.9E-07	2.2E-07	9.9E-07	2.7E-06	2.7	4.6	17.3	4.5	0.23	2.4	5.0	4.6	0.30
M103205H795-MY537	A231G/L234W/G236T/S239V/H268D/Q295L/A330K	1.2E-06	1.1E-06	1.4E-06	3.2E-07	1.5E-06	2.8E-07	3.7E-07	1.0E-06	3.3E-06	2.7	4.6	12.1	5.6	0.24	2.5	3.0	4.6	0.25
M103205H795-MY538	A231G/L234W/G236T/H268D/Q295L/A330K	9.6E-07	1.1E-06	3.0E-06	2.8E-07	2.4E-06	2.5E-07	6.2E-07	1.3E-06	5.7E-06	3.3	4.6	5.7	6.4	0.15	2.8	1.8	3.5	0.14

【表 24】

測試的變異體在全人類 FcγR 基因轉殖小鼠中的結合概況

				對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	CH	序列辨識號	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	SG1	9	-	3.2E-06	5.1E-06	1.7E-05	1.8E-06	3.6E-07	6.9E-07	1.1E-06	4.6E-06	8.1E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY101	MY101	229	G236N/H268E/A330K/P396M	1.1E-06	1.2E-06	3.6E-06	3.5E-07	3.2E-06	4.9E-07	8.7E-07	4.9E-07	1.1E-05	2.9	4.3	4.7	5.1	0.11	1.4	1.3	9.4	0.07
M103205H795-PK2	PK2	230	G236N/H268E/A330K/P396M/S400R/D413K	1.3E-06	1.3E-06	3.8E-06	3.8E-07	3.9E-06	5.7E-07	1.1E-06	5.9E-07	1.3E-05	2.5	3.9	4.5	4.7	0.09	1.2	1.0	7.8	0.06
M103205H795-MY201	MY201	231	G236N/H268D/A330K	1.4E-06	1.4E-06	3.9E-06	4.3E-07	5.7E-06	9.1E-07	1.9E-06	1.1E-06	2.4E-05	2.3	3.6	4.4	4.2	0.06	0.8	0.6	4.2	0.03
M103205H795-MY351	MY351	232	G236N/H268D/Q311R/A330K/D413K	9.2E-07	7.6E-07	1.9E-06	3.5E-07	5.2E-06	1.0E-06	1.6E-06	1.2E-06	1.4E-05	3.5	6.7	8.9	5.1	0.07	0.7	0.7	3.8	0.06
M103205H795-MY205	MY205	233	G236N/H268D/Q295L/A330K	9.0E-07	1.1E-06	3.0E-06	2.5E-07	6.0E-06	4.7E-07	1.3E-06	5.6E-07	1.3E-05	3.6	4.6	5.7	7.2	0.06	1.5	0.8	8.2	0.06
M103205H795-MY344	MY344	234	G236N/H268D/Q295L/Q311R/A330K/D413K	8.9E-07	1.1E-06	2.2E-06	3.1E-07	4.9E-06	6.7E-07	1.2E-06	7.2E-07	1.9E-05	3.6	4.6	7.7	5.8	0.07	1.0	0.9	6.4	0.04
M103205H795-MY335	MY335	235	G236T/H268D/Q311R/A330K/D413K	2.0E-06	1.7E-06	2.7E-06	6.5E-07	1.5E-06	2.9E-07	2.9E-07	2.3E-06	5.0E-06	1.6	3.0	6.3	2.8	0.24	2.4	3.8	2.0	0.16

實施例 28

在全人類 FcγR 基因轉殖小鼠中利用 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體評估肌抑素的清除

【0590】於老鼠中評估在實施例 27 中建立之 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體清除肌抑素的效果，所述老鼠中的所有鼠類 FcγR 被刪除，且人類 FcγR，編碼為轉基因，插入於老鼠基因組中 (Proc. Natl. Acad. Sci., 2012, 109, 6181)。在此小鼠中，所有老鼠 FcγR 被人類的那些取代，因而可在老鼠中評估對人類 FcγRIIb 的親和性增強對於可溶性抗原清除的影響。此外，評估與實施例 27 建立的 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體組合之 pI 增加的取代。

測試的抗體的製備及概況

【0591】測試的 8 種抗體及它們的結合概況統整於表 24 中。重鏈，MS103205H795-PK2，是藉由導入 pI 增加的取代(S400R/D413K)至 MS103205H795-MY101 中進行製備。MS103205H795-MY351、MS103205H795-MY344 及 MS103205H795-MY335 分別是藉由導入另一 pI 增加的取代 (Q311R/D413K) 至 MS103205H795-MY201、MS103205H795-MY205 及 MS103205H795-MY265 中加以製備。根據實施例 27 所示之方法，以 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達所有的 MS1032LO06 變異體，並利用實施例 27 的方法評估它們對人類及恆河猴 FcγR 的親和性。

【0592】根據統整於表 24 的 SPR 分析，已確認 pI 增加的取代不影響 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體的 FcγR 結合。MY101 及

PK2，其藉由導入 S400R/D413K 於 MY101 中加以製備，分別顯示 9 倍及 8 倍增強的人類 FcγRIIb 結合。MY101 及 PK2 對人類 FcγRIIa 的親和性維持類似於 SG1。關於其它人類及恆河猴 FcγR，它們顯示幾乎相同的結合概況。相似地，MY351 與親本 MY201、MY344 與親本 MY205、以及 MY335 與親本 MY265 分別顯示相似的結合概況(表 21)。這些結果代表任一對 pI 增加的取代，S400R/D413K 或 Q311R/D413K，不會影響對於人類及恆河猴 FcγR 的親和性。

PK 研究於全人類 FcγR 基因轉殖小鼠

利用全人類 FcγR 基因轉殖小鼠的體內測試

【0593】在共同施用抗潛伏性肌抑素抗體及人類潛伏性肌抑素於全人類 FcγR 基因轉殖小鼠之後，於體內評估肌抑素及抗潛伏性肌抑素抗體的消除(第 24 及 25 圖)。將抗潛伏性肌抑素抗體(0.3 mg/ml)及潛伏性肌抑素(0.05 mg/ml)以單次劑量 10 ml/kg 施用於尾靜脈。以單次劑量 10 ml/kg 施用抗 CD4 抗體(1 mg/ml)三次(每 10 天)於尾靜脈以抑制抗藥物抗體。在施用之後的 5 分鐘、15 分鐘、1 小時、4 小時、7 小時、1 天、2 天、7 天、14 天、21 天及 28 天收集血液。將收集的血液立即在 4℃以 15,000 rpm 離心 10 分鐘，以分離血漿。將分離的血漿儲存於-20℃或-20℃以下直到測量為止。使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO06-SG1、MS1032LO06-MY101、MS1032LO06-PK2、MS1032LO06-MY201、MS1032LO06-MY351、MS1032LO06-MY205、MS1032LO06-MY344 及 MS1032LO06-MY335。

藉由電化學發光(ECL)測量血漿中的總肌抑素濃度

【0594】藉由 ECL 測量老鼠血漿中的總肌抑素濃度。將抗成熟的肌抑素抗體 RK35(WO 2009/058346) 分配於 MULTI-ARRAY 96 孔盤(Meso Scale Discovery)之上，並在 4℃隔夜培養，以製備固定有抗成熟的肌抑素的盤。配製稀釋 4 倍或更多的成熟的肌抑素校正曲線樣品及老鼠血漿樣品。將樣品於酸性溶液(0.2 M 甘胺酸-HCl，pH2.5)中混合，以使成熟的肌抑素自其結合的蛋白質(例如原胜肽)解離。接著，將樣品添加至固定有抗成熟的肌抑素的盤上，且在清洗前使其於室溫下進行結合 1 小時。之後，加入經 BIOTIN TAG 標記的抗成熟的肌抑素抗體 RK22(WO 2009/058346)，且在清洗前於室溫下培養 1 小時。之後，加入經 SULFO TAG 標記的親和素(Meso Scale Discovery)，且在清洗前於室溫下培養 1 小時。接著立即將讀取緩衝液 T(x4) (Meso Scale Discovery)加入盤中並藉由 SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)偵測訊號。根據校正曲線的反應，利用分析軟體 SOFTmax PRO (Molecular Devices)計算成熟的肌抑素濃度。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 24 圖所示。

藉由高效能液相層析-電噴霧串聯質譜(LC/ESI-MS/MS)測量血漿中的抗潛伏性肌抑素抗體濃度

【0595】藉由 LC/ESI-MS/MS 測量老鼠血漿中抗潛伏性肌抑素抗體的濃度。於小鼠血漿中校正標準的濃度為 1.56 25、3.125、6.25、12.5、25、50、100 及 200 μg/mL。將 3μL 的校正標準及血漿樣本加入至 50μL 的 Ab-Capture Mag (ProteNova)

中，並使其在室溫下培養 2 小時。之後，將磁珠從樣品中回收並以 0.2 mL 具有 0.05% Tween 20 的 10 mmol/L PBS 清洗兩次。接著，以 10 mmol/L PBS 清洗磁珠以確保 Tween 20 的移除。在清洗後，使磁珠懸浮於 25 μL 於含 7.5 mol/L 尿素、8 mmol/L 二硫蘇糖醇及 1 μg/mL 溶菌酶(雞蛋白)的 50 mmol/L 碳酸氫銨中，並將懸浮樣品在 56℃培養 45 分鐘。接著，加入 2 μL 的 500 mmol/L 碘乙醯胺(iodoacetoamide)並將樣品在黑暗中於 37℃培養 30 分鐘。之後，加入 150 μL 含 0.67 μg/mL 生化用賴胺醯內肽酶(Lysyl Endopeptidase) (Wako)的 50 mmol/L 碳酸氫銨，以實行賴胺醯內肽酶分解，且將樣品於 37℃培養 3 小時。接著，加入 10 μL 含 10 μg/mL 定序級修飾蛋白酶(Promega)的 50 mmol/L 碳酸氫銨，以實行胰蛋白酶分解。使樣品在 37℃混合隔夜進行分解，且加入 5 μL 的 10%三氟醋酸進行淬滅(quench)。將 50μL 的分解樣品藉由 LC/ESI-MS/MS 進行分析。利用裝備有 2D I 級 UPLC(Waters)的 Xevo TQ-S 三重四極儀器(Waters)實行 LC/ESI-MS/MS。藉由選擇反應監測(SRM)監測作為內標準的抗潛伏性肌抑素抗體特異性胜肽 YAFGQGTK 及溶菌酶特異性胜肽 GTDVQAWIR。抗潛伏性肌抑素抗體的 SRM 相變為[M+2H]2+ (m/z 436.2)至 y8 離子(m/z 637.3)，而溶菌酶的 SRM 相變為[M+2H]2+ (m/z 523.3)至 y8 離子(m/z 545.3)。利用波峰區對濃度作圖以加權(1/x 或 1/x2)線性回歸，建立內校正曲線。利用分析軟體 Masslynx Ver.4.1 (Waters)由校正曲線計算老鼠血漿中的濃度。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素之後血漿中的抗體濃度的時

程，如第 25 圖所示。

pI 及 FcγR 結合對體內肌抑素濃度的影響

【0596】在 MS1032LO06-SG1 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃度在 7 小時時降低 5 倍。相較之下，在 MS1032LO06-MY101、MS1032LO06-MY201 及 MS1032LO06-MY205 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃在 7 小時時度降低 28-200 倍。此外，在 MS1032LO06-PK2、MS1032LO06-MY351、MS1032LO06-MY344 及 MS1032LO06-MY335 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃度在 7 小時降低 361-419 倍。另一方面，相較於 MS1032LO06-SG1 的濃度，每個抗體在每個取樣點的濃度差異大約在 2 倍內，且 pI 變異體並未增加抗體自血漿的消除。人類 FcγRIIb 結合增強的抗體及 pI 增加的取代均增加肌抑素的消除，但未增加抗體的消除。高 pI 變異體在血漿中具有較多正電荷。由於此這電荷與與負電荷的細胞表面反應，高 pI 變異體的抗原-抗體免疫複合物更接近細胞表面，導致高 pI 變異體的抗原-抗體免疫複合物的細胞攝入增加。

實施例 29

【0597】在猴子中利用 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體評估肌抑素的清除

在恆河猴中評估實施例 27 中發展對 cynoFcγRIIb 結合增強的 Fc 變異體對肌抑素清掃的影響。且亦評估 pI 增加的取代的組合效應。

測試的變異體的製備及概況

【0598】測試的 14 種抗體及它們的結合概況統整於表 25 中。已有報導指出在酸性 pH 對 FcRn 具有增強結合的 Fc 變異體改善體內的抗體半生期(*J. Biol. Chem.* 2006 281:23514-23524 (2006)；*Nat. Biotechnol.* 28:157-159 (2010), *Clin Pharm. & Thera.* 89(2):283-290 (2011))。為了改善抗體半生期，但不結合類風濕性因子，我們將這些取代與 FcγRIIb 增強及 pI 增加的 Fc 變異體結合。

【0599】藉由分別導入 N434A 取代於 MS103205H795-MY101、MS103205 H795-MY344、MS103205H795-MY351、MS103205H795-MY201 及 MS103205H795-MY335 以製備重鏈，MS103205H795-SG1012、MS103205H795-SG1029、MS103205H795-SG1031、MS103205H795-SG1033 及 MS103205H795-SG1034。藉由導入 pI 增加的取代(Q311R/D399K)於 MS103205H795-SG1012 以製備 MS103205H795-SG1016。藉由分別導入 M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E 取代及 N434A/Q438R/S440E 取代於 MS103240H795-MY344(MS103240H795：VH，序列辨識號：92) 中以製備 MS103240H795-SG1071 及 MS103240H795-SG1079。

【0600】藉由分別導入 pI 增加的取代 Q311R/P343R 及 M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E 取代於 MS103240H795-MY209 及 MS103240H795-MY518 中以製備 MS103240H795-SG1074 及 MS103240H795-SG1077。藉由分別導入 pI 增加的取代 Q311R/P343R 及 N434A/Q438R/S440E 取代於 MS103240H795-

MY209 及 MS103240H795-MY518 中以製備 MS103240H795-SG1080 及 MS103240H795-SG1081。藉由導入 pI 增加的取代 Q311R/D413K 及 M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E 取代於 MS103240H795-MY205 中以製備 MS103240H795-SG1071。藉由導入 pI 增加的取代 Q311R/D413K 及 N434A/Q438R/S440E 取代以製備 MS103240H795-SG1079。根據實施例 34 所示之方法，分別以 M103202L889-SK1 及 M103202L1045-SK1 (M103202L1045：VL，序列辨識號：97)作為輕鏈表達這些 MS1032LO06 變異體及 MS1032LO19 變異體，以及利用實施例 27 所述之方法評估它們對人類及恆河猴 FcγR 的親和性。在此實施例中，每個 Fc 變異體的 KD 倍數的值之計算是將親本 SG1 的 KD 值除以變異體對各個 FcγR 的 KD 值。例如，MS1032LO06-SG1012 及 MS1032LO19-SG1071 的 KD 倍數的值的計算是將 MS1032LO06-SG1 及 MS1032LO19-SG1 的 KD 值分別除以 MS1032LO06-SG1012 及 MS1032LO19-SG1071 的 KD 值。

【表 25】

				對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴FcgRs的KD倍數(SG1=1)					對人類FcgRs的KD倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	CH	序列辨識號	突變	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIaV
M103205H795-SG1	SG1	9		4.8E-08	4.7E-08	8.6E-06	1.9E-06	2.8E-07	8.9E-07	1.0E-06	4.7E-06	6.2E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-SG1012	SG1012	236	G236N/H268E/A330K/P396M/N434A	1.1E-08	1.0E-08	2.3E-06	2.7E-07	2.1E-08	5.0E-07	7.5E-07	4.9E-07	5.8E-06	4.4	4.7	3.8	7.2	0.13	1.8	1.4	9.6	0.11
M103205H795-SG1016	SG1016	237	G236N/H268E/Q311R/A330K/P396M/D399R/N434A	1.3E-08	1.1E-08	2.2E-06	3.3E-07	2.4E-08	6.0E-07	8.2E-07	5.5E-07	1.0E-05	3.8	4.1	3.9	6.0	0.12	1.5	1.2	8.7	0.06
M103205H795-SG1029	SG1029	238	G236N/H268D/Q295L/Q311R/A330K/D413K/N434A	1.4E-08	1.5E-08	3.1E-06	4.0E-07	5.9E-08	7.9E-07	1.3E-06	9.0E-07	2.0E-05	3.5	3.1	2.8	4.9	0.05	1.1	0.8	5.3	0.03
M103205H795-SG1031	SG1031	239	G236N/H268D/Q311R/A330K/D413K/N434A	1.8E-08	1.5E-08	2.8E-06	5.0E-07	4.4E-08	1.3E-06	8.0E-07	1.2E-06	1.5E-05	2.6	3.1	3.1	3.9	0.06	0.7	1.3	3.8	0.04
M103205H795-SG1033	SG1033	240	G236N/H268D/A330K/N434A	1.8E-08	1.5E-08	3.0E-06	5.0E-07	4.4E-08	1.2E-08	1.0E-06	1.2E-06	1.2E-05	2.6	3.0	2.9	3.9	0.06	0.7	1.0	3.9	0.05
M103205H795-SG1034	SG1034	241	G236T/H268D/Q311R/A330K/D413K/N434A	3.1E-08	2.7E-08	4.2E-06	8.8E-07	2.2E-06	3.1E-07	2.5E-07	2.6E-06	7.1E-06	1.5	1.7	2.0	2.2	0.13	2.9	4.1	1.8	0.09
M103240H795-SG1	SG1	9		3.8E-08	4.1E-08	6.6E-06	1.7E-06	2.6E-07	9.7E-07	9.6E-07	3.8E-06	5.8E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103240H795-SG1071	SG1071	242	G236N/H268D/Q295L/Q311R/A330K/D413K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	1.2E-08	1.3E-08	2.1E-06	3.3E-07	3.8E-08	6.9E-07	1.2E-06	6.8E-07	1.4E-05	3.0	3.2	3.1	5.3	0.07	1.4	0.8	5.6	0.04
M103240H795-SG1074	SG1074	243	G236N/H268D/Q295L/Q311R/K326T/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	7.0E-07	6.8E-07	1.1E-06	1.6E-07	1.4E-06	4.5E-07	5.4E-07	3.8E-07	4.5E-06	5.4	6.1	6.2	11.1	0.19	2.2	1.8	10.2	0.13
M103240H795-SG1077	SG1077	244	L235W/G236N/H268D/Q295L/Q311R/K326T/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	1.4E-08	1.3E-08	2.0E-06	3.2E-07	2.9E-08	9.3E-07	6.9E-07	5.1E-07	3.4E-06	2.7	3.1	3.3	5.4	0.09	1.0	1.4	7.5	0.17
M103240H795-SG1079	SG1079	245	G236N/H268D/Q295L/Q311R/A330K/D413K/N434A/Q438R/S440E	1.1E-08	1.2E-08	2.1E-06	3.0E-07	3.3E-08	6.7E-07	1.2E-06	6.9E-07	3.2E-06	3.4	3.4	3.2	5.7	0.08	1.4	0.8	5.6	0.18
M103240H795-SG1080	SG1080	246	G236N/H268D/Q295L/Q311R/K326T/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	6.5E-07	6.8E-07	1.1E-06	1.4E-07	1.4E-06	4.5E-07	5.6E-07	3.7E-07	4.6E-06	5.8	6.1	6.1	12.6	0.19	2.1	1.7	10.5	0.13
M103240H795-SG1081	SG1081	247	L235W/G236N/H268D/Q295L/Q311R/K326T/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	1.4E-08	1.3E-08	2.1E-06	2.9E-07	2.9E-08	9.9E-07	6.8E-07	5.0E-07	3.4E-06	2.7	3.2	3.1	5.9	0.09	1.0	1.4	7.7	0.17

【0601】SPR 分析結果統整表 25 中。在這些變異體中，SG1012、SG1016、SG1074 及 SG1080 對人類 FcγRIIb 顯示最強的親和性，其相較於 SG1，對人類 FcγRIIb 具有增強 10 倍的親和性。

29.2. PK 研究於猴子

利用恆河猴的體內測試

【0602】在施用抗潛伏性肌抑素抗體於來自柬埔寨(Shin Nippon Biomedical Laboratories Ltd., Japan)的 2-4 歲大的食蟹獼猴(*Macaca fascicularis*) (恆河猴)中之後，於體內評估內源肌抑素的累積。利用一次性注射器、延長管、留置針及輸液幫浦注射 30mg/kg 的劑量於前臂的頭靜脈。給藥速度為每一個體 30 分鐘。在給藥的開始前以及給藥結束後的 5 分鐘、7 小時以及 1、2、3、7、14、21、28、35、42、49 及 56 天、或給藥結束後的 5 分鐘、以及 2、4 及 7 小時、以及 1、2、3、7、14、21、28、35、42、49 及 56 天收集血液。以包含肝素鈉的注射器由股靜脈抽取血液，立即將血液放置冰上冷卻，且在 4℃以 1700×g 離心 10 分鐘以取得血漿。將血漿樣品儲存於低溫冷凍庫(可接受範圍:–70℃或以下)中直到測量為止。使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO00-SG1、MS1032LO06-SG1012、MS1032LO06-SG1016、MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-SG1031、MS1032LO06-SG1033 及 MS1032LO06-SG1034(在本文中，SG1012、SG1016、SG1029、SG1031、SG1033 及 SG1034 為根據下述之 SG1 所建立的重鏈恆定區)。

【0603】利用一次性注射器及留置針，以 2mg/kg 的劑量施

用抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO19-SG1079、MS1032LO19-SG1071、MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081 及 MS1032LO19-SG1077(在本文中，SG1079、SG1071、SG1080、SG1074、SG1081 及 SG1077 為根據下述之 SG1 所建立的重鏈恆定區)於前臂的頭靜脈或隱靜脈中。在給藥的開始前以及給藥結束後的 5 分鐘、以及 2、4 及 7 小時、以及 1、2、3、7 及 14 天收集血液。如上述方法處理血液。將血漿樣品儲存於低溫冷凍庫(可接受範圍:-70℃ 或以下)中直到測量為止。

藉由電化學發光(ECL)測量血漿中的總肌抑素濃度

【0604】藉由 ECL 測量猴子血漿中的總肌抑素濃度，如實施例 23 中所述。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 26 圖所示。

藉由電化學發光(ECL)測量猴子血漿中的 ADA

【0605】將生物素化的藥物被覆於 MULTI-ARRAY 96 孔親和素盤(Meso Scale Discovery)之上，並在常溫下於低交叉緩衝液(Candor)中培養 2 小時。在加入盤前，將猴子血漿樣品於低交叉緩衝液中稀釋 20 倍。將樣品於 4℃ 隔夜培養。隔日，在加入 SULFO TAG 標記的抗猴子 IgG 二級抗體(Thermo Fisher Scientific)之前，以清洗緩衝液清洗盤三次。於室溫培養 1 小時之後，以清洗緩衝液清洗盤三次。接著立即將讀取緩衝液 T(x4) (Meso Scale Discovery)加入盤中並藉由 SECTOR Imager 2400 (Meso Scale Discovery)偵測訊號。

pH 依賴性及 Fc 工程改造對老鼠體內肌抑素累積的影響

【0606】在恆河猴中，非 pH 依賴性抗體(MS1032LO00-SG1)

的施用造成肌抑素濃度在第 28 天從基準線增加至少 60 倍。在第 28 天，pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO06-SG1012 及 MS1032LO06-SG1033 分別自基準線增加 3 倍及 8 倍。強烈的清掃主要是對恆河猴 FcγRIIb 增加的親和性所貢獻。在第 28 天，pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-SG1031 及 MS1032LO06-SG1034 可清掃抗原至基準線以下。MS1032LO06-SG1029、MS1032LO06-SG1031 及 MS1032LO06-SG1034 的強烈清掃的原因是由於抗體的正電荷團增加，非特異性細胞攝入增加以及由於對 FcγR 的結合增強，FcγR 介導的細胞攝入增加。

【0607】pH 依賴性抗潛伏性肌抑素抗體 MS1032LO19-SG1079、MS1032LO19-SG1071、MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081 及 MS1032LO19-SG1077 的施用從第 1 天降低恆河猴中肌抑素濃度至低於偵測極限 (<0.25ng/mL)。於第 14 天，MS1032LO19-SG1079 及 MS1032LO19-SG1071 的肌抑素的濃度增加至高於偵測極限，然而 MS1032LO19-SG1080、MS1032LO19-SG1074、MS1032LO19-SG1081 及 MS1032LO19-SG1077 的肌抑素的濃度仍然低於偵測極限。MS1032LO19-SG1079 及 MS1032LO19-SG1071 較弱的抑制可能是因為 pI 突變的不同。

【0608】上述數據顯示自血漿強烈的清掃肌抑素是藉由增加對 FcγRIIb 結合的突變、或增加抗體的正電荷及增加對 FcγRIIb 結合的突變組合加以達成。肌抑素的強烈清掃被預期可藉由結合增加抗體的正電荷及增加對 FcγR 結合的突變以在

人類中達成。

實施例 30

【0609】篩選 pI 增加的取代以增強肌抑素的清除

為了增強肌抑素的清除，在此實施例中評估抗體的 Fc 部分中的 pI 增加的取代。加入胺基酸取代於抗體恆定區以增加 pI 的方法並未特別限定，但例如，可藉由 WO 2014/145159 所述之方法實行。如具有可變區的情況下，導入至恆定區中的胺基酸取代較佳為減少帶負電荷的胺基酸(如天門冬胺酸及谷胺酸)而增加帶正電荷的胺基酸(如精胺酸及賴胺酸)數量的那些。此外，胺基酸取代可導入抗體恆定區中的任一位置，且可為單一胺基酸取代或多個胺基酸取代的組合。未特別限定地，導入胺基酸取代的位置較佳為胺基酸側鏈可暴露於抗體分子表面的位置。更佳的例子包含導入多個胺基酸取代的組合在可被暴露於抗體分子表面的位置之方法。或者，於此導入的多個胺基酸取代較佳為經配置因此它們在結構上彼此接近。此外，未特別限定地，於此導入的多個胺基酸取代較佳為取代成帶正電荷的胺基酸，因此較佳地它們造成多個正電荷呈現結構上相近的位置的狀態。

測試的變異體的製備及概況

【0610】測試的抗體統整於表 26 中。藉由導入 pI 增加的取代 Q311R/D339R 至 MS103205H795-SG1 中以製備重鏈 MS103205H795-SG141。亦藉由導入表 26 所示各自的取代至 MS103205H795-SG1 中以製備其他重鏈變異體。根據實施例 34 所示之方法，以 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達所有

MS1032LO06 變異體

使用 BIACORE®的 pI 增加的 Fc 變異體的老鼠 FcγRII 結合分析

【0611】關於包含產生的 Fc 區域變異體的抗體，利用 BIACORE® T200 (GE Healthcare)實行可溶性老鼠 FcγRII 及抗原-抗體複合物之間的結合分析。藉由所屬領域具有通常知識者習知的方法，以 His 標記的分子的形式製造可溶性老鼠 FcγRII。使用 His 捕捉套組(GE Healthcare)以胺偶合方法將適量的抗 His 抗體固定於感測晶片 CM5 (GE Healthcare)之上，以捕捉老鼠 FcγRII。之後，注射抗體-抗原複合物及電泳緩衝液(作為參考溶液)，允許其與捕捉於感測晶片上的老鼠 FcγRII 的相互作用發生。使用 pH7.4 的 20 mM N-(2-乙醯胺基)-2-胺乙磺酸、150 mM NaCl、1.2 mM $CaCl_2$ 及 0.05% (w/v) Tween 20 作為電泳緩衝液，且亦使用各自的緩衝液以稀釋可溶性老鼠 FcγRII。為了再生感測晶片，使用 pH1.5 的 10 mM 甘胺酸-HCl。於 25℃ 實行所有測量。根據由感測圖計算而得的結合(RU)實行分析，所述感測圖是藉由測量取得，並顯示當 SG1 的結合量定義為 1.00 時的相關數值。為了計算參數，使用 BIACORE® T100 評估軟體(GE Healthcare)。

【0612】SPR 分析結果統整於表 26 中。一些 Fc 變異體顯示對固定於 BIACORE®感測晶片上的老鼠 FcγRII 具有增強的親和性。

【0613】然而不受限於特定理論，此結果可解釋如下。已知 BIACORE®感測晶片為帶負電荷的，此電荷狀態可被認為是與細胞膜表面相似的。更具體而言，抗原-抗體複合物對固定於帶負電荷的 BIACORE®感測晶片上的老鼠 FcγRII 的親和性，推測是與抗原-抗體複合物結合至存在於相似地帶負電荷

的細胞膜表面上的老鼠 FcγRII 之方式類似。

【表 26】
增加的 Fc 變異體的摘要

重鏈名稱	取代	細胞攝入	biacore IC 結合
M103205H795-SG1		1.00	1.00
M103205H795-SG141	Q311R/D399R	4.42	1.64
M103205H795-P1375m	Q311R/D413K	3.43	1.21
M103205H795-P1376m	S400R/D413K	3.86	1.23
M103205H795-P1383m	Q311R/S400R/D413K	5.68	1.41
M103205H795-P1484m	Q311R/D312R	0.00	1.33
M103205H795-P1485m	Q311R/N315R	1.88	1.29
M103205H795-P1486m	Q311R/N315K	1.52	1.20
M103205H795-P1487m	Q311R/N384R	1.23	1.46
M103205H795-P1488m	Q311R/N384K	1.45	1.43
M103205H795-P1489m	Q311R/E318R	1.68	1.24
M103205H795-P1490m	Q311R/E318K	1.33	1.26
M103205H795-P1491m	Q311R/E333R	1.37	1.05
M103205H795-P1492m	Q311R/E333K	1.13	0.88
M103205H795-P1493m	Q311R/T335R	0.99	1.10
M103205H795-P1494m	Q311R/T335K	1.12	1.14
M103205H795-P1495m	Q311R/S337R	1.76	1.30
M103205H795-P1496m	Q311R/S337K	1.69	1.28
M103205H795-P1497m	Q311R/Q342R	1.38	1.49
M103205H795-P1498m	Q311R/Q342K	1.56	1.38
M103205H795-P1499m	Q311R/P343R	3.61	1.98
M103205H795-P1500m	Q311R/P343K	1.82	1.32
M103205H795-P1501m	Q311R/D413R	2.40	1.82
M103205H795-P1522m	Q311R/H285R	2.13	1.24
M103205H795-P1523m	Q311R/H285K	1.91	1.19
M103205H795-P1524m	Q311R/G341R	3.66	1.40
M103205H795-P1525m	Q311R/G341K	3.55	1.31
M103205H795-P1526m	Q311R/G385R	1.20	1.04
M103205H795-P1527m	Q311R/G385K	0.92	0.98
M103205H795-P1528m	Q311R/E388R	3.02	1.12
M103205H795-P1529m	Q311R/E388K	2.86	1.08
M103205H795-P1530m	Q311R/N390R	3.12	1.09
M103205H795-P1531m	Q311R/N390K	2.35	1.01
M103205H795-P1532m	Q311R/D401R	4.16	1.23
M103205H795-P1533m	Q311R/D401K	3.52	1.18
M103205H795-P1534m	Q311R/G402R	3.12	1.12
M103205H795-P1535m	Q311R/G402K	2.49	1.11
M103205H795-P1536m	Q311R/G420R	2.05	1.16
M103205H795-P1537m	Q311R/V422R	2.77	1.32
M103205H795-P1538m	Q311R/V422K	1.84	1.11
M103205H795-P1539m	Q311R/A431R	3.20	0.90
M103205H795-P1540m	D401R/D413K	7.64	1.73
M103205H795-P1541m	D401K/D413K	7.17	1.57
M103205H795-P1542m	G402R/D413K	3.32	1.21
M103205H795-P1543m	G402K/D413K	3.70	1.19
M103205H795-P1544m	Q311R/D401R/D413K	7.66	2.04
M103205H795-P1545m	Q311R/D401K/D413K	7.73	1.80
M103205H795-P1546m	Q311R/G402R/D413K	5.10	1.41
M103205H795-P1547m	Q311R/G402K/D413K	4.85	1.33
M103205H795-P1548m	Q311R/G385R/D401R	2.30	1.37
M103205H795-P1549m	Q311R/G385R/G402R	2.03	1.22
M103205H795-P1550m	Q311R/E388R/D401R	6.43	1.63
M103205H795-P1551m	Q311R/E388R/G402R	2.91	1.33
M103205H795-P1552m	G385R/D401R/D413K	4.44	2.19
M103205H795-P1553m	G385R/G402R/D413K	2.86	1.47
M103205H795-P1555m	E388R/G402R/D413K	3.71	2.01

【0614】於此，藉由導入 pI 增加的修飾於 Fc 區域中所產生的抗體，為相較於導入修飾之前，Fc 區域的電荷較偏向正電的抗體。因此，Fc 區域(正電荷)及感測晶片表面(負電荷)之間的電荷相互作用可被認為是已藉由 pI 增加的胺基酸修飾強化的。此外，此種效果被預期類似地發生在相同帶負電荷的細胞膜表面上；因此，它們亦被預期會具有加快體內細胞攝入速度的效果。

【0615】在從 SG1 中兩個胺基酸被取代的 pI 增加的 Fc 變異體中，由 SG141、P1499m、P1501m 及 P1540m 所形成的抗原-抗體複合物對人類 FcγRIIb 顯示最高的結合。在 Q311R/D399R、Q311R/P343R、Q311R/D413R 及 D401R/D413K 的胺基酸取代應對感測晶片上人類 FcγRIIb 的結合具有強烈的電荷效應。

pI 增加的 Fc 變異體的細胞攝入

【0616】為了評估胞內攝入至表達人類 FcγRIIb 的細胞系的速率，實行下列分析。藉由習知方法產生組成地(constitutively)表達人類 FcγRIIb 的 MDCK (Madin-Darby 犬腎)細胞系。利用這些細胞，評估抗原-抗體複合物的細胞內攝入。

【0617】具體而言，根據已建立的實驗流程，使用 pHrodoRed (Life Technlogies)標記人類潛伏性肌抑素(antigen)，且在抗體濃度為 10 mg/mL 而抗原濃度為 2.5 mg/mL 的培養溶液中形成抗原-抗體複合物。將包含抗原-抗體複合物的培養溶液加入上述組成地表達人類 FcγRIIb 的 MDCK 細胞的培養盤中，培養 1 小時，且接著利用 InCell Analyzer 6000 (GE healthcare)量化被

攝入細胞中的抗原的螢光強度。被攝入的抗原量以對 SG1 的相對值表示，SG1 值被當作 1.00。

【0618】細胞攝入的量化結果統整於表 26 中。在數個 Fc 變異體中觀察到來自細胞中抗原的強烈螢光。

【0619】然而，不受限於特定理論，此結果可解釋如下。

【0620】加入細胞培養溶液的抗原及抗體形成抗原-抗體複合物於培養溶液中。抗原-抗體複合物藉由抗體 Fc 區域結合至表達於細胞膜上的人類 FcγRIIb，且以受體依賴性方式被攝入於細胞中。此實驗中使用的抗體以 pH 依賴性方式結合至抗原；因此，抗體可自細胞內的胞內體(酸性 pH 條件)的抗原解離。由於解離的抗原經 pHrodoRed 標記如前述，故它在胞內體中發螢光。因此，細胞內強烈的螢光強度被認為是代表細胞攝入抗原-抗體複合物快速地或大量的發生。

【0621】在從 SG1 中兩個胺基酸被取代的 pI 增加的 Fc 變異體中，由 SG141、P1375m、P1378m、P1499m、P1524m、P1525m、P1532m、P1533m、P1540m、P1541m 及 P1543m 所形成的抗原-抗體複合物顯示抗原較強烈地被攝取進入細胞中。在 Q311R/D399R、Q311R/D413K、S400R/D413K、Q311R/P343R、Q311R/G341R、Q311R/G341K、Q311R/D401R、Q311R/D401K、D401R/D413K、D401K/D413K 及 G402K/D413K 的胺基酸取代應對細胞攝入抗原抗體複合物具有強烈的電荷效應。

PK 研究於人類 FcRn 轉殖基因小鼠

利用人類 FcRn 轉殖基因小鼠的體內測試

【0622】在共同施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素

於人類 FcRn 基因轉殖小鼠之後，於體內評估肌抑素及抗潛伏性肌抑素抗體的消除，所述人類 FcRn 基因轉殖小鼠中的老鼠 FcRn 被人類 FcRn 取代。在實驗 PK-2 中(如第 27 圖所述)，將抗潛伏性肌抑素抗體(0.1 mg/ml)及老鼠潛伏性肌抑素(0.05 mg/ml)以單次劑量 10 ml/kg 施用於尾靜脈。在 PK-4 實驗中(如第 28 圖所述)，以單次劑量 10 ml/kg 施用抗潛伏性肌抑素抗體(0.3 mg/ml)、人類潛伏性肌抑素(0.05 mg/ml)及人類正常免疫球蛋白(CSL Behring AG) (100 mg/ml)於尾靜脈中。在實驗 PK-2 中，在施用之後的 5 分鐘、15 分鐘、1 小時、4 小時、7 小時、1 天、2 天、7 天、14 天、21 天及 28 天收集血液。在實驗 PK-4 中，在施用之後的 5 分鐘、1 小時、4 小時、7 小時、1 天、7 天、14 天、21 天及 30 天收集血液。將收集的血液立即在 4℃ 以 15,000 rpm 離心 5 分鐘，以分離血漿。將分離的血漿儲存於 -20℃ 或-20℃ 以下直到測量為止。在實驗 PK-2 中，使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO06-SG1、MS1032LO06-P1375m、MS1032LO06-P1378m 及 MS1032LO06-P1383m，而在實驗 PK-4 中，使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO06-P1375m 及 MS1032LO06-P1499m。

藉由電化學發光(ECL)測量血漿中的總肌抑素濃度

【0623】藉由 ECL 測量老鼠血漿中的總肌抑素的濃度，如實施例 28 所述(Ravetch PK)。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 27A 及 28A 圖所示。

藉由酶連接免疫吸附測定(ELISA)測量血漿中的抗潛伏性

肌抑素抗體濃度

【0624】在實驗 PK-2 中，藉由 ELISA 測量抗潛伏性肌抑素抗體在老鼠血漿中的濃度。將抗人類 IgG (γ 鏈特異性) F(ab')2 抗體片段(Sigma)分配於 Nunc-ImmunoPlate MaxiSorp (Nalge Nunc International)之上，並於 4℃靜置隔夜以製備固定有抗人類 IgG 的盤。製備具有 2.5、1.25、0.625、0.313、0.156、0.078 及 0.039 μg/ml 的血漿濃度的校正曲線樣品，以及經稀釋 100 倍或更多的老鼠血漿樣品。接著，將樣品分配於固定有抗人類 IgG 的盤上，並於室溫下靜置 1 小時。之後，加入山羊的抗人類 IgG(γ 鏈特異性)生物素偶聯物(Southern Biotech)以於室溫下反應 1 小時。接著，加入親和素-PolyHRP80 (Stereospecific Detection Technologies)以於室溫下反應 1 小時，並利用 TMB One Component HRP Microwell Substrate (BioFX Laboratories)作為基質進行顯色反應。在以 1 N 硫酸(Showa Chemical)終止反應之後，藉由微盤分析儀測量在 450nm 的吸光度。利用分析軟體 SOFTmax PRO (Molecular Devices)由校正曲線的吸光度計算老鼠血漿中的濃度。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素之後血漿中的抗體濃度的時程，如第 27B 圖所示。

【0625】在 PK-4 實驗中，藉由 Gyrolab Bioaffy™ CD (Gyros)測量老鼠血漿中抗潛伏性肌抑素抗體的濃度。使生物素化的抗人類 IgG Fc 抗體流過 CD 的微結構內的親和素珠粒管柱。製備具有 0.5、1、2、4、8、16 及 32 μg/ml 的血漿濃度、加強(spike)血漿濃度的 5 mg/mL 的人類正常免疫球蛋白(CSL Behring AG)

以及 200 μg/ml 的老鼠潛伏性肌抑素的校正曲線樣品，以及經稀釋 25 倍或更多的老鼠血漿樣品，其加強小鼠潛伏性肌抑素的 200 μg/ml 的血漿濃度。接著將樣品加入 CD 中並流經珠粒管柱。之後，將 Alexa 標記的山羊的抗人類 IgG 多株抗體(BETHYL)加入 CD 中並流經珠粒管柱。利用 Gyrolab Evaluator Program 由校正曲線的反應計算老鼠血漿中的濃度。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素之後血漿中的抗體濃度的時程，如第 28B 圖所示。

pI 對體內肌抑素濃度的影響

【0626】在實驗 PK-2 中，在 MS1032LO06-SG1 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃度在 7 小時時降低 12 倍。相較之下，在實驗 PK-2 中，在 MS1032LO06-P1375m、MS1032LO06-P1378m 及 MS1032LO06-P1383m 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃度在 7 小時時降低 26-67 倍。在實驗 PK-2 中，相較於 MS1032LO06-SG1 的抗體濃度，MS1032LO06-P1378m 及 MS1032LO06-P1383m 的抗體濃度降低多於 3 倍，雖然相較於 MS1032LO06-SG1 的濃度差異，MS1032LO06-P1375m 在每個取樣點的濃度差異大約在 2 倍內。包含在 Q311R/D413K 的胺基酸取代的 pI 變異體顯示增強自血漿清除肌抑素，但未增強自血漿清除抗體。

【0627】此外，在 MS1032LO06-P1499m 的施用後，在共同施用人類正常免疫球蛋白以模擬人類血漿的條件下，評估總肌抑素濃度及抗體濃度。在實驗 PK-4 中，在 MS1032LO06-P1375m

及 MS1032LO06-P1499m 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃度在 7 小時時降低 3.4 及 5.3 倍，且相較於 MS1032LO06-P1375m 的，MS1032LO06-P1499m 在每個取樣點的總肌抑素濃度及抗體濃度在 1.5 倍之內。包含在 Q311R/P343R 的胺基酸取代的 pI 變異體亦顯示增強自血漿清除肌抑素，但未增強自血漿清除抗體。

【0628】高 pI 變異體在血漿中具有較多正電荷。由於此這電荷與與負電荷的細胞表面反應，高 pI 變異體的抗原-抗體免疫複合物更接近細胞表面，導致高 pI 變異體的抗原-抗體免疫複合物的細胞攝入增加。

實施例 31

結合 pI 增加的取代與 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體

【0629】在人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠中評估結合 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體及其它 pI 增加的取代對肌抑素的清除的影響。藉由標準技術，微注射包含人類 FCGR2B 基因的所有外顯子的 BAC (細菌人工染色體)載體至 C57BL/6N 的受精卵的原核中以產生人類 FcγRIIb 基因轉殖的小鼠(請參照，例如，J. Immunol., 2015 Oct 1; 195(7): 3198-205)。利用設計用於標靶外顯子 1 的鋅指核酸酶(ZFN)產生老鼠 FcγRIIb 缺失的小鼠。藉由使人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠與老鼠 FcγRIIb KO 小鼠交配以建立人源化 FcγRIIb 小鼠。利用此小鼠，可評估對人類 FcγRIIb 親和性的增強以及 pI 的增加之結合對可溶性抗原的清除的影響。

測試的變異體的製備及概況

【0630】測試的 7 種抗體及它們的結合概況統整於表 27 中。藉由導入 pI 增加的取代 Q311R/D413R、Q311R/P343R、Q311R/P343R/D413R 及 Q311R/N384R/D413R 至 MS103205H795-MY201 中以分別製備重鏈 MS103205H795-MY35、MS103205H795-PK55、MS103205H795-PK56 及 MS103205H795-PK57。根據實施例 30 所示之方法，以 M103202L889-SK1 作為輕鏈表達所有 MS1032LO06 變異體，並利用實施例 27 所述之方法評估它們對人類及恆河猴 FcγR 的親和性。

【表 27】

				對恆河猴 FcgRs 的 KD(M)					對人類 FcgRs 的 KD(M)				對恆河猴 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)					對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	CH	序列辨識號	取代	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIa1	FcgRIIa2	FcgRIIa3	FcgRIIb	FcgRIIIaS	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
M103205H795-SG1	SG1	9	-	4.8E-06	4.7E-06	8.6E-06	1.9E-06	2.8E-07	8.9E-07	1.0E-06	4.7E-06	6.2E-07	1.0	1.0	1.0	1.0	1.00	1.0	1.0	1.0	1.00
M103205H795-MY201	MY201	231	G236N/H268D/A330K	1.5E-06	1.2E-06	1.8E-06	3.3E-07	3.7E-06	9.8E-07	1.2E-06	8.5E-07	3.7E-05	3.2	4.0	4.9	5.8	0.08	0.9	0.8	5.6	0.02
M103205H795-MY351	MY351	232	G236N/H268D/Q311R/A330K/D413K	1.6E-06	1.3E-06	2.2E-06	3.8E-07	4.1E-06	1.2E-06	1.6E-06	9.7E-07	7.4E-06	3.0	3.6	4.0	5.0	0.07	0.7	0.6	4.9	0.08
M103205H795-MY352	MY352	248	G236N/H268D/Q311R/A330K/D413R	1.7E-06	1.3E-06	2.2E-06	4.2E-07	4.0E-06	1.2E-06	1.6E-06	1.0E-06	1.1E-05	2.7	3.5	3.9	4.7	0.07	0.7	0.6	4.6	0.06
M103205H795-PK55	PK55	249	G236N/H268D/Q311R/A330K/P343R	1.4E-06	1.2E-06	2.0E-06	3.6E-07	3.3E-06	8.3E-07	1.5E-06	7.6E-07	1.3E-05	3.3	4.1	4.3	5.4	0.08	1.1	0.7	6.3	0.05
M103205H795-PK56	PK56	250	G236N/H268D/Q311R/A330K/P343R/D413R	1.8E-06	1.5E-06	2.5E-06	5.0E-07	4.4E-06	1.2E-06	1.9E-06	1.0E-06	1.0E-05	2.6	3.1	3.5	3.9	0.06	0.8	0.5	4.7	0.06
M103205H795-PK57	PK57	251	G236N/H268D/Q311R/A330K/N384R/D413R	1.9E-06	1.7E-06	3.1E-06	5.2E-07	4.3E-06	1.3E-06	2.2E-06	1.2E-06	2.3E-05	2.5	2.8	2.7	3.8	0.06	0.7	0.5	4.1	0.03

【0631】根據統整於表 27 中的 SPR 分析，已確定 pI 增加的取代不會影響 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體的 FcγR 結合。MY201 及 MY351，其藉由導入 Q311R/D413K 於 MY201 中加以製備，分別顯示 6 倍及 5 倍增強的人類 FcγRIIb 結合。關於其它人類及恆河猴 FcγR，它們顯示幾乎相同的結合概況。相似地，MY352、PK55、PK56 及 PK57 顯示與親本 MY201 相似的結合概況(表 27)。這些結果代表任一對 pI 增加的取代不會影響對於人類及恆河猴 FcγR 的親和性。

PK 研究於人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠

利用人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠的體內測試

【0632】在共同施用抗潛伏性肌抑素抗體及人類潛伏性肌抑素於人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠之後，於體內評估肌抑素及抗潛伏性肌抑素抗體的消除，所述人類 FcγRIIb 基因轉殖小鼠中的老鼠 FcγRII 被人類 FcγRIIb 取代。將抗潛伏性肌抑素抗體(0.3 mg/ml)及潛伏性肌抑素(0.05 mg/ml)以單次劑量 10 ml/kg 施用於尾靜脈。以單次劑量 10 ml/kg 施用抗 CD4 抗體(1 mg/ml)三次(每 10 天)於尾靜脈以抑制抗藥物抗體。在施用之後的 5 分鐘、1 小時、4 小時、7 小時、1 天、7 天、14 天、21 天及 28 天收集血液。將收集的血液立即在 4℃以 15,000 rpm 離心 5 分鐘，以分離血漿。將分離的血漿儲存於-20℃或-20℃以下直到測量為止。使用的抗潛伏性肌抑素抗體為 MS1032LO06-SG1、MS1032LO06-MY201、MS1032LO06-MY351、MS1032LO06-MY352、MS1032LO06-PK55、MS1032LO06-PK56 及 MS1032LO06-PK57。

藉由電化學發光測量血漿中的總肌抑素濃度

【0633】藉由電化學發光(ECL)測量老鼠血漿中的總肌抑素的濃度，如實施例 28 所述。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素之後血漿中的總肌抑素濃度的時程，如第 29 圖所示。

藉由酶連接免疫吸附測定(ELISA)測量血漿中的抗潛伏性肌抑素抗體濃度

【0634】藉由 ELISA 測量抗潛伏性肌抑素抗體在老鼠血漿中的濃度。將抗人類 IgG (γ 鏈特異性) F(ab')2 抗體片段(Sigma)分配於 Nunc-ImmunoPlate MaxiSorp (Nalge Nunc International)之上，並於 4℃靜置隔夜以製備固定有抗人類 IgG 的盤。製備具有 2.5、1.25、0.625、0.313、0.156、0.078 及 0.039 μg/ml 的血漿濃度的校正曲線樣品，以及經稀釋 100 倍或更多的老鼠血漿樣品。接著，將樣品分配於固定有抗人類 IgG 的盤上，並於室溫下靜置 1 小時。之後，加入山羊的抗人類 IgG(γ 鏈特異性)生物素偶聯物(Southern Biotech)以於室溫下反應 1 小時。接著，加入親和素-PolyHRP80 (Stereospecific Detection Technologies)以於室溫下反應 1 小時，並利用 TMB One Component HRP Microwell Substrate (BioFX Laboratories)作為基質進行顯色反應。在以 1 N 硫酸(Showa Chemical)終止反應之後，藉由微盤分析儀測量在 450nm 的吸光度。利用分析軟體 SOFTmax PRO (Molecular Devices)由校正曲線的吸光度計算老鼠血漿中的濃度。藉由此方法測量在靜脈內施用抗潛伏性肌抑素抗體及潛伏性肌抑素之後血漿中的抗體濃度的時程，如第

30 圖所示。

pI 及 FcγR 結合對體內肌抑素濃度的影響

【0635】在 MS1032LO06-MY201 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃度在 7 小時時降低 8 倍。相較之下，在 MS1032LO06-PK57 的施用後，相較於在 5 分鐘的血漿總肌抑素濃度，血漿總肌抑素濃在 7 小時時度降低 376 倍。其它高 pI 變異體自血漿清除肌抑素的增強顯示為相似的。相較於 MS1032LO06-SG1 的抗體濃度，高 pI 變異體的抗原濃度在第 28 天降低 2-3 倍，且 pI 變異體顯示稍微增強自血漿消除抗體。

【0636】高 pI 變異體在血漿中具有較多正電荷。由於此這電荷與與負電荷的細胞表面反應，高 pI 變異體的抗原-抗體免疫複合物更接近細胞表面，導致高 pI 變異體的抗原-抗體免疫複合物的細胞攝入增加。

實施例 32

發展人類 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體

【0637】建立具有抗肌抑素變異區的人類 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體，並評估它們對人類 FcγR 的親和性。具體而言，藉由導入取代至 MS103240H795-SG1 (VH，序列辨識號:92；CH，序列辨識號:9)中及結合 T250V/T307P 取代，以建立人類 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體。此外，亦導入取代(Q311R/D413K 或 Q311R/P343R)。使用 M103202L1045-SK1 作為輕鏈表達變異體，並根據實施例 34 的方法，分析它們對人類 FcγR 的親和性。表 28 顯示對人類及恆河猴 FcγR 的動力學分析。框格填入

灰色的 KD 值是利用[公式 2]進行計算，因為它們的親和性太弱而無法藉由動力學分析正確地判定。

【0638】所有經評估的變異體相較於 SG1，對人類 FcγRIIb 顯示增強的親和性，對人類 FcγRIIaR、FcγRIIaH、FcγRIIIaV 顯示降低的結合。相較於 SG1，對人類 FcγRIIb 的親和性在增加 4.1 倍及 30.5 倍之間變化。對人類 FcγRIIaR 的親和性在 0.02 倍及 0.22 倍之間。對人類 FcγRIIaH 及人類 FcγRIIIaV 的親和性分別小於 0.04 倍及 0.012 倍。藉由比較 MY009(P238D)及 MY214(P238D/T250V/T307P)的親和性，顯示取代(T250V/T307P)不會影響對人類 FcγR 的結合概況。另一方面，相較於不包含 pI 增加的取代的變異體，兩對 pI 增加的取代(Q311R/D413K 及 Q311R/P343R)均降低結合親和性約 0.5 倍。例如，雖然 TT14 對人類 FcγRIIb 顯示高 30.5 倍的親和性，但它在結合 Q311R/D413K(TT33)及 Q311R/P343R(TT32)僅分別增加 16.1 倍及 14.5 倍。

【0639】此外，將使用於實施例 29 中用於改善抗體半生期及降低與類風濕性因子結合的取代導入人類 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體中，並分析它們對人類 FcγR 的親和性(表 29)。在此 SPR 分析中，所有數據的取得是利用老鼠的抗人類 IgG κ 輕鏈用於捕捉感興趣的抗體。表 30 顯示結果，而框格填入灰色的 KD 值是利用[公式 2]進行計算，因為它們的親和性太弱而無法藉由動力學分析正確地判定。

【表 28】

人類 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體的結合概況

				對人類 FcgRs 的 KD(M)				對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	CH	序列辨識號	取代	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
MS103240H795-SG1	SG1	9	-	7.5E-07	1.1E-06	5.8E-06	8.1E-07	1.000	1.00	1.0	1.000
MS103240H795-MY009	MY009	252	P238D	7.3E-05	2.3E-05	1.3E-06	2.2E-04	0.010	0.05	4.5	0.004
MS103240H795-MY214	MY214	253	P238D/T250V/T307P	3.2E-05	2.1E-05	1.0E-06	1.5E-04	0.023	0.05	5.8	0.005
MS103240H795-TT08	TT08	254	P238D/T250V/T307P/A330K	5.5E-05	1.6E-05	6.8E-07	9.6E-05	0.014	0.07	8.5	0.008
MS103240H795-TT09	TT09	255	P238D/T250V/V264I/T307P/A330K	4.4E-05	1.4E-05	2.9E-07	1.7E-04	0.017	0.08	20.0	0.005
MS103240H795-TT10	TT10	256	P238D/T250V/S267A/T307P/A330K	5.6E-05	8.7E-06	6.3E-07	7.9E-04	0.013	0.13	9.2	0.001
MS103240H795-TT11	TT11	257	L234Y/P238D/T250V/T307P/A330K	2.4E-05	1.0E-05	5.2E-07	1.7E-04	0.031	0.11	11.2	0.005
MS103240H795-TT12	TT12	258	L234Y/P238D/T250V/S267A/T307P/A330K	2.0E-05	5.0E-06	4.9E-07	1.3E-04	0.038	0.22	11.8	0.006
MS103240H795-TT13	TT13	259	P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/A330K	4.5E-05	9.8E-06	3.2E-07	1.4E-04	0.017	0.11	18.1	0.006
MS103240H795-TT14	TT14	260	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/A330K	1.8E-05	7.6E-06	1.9E-07	1.5E-04	0.042	0.14	30.5	0.005
MS103240H795-TT15	TT15	261	L234Y/P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/A330K	2.9E-05	6.1E-06	2.5E-07	1.3E-04	0.026	0.18	23.2	0.006
MS103240H795-TT20	TT20	262	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R	9.1E-05	2.8E-05	1.4E-06	8.4E-05	0.008	0.04	4.1	0.010
MS103240H795-TT21	TT21	263	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K	5.6E-05	2.0E-05	1.3E-06	8.5E-05	0.013	0.06	4.5	0.010
MS103240H795-TT22	TT22	264	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R	6.0E-05	2.1E-05	5.9E-07	7.2E-05	0.013	0.05	9.8	0.011
MS103240H795-TT23	TT23	265	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K	1.0E-04	4.8E-05	5.5E-07	4.5E-04	0.007	0.02	10.5	0.002
MS103240H795-TT24	TT24	266	P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	4.9E-05	1.3E-05	1.2E-06	2.6E-04	0.015	0.08	4.8	0.003
MS103240H795-TT25	TT25	267	P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	2.2E-05	1.3E-05	1.0E-06	1.4E-04	0.034	0.08	5.8	0.006
MS103240H795-TT26	TT26	268	L234Y/P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R	6.9E-05	2.1E-05	1.1E-06	2.0E-04	0.011	0.05	5.3	0.004
MS103240H795-TT27	TT27	269	L234Y/P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K	5.2E-05	1.4E-05	8.2E-07	1.3E-04	0.014	0.08	7.1	0.006
MS103240H795-TT28	TT28	270	L234Y/P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	4.8E-05	7.7E-06	8.5E-07	8.2E-05	0.016	0.14	6.8	0.010
MS103240H795-TT29	TT29	271	L234Y/P238D/T250V/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	3.7E-05	7.5E-06	8.1E-07	8.9E-05	0.020	0.15	7.2	0.009
MS103240H795-TT30	TT30	272	P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	1.5E-04	1.4E-05	5.7E-07	6.6E-05	0.005	0.08	10.2	0.012
MS103240H795-TT31	TT31	273	P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	1.1E-04	1.9E-05	5.6E-07	2.9E-04	0.007	0.06	10.4	0.003
MS103240H795-TT32	TT32	274	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R	5.0E-05	1.2E-05	4.0E-07	1.1E-04	0.015	0.09	14.5	0.007
MS103240H795-TT33	TT33	275	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K	4.2E-05	1.2E-05	3.6E-07	4.4E-04	0.018	0.09	16.1	0.002
MS103240H795-TT34	TT34	276	L234Y/P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/P343R	2.2E-05	8.9E-06	4.9E-07	9.6E-05	0.034	0.12	11.8	0.008
MS103240H795-TT35	TT35	277	L234Y/P238D/T250V/V264I/S267A/T307P/Q311R/A330K/D413K	2.5E-05	9.0E-06	4.3E-07	1.8E-04	0.030	0.12	13.5	0.004

【表 29】

包括人類 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體的重鏈恆定區的胺基酸序列(以序列辨識號表示)

CH	–	+N434A +Q438R +S440E	+N434A +Y436T +Q438R +S440E	+M428L +N434A +Y436T +Q438R +S440E	+M428L +N434A +Q438R +S440E
MY009	252	278	304	330	356
MY214	253	279	305	331	357
TT08	254	280	306	332	358
TT09	255	281	307	333	359
TT10	256	282	308	334	360
TT11	257	283	309	335	361
TT12	258	284	310	336	362
TT13	259	285	311	337	363
TT14	260	286	312	338	364
TT15	261	287	313	339	365
TT20	262	288	314	340	366
TT21	263	289	315	341	367
TT22	264	290	316	342	368
TT23	265	291	317	343	369
TT24	266	292	318	344	370
TT25	267	293	319	345	371
TT26	268	294	320	346	372
TT27	269	295	321	347	373
TT28	270	296	322	348	374
TT29	271	297	323	349	375
TT30	272	298	324	350	376
TT31	273	299	325	351	377
TT32	274	300	326	352	378
TT33	275	301	327	353	379
TT34	276	302	328	354	380
TT35	277	303	329	355	381

【表 30】

人類 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體的結合概況

				對人類 FcgRs 的 KD(M)				對人類 FcgRs 的 KD 倍數(SG1=1)			
重鏈名稱	CH	序列編號	取代	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV	FcgRIIaH	FcgRIIaR	FcgRIIb	FcgRIIIaV
MS103240H795-SG1	SG1	9	-	9.7E-07	1.2E-06	4.7E-06	7.2E-07	1.000	1.00	1.0	1.000
MS103240H795-TT33	TT33	275	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K	3.5E-05	2.3E-05	3.0E-07	4.0E-04	0.028	0.05	15.7	0.002
MS103240H795-TT66	TT66	288	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	1.3E-04	3.2E-05	1.0E-06	5.9E-04	0.007	0.04	4.7	0.001
MS103240H795-TT67	TT67	340	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	1.2E-04	2.8E-05	1.2E-06	6.1E-04	0.008	0.04	3.9	0.001
MS103240H795-TT68	TT68	289	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K/N434A/Q438R/S440E	2.1E-04	6.1E-05	9.6E-07	4.8E-04	0.005	0.02	4.9	0.001
MS103240H795-TT69	TT69	341	P238D/T250V/T307P/Q311R/A330K/D413K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	1.3E-04	3.4E-05	1.1E-06	5.3E-04	0.008	0.04	4.3	0.001
MS103240H795-TT70	TT70	290	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	7.2E-05	4.0E-05	3.7E-07	3.9E-04	0.013	0.03	12.7	0.002
MS103240H795-TT71	TT71	342	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	9.6E-05	2.7E-05	4.2E-07	4.0E-04	0.010	0.04	11.2	0.002
MS103240H795-TT72	TT72	291	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/N434A/Q438R/S440E	7.9E-05	2.4E-05	4.0E-07	5.0E-04	0.012	0.05	11.8	0.001
MS103240H795-TT73	TT73	343	P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	7.4E-05	1.9E-05	4.2E-07	5.6E-04	0.013	0.06	11.2	0.001
MS103240H795-TT90	TT90	300	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/N434A/Q438R/S440E	2.9E-05	2.5E-05	3.0E-07	3.6E-04	0.033	0.05	15.7	0.002
MS103240H795-TT91	TT91	352	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/P343R/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	4.6E-05	3.0E-05	3.2E-07	4.5E-04	0.021	0.04	14.7	0.002
MS103240H795-TT92	TT92	301	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/N434A/Q438R/S440E	4.0E-05	2.0E-05	2.8E-07	4.9E-04	0.024	0.06	16.8	0.001
MS103240H795-TT93	TT93	353	L234Y/P238D/T250V/V264I/T307P/Q311R/A330K/D413K/M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E	5.2E-05	2.4E-05	3.1E-07	4.7E-04	0.019	0.05	15.2	0.002

【0640】再次評估 SG1 及 TT33 於此測量中，其中捕捉方法與表 28 的不同。結果 TT33 的"KD 倍數"值與表 28 所取得的一致(對於人類 FcγRIIb 在表 28 中為 16.1 倍，而表 30 中為 5.7 倍)。TT92 及 TT93，其藉由導入 N434A/Q438R/S440E 及 M428L/N434A/Y436T/Q438R/S440E 至 TT33 中加以建立，顯示與 TT33 類似的結合概況。相似地，衍生自 TT32 的 TT90 及 TT91、衍生自 TT31 的 TT72 及 TT73、衍生自 TT30 的 TT70 及 TT71、衍生自 TT21 的 TT68 及 TT69、以及衍生自 TT20 的 TT66 及 TT67 顯示與表 28 所示的親本抗體類似的結合概況。這些表示用於改善抗體半生期及降低與類風濕性因子結合的取代不影響人類 FcγRIIb 增加的變異體對人類 FcγR 的結合概況。

實施例 33

【0641】FcγRIIb 增加的變異體的細胞影像分析

為了評估由實施例 32 所述之抗體所形成的抗原-抗體複合物的細胞內攝入，實行如實施例 30 所述之細胞影像分析。為了避免訊號飽和，在此實施例中，抗原-抗體複合物形成於抗體濃度為 1.25 mg/mL 而抗原濃度為 0.34 mg/mL 的培養溶液中。

【0642】分析結果如第 31 圖所示。隨著增加對人類 FcγRIIb 的結合親和性，抗原-抗體複合物的細胞攝入增加。就 TT14 而言，相較於 SG1，其對人類 FcγRIIb 具有 30 倍增強的結合親和性，細胞內的抗原螢光強度相較於 SG1 的增加了 7.5 倍。

【0643】雖然相較於不包含 pI 增加的取代的變異體，pI 增

加的取代(Q311R/D413K 及 Q311R/P343R)對人類 FcγRIIb 的結合親和性降低約 0.5 倍，但相較於不包含 pI 增加的取代的 Fc 變異體，具有 pI 增加取代的 Fc 變異體的抗原抗體複合物之胞內攝入是增加的。相較於 SG1，TT33 顯示增加 36 倍的細胞攝入抗原抗體，而它的親本 TT14 顯示增加 7.5 倍的細胞攝入。此外，相較於在恆河猴中顯示強烈清除的 SG1071、SG1074、SG1077、SG1079、SG1080 及 SG1081，TT33 顯示類似地細胞攝入抗原-抗體複合物於細胞內。這些結果暗示 pI 增加的取代與 FcγRIIb 增強的 Fc 變異體的結合為抗原清掃的強力工具。

實施例 34

【0644】抗體表達載體的建立；以及抗體的表達及純化

藉由所屬領域具有通常知識者習知的製造方法，如裝配 PCR 等，實行編碼抗體變異區的 H 鏈及 L 鏈的胺基酸序列之全長基因的合成。藉由所屬領域具有通常知識者習知的方法，如 PCR 等，實行胺基酸取代的導入。將取得的質體片段插入動物細胞表達載體中，並產生 H 鏈表達載體及 L 鏈表達載體。藉由所屬領域具有通常知識者習知的方法，判定取得的表達載體的核苷酸序列。將產生的質體短暫地導入至衍生自人類胚胎腎癌細胞(Invitrogen)的 HEK293H 細胞系中，或至 FreeStyle293 細胞中，用於表達抗體。收集得到的培養上清液，且接著通過 0.22 μm MILLEX(R)-GV 過濾器(Millipore)或通過 0.45 μm MILLEX(R)-GV 過濾器(Millipore)，以取得培養上清液。利用 rProtein A Sepharose Fast Flow (GE Healthcare)或 Protein G Sepharose 4 Fast Flow (GE Healthcare)以所屬領域具有通常知

識者習知的方法，從取得的培養上清液純化抗體。關於純化的抗體的濃度，利用分光光度計測量它們在 280 nm 的吸光度。由得到的數值，利用如 PACE 之方法(*Protein Science* 4:2411-2423 (1995))計算吸光係數，用於計算抗體濃度(*Protein Sci.* 4:2411-2423 (1995))。

【0645】雖然前述發明已為了清楚理解的目的，藉由說明及實施例詳細描述，然此描述及實施例不應理解為用以限定本發明的範圍。本文引用的所有專利及科學文獻之內容明確地以參考方式完整併入於此。

【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 中外製藥股份有限公司 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)

<120> 抗肌抑素之抗體及使用方法

<130> C1-A1607-TW

<150> JP 2016-120337
<151> 2016-06-17

<160> 381

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 375
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Val Ile Arg Gln Leu
65 70 75 80

Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu
115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser

130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu
180 185 190

Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val
195 200 205

Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly
210 215 220

Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr
225 230 235 240

Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys
245 250 255

Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg Asp Phe Gly Leu Asp Cys
260 265 270

Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr Val
275 280 285

Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr
290 295 300

Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu Phe Val Phe Leu Gln Lys
305 310 315 320

Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala
325 330 335

Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr
340 345 350

Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala Met Val
355 360 365

Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
370 375

<210> 2
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys
1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile
20 25 30

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu
35 40 45

Phe Val Phe Leu Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala
50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
65 70 75 80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly
85 90 95

Lys Ile Pro Ala Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
100 105

<210> 3
<211> 375
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 3

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn

20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln Leu
65 70 75 80

Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu
115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser
130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu
180 185 190

Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val
195 200 205

Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly
210 215 220

Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr
225 230 235 240

```
Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys
                245                 250                 255

Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg Asp Phe Gly Leu Asp Cys
            260                 265                 270

Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr Val
        275                 280                 285

Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr
    290                 295                 300

Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu Phe Val Phe Leu Gln Lys
305                 310                 315                 320

Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala
                325                 330                 335

Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr
            340                 345                 350

Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala Met Val
        355                 360                 365

Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
    370                 375
```

<210> 4
<211> 109
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 4

```
Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys
1               5                   10                  15

Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile
            20                  25                  30

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu
        35                  40                  45
```

```
Phe Val Phe Leu Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala
    50                  55                  60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
65                  70                  75                  80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly
                85                  90                  95

Lys Ile Pro Ala Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
            100                 105
```

<210> 5
<211> 376
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 5

```
Met Met Gln Lys Leu Gln Met Tyr Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu
1               5                   10                  15

Ile Ala Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Gly Ser Glu Arg Glu Glu
            20                  25                  30

Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Ala Trp Arg Gln Asn
        35                  40                  45

Thr Arg Tyr Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys
    50                  55                  60

Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln
65                  70                  75                  80

Leu Leu Pro Arg Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp
                85                  90                  95

Val Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr
            100                 105                 110

His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe
        115                 120                 125
```

Leu Met Gln Ala Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser
130 135 140

Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr
145 150 155 160

Leu Arg Pro Val Lys Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg
165 170 175

Leu Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser
180 185 190

Leu Lys Leu Asp Met Ser Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp
195 200 205

Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu
210 215 220

Gly Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val
225 230 235 240

Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val
245 250 255

Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg Asp Phe Gly Leu Asp
260 265 270

Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr
275 280 285

Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg
290 295 300

Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu Phe Val Phe Leu Gln
305 310 315 320

Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala Asn Pro Arg Gly Ser
325 330 335

Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu
340 345 350

Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Ala Met
355 360 365

Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
370 375

<210> 6
<211> 109
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 6

Asp Phe Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Thr Glu Ser Arg Cys Cys
1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile
20 25 30

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Glu Cys Glu
35 40 45

Phe Val Phe Leu Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val His Gln Ala
50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
65 70 75 80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Gly Lys Glu Gln Ile Ile Tyr Gly
85 90 95

Lys Ile Pro Ala Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
100 105

<210> 7
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 7

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 8

```
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1               5                   10                  15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
        35                  40                  45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Cys
    50                  55                  60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
```

65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 9
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 9

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 10

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 11
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 11

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 12
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 12

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Val Thr Cys Arg Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr Asp
20 25 30

Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

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

Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 13

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 14

Ala Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Ser Val Ser Ala Ala Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu
65 70 75 80

Glu Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 15
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 15

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 16
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 16

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 17

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 17

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 18

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

```
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65                  70                  75                  80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 19
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 19

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
```

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 20
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 20

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 21

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 22

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 23
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 23

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

```
Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65                  70                  75                  80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 24
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 24

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
            20                  25                  30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65                  70                  75                  80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
```

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 25
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 25

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 26
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 26

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 27

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 28
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 28

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 29
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 29

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 30
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 30

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala His Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 31

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 32

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Thr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 33

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Thr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Met Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 34

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Tyr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 35
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 35

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 36
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 36

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Phe Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 37
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 37

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Gln Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Asp
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 38
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 38

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asp

20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Leu Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 39
<211> 348
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 39
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtaacgcctg gaggatccct gacagtcacc 60

tgcagagtct ctggaatcga cctcagtagt tacgacatca gctgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggagtggat cggaatcatt agttatgctg gtagcacata ctacgcgagc 180

tgggcaaaag gccgattcac catctccaaa acctcgacca cggtggatct gaaaatgacc 240

agtctgacaa ccgaggacac ggccacctat ttctgtgcca gaggtgtgcc tgcttatagt 300

actggtggtg acttgtgggg cccaggcacc ctggtcaccg tctcctcc 348

<210> 40
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 40
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc agctacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactcta ccggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 41
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 41
gcgcaagtgc tgacccagac tgcatcatcc gtgtctgcag ctgtgggagg cacagtcacc 60

atcaattgcc agtccagtca gagtgtttat gataacaact ggttatcctg gtttcagcag 120

aaaccagggc agcctcccaa gctcctgatc tattgggcat ccactctggc atctggggtc 180

ccatcgcggt tcaaaggcag tggatctggg acacagttca ctctcaccat cagcgacctg 240

gagtgtgacg atgctgccac ttactactgt gcaggcggtt atggtggtgg tctgtatgct 300

ttcggcggag gaccaaggt ggagatcaaa 330

<210> 42
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 42
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgcc agagcagcca gtccgtgtac gacaacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc cagcggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gctgtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 43
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 43
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 44
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 44
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatatg 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 45
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 45
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cactacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 46
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 46
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgtac cacaacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 47
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 47
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgcc agagcagcca gtccgtgtac cacaacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc cttcggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gctgtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 48
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 48
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgcc agaccagcca gtccgtgtac cacgacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc cagcggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 49
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 49
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgtac cacgacaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gctgtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 50
<211> 987
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 50
gcttccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagtc cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac ctccggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctctcctc cgtggtgacc gtgccctcct cgtccttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagccctcc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgtcc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

tccacgtacc gtgtggtctc cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggaa 720

atgaccaaga accaggtctc cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc ctccgacatc 780

gccgtggagt gggagtccaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac tccaagctca ccgtggacaa gtccaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagtcgc tctccctgtc tccgtag 987

<210> 51
<211> 984
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 51
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact ccgggggggga 360

ccgaaagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggatgag 720

ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccg 984

<210> 52
<211> 987
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 52
gcttccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagtc gacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagtggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagtag tgtggtgacc gtgccctcca gtagtttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagt aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgagct cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagt cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agtacgtacc gtgtggtcag tgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 720

atgaccaaga accaggtcag tctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagtgacatc 780

gccgtggagt gggagagtaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agtaagctca ccgtggacaa gagtaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagtc tctccctgtc tccgtga 987

<210> 53
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 53
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

tccaaggact gcacctactc cctctcctcc accctgacgc tgtccaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgtcctcgcc cgtcacaaag 300

tccttcaaca ggggagagtg ttga 324

<210> 54
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 54
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggtaccgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agtaaggaca gtacctacag tctcagtagt accctgacgc tgtccaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgtcctcgcc cgtcacaaag 300

tccttcaaca ggggagagtg ttga 324

<210> 55
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 55

Ser Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 56
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 56

His Tyr Asp Ile Ser
1 5

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 57

His Thr Asp Ile Ser
1 5

<210> 58
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 58

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 59
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 59

Ile Ile Ser His Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 60
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 60

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Met Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 61
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 61

Gly Val Pro Ala Tyr Ser Thr Gly Gly Asp Leu
1 5 10

<210> 62
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 62

Gly Val Pro Ala His Ser Thr Gly Gly Asp Leu

1 5 10

<210> 63
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 63

Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu
1 5 10

<210> 64
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 64

Gly Val Pro Ala His Ser His Gly Gly Asp Leu
1 5 10

<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 65

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 66
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 66

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 67
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 67

Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 68
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 68

Gln Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Asp Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 69
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 69

Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Asp Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 70

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 71
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 71

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr
1 5

<210> 72
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 72

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Phe
1 5

<210> 73
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 73

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Leu Tyr Ala
1 5 10

<210> 74
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 74

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Arg Tyr Ala
1 5 10

<210> 75
<211> 242
<212> PRT
<213> 智人

<400> 75

Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn
1 5 10 15

Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile
20 25 30

Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile
35 40 45

Ser Lys Asp Val Ile Arg Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg
50 55 60

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

Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr
85 90 95

Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys
100 105 110

Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val
115 120 125

Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr
130 135 140

Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr
145 150 155 160

Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr
165 170 175

```
Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu
            180                 185                 190

Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu
        195                 200                 205

Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly
    210                 215                 220

Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser
225                 230                 235                 240

Arg Arg
```

<210> 76
<211> 242
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 76

```
Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn
1               5                   10                  15

Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile
            20                  25                  30

Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile
        35                  40                  45

Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg
    50                  55                  60

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

Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr
                85                  90                  95

Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys
            100                 105                 110
```

Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val
115 120 125

Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr
130 135 140

Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr
145 150 155 160

Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr
165 170 175

Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu
180 185 190

Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu
195 200 205

Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly
210 215 220

Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser
225 230 235 240

Arg Arg

<210> 77
<211> 242
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 77

Glu Gly Ser Glu Arg Glu Glu Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn
1 5 10 15

Ala Cys Ala Trp Arg Gln Asn Thr Arg Tyr Ser Arg Ile Glu Ala Ile
20 25 30

Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile
35 40 45

Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln Leu Leu Pro Arg Ala Pro Pro Leu Arg
50 55 60

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

Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr
85 90 95

Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu Met Gln Ala Asp Gly Lys Pro Lys
100 105 110

Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val
115 120 125

Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu Arg Pro Val Lys Thr Pro Thr Thr
130 135 140

Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr
145 150 155 160

Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu Lys Leu Asp Met Ser Pro Gly Thr
165 170 175

Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu
180 185 190

Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu
195 200 205

Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly
210 215 220

Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser
225 230 235 240

Arg Arg

<210> 78

<211> 266
<212> PRT
<213> 智人

<400> 78

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Val Ile Arg Gln Leu
65 70 75 80

Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu
115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser
130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu
180 185 190

Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val

195 200 205

Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly
210 215 220

Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr
225 230 235 240

Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys
245 250 255

Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg
260 265

<210> 79
<211> 266
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 79

Met Gln Lys Leu Gln Leu Cys Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Asn Ser Glu Gln Lys Glu Asn
20 25 30

Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Thr Trp Arg Gln Asn Thr
35 40 45

Lys Ser Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys Leu
50 55 60

Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln Leu
65 70 75 80

Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp Val
85 90 95

Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr His
100 105 110

Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe Leu

115 120 125

Met Gln Val Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser Ser
130 135 140

Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr Leu
145 150 155 160

Arg Pro Val Glu Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg Leu
165 170 175

Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser Leu
180 185 190

Lys Leu Asp Met Asn Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp Val
195 200 205

Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu Gly
210 215 220

Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val Thr
225 230 235 240

Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val Lys
245 250 255

Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg
260 265

<210> 80
<211> 267
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 80

Met Met Gln Lys Leu Gln Met Tyr Val Tyr Ile Tyr Leu Phe Met Leu
1 5 10 15

Ile Ala Ala Gly Pro Val Asp Leu Asn Glu Gly Ser Glu Arg Glu Glu
20 25 30

Asn Val Glu Lys Glu Gly Leu Cys Asn Ala Cys Ala Trp Arg Gln Asn

```
        35                  40                  45

Thr Arg Tyr Ser Arg Ile Glu Ala Ile Lys Ile Gln Ile Leu Ser Lys
    50                  55                  60

Leu Arg Leu Glu Thr Ala Pro Asn Ile Ser Lys Asp Ala Ile Arg Gln
65                  70                  75                  80

Leu Leu Pro Arg Ala Pro Pro Leu Arg Glu Leu Ile Asp Gln Tyr Asp
                85                  90                  95

Val Gln Arg Asp Asp Ser Ser Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asp Asp Tyr
            100                 105                 110

His Ala Thr Thr Glu Thr Ile Ile Thr Met Pro Thr Glu Ser Asp Phe
        115                 120                 125

Leu Met Gln Ala Asp Gly Lys Pro Lys Cys Cys Phe Phe Lys Phe Ser
    130                 135                 140

Ser Lys Ile Gln Tyr Asn Lys Val Val Lys Ala Gln Leu Trp Ile Tyr
145                 150                 155                 160

Leu Arg Pro Val Lys Thr Pro Thr Thr Val Phe Val Gln Ile Leu Arg
                165                 170                 175

Leu Ile Lys Pro Met Lys Asp Gly Thr Arg Tyr Thr Gly Ile Arg Ser
            180                 185                 190

Leu Lys Leu Asp Met Ser Pro Gly Thr Gly Ile Trp Gln Ser Ile Asp
        195                 200                 205

Val Lys Thr Val Leu Gln Asn Trp Leu Lys Gln Pro Glu Ser Asn Leu
    210                 215                 220

Gly Ile Glu Ile Lys Ala Leu Asp Glu Asn Gly His Asp Leu Ala Val
225                 230                 235                 240

Thr Phe Pro Gly Pro Gly Glu Asp Gly Leu Asn Pro Phe Leu Glu Val
                245                 250                 255
```

Lys Val Thr Asp Thr Pro Lys Arg Ser Arg Arg
260 265

<210> 81
<211> 407
<212> PRT
<213> 智人

<400> 81

Met Val Leu Ala Ala Pro Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Ala Leu
1 5 10 15

Glu Leu Arg Pro Arg Gly Glu Ala Ala Glu Gly Pro Ala Ala Ala Ala
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Glu Arg Ser
35 40 45

Ser Arg Pro Ala Pro Ser Val Ala Pro Glu Pro Asp Gly Cys Pro Val
50 55 60

Cys Val Trp Arg Gln His Ser Arg Glu Leu Arg Leu Glu Ser Ile Lys
65 70 75 80

Ser Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Lys Glu Ala Pro Asn Ile Ser
85 90 95

Arg Glu Val Val Lys Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Gln Gln
100 105 110

Ile Leu Asp Leu His Asp Phe Gln Gly Asp Ala Leu Gln Pro Glu Asp
115 120 125

Phe Leu Glu Glu Asp Glu Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Val Ile Ser
130 135 140

Met Ala Gln Glu Thr Asp Pro Ala Val Gln Thr Asp Gly Ser Pro Leu
145 150 155 160

Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro Lys Val Met Phe Thr Lys Val Leu
165 170 175

```
Lys Ala Gln Leu Trp Val Tyr Leu Arg Pro Val Pro Arg Pro Ala Thr
            180                 185                 190

Val Tyr Leu Gln Ile Leu Arg Leu Lys Pro Leu Thr Gly Glu Gly Thr
        195                 200                 205

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Arg His Ile Arg Ile Arg Ser Leu
    210                 215                 220

Lys Ile Glu Leu His Ser Arg Ser Gly His Trp Gln Ser Ile Asp Phe
225                 230                 235                 240

Lys Gln Val Leu His Ser Trp Phe Arg Gln Pro Gln Ser Asn Trp Gly
                245                 250                 255

Ile Glu Ile Asn Ala Phe Asp Pro Ser Gly Thr Asp Leu Ala Val Thr
            260                 265                 270

Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly Leu His Pro Phe Met Glu Leu Arg
        275                 280                 285

Val Leu Glu Asn Thr Lys Arg Ser Arg Arg Asn Leu Gly Leu Asp Cys
    290                 295                 300

Asp Glu His Ser Ser Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu Thr Val
305                 310                 315                 320

Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys Arg Tyr
                325                 330                 335

Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Gln Cys Glu Tyr Met Phe Met Gln Lys
            340                 345                 350

Tyr Pro His Thr His Leu Val Gln Gln Ala Asn Pro Arg Gly Ser Ala
        355                 360                 365

Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met Leu Tyr
    370                 375                 380

Phe Asn Asp Lys Gln Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Gly Met Val
385                 390                 395                 400
```

Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
405

<210> 82
<211> 109
<212> PRT
<213> 智人

<400> 82

Asn Leu Gly Leu Asp Cys Asp Glu His Ser Ser Glu Ser Arg Cys Cys
1 5 10 15

Arg Tyr Pro Leu Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile
20 25 30

Ile Ala Pro Lys Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Gln Cys Glu
35 40 45

Tyr Met Phe Met Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val Gln Gln Ala
50 55 60

Asn Pro Arg Gly Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser
65 70 75 80

Pro Ile Asn Met Leu Tyr Phe Asn Asp Lys Gln Gln Ile Ile Tyr Gly
85 90 95

Lys Ile Pro Gly Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
100 105

<210> 83
<211> 274
<212> PRT
<213> 智人

<400> 83

Ala Glu Gly Pro Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala
1 5 10 15

Ala Gly Val Gly Gly Glu Arg Ser Ser Arg Pro Ala Pro Ser Val Ala
20 25 30

```
Pro Glu Pro Asp Gly Cys Pro Val Cys Val Trp Arg Gln His Ser Arg
        35                  40                  45

Glu Leu Arg Leu Glu Ser Ile Lys Ser Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg
    50                  55                  60

Leu Lys Glu Ala Pro Asn Ile Ser Arg Glu Val Val Lys Gln Leu Leu
65                  70                  75                  80

Pro Lys Ala Pro Pro Leu Gln Gln Ile Leu Asp Leu His Asp Phe Gln
                85                  90                  95

Gly Asp Ala Leu Gln Pro Glu Asp Phe Leu Glu Glu Asp Glu Tyr His
            100                 105                 110

Ala Thr Thr Glu Thr Val Ile Ser Met Ala Gln Glu Thr Asp Pro Ala
        115                 120                 125

Val Gln Thr Asp Gly Ser Pro Leu Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro
    130                 135                 140

Lys Val Met Phe Thr Lys Val Leu Lys Ala Gln Leu Trp Val Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Arg Pro Val Pro Arg Pro Ala Thr Val Tyr Leu Gln Ile Leu Arg Leu
                165                 170                 175

Lys Pro Leu Thr Gly Glu Gly Thr Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg
            180                 185                 190

Arg His Ile Arg Ile Arg Ser Leu Lys Ile Glu Leu His Ser Arg Ser
        195                 200                 205

Gly His Trp Gln Ser Ile Asp Phe Lys Gln Val Leu His Ser Trp Phe
    210                 215                 220

Arg Gln Pro Gln Ser Asn Trp Gly Ile Glu Ile Asn Ala Phe Asp Pro
225                 230                 235                 240

Ser Gly Thr Asp Leu Ala Val Thr Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly
                245                 250                 255
```

```
Leu His Pro Phe Met Glu Leu Arg Val Leu Glu Asn Thr Lys Arg Ser
            260                 265                 270

Arg Arg
```

<210> 84
<211> 298
<212> PRT
<213> 智人

<400> 84

```
Met Val Leu Ala Ala Pro Leu Leu Leu Gly Phe Leu Leu Leu Ala Leu
1               5                  10                  15

Glu Leu Arg Pro Arg Gly Glu Ala Ala Glu Gly Pro Ala Ala Ala Ala
            20                  25                  30

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Glu Arg Ser
        35                  40                  45

Ser Arg Pro Ala Pro Ser Val Ala Pro Glu Pro Asp Gly Cys Pro Val
    50                  55                  60

Cys Val Trp Arg Gln His Ser Arg Glu Leu Arg Leu Glu Ser Ile Lys
65                  70                  75                  80

Ser Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Lys Glu Ala Pro Asn Ile Ser
                85                  90                  95

Arg Glu Val Val Lys Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu Gln Gln
            100                 105                 110

Ile Leu Asp Leu His Asp Phe Gln Gly Asp Ala Leu Gln Pro Glu Asp
        115                 120                 125

Phe Leu Glu Glu Asp Glu Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Val Ile Ser
    130                 135                 140

Met Ala Gln Glu Thr Asp Pro Ala Val Gln Thr Asp Gly Ser Pro Leu
145                 150                 155                 160
```

Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro Lys Val Met Phe Thr Lys Val Leu
165 170 175

Lys Ala Gln Leu Trp Val Tyr Leu Arg Pro Val Pro Arg Pro Ala Thr
180 185 190

Val Tyr Leu Gln Ile Leu Arg Leu Lys Pro Leu Thr Gly Glu Gly Thr
195 200 205

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Arg His Ile Arg Ile Arg Ser Leu
210 215 220

Lys Ile Glu Leu His Ser Arg Ser Gly His Trp Gln Ser Ile Asp Phe
225 230 235 240

Lys Gln Val Leu His Ser Trp Phe Arg Gln Pro Gln Ser Asn Trp Gly
245 250 255

Ile Glu Ile Asn Ala Phe Asp Pro Ser Gly Thr Asp Leu Ala Val Thr
260 265 270

Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly Leu His Pro Phe Met Glu Leu Arg
275 280 285

Val Leu Glu Asn Thr Lys Arg Ser Arg Arg
290 295

<210> 85
<211> 409
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 85

Met Lys Trp Val Thr Phe Leu Leu Leu Leu Phe Ile Ser Gly Ser Ala
1 5 10 15

Phe Ser Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys Ala Glu Gly Pro Ala Ala
20 25 30

```
Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Ala Gly Val Gly Gly Glu
        35                  40                  45

Arg Ser Ser Arg Pro Ala Pro Ser Val Ala Pro Glu Pro Asp Gly Cys
    50                  55                  60

Pro Val Cys Val Trp Arg Gln His Ser Arg Glu Leu Arg Leu Glu Ser
65                  70                  75                  80

Ile Lys Ser Gln Ile Leu Ser Lys Leu Arg Leu Lys Glu Ala Pro Asn
                85                  90                  95

Ile Ser Arg Glu Val Val Lys Gln Leu Leu Pro Lys Ala Pro Pro Leu
            100                 105                 110

Gln Gln Ile Leu Asp Leu His Asp Phe Gln Gly Asp Ala Leu Gln Pro
        115                 120                 125

Glu Asp Phe Leu Glu Glu Asp Glu Tyr His Ala Thr Thr Glu Thr Val
    130                 135                 140

Ile Ser Met Ala Gln Glu Thr Asp Pro Ala Val Gln Thr Asp Gly Ser
145                 150                 155                 160

Pro Leu Cys Cys His Phe His Phe Ser Pro Lys Val Met Phe Thr Lys
                165                 170                 175

Val Leu Lys Ala Gln Leu Trp Val Tyr Leu Arg Pro Val Pro Arg Pro
            180                 185                 190

Ala Thr Val Tyr Leu Gln Ile Leu Arg Leu Lys Pro Leu Thr Gly Glu
        195                 200                 205

Gly Thr Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Arg Arg His Ile Arg Ile Arg
    210                 215                 220

Ser Leu Lys Ile Glu Leu His Ser Arg Ser Gly His Trp Gln Ser Ile
225                 230                 235                 240

Asp Phe Lys Gln Val Leu His Ser Trp Phe Arg Gln Pro Gln Ser Asn
                245                 250                 255
```

Trp Gly Ile Glu Ile Asn Ala Phe Asp Pro Ser Gly Thr Asp Leu Ala
260 265 270

Val Thr Ser Leu Gly Pro Gly Ala Glu Gly Leu His Pro Phe Met Glu
275 280 285

Leu Arg Val Leu Glu Asn Thr Lys Arg Ser Arg Arg Asn Leu Gly Leu
290 295 300

Asp Cys Asp Glu His Ser Ser Glu Ser Arg Cys Cys Arg Tyr Pro Leu
305 310 315 320

Thr Val Asp Phe Glu Ala Phe Gly Trp Asp Trp Ile Ile Ala Pro Lys
325 330 335

Arg Tyr Lys Ala Asn Tyr Cys Ser Gly Gln Cys Glu Tyr Met Phe Met
340 345 350

Gln Lys Tyr Pro His Thr His Leu Val Gln Gln Ala Asn Pro Arg Gly
355 360 365

Ser Ala Gly Pro Cys Cys Thr Pro Thr Lys Met Ser Pro Ile Asn Met
370 375 380

Leu Tyr Phe Asn Asp Lys Gln Gln Ile Ile Tyr Gly Lys Ile Pro Gly
385 390 395 400

Met Val Val Asp Arg Cys Gly Cys Ser
405

<210> 86
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 86

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 87
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 87

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Met Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu

65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Lys Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 88

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Thr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Lys Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 89
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 89

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Thr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 90
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 90

Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Thr Glu

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Thr
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Lys Tyr Lys Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 91
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 91

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 92
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 92

Gln 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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 93
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 93

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Asp
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 94

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Glu
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 95
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 95

Gln 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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser His Glu
20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Leu Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 96
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 96

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Ala
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 97
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 97

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Glu
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 98
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 98

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Val Phe His Glu
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Trp Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 99
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 99

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Thr Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Glu
20 25 30

Asn Trp Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gly Gly Tyr Gly Gly
85 90 95

Gly Arg Tyr Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 100
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 100
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 101
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 101
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcat gtactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga taagtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 102
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 102
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggaagac atactatgcc 180

agctgggcta aaaaaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 103
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 103
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggaagaa atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 104
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 104
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacaccgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggagcaa atacaaggcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 105
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 105
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcacag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtcggcatc attagctacg ccgggaagaa atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 106
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 106
caggtgcagc tggtcgaatc tggaggagga ctggtgcagc caggagggtc actgcgactg 60

agctgtgccg tgtccgggat cgacctgtca cacgacgata ttagctgggt gagacaggca 120

cccgggaagg gactggaatg ggtctctatc attagttacg ccggcagcac ctactatgcc 180

tcttgggcta aaggcaggct gaccatttct aaggacacaa gtaaaaacca ggtggtcctg 240

accatgacaa atatggaccc cgtggatact gcaacctact attgcgcccg gggcgtccct 300

gcttatagcc acggcggcga tctgtgggga caggggacac tggtgactgt cagctcc 357

<210> 107
<211> 357
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 107
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcaaag tgagtgggat cgacctgagc cacgacgaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtctccatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 108
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 108
caggtgacac tgaaagaaag cggccccgtg ctggtgaagc caaccgagac actgactctg 60

acctgcaaag tgagtgggat cgacctgagc cacgaggaca tctcctgggt gcggcaggca 120

cccggaaagg gcctggaatg ggtctccatc attagctacg ccgggagcac atactatgcc 180

agctgggcta aaggaagact gactatctcc aaggacacct ctaaaaacca ggtggtcctg 240

actatgacca atatggaccc cgtggataca gcaacttact attgtgccag gggcgtccct 300

gcttactctc acggagggga tctgtgggga cagggaaccc tggtgacagt ctctagt 357

<210> 109
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 109
caggtgcagc tggtcgaatc tggaggagga ctggtgcagc caggagggtc actgcgactg 60

agctgtgccg tgtccgggat cgacctgtca cacgaggata ttagctgggt gagacaggca 120

cccgggaagg gactggaatg ggtctctatc attagttacg ccggcagcaa gtactatgcc 180

tcttgggcta aaggcaggct gaccatttct aaggacacaa gtaaaaacca ggtggtcctg 240

accatgacaa atatggaccc cgtggatact gcaacctact attgcgcccg gggcgtccct 300

gcttatagcc acggcggcga tctgtgggga caggggacac tggtgactgt cagctcc 357

<210> 110
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 110
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgtac cacgccaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 111
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 111
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccaccagcca gtccgtgtac cacgagaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 112
<211> 330
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 112
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccagcagcca gtccgtgttc cacgagaatt ggctgagctg gttccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctggggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgccgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 113
<211> 330
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 113
gacattgtga tgactcagtc tcctgccact ctgtcactga gccctggcga gcgagcaacc 60

ctgtcttgca ccaccagcca gtccgtgtac cacgagaatt ggctgagctg gtaccagcag 120

aagccagggc agccccctaa actgctgatc tattgggcat caacactggc ctacggcgtc 180

ccctccagat tctccggatc tggcagtggg actgacttta ccctgaccat cagcagcctc 240

cagcccgagg atgtcgctac ctactattgt gctggcgggt acggaggcgg gcggtatgca 300

tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaaa 330

<210> 114
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 114

His Asp Asp Ile Ser
1 5

<210> 115
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 115

His Glu Asp Ile Ser
1 5

<210> 116
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 116

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Met Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 117
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 117

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Lys
1 5 10 15

<210> 118
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 118

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Lys Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 119
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 119

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Lys Tyr Lys Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 120
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 120

Ile Ile Ser Tyr Ala Gly Ser Lys Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 121
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 121

Gly Val Pro Ala Tyr Ser His Gly Gly Asp Lys
1 5 10

<210> 122
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 122

Thr Ser Ser Gln Ser Val Tyr His Ala Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 123
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 123

Thr Thr Ser Gln Ser Val Tyr His Glu Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 124
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 124

Thr Ser Ser Gln Ser Val Phe His Glu Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 125

Trp Ala Ser Thr Leu Ala Trp
1 5

<210> 126
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<220>
<221> 雜項_特徵

<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Ser 或 His

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Tyr, Thr, Asp 或 Glu

<400> 126

Xaa Xaa Asp Ile Ser
1 5

<210> 127
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa 為 Tyr 或 His

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Ser 或 Lys

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Thr, Met 或 Lys

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (10)..(10)
<223> Xaa 為 Tyr 或 Lys

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Ala, Met 或 Glu

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (12)..(12)
<223> Xaa 為 Ser 或 Glu

<220>

<221> 雜項_特徵
<222> (16)..(16)
<223> Xaa 為 Gly 或 Lys

<400> 127

Ile Ile Ser Xaa Ala Gly Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Trp Ala Lys Xaa
1 5 10 15

<210> 128
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Tyr 或 His

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Thr 或 His

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa 為 Leu 或 Lys

<400> 128

Gly Val Pro Ala Xaa Ser Xaa Gly Gly Asp Xaa
1 5 10

<210> 129
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa 為 Gln 或 Thr

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (2)..(2)
<223> Xaa 為 Ser 或 Thr

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa 為 Ser 或 Glu

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Tyr 或 Phe

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Asp 或 His

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (9)..(9)
<223> Xaa 為 Asn, Asp, Ala 或 Glu

<400> 129

Xaa Xaa Ser Gln Xaa Val Xaa Xaa Xaa Asn Trp Leu Ser
1 5 10

<210> 130
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa 為 Ser 或 Glu

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 為 Ser, Tyr, Phe 或 Trp

<400> 130

Trp Ala Xaa Thr Leu Ala Xaa
1 5

<210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<220>
<221> 雜項_特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa 為 Leu 或 Arg

<400> 131

Ala Gly Gly Tyr Gly Gly Gly Xaa Tyr Ala
1 5 10

<210> 132
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 132

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 133
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 133

Gln 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 Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser

20 25 30

<210> 134
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 134

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Lys Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser
20 25 30

<210> 135
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 135

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 136
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 136

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

<210> 137
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 137

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu Thr
1 5 10 15

Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 138
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 138

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 139
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 139

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 140
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 140

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

1 5 10 15

<210> 141
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 141

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 142
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 142

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 143
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 143

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 144
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 144

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 145
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 145

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Arg Tyr Tyr
20 25 30

Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Ile Ile Tyr Thr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Ala Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser His Tyr Thr Thr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Leu Trp Gly
100 105 110

Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 146

<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 146

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

Leu Thr Leu Thr Cys Lys Ala Ser Gly Ile Asp Phe Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Tyr Met Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ala Cys Ile Tyr Ala Gly Ile Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
50 55 60

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Tyr His Phe Asp Tyr Gly Ser Leu Trp Gly Pro Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 147
<211> 116
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 147

Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Arg Tyr Trp
20 25 30

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

Ile Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Ser
85 90 95

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 148

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ile
20 25 30

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

Phe Ile Tyr Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Ile Thr

65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Val Arg Thr Trp
85 90 95

Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 149
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 149

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ser Tyr Ala
20 25 30

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

Ile Ile Tyr Gly Val Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Ala
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Asp Asp
85 90 95

Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Asn Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 150
<211> 117

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 150

Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Ser Ser Ser
20 25 30

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

Phe Ile Ser Lys Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Ile Thr
65 70 75 80

Ser Pro Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly
85 90 95

Tyr Ser Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Thr Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 151
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 151

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Lys

20 25 30

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

Ile Tyr Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly
85 90 95

Ser Ala Asp Cys Thr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 152

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

Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Gly Gly
20 25 30

Asn Glu Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu
35 40 45

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Ala Gly Tyr Arg Thr Tyr
85 90 95

Ser Asp Asp Asp Asn Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 153
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 153

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Ala Gly Asn Asp
20 25 30

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

Ile Tyr Tyr Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

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

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Asn Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Ala Asp Cys Asp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 154
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 154

Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Ser Thr Ser Ala Ala Val Gly Gly

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Gly Tyr Ser Gly Asn
85 90 95

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

<210> 155
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 155

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

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

```
Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Ser Tyr Tyr Ser Ser
                85                  90                  95

Gly Trp Tyr Arg Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 156
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 156

```
Ala Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Glu Ala Ala Val
1               5                  10                  15

Gly Gly Thr Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn
            20                  25                  30

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

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65                  70                  75                  80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gly Tyr Phe Trp Ser Ser
                85                  90                  95

Ser Thr Ile Tyr Ala Phe Trp Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu
            100                 105                 110

Ile Lys
```

<210> 157
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 157

Arg Tyr Tyr Val Ser
1 5

<210> 158
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 158

Ser Tyr Tyr Tyr Met Cys
1 5

<210> 159
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 159

Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 160
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 160

Ser Tyr Ile Met Gly
1 5

<210> 161
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 161

Ser Tyr Ala Met Ser
1 5

<210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 162

Ser Ser Ser Met Ile
1 5

<210> 163
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 163

Ile Ile Tyr Thr Gly Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 164
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 164

Cys Ile Tyr Ala Gly Ile Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
1 5 10 15

Lys Gly

<210> 165
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 165

Ile Ile Ser Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 166
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 166

Phe Ile Tyr Val Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 167
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 167

Ile Ile Tyr Gly Val Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 168
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 168

Phe Ile Ser Lys Ser Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 169
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 169

Phe Leu Asp Tyr Ser His Tyr Thr Thr Gly Gly Tyr Tyr Leu Asp Leu
1 5 10 15

<210> 170
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 170

Asp Pro Tyr His Phe Asp Tyr Gly Ser Leu
1 5 10

<210> 171
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 171

Asp Ser Arg Tyr Gly Ala Ala Arg Leu Asp Leu
1 5 10

<210> 172
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 172

Thr Trp Asp Leu
1

<210> 173
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 173

Asp Asp Tyr Gly Trp Gly Tyr Thr Asn Leu
1 5 10

<210> 174
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 174

Gly Gly Tyr Ser Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Thr Leu
1 5 10

<210> 175
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 175

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Lys Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 176
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 176

Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Gly Gly Asn Glu Leu Ser
1 5 10

<210> 177
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 177

Gln Ser Ser Gln Ser Val Ala Gly Asn Asp Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 178
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 178

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 179
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 179

Gln Ser Ser Gln Ser Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 180

Gln Ala Ser Glu Ser Ile Gly Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 181
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 181

Tyr Ala Ser Thr Leu Pro Ser
1 5

<210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 182

Ser Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 183

Tyr Ala Ser Asn Leu Ala Ser
1 5

<210> 184
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 184

Gly Ala Ser Thr Leu Asp Ser
1 5

<210> 185
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 185

Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 186
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 186

Gly Ala Phe Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 187
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 187

Gln Gly Glu Phe Ser Cys Gly Ser Ala Asp Cys Thr Ala
1 5 10

<210> 188
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 188

Ala Gly Tyr Arg Thr Tyr Ser Asp Asp Asp Asn Ala
1 5 10

<210> 189
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 189

Leu Gly Asn Tyr Asp Cys Ser Ser Ala Asp Cys Asp Ala
1 5 10

<210> 190
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 190

Gln Gly Gly Tyr Ser Gly Asn Ile Tyr Pro
1 5 10

<210> 191
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 191

Gln Gly Ser Tyr Tyr Ser Ser Gly Trp Tyr Arg Ala
1 5 10

<210> 192
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 192

Gln Gly Tyr Phe Trp Ser Ser Ser Thr Ile Tyr Ala Phe Trp Ala
1 5 10 15

<210> 193
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 193

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 194
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 194
cgtacggtgg ctgcaccatc tgtcttcatc ttcccgccat ctgatgagca gttgaaatct 60

ggaactgcct ctgttgtgtg cctgctgaat aacttctatc ccagagaggc caaagtacag 120

tggaaggtgg ataacgccct ccaatcgggt aactcccagg agagtgtcac agagcaggac 180

agtaaggact gcacctacag tctcagtagt accctgacgc tgtccaaagc agactacgag 240

aaacacaaag tctacgcctg cgaagtcacc catcagggcc tgtcctcgcc cgtcacaaag 300

tccttcaaca ggggagagtg ttga 324

<210> 195
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 195

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

```
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325                 330
```

<210> 196
<211> 326
<212> PRT

<213> 智人

<400> 196

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        115                 120                 125

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205
```

```
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        275                 280                 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
    290                 295                 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305                 310                 315                 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325
```

<210> 197
<211> 377
<212> PRT
<213> 智人

<400> 197

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
            100                 105                 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
        115                 120                 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145                 150                 155                 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                165                 170                 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            180                 185                 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
        195                 200                 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    210                 215                 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225                 230                 235                 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                245                 250                 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
            260                 265                 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        275                 280                 285
```

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 198
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 198

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 199
<211> 1125
<212> DNA
<213> 智人

<400> 199
atgtggttct tgacaactct gctcctttgg gttccagttg atgggcaagt ggacaccaca 60

aaggcagtga tcactttgca gcctccatgg gtcagcgtgt tccaagagga aaccgtaacc 120

ttgcactgtg aggtgctcca tctgcctggg agcagctcta cacagtggtt tctcaatggc 180

acagccactc agacctcgac ccccagctac agaatcacct ctgccagtgt caatgacagt 240

ggtgaataca ggtgccagag aggtctctca gggcgaagtg accccataca gctggaaatc 300

cacagaggct ggctactact gcaggtctcc agcagagtct tcacggaagg agaacctctg 360

gccttgaggt gtcatgcgtg gaaggataag ctggtgtaca atgtgcttta ctatcgaaat 420

ggcaaagcct ttaagttttt ccactggaat tctaacctca ccattctgaa aaccaacata 480

agtcacaatg gcacctacca ttgctcaggc atgggaaagc atcgctacac atcagcagga 540

atatctgtca ctgtgaaaga gctatttcca gctccagtgc tgaatgcatc tgtgacatcc 600

ccactcctgg aggggaatct ggtcaccctg agctgtgaaa caaagttgct cttgcagagg 660

cctggtttgc agctttactt ctccttctac atgggcagca agaccctgcg aggcaggaac 720

acatcctctg aataccaaat actaactgct agaagagaag actctgggtt atactggtgc 780

gaggctgcca cagaggatgg aaatgtcctt aagcgcagcc ctgagttgga gcttcaagtg 840

cttggcctcc agttaccaac tcctgtctgg tttcatgtcc ttttctatct ggcagtggga 900

ataatgtttt tagtgaacac tgttctctgg gtgacaatac gtaaagaact gaaaagaaag 960

aaaaagtggg atttagaaat ctctttggat tctggtcatg agaagaaggt aatttccagc 1020

cttcaagaag acagacattt agaagaagag ctgaaatgtc aggaacaaaa agaagaacag 1080

ctgcaggaag gggtgcaccg gaaggagccc cagggggcca cgtag 1125

<210> 200
<211> 951
<212> DNA

<213> 智人

<400> 200
atgactatgg agacccaaat gtctcagaat gtatgtccca gaaacctgtg gctgcttcaa 60

ccattgacag ttttgctgct gctggcttct gcagacagtc aagctgctcc cccaaaggct 120

gtgctgaaac ttgagccccc gtggatcaac gtgctccagg aggactctgt gactctgaca 180

tgccaggggg ctcgcagccc tgagagcgac tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc 240

attcccaccc acacgcagcc cagctacagg ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag 300

tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttcc 360

gaatggctgg tgctccagac ccctcacctg gagttccagg agggagaaac catcatgctg 420

aggtgccaca gctggaagga caagcctctg gtcaaggtca cattcttcca gaatggaaaa 480

tcccagaaat tctcccattt ggatcccacc ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac 540

agtggtgatt accactgcac aggaaacata ggctacacgc tgttctcatc caagcctgtg 600

accatcactg tccaagtgcc cagcatgggc agctcttcac caatgggggt cattgtggct 660

gtggtcattg cgactgctgt agcagccatt gttgctgctg tagtggcctt gatctactgc 720

aggaaaaagc ggatttcagc caattccact gatcctgtga aggctgccca atttgagcca 780

cctggacgtc aaatgattgc catcagaaag agacaacttg aagaaaccaa caatgactat 840

gaaacagctg acggcggcta catgactctg aaccccaggg cacctactga cgatgataaa 900

aacatctacc tgactcttcc tcccaacgac catgtcaaca gtaataacta a 951

<210> 201
<211> 954
<212> DNA
<213> 智人

<400> 201
atgactatgg agacccaaat gtctcagaat gtatgtccca gaaacctgtg gctgcttcaa 60

ccattgacag ttttgctgct gctggcttct gcagacagtc aagctgcagc tcccccaaag 120

gctgtgctga aacttgagcc cccgtggatc aacgtgctcc aggaggactc tgtgactctg 180

acatgccagg gggctcgcag ccctgagagc gactccattc agtggttcca caatgggaat 240

ctcattccca cccacacgca gcccagctac aggttcaagg ccaacaacaa tgacagcggg 300

gagtacacgt gccagactgg ccagaccagc ctcagcgacc ctgtgcatct gactgtgctt 360

tccgaatggc tggtgctcca gacccctcac ctggagttcc aggagggaga aaccatcatg 420

ctgaggtgcc acagctggaa ggacaagcct ctggtcaagg tcacattctt ccagaatgga 480

aaatcccaga aattctccca tttggatccc accttctcca tcccacaagc aaaccacagt 540

cacagtggtg attaccactg cacaggaaac ataggctaca cgctgttctc atccaagcct 600

gtgaccatca ctgtccaagt gcccagcatg ggcagctctt caccaatggg gatcattgtg 660

gctgtggtca ttgcgactgc tgtagcagcc attgttgctg ctgtagtggc cttgatctac 720

tgcaggaaaa agcggatttc agccaattcc actgatcctg tgaaggctgc ccaatttgag 780

ccacctggac gtcaaatgat tgccatcaga aagagacaac ttgaagaaac caacaatgac 840

tatgaaacag ctgacggcgg ctacatgact ctgaacccca gggcacctac tgacgatgat 900

aaaaacatct acctgactct tcctcccaac gaccatgtca acagtaataa ctaa 954

<210> 202
<211> 876
<212> DNA
<213> 智人

<400> 202
atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag 60

tccccccagc cttggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt 120

gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac 180

gtgctccagg aggactctgt gactctgaca tgccgggggga ctcacagccc tgagagcgac 240

tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc attcccaccc acacgcagcc cagctacagg 300

ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc 360

agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac ccctcacctg 420

gagttccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg 480

gtcaaggtca cattcttcca gaatggaaaa tccaagaaat tttcccgttc ggatcccaac 540

ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtggtgatt accactgcac aggaaacata 600

ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca 660

ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcggccat tgttgctgct 720

gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ccaatcccac taatcctgat 780

gaggctgaca aagttggggc tgagaacaca atcacctatt cacttctcat gcacccggat 840

gctctggaag agcctgatga ccagaaccgt atttag 876

<210> 203
<211> 933
<212> DNA
<213> 智人

<400> 203
atgggaatcc tgtcattctt acctgtcctt gccactgaga gtgactgggc tgactgcaag 60

tccccccagc cttggggtca tatgcttctg tggacagctg tgctattcct ggctcctgtt 120

gctgggacac ctgcagctcc cccaaaggct gtgctgaaac tcgagcccca gtggatcaac 180

gtgctccagg aggactctgt gactctgaca tgccgggggga ctcacagccc tgagagcgac 240

tccattcagt ggttccacaa tgggaatctc attcccaccc acacgcagcc cagctacagg 300

ttcaaggcca acaacaatga cagcggggag tacacgtgcc agactggcca gaccagcctc 360

agcgaccctg tgcatctgac tgtgctttct gagtggctgg tgctccagac ccctcacctg 420

gagttccagg agggagaaac catcgtgctg aggtgccaca gctggaagga caagcctctg 480

gtcaaggtca cattcttcca gaatggaaaa tccaagaaat tttcccgttc ggatcccaac 540

ttctccatcc cacaagcaaa ccacagtcac agtggtgatt accactgcac aggaaacata 600

ggctacacgc tgtactcatc caagcctgtg accatcactg tccaagctcc cagctcttca 660

ccgatgggga tcattgtggc tgtggtcact gggattgctg tagcggccat tgttgctgct 720

gtagtggcct tgatctactg caggaaaaag cggatttcag ctctcccagg ataccctgag 780

tgcagggaaa tgggagagac cctccctgag aaaccagcca atcccactaa tcctgatgag 840

gctgacaaag ttggggctga gaacacaatc acctattcac ttctcatgca cccggatgct 900

ctggaagagc ctgatgacca gaaccgtatt tag 933

<210> 204
<211> 765
<212> DNA
<213> 智人

<400> 204
atgtggcagc tgctcctccc aactgctctg ctacttctag tttcagctgg catgcggact 60

gaagatctcc caaaggctgt ggtgttcctg gagcctcaat ggtacagggt gctcgagaag 120

gacagtgtga ctctgaagtg ccagggagcc tactcccctg aggacaattc cacacagtgg 180

tttcacaatg agagcctcat ctcaagccag gcctcgagct acttcattga cgctgccaca 240

gttgacgaca gtggagagta caggtgccag acaaacctct ccaccctcag tgacccggtg 300

cagctagaag tccatatcgg ctggctgttg ctccaggccc ctcggtgggt gttcaaggag 360

gaagacccta ttcacctgag gtgtcacagc tggaagaaca ctgctctgca taaggtcaca 420

tatttacaga atggcaaagg caggaagtat tttcatcata attctgactt ctacattcca 480

aaagccacac tcaaagacag cggctcctac ttctgcaggg ggcttgttgg gagtaaaaat 540

gtgtcttcag agactgtgaa catcaccatc actcaaggtt tgtcagtgtc aaccatctca 600

tcattctttc cacctgggta ccaagtctct ttctgcttgg tgatggtact ccttttgca 660

gtggacacag gactatattt ctctgtgaag acaaacattc gaagctcaac aagagactgg 720

aaggaccata aatttaaatg gagaaaggac cctcaagaca aatga 765

<210> 205
<211> 765
<212> DNA
<213> 智人

<400> 205
atgtggcagc tgctcctccc aactgctctg ctacttctag tttcagctgg catgcggact 60

gaagatctcc caaaggctgt ggtgttcctg gagcctcaat ggtacagggt gctcgagaag 120

gacagtgtga ctctgaagtg ccagggagcc tactcccctg aggacaattc cacacagtgg 180

tttcacaatg agagcctcat ctcaagccag gcctcgagct acttcattga cgctgccaca 240

gtcgacgaca gtggagagta caggtgccag acaaacctct ccaccctcag tgacccggtg 300

cagctagaag tccatatcgg ctggctgttg ctccaggccc ctcggtgggt gttcaaggag 360

gaagacccta ttcacctgag gtgtcacagc tggaagaaca ctgctctgca taaggtcaca 420

tatttacaga atggcaaagg caggaagtat tttcatcata attctgactt ctacattcca 480

aaagccacac tcaaagacag cggctcctac ttctgcaggg ggcttttgg gagtaaaaat 540

gtgtcttcag agactgtgaa catcaccatc actcaaggtt tggcagtgtc aaccatctca 600

tcattctttc cacctgggta ccaagtctct ttctgcttgg tgatggtact ccttttgca 660

gtggacacag gactatattt ctctgtgaag acaaacattc gaagctcaac aagagactgg 720

aaggaccata aatttaaatg gagaaaggac cctcaagaca aatga 765

<210> 206
<211> 702
<212> DNA

<213> 智人

<400> 206

atgtggcagc tgctcctccc aactgctctg ctacttctag tttcagctgg catgcggact 60

gaagatctcc caaaggctgt ggtgttcctg gagcctcaat ggtacagcgt gcttgagaag 120

gacagtgtga ctctgaagtg ccagggagcc tactcccctg aggacaattc cacacagtgg 180

tttcacaatg agagcctcat ctcaagccag gcctcgagct acttcattga cgctgccaca 240

gtcaacgaca gtggagagta caggtgccag acaaacctct ccaccctcag tgacccggtg 300

cagctagaag tccatatcgg ctggctgttg ctccaggccc ctcggtgggt gttcaaggag 360

gaagacccta ttcacctgag gtgtcacagc tggaagaaca ctgctctgca taaggtcaca 420

tatttacaga atggcaaaga caggaagtat tttcatcata attctgactt ccacattcca 480

aaagccacac tcaaagatag cggctcctac ttctgcaggg ggcttgttgg gagtaaaaat 540

gtgtcttcag agactgtgaa catcaccatc actcaaggtt tggcagtgtc aaccatctca 600

tcattctctc cacctgggta ccaagtctct ttctgcttgg tgatggtact ccttttgca 660

gtggacacag gactatattt ctctgtgaag acaaacattt ga 702

<210> 207
<211> 374
<212> PRT
<213> 智人

<400> 207

Met Trp Phe Leu Thr Thr Leu Leu Leu Trp Val Pro Val Asp Gly Gln
1 5 10 15

Val Asp Thr Thr Lys Ala Val Ile Thr Leu Gln Pro Pro Trp Val Ser
20 25 30

Val Phe Gln Glu Glu Thr Val Thr Leu His Cys Glu Val Leu His Leu
35 40 45

Pro Gly Ser Ser Ser Thr Gln Trp Phe Leu Asn Gly Thr Ala Thr Gln
50 55 60

Thr Ser Thr Pro Ser Tyr Arg Ile Thr Ser Ala Ser Val Asn Asp Ser
65 70 75 80

Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Arg Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Pro Ile
85 90 95

Gln Leu Glu Ile His Arg Gly Trp Leu Leu Leu Gln Val Ser Ser Arg
100 105 110

Val Phe Thr Glu Gly Glu Pro Leu Ala Leu Arg Cys His Ala Trp Lys
115 120 125

Asp Lys Leu Val Tyr Asn Val Leu Tyr Tyr Arg Asn Gly Lys Ala Phe
130 135 140

Lys Phe Phe His Trp Asn Ser Asn Leu Thr Ile Leu Lys Thr Asn Ile
145 150 155 160

Ser His Asn Gly Thr Tyr His Cys Ser Gly Met Gly Lys His Arg Tyr
165 170 175

Thr Ser Ala Gly Ile Ser Val Thr Val Lys Glu Leu Phe Pro Ala Pro
180 185 190

Val Leu Asn Ala Ser Val Thr Ser Pro Leu Leu Glu Gly Asn Leu Val
195 200 205

Thr Leu Ser Cys Glu Thr Lys Leu Leu Leu Gln Arg Pro Gly Leu Gln
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Phe Tyr Met Gly Ser Lys Thr Leu Arg Gly Arg Asn
225 230 235 240

Thr Ser Ser Glu Tyr Gln Ile Leu Thr Ala Arg Arg Glu Asp Ser Gly
245 250 255

Leu Tyr Trp Cys Glu Ala Ala Thr Glu Asp Gly Asn Val Leu Lys Arg
260 265 270

Ser Pro Glu Leu Glu Leu Gln Val Leu Gly Leu Gln Leu Pro Thr Pro
275 280 285

Val Trp Phe His Val Leu Phe Tyr Leu Ala Val Gly Ile Met Phe Leu
290 295 300

Val Asn Thr Val Leu Trp Val Thr Ile Arg Lys Glu Leu Lys Arg Lys
305 310 315 320

Lys Lys Trp Asp Leu Glu Ile Ser Leu Asp Ser Gly His Glu Lys Lys
325 330 335

Val Ile Ser Ser Leu Gln Glu Asp Arg His Leu Glu Glu Glu Leu Lys
340 345 350

Cys Gln Glu Gln Lys Glu Glu Gln Leu Gln Glu Gly Val His Arg Lys
355 360 365

Glu Pro Gln Gly Ala Thr
370

<210> 208
<211> 316
<212> PRT
<213> 智人

<400> 208

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp
35 40 45

Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly Ala
50 55 60

Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu
65 70 75 80

Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp
100 105 110

Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro
115 120 125

His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser
130 135 140

Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys
145 150 155 160

Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln Ala
165 170 175

Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr
180 185 190

Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser
195 200 205

Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Val Ile Val Ala Val Val Ile Ala
210 215 220

Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys
225 230 235 240

Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala Ala
245 250 255

Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg Gln
260 265 270

Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr Met
275 280 285

Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr Leu
290 295 300

Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315

<210> 209
<211> 317

<212> PRT
<213> 智人

<400> 209

```
Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1               5                  10                  15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
            20                  25                  30

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
        35                  40                  45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
    50                  55                  60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
65                  70                  75                  80

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
                85                  90                  95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
            100                 105                 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
        115                 120                 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
    130                 135                 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
145                 150                 155                 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
                165                 170                 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
            180                 185                 190

Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
        195                 200                 205
```

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile Ile Val Ala Val Val Ile
210 215 220

Ala Thr Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala Val Val Ala Leu Ile Tyr
225 230 235 240

Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Ser Thr Asp Pro Val Lys Ala
245 250 255

Ala Gln Phe Glu Pro Pro Gly Arg Gln Met Ile Ala Ile Arg Lys Arg
260 265 270

Gln Leu Glu Glu Thr Asn Asn Asp Tyr Glu Thr Ala Asp Gly Gly Tyr
275 280 285

Met Thr Leu Asn Pro Arg Ala Pro Thr Asp Asp Asp Lys Asn Ile Tyr
290 295 300

Leu Thr Leu Pro Pro Asn Asp His Val Asn Ser Asn Asn
305 310 315

<210> 210
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<400> 210

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
65 70 75 80

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
130 135 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser Arg Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
180 185 190

Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215

<210> 211
<211> 218
<212> PRT
<213> 智人

<400> 211

Met Thr Met Glu Thr Gln Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Arg Asn Leu
1 5 10 15

Trp Leu Leu Gln Pro Leu Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp
20 25 30

Ser Gln Ala Ala Ala Pro Pro Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro
35 40 45

Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gln Gly
50 55 60

Ala Arg Ser Pro Glu Ser Asp Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn
65 70 75 80

Leu Ile Pro Thr His Thr Gln Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn
85 90 95

Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser
100 105 110

Asp Pro Val His Leu Thr Val Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr
115 120 125

Pro His Leu Glu Phe Gln Glu Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His
130 135 140

Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly
145 150 155 160

Lys Ser Gln Lys Phe Ser His Leu Asp Pro Thr Phe Ser Ile Pro Gln
165 170 175

Ala Asn His Ser His Ser Gly Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly
180 185 190

Tyr Thr Leu Phe Ser Ser Lys Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
195 200 205

Ser Met Gly Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215

<210> 212
<211> 291
<212> PRT
<213> 智人

<400> 212

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

```
Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
            20                  25                  30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
    50                  55                  60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65                  70                  75                  80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
                85                  90                  95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
            100                 105                 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
        115                 120                 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
    130                 135                 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145                 150                 155                 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
                165                 170                 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
            180                 185                 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
        195                 200                 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
    210                 215                 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
```

225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Asn Pro
245 250 255

Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn Thr Ile Thr
260 265 270

Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro Asp Asp Gln
275 280 285

Asn Arg Ile
290

<210> 213
<211> 310
<212> PRT
<213> 智人

<400> 213

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65 70 75 80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
100 105 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val

115 120 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
130 135 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145 150 155 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
165 170 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
180 185 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
195 200 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro Ser Ser Ser Pro Met Gly Ile
210 215 220

Ile Val Ala Val Val Thr Gly Ile Ala Val Ala Ala Ile Val Ala Ala
225 230 235 240

Val Val Ala Leu Ile Tyr Cys Arg Lys Lys Arg Ile Ser Ala Leu Pro
245 250 255

Gly Tyr Pro Glu Cys Arg Glu Met Gly Glu Thr Leu Pro Glu Lys Pro
260 265 270

Ala Asn Pro Thr Asn Pro Asp Glu Ala Asp Lys Val Gly Ala Glu Asn
275 280 285

Thr Ile Thr Tyr Ser Leu Leu Met His Pro Asp Ala Leu Glu Glu Pro
290 295 300

Asp Asp Gln Asn Arg Ile
305 310

<210> 214
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人

<400> 214

```
Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1               5                  10                  15

Ala Asp Cys Lys Ser Pro Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
            20                  25                  30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Gln Trp Ile Asn Val Leu Gln Glu
    50                  55                  60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Arg Gly Thr His Ser Pro Glu Ser Asp
65                  70                  75                  80

Ser Ile Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
                85                  90                  95

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Thr
            100                 105                 110

Cys Gln Thr Gly Gln Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
        115                 120                 125

Leu Ser Glu Trp Leu Val Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Gln Glu
    130                 135                 140

Gly Glu Thr Ile Val Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145                 150                 155                 160

Val Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Lys Phe Ser Arg
                165                 170                 175

Ser Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
            180                 185                 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Leu Tyr Ser Ser Lys
        195                 200                 205
```

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Ala Pro
210 215

<210> 215
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人

<400> 215

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ser Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
210 215 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp
225 230 235 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys
245 250

<210> 216
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人

<400> 216

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
35 40 45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

```
Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
        115                 120                 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
    130                 135                 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145                 150                 155                 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe
                165                 170                 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
            180                 185                 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
        195                 200                 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
    210                 215                 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile Arg Ser Ser Thr Arg Asp Trp
225                 230                 235                 240

Lys Asp His Lys Phe Lys Trp Arg Lys Asp Pro Gln Asp Lys
                245                 250
```

<210> 217
<211> 208
<212> PRT
<213> 智人

<400> 217

```
Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1               5                   10                  15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
            20                  25                  30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
        35                  40                  45
```

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
50 55 60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65 70 75 80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
85 90 95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
100 105 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
115 120 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
130 135 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145 150 155 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Phe
165 170 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
180 185 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
195 200 205

<210> 218
<211> 208
<212> PRT
<213> 智人

<400> 218

Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1 5 10 15

Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
20 25 30

```
Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
        35                  40                  45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65                  70                  75                  80

Val Asp Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
            100                 105                 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
        115                 120                 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
    130                 135                 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145                 150                 155                 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
                165                 170                 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
            180                 185                 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
        195                 200                 205
```

<210> 219
<211> 233
<212> PRT
<213> 智人

<400> 219

```
Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1               5                   10                  15
```

```
Gly Met Arg Thr Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
            20                  25                  30

Gln Trp Tyr Ser Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
        35                  40                  45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Glu
    50                  55                  60

Ser Leu Ile Ser Ser Gln Ala Ser Ser Tyr Phe Ile Asp Ala Ala Thr
65                  70                  75                  80

Val Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Asn Leu Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
            100                 105                 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Asp Pro Ile His Leu Arg Cys
        115                 120                 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Ala Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
    130                 135                 140

Gly Lys Asp Arg Lys Tyr Phe His His Asn Ser Asp Phe His Ile Pro
145                 150                 155                 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Val
                165                 170                 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
            180                 185                 190

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Ser Pro Pro Gly Tyr Gln
        195                 200                 205

Val Ser Phe Cys Leu Val Met Val Leu Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly
    210                 215                 220

Leu Tyr Phe Ser Val Lys Thr Asn Ile
225                 230
```

<210> 220
<211> 211
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 220

Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Gly Asn Leu Trp Leu Leu Gln Pro Leu
1 5 10 15

Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp Ser Gln Thr Ala Pro Pro
20 25 30

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Arg Glu
35 40 45

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gly Gly Ala His Ser Pro Asp Ser Asp
50 55 60

Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
65 70 75 80

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg
85 90 95

Cys Gln Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
100 105 110

Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
130 135 140

Ile Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Ile Ala Lys Lys Phe Ser His
145 150 155 160

Met Asp Pro Asn Phe Ser Ile Pro Arg Ala Asn His Ser His Ser Gly
165 170 175

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys
180 185 190

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser Val Gly Ser Ser Ser Pro
195 200 205

Met Gly Ile
210

<210> 221
<211> 211
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 221

Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Gly Asn Leu Trp Leu Leu Gln Pro Leu
1 5 10 15

Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp Ser Gln Thr Ala Pro Pro
20 25 30

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Arg Glu
35 40 45

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gly Gly Ala His Ser Pro Asp Ser Asp
50 55 60

Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
65 70 75 80

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg
85 90 95

Cys Gln Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
100 105 110

Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Thr His Leu Glu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
130 135 140

Ile Lys Val Ala Phe Phe Gln Asn Gly Lys Ser Lys Asn Phe Ser His
145 150 155 160

Met Asn Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
165 170 175

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys
180 185 190

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser Val Gly Ser Ser Ser Pro
195 200 205

Met Gly Ile
210

<210> 222
<211> 211
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 222

Met Ser Gln Asn Val Cys Pro Gly Asn Leu Trp Leu Leu Gln Pro Leu
1 5 10 15

Thr Val Leu Leu Leu Leu Ala Ser Ala Asp Ser Gln Thr Ala Pro Pro
20 25 30

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Arg Glu
35 40 45

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gly Gly Ala His Ser Pro Asp Ser Asp
50 55 60

Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
65 70 75 80

Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg
85 90 95

Cys Gln Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
100 105 110

Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Thr His Leu Glu Phe Arg Glu
115 120 125

Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
130 135 140

Ile Lys Val Ala Phe Phe Gln Asn Gly Ile Ser Lys Lys Phe Ser Pro
145 150 155 160

Met Asn Pro Asn Phe Ser Ile Pro Arg Ala Asn His Ser His Ser Gly
165 170 175

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys
180 185 190

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro Ser Val Gly Ser Ser Ser Pro
195 200 205

Met Gly Ile
210

<210> 223
<211> 217
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 223

Met Gly Ile Leu Ser Phe Leu Pro Val Leu Ala Thr Glu Ser Asp Trp
1 5 10 15

Ala Asp Cys Lys Ser Ser Gln Pro Trp Gly His Met Leu Leu Trp Thr
20 25 30

Ala Val Leu Phe Leu Ala Pro Val Ala Gly Thr Pro Ala Ala Pro Pro
35 40 45

Lys Ala Val Leu Lys Leu Glu Pro Pro Trp Ile Asn Val Leu Arg Glu
50 55 60

Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Gly Gly Ala His Ser Pro Asp Ser Asp
65 70 75 80

Ser Thr Gln Trp Phe His Asn Gly Asn Leu Ile Pro Thr His Thr Gln
85 90 95

```
Pro Ser Tyr Arg Phe Lys Ala Asn Asn Asn Asp Ser Gly Glu Tyr Arg
            100                 105                 110

Cys Gln Thr Gly Arg Thr Ser Leu Ser Asp Pro Val His Leu Thr Val
        115                 120                 125

Leu Ser Glu Trp Leu Ala Leu Gln Thr Pro His Leu Glu Phe Arg Glu
    130                 135                 140

Gly Glu Thr Ile Met Leu Arg Cys His Ser Trp Lys Asp Lys Pro Leu
145                 150                 155                 160

Ile Lys Val Thr Phe Phe Gln Asn Gly Ile Ser Lys Lys Phe Ser His
                165                 170                 175

Met Asn Pro Asn Phe Ser Ile Pro Gln Ala Asn His Ser His Ser Gly
            180                 185                 190

Asp Tyr His Cys Thr Gly Asn Ile Gly Tyr Thr Pro Tyr Ser Ser Lys
        195                 200                 205

Pro Val Thr Ile Thr Val Gln Val Pro
    210                 215
```

<210> 224
<211> 208
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 224

```
Met Trp Gln Leu Leu Leu Pro Thr Ala Leu Leu Leu Leu Val Ser Ala
1               5                   10                  15

Gly Met Arg Ala Glu Asp Leu Pro Lys Ala Val Val Phe Leu Glu Pro
            20                  25                  30

Gln Trp Tyr Arg Val Leu Glu Lys Asp Ser Val Thr Leu Lys Cys Gln
        35                  40                  45

Gly Ala Tyr Ser Pro Glu Asp Asn Ser Thr Arg Trp Phe His Asn Glu
    50                  55                  60
```

```
Ser Leu Ile Ser Ser Gln Thr Ser Ser Tyr Phe Ile Ala Ala Ala Arg
65                  70                  75                  80

Val Asn Asn Ser Gly Glu Tyr Arg Cys Gln Thr Ser Leu Ser Thr Leu
                85                  90                  95

Ser Asp Pro Val Gln Leu Glu Val His Ile Gly Trp Leu Leu Leu Gln
            100                 105                 110

Ala Pro Arg Trp Val Phe Lys Glu Glu Glu Ser Ile His Leu Arg Cys
        115                 120                 125

His Ser Trp Lys Asn Thr Leu Leu His Lys Val Thr Tyr Leu Gln Asn
    130                 135                 140

Gly Lys Gly Arg Lys Tyr Phe His Gln Asn Ser Asp Phe Tyr Ile Pro
145                 150                 155                 160

Lys Ala Thr Leu Lys Asp Ser Gly Ser Tyr Phe Cys Arg Gly Leu Ile
                165                 170                 175

Gly Ser Lys Asn Val Ser Ser Glu Thr Val Asn Ile Thr Ile Thr Gln
            180                 185                 190

Asp Leu Ala Val Ser Ser Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
        195                 200                 205
```

<210> 225
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 225

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

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

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

Gly Ala Ile Asp Pro Lys Thr Gly Asp Thr Ala Tyr Ser Glu Ser Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Phe Tyr Ser Tyr Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 226
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 226

Asp Ile 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 Gln Ala Ser Glu Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asn Arg Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Ser Gln Asn

85 90 95

Thr His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 227
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 227

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 228
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 228

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 229
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 229

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 230
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 230

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Val Leu Asp Arg Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 231
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 231

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
```

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 232
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 232

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 233
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 233

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

```
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 234
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 234

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 235
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 235

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
```

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Thr Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 236
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 236

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 237
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 237

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Glu Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Met Val Leu Arg Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 238
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 238

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 239
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 239

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 240
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 240

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 241
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 241

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Thr Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
```

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 242
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 242

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 243

<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 243

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Thr Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 244
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 244

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Trp Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
```

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 245
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 245

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 246
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 246

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 247
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 247

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Trp Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Leu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Thr Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

```
Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 248
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 248

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Arg Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 249
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 249

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 250
<211> 328
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 250

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190
```

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Arg Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 251
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 251

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Asn Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser Asp Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Arg Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Arg Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 252
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 252

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 253
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 253

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 254
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 254

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 255
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 255

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
```

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 256
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 256

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 257
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 257

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 258
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 258

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 259
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 259

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 260
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 260

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 261
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 261

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240
```

```
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 262
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 262

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
```

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 263
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 263

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 264
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 264

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 265
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 265

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 266
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 266

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 267
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 267

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 268
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 268

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
```

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 269
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 269

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 270
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 270

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 271
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 271

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 272
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 272

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

```
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 273
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 273

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125
```

```
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 274
<211> 328

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 274

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190
```

```
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 275
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 275

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
```

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
```

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 276
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 276

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 277
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 277

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 278
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 278

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
```

```
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 279
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 279

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 280
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 280

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 281
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 281

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 282
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 282

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 283
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 283

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 284
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 284

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 285
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 285

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240
```

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 286
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 286

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 287
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 287

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 288
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 288

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

```
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 289
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 289

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 290
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 290

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
```

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 291
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 291

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175
```

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 292
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 292

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 293
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 293

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 294
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 294

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 295
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 295

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
```

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 296
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 296

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 297
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 297

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 298

<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 298

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190
```

```
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 299
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 299

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
```

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 300
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 300

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 301
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 301

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 302
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 302

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 303
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 303

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 304
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 304

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 305
<211> 328
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 305

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190
```

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 306
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 306

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

```
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
```

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 307
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 307

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 308
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 308

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 309
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 309

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 310
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 310

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 311
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 311

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 312
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 312

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 313
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 313

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 314
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 314

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 315
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 315

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 316
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 316

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 317
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 317

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 318
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 318

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

```
Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 319
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 319

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 320
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 320

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 321
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 321

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 322
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 322

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 323
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 323

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 324
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 324

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 325
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 325

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 326
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 326

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 327
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 327

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285
```

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 328
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 328

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

```
Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 329
<211> 328

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 329

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 330
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 330

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 331
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 331

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 332
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 332

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 333
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 333

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
```

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 334
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 334

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 335
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 335

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 336
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 336

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 337
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 337

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 338
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 338

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro

325

<210> 339
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 339

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 340
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 340

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 341
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 341

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300
```

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 342
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 342

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 343
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工合成序列

<400> 343

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

```
Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 344
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 344

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45
```

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

```
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 345
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 345

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110
```

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 346
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 346

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 347
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 347

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 348
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 348

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 349
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 349

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 350
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 350

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 351
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 351

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 352
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 352

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 353

<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 353

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190
```

```
His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 354
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 354

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30
```

```
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255
```

```
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 355
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 355

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95
```

```
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Thr Thr
305                 310                 315                 320
```

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 356
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 356

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 357
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 357

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 358
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 358

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 359
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 359

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 360
<211> 328
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 360

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190
```

```
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 361
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 361

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
```

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 362
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 362

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 363
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 363

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 364
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 364

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 365
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 365

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 366
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 366

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 367
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 367

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 368
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 368

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

```
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270
```

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 369
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 369

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

```
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 370
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 370

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

```
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 371
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 371

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

```
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 372
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 372

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80
```

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 373
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 373

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 374
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 374

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205
```

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 375
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 375

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 376
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 376

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 377
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 377

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu

180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 378
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 378

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 379
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 379

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
180 185 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr

305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 380
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 380

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

```
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Arg Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305                 310                 315                 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 381
<211> 328
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工合成序列

<400> 381

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                  10                  15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Tyr Leu Gly Gly Asp Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Ile Asp Val Ala His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Pro Val Leu
            180                 185                 190

His Arg Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Lys Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Lys Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ala His Tyr Thr
305 310 315 320

Arg Lys Glu Leu Ser Leu Ser Pro
325

申請專利範圍

1. 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體的用途，其係用於製備治療肌肉萎縮疾病的藥物，其中該抗體抑制肌抑素的活化，且其中該抗體包括：

(i) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、
HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、
HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、
HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及
HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：116 之胺基酸序列、
HVR-H3，其包括序列辨識號：121 之胺基酸序列、
HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、
HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及
HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iii) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：117 之胺基酸序列、
HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、
HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、
HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及
HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iv) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(v) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：119 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vi) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(viii) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ix) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：124 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：125 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(x) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：120 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列。

2. 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體的用途，其係用於製備增加肌肉組織質量的藥物，其中該抗體抑制肌抑素的活化，且其中該抗體包括：

(i) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：116 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：121 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iii) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：117 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iv) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(v) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：119 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vi) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(viii) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ix) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：124 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：125 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(x) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：120 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列。

3. 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體的用途，其係用於製備增加肌肉組織力量的藥物，其中該抗體抑制肌抑素的活化，且其中該抗體包括：

(i) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：116 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：121 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iii) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：117 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iv) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(v) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：119 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vi) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(viii) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ix) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：124 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：125 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(x) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：120 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列。

4. 一種結合至潛伏性肌抑素的抗體的用途，其係用於製備減少脂肪累積的藥物，其中該抗體抑制肌抑素的活化，且其

中該抗體包括：

(i) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、
HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、
HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、
HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及
HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：116 之胺基酸序列、
HVR-H3，其包括序列辨識號：121 之胺基酸序列、
HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、
HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及
HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iii) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：117 之胺基酸序列、
HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、
HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、
HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及
HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(iv) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、
HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、
HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、
HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、
HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(v) HVR-H1，其包括序列辨識號：57 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：119 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vi) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：118 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：122 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(vii) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(viii) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(ix) HVR-H1，其包括序列辨識號：114 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：58 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：124 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：125 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列；或

(x) HVR-H1，其包括序列辨識號：115 之胺基酸序列、

HVR-H2，其包括序列辨識號：120 之胺基酸序列、

HVR-H3，其包括序列辨識號：63 之胺基酸序列、

HVR-L1，其包括序列辨識號：123 之胺基酸序列、

HVR-L2，其包括序列辨識號：71 之胺基酸序列，以及

HVR-L3，其包括序列辨識號：74 之胺基酸序列。

5. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體阻擋成熟肌抑素自潛伏性肌抑素的釋放。

6. 如申請專利範圍第 5 項所述的用途，其中該抗體阻擋成熟肌抑素的蛋白質水解釋放。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述的使用的抗體、用途或方法，其中該抗體阻擋成熟肌抑素的自發性釋放。

8. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體不與成熟肌抑素結合。

9. 如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體與一抗原決定基結合，該抗原決定基位於由肌抑素原胜肽(序列辨識號：78)在位置 21-100 的胺基酸所組成的

一片段內。

10.如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體與潛伏性肌抑素結合，且在中性 pH 比在酸性 pH 中具有更高的親和性。

11.如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體為一單株抗體。

12.如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體為一人類、人源化或嵌合抗體。

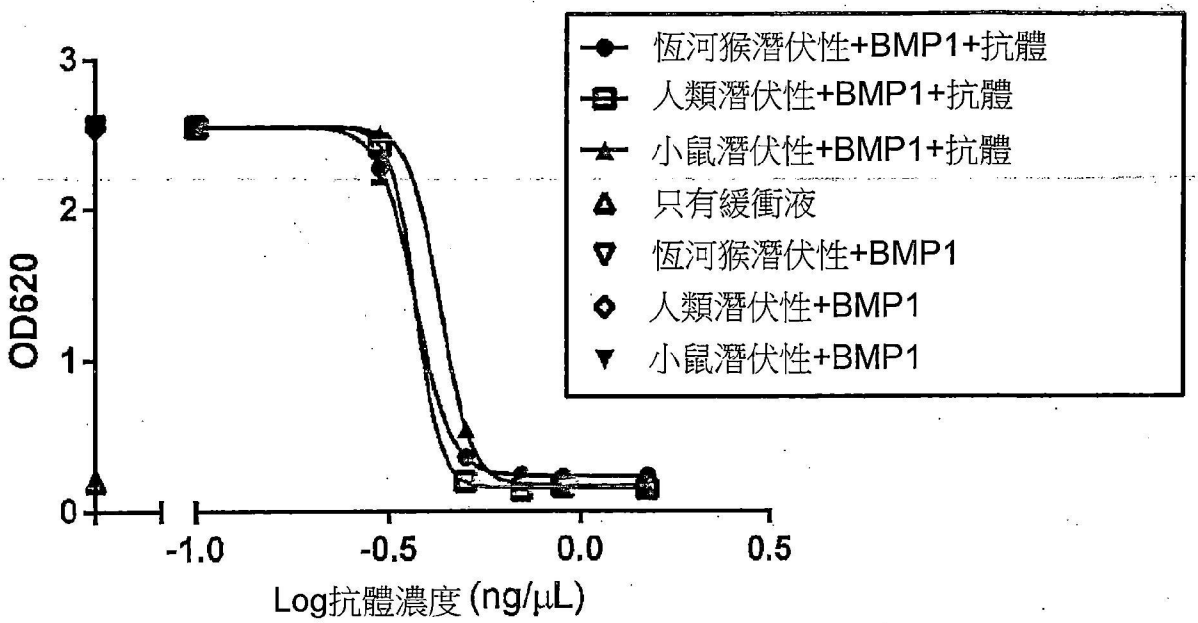
13.如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體為與肌抑素結合的一抗體片段。

14.如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體更包括重鏈可變域框架 FR1，其包括序列辨識號：132-134 中任一的胺基酸序列；FR2，其包括序列辨識號：135-136 中任一的胺基酸序列；FR3，其包括序列辨識號：137 的胺基酸序列；以及 FR4，其包括序列辨識號：138 的胺基酸序列。

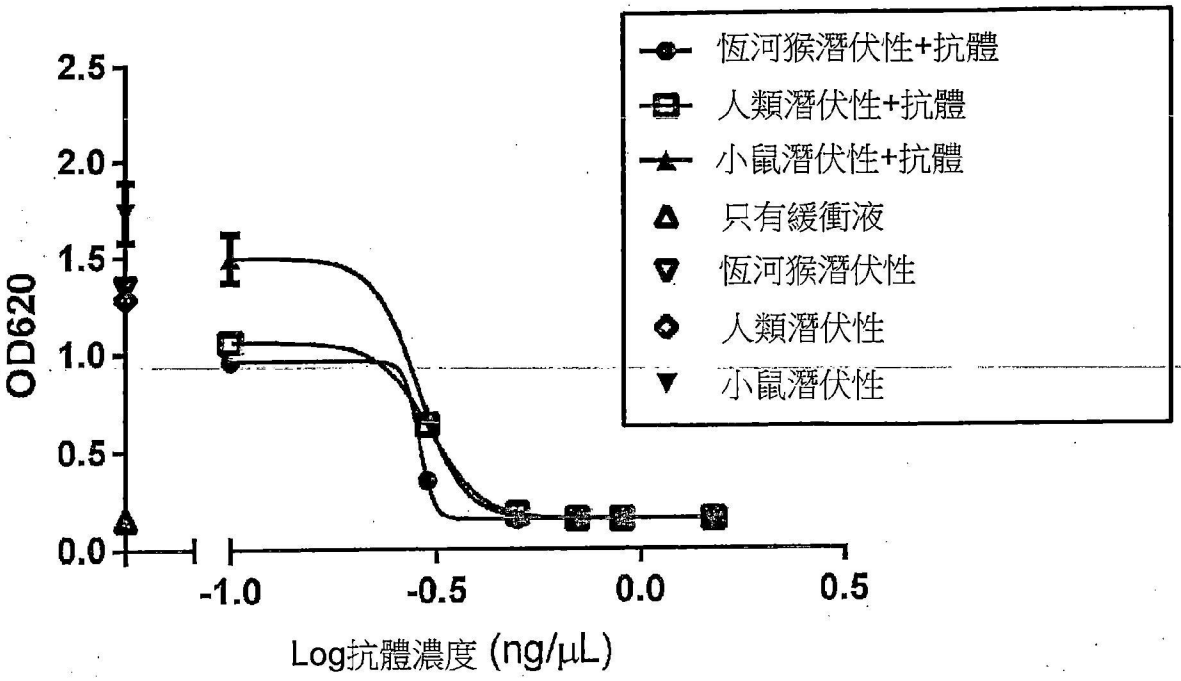
15.如申請專利範圍第 14 項所述的用途，其中該抗體更包括輕鏈可變域框架 FR1，其包括序列辨識號：139 的胺基酸序列；FR2，其包括序列辨識號：140-141 中任一的胺基酸序列；FR3，其包括序列辨識號：142-143 中任一的胺基酸序列；以及 FR4，其包括序列辨識號：144 的胺基酸序列。

16.如申請專利範圍第 1 至 4 項中的任一項所述的用途，其中該抗體為一全長的 IgG 抗體。

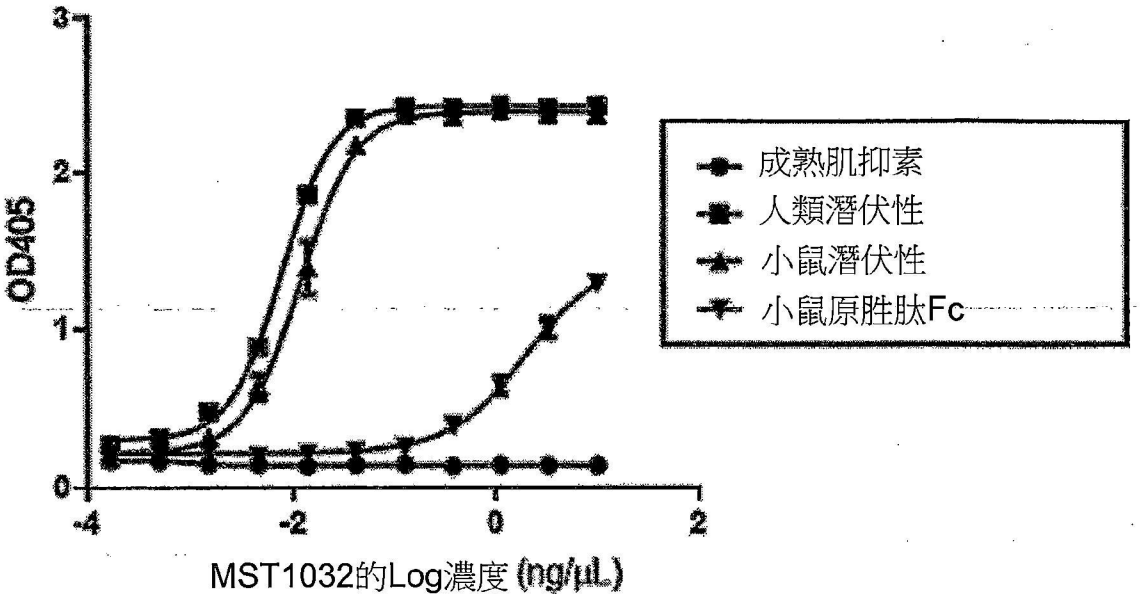
圖式


恆河猴潛伏性+BMP1+抗體
人類潛伏性+BMP1+抗體
小鼠潛伏性+BMP1+抗體
只有緩衝液
恆河猴潛伏性+BMP1
人類潛伏性+BMP1
小鼠潛伏性+BMP1
OD620
3
2
1
0
-1.0
-0.5
0.0
0.5
Log抗體濃度 (ng/μL)

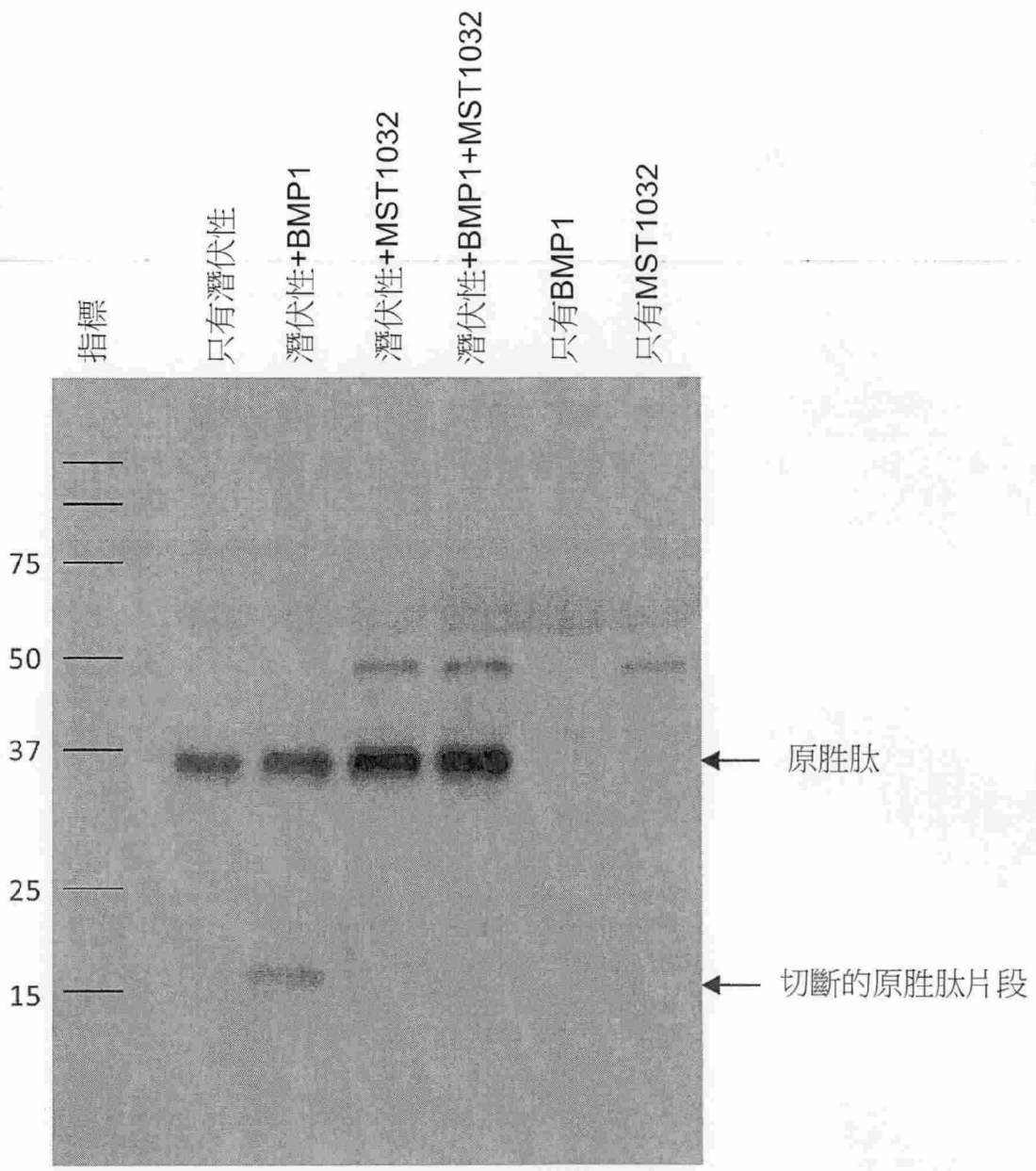
第1圖


恆河猴潛伏性+抗體
人類潛伏性+抗體
小鼠潛伏性+抗體
只有緩衝液
恆河猴潛伏性
人類潛伏性
小鼠潛伏性
OD620
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-1.0
-0.5
0.0
0.5
Log抗體濃度 (ng/μL)

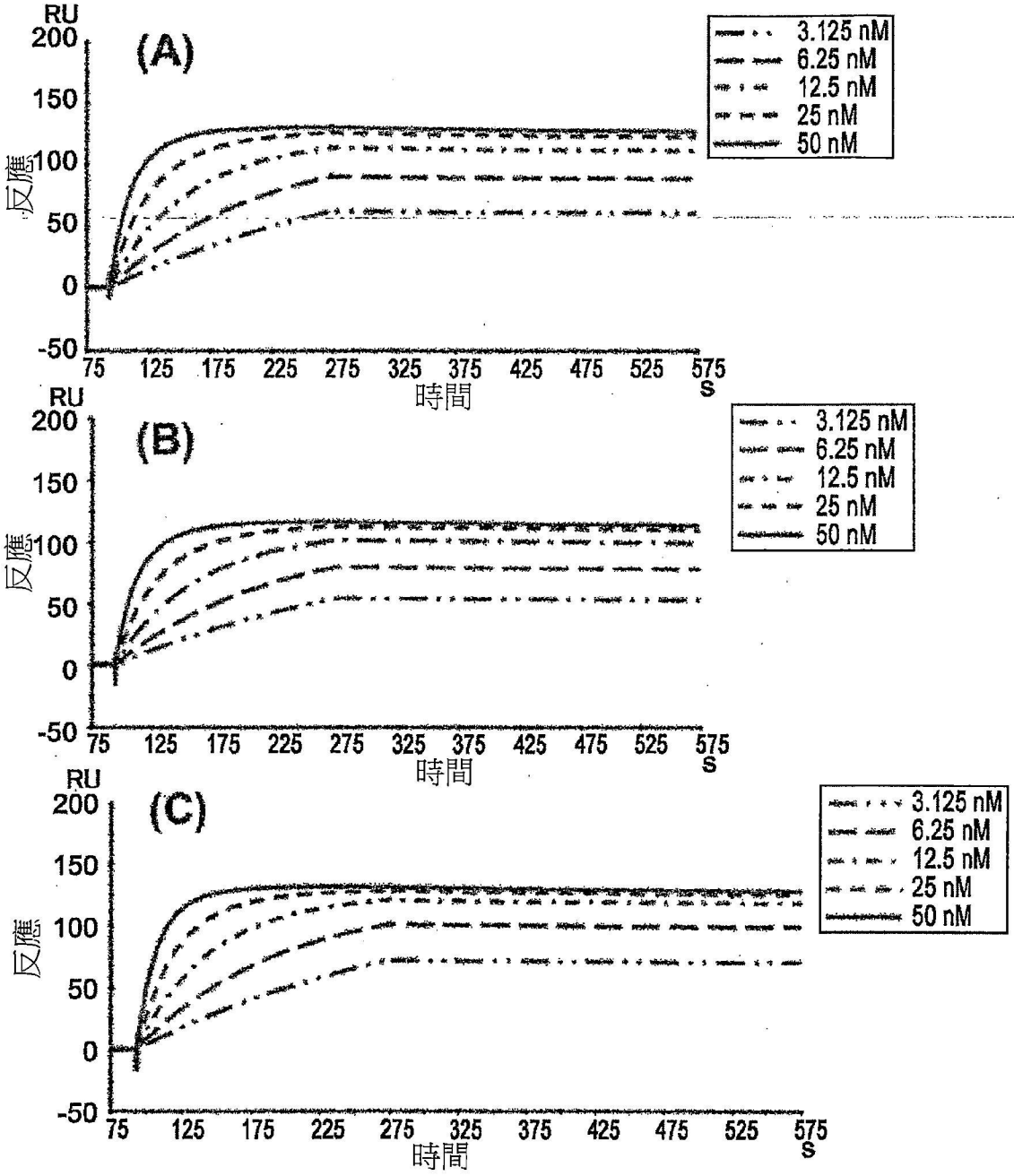
第2圖


OD405
3
2
1
0
-4
-2
0
2
MST1032的Log濃度 (ng/μL)
成熟肌抑素
人類潛伏性
小鼠潛伏性
小鼠原胜肽Fc

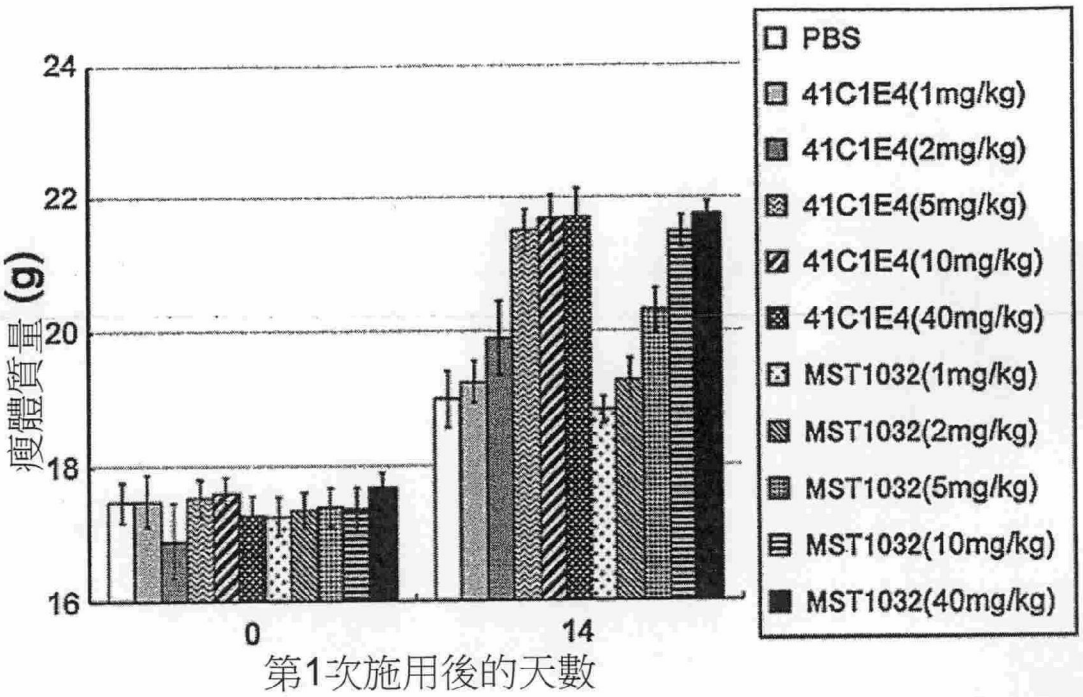
第3圖


指標
只有潛伏性
潛伏性+BMP1
潛伏性+MST1032
潛伏性+BMP1+MST1032
只有BMP1
只有MST1032
75
50
37
25
15
原胜肽
切斷的原胜肽片段

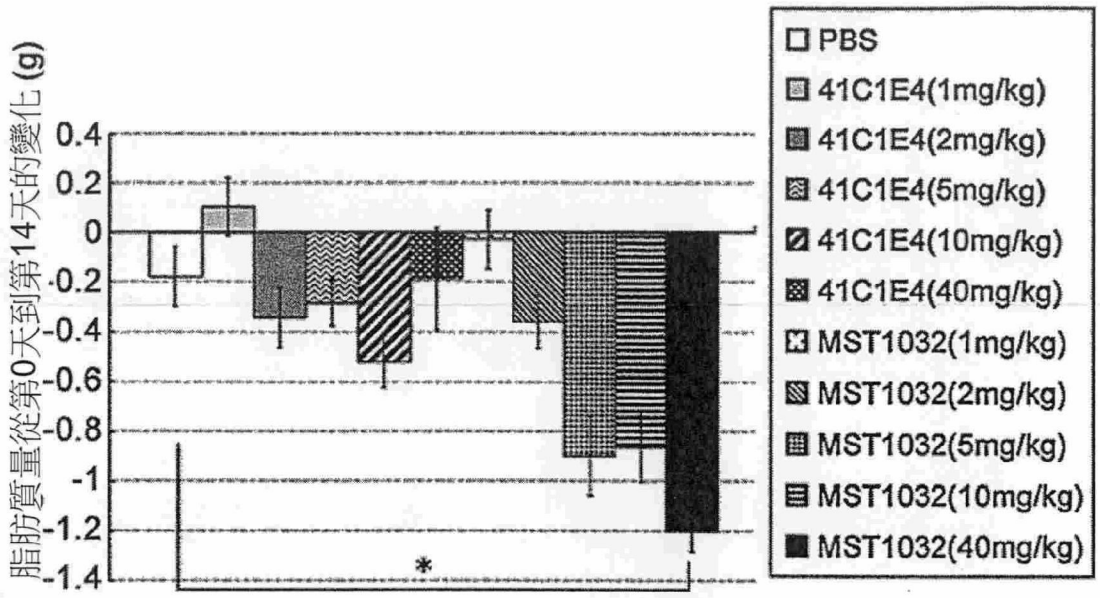
第4圖


RU
200
150
100
50
0
-50
(A)
反應
3.125 nM
6.25 nM
12.5 nM
25 nM
50 nM
75 125 175 225 275 325 375 425 475 525 575
S
時間
RU
200
150
100
50
0
-50
(B)
反應
3.125 nM
6.25 nM
12.5 nM
25 nM
50 nM
75 125 175 225 275 325 375 425 475 525 575
S
時間
RU
200
150
100
50
0
-50
(C)
反應
3.125 nM
6.25 nM
12.5 nM
25 nM
50 nM
75 125 175 225 275 325 375 425 475 525 575
S
時間

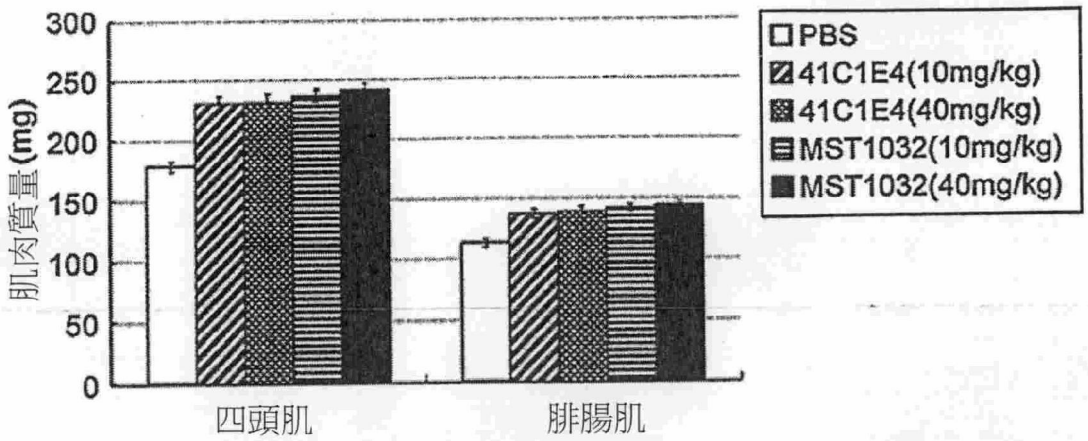
第5圖


瘦體質量 (g)
24
22
20
18
16
0
14
第1次施用後的天數
PBS
41C1E4(1mg/kg)
41C1E4(2mg/kg)
41C1E4(5mg/kg)
41C1E4(10mg/kg)
41C1E4(40mg/kg)
MST1032(1mg/kg)
MST1032(2mg/kg)
MST1032(5mg/kg)
MST1032(10mg/kg)
MST1032(40mg/kg)

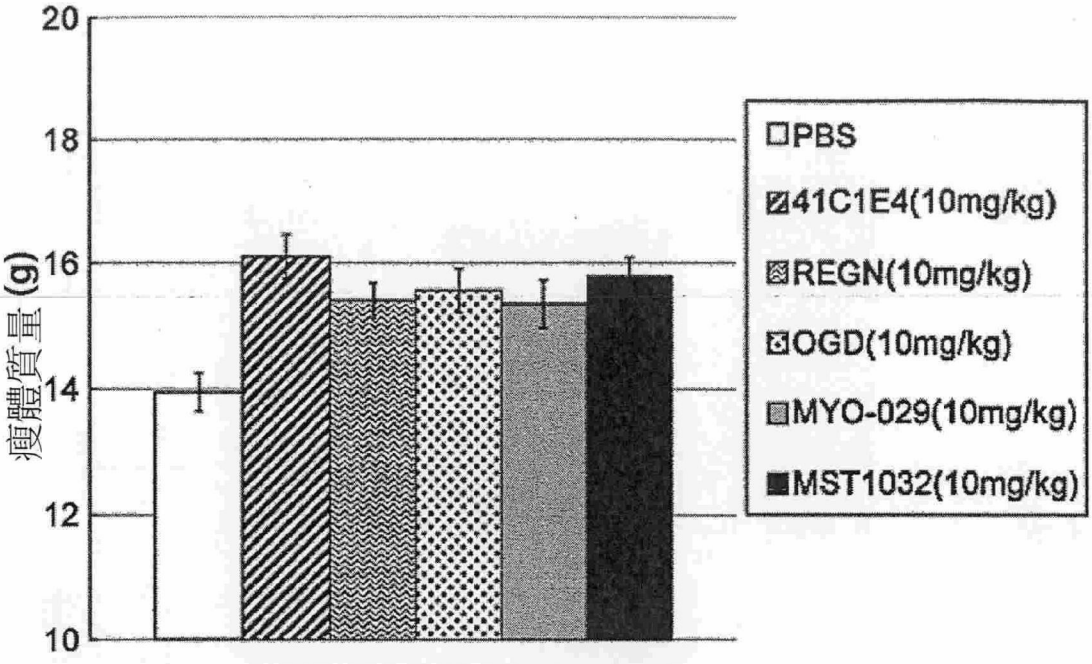
第6A圖


脂肪質量從第0天到第14天的變化 (g)
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
-1.2
-1.4
*
PBS
41C1E4(1mg/kg)
41C1E4(2mg/kg)
41C1E4(5mg/kg)
41C1E4(10mg/kg)
41C1E4(40mg/kg)
MST1032(1mg/kg)
MST1032(2mg/kg)
MST1032(5mg/kg)
MST1032(10mg/kg)
MST1032(40mg/kg)

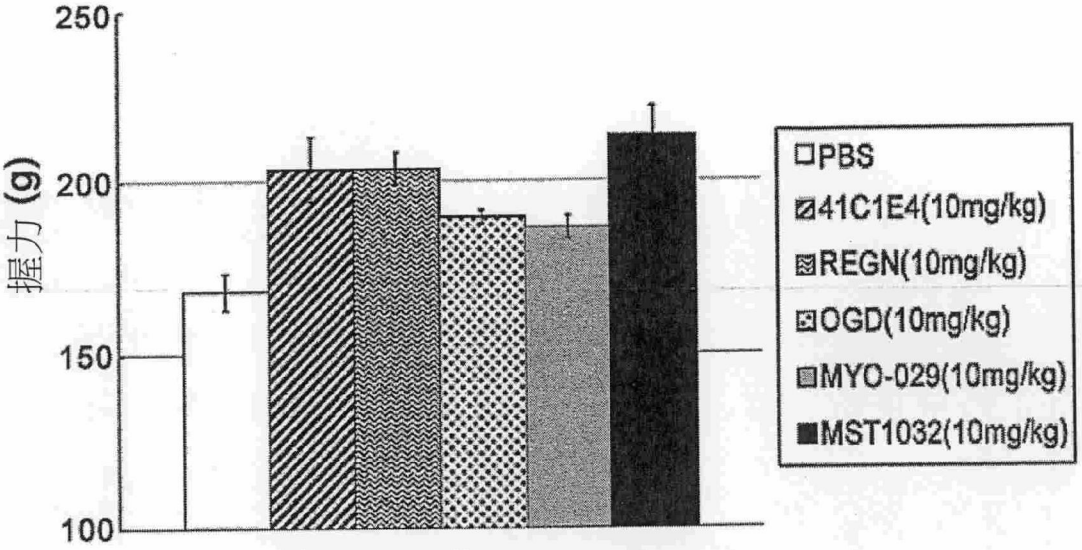
第6B圖


300
250
200
150
100
50
0
肌肉質量(mg)
四頭肌
腓腸肌
PBS
41C1E4(10mg/kg)
41C1E4(40mg/kg)
MST1032(10mg/kg)
MST1032(40mg/kg)

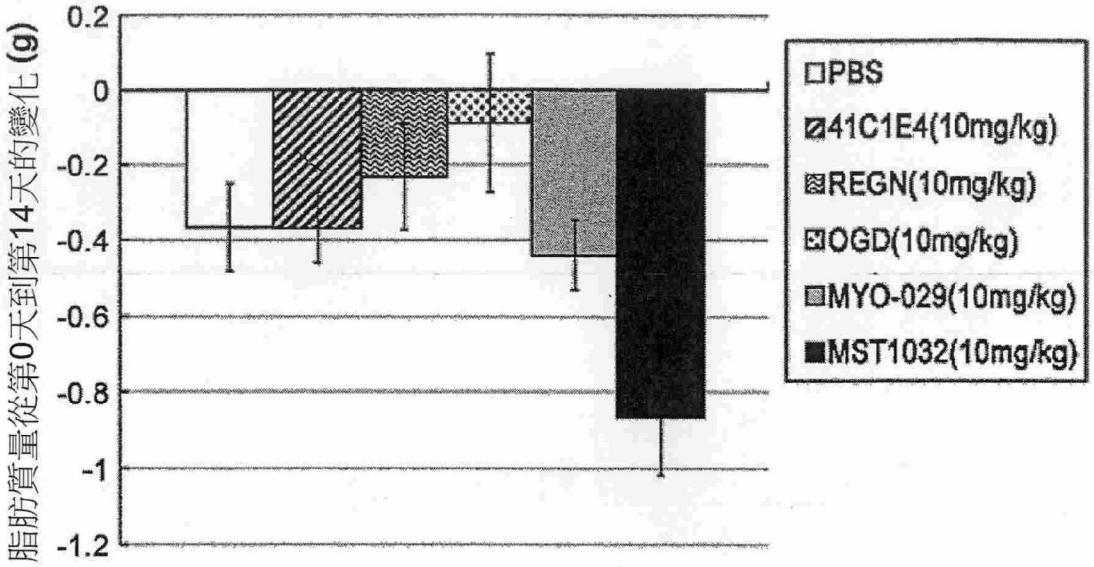
第6C圖


20
18
16
14
12
10
瘦體質量 (g)
PBS
41C1E4(10mg/kg)
REGN(10mg/kg)
OGD(10mg/kg)
MYO-029(10mg/kg)
MST1032(10mg/kg)

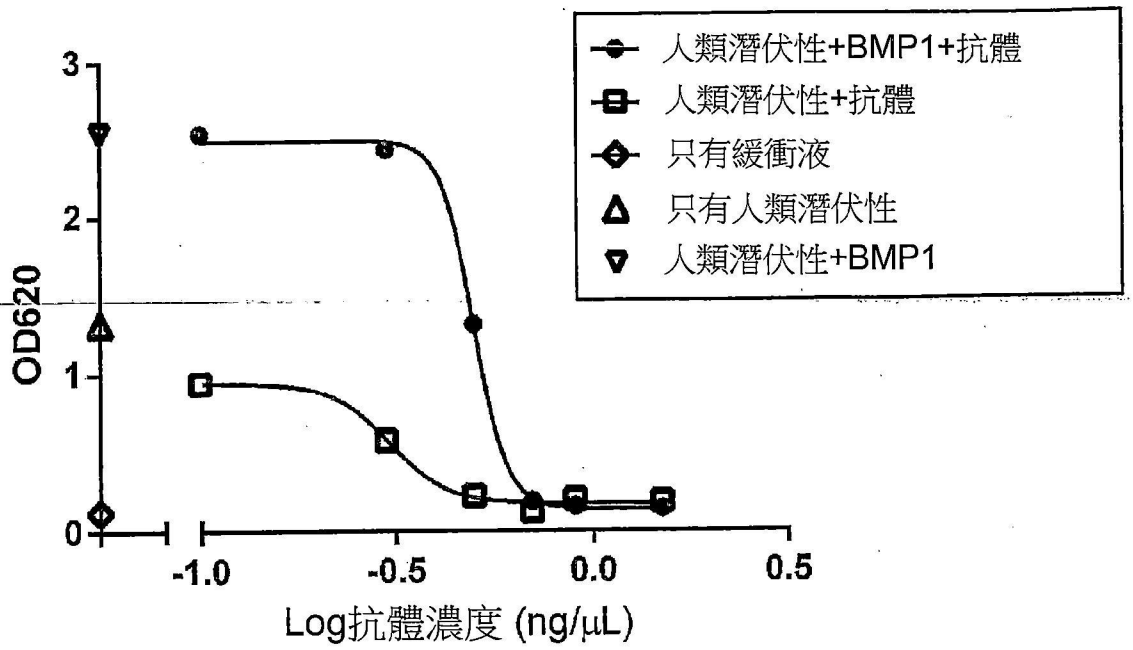
第7A圖


250
200
150
100
握力 (g)
PBS
41C1E4(10mg/kg)
REGN(10mg/kg)
OGD(10mg/kg)
MYO-029(10mg/kg)
MST1032(10mg/kg)

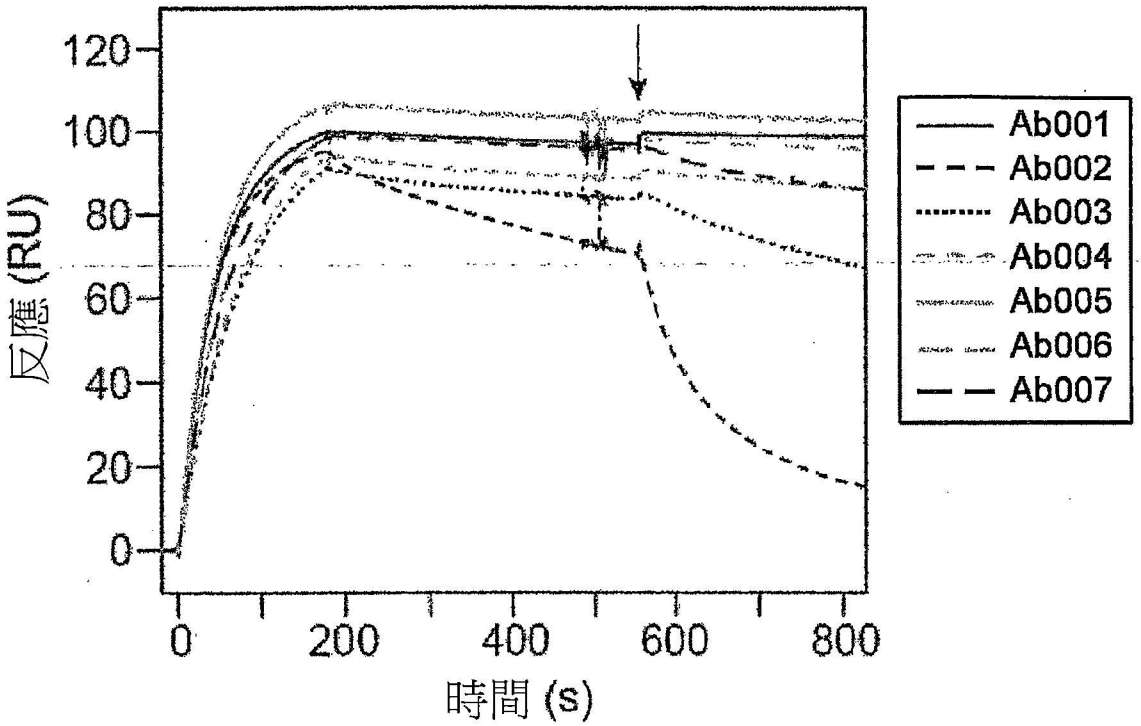
第7B圖


脂肪質量從第0天到第14天的變化 (g)
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
-0.8
-1
-1.2
PBS
41C1E4(10mg/kg)
REGN(10mg/kg)
OGD(10mg/kg)
MYO-029(10mg/kg)
MST1032(10mg/kg)

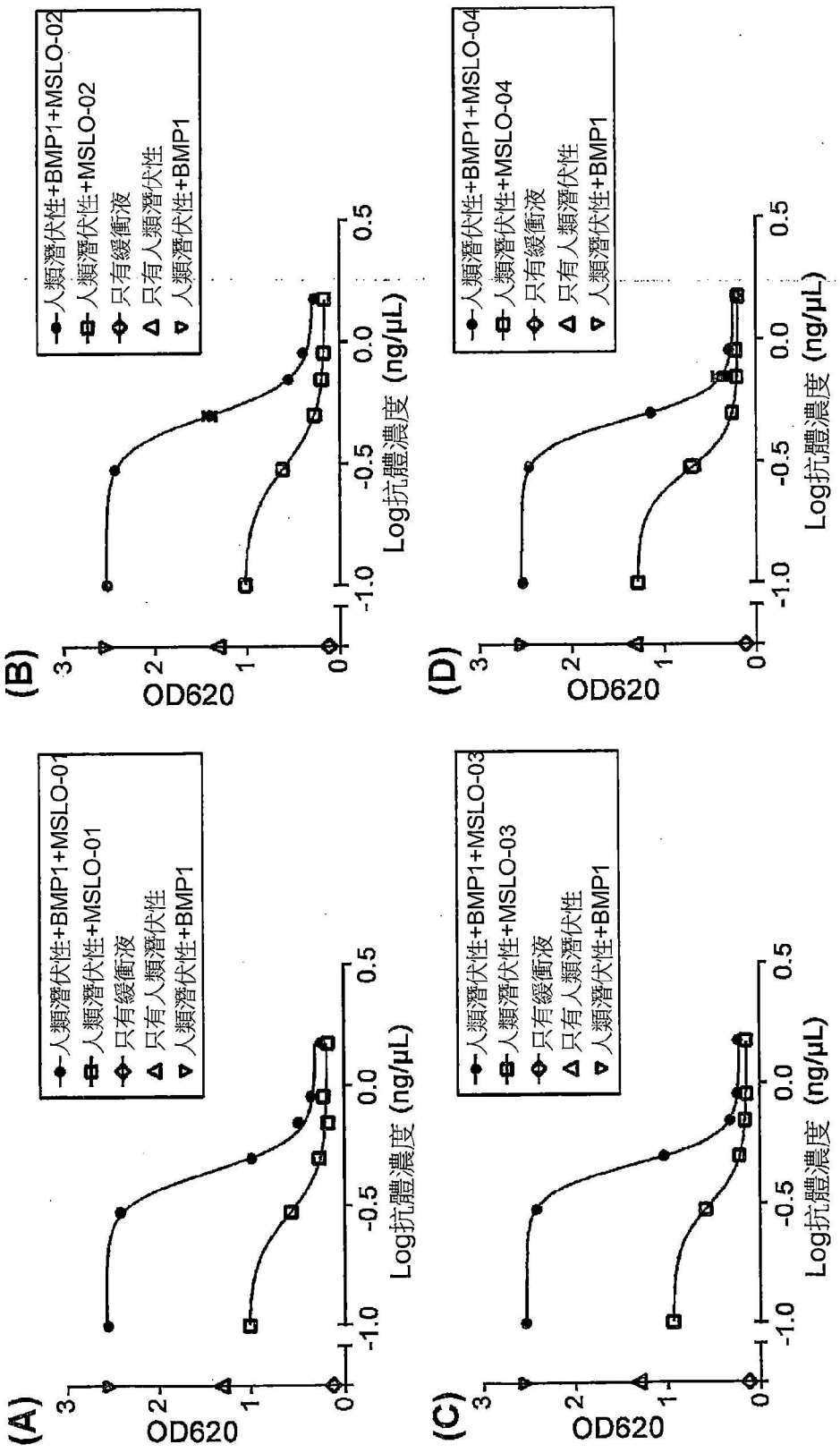
第7C圖


人類潛伏性+BMP1+抗體
人類潛伏性+抗體
只有緩衝液
只有人類潛伏性
人類潛伏性+BMP1
OD620
3
2
1
0
-1.0
-0.5
0.0
0.5
Log抗體濃度 (ng/μL)

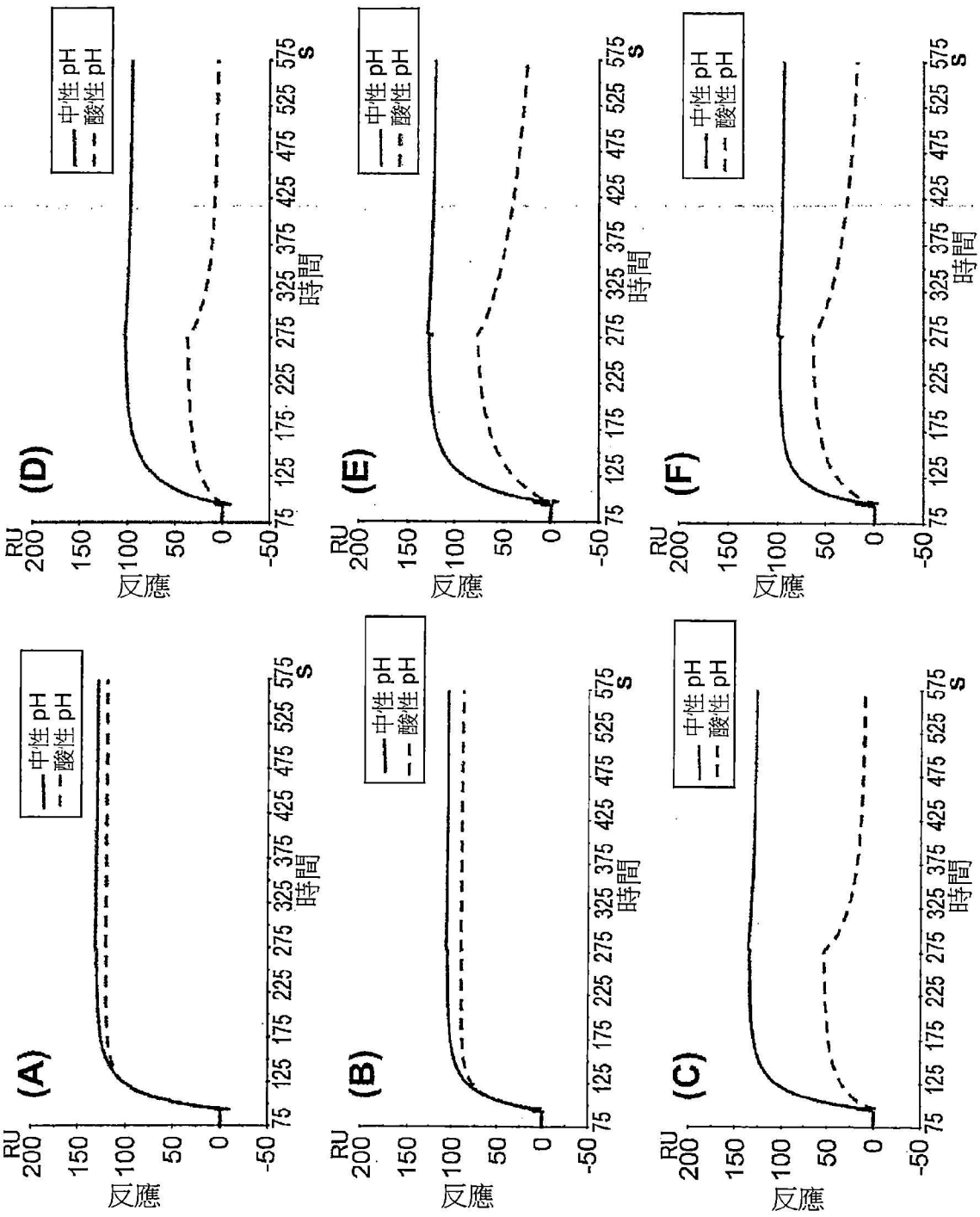
第8圖


120
100
80
60
40
20
0
反應 (RU)
0
200
400
600
800
時間 (s)
Ab001
Ab002
Ab003
Ab004
Ab005
Ab006
Ab007

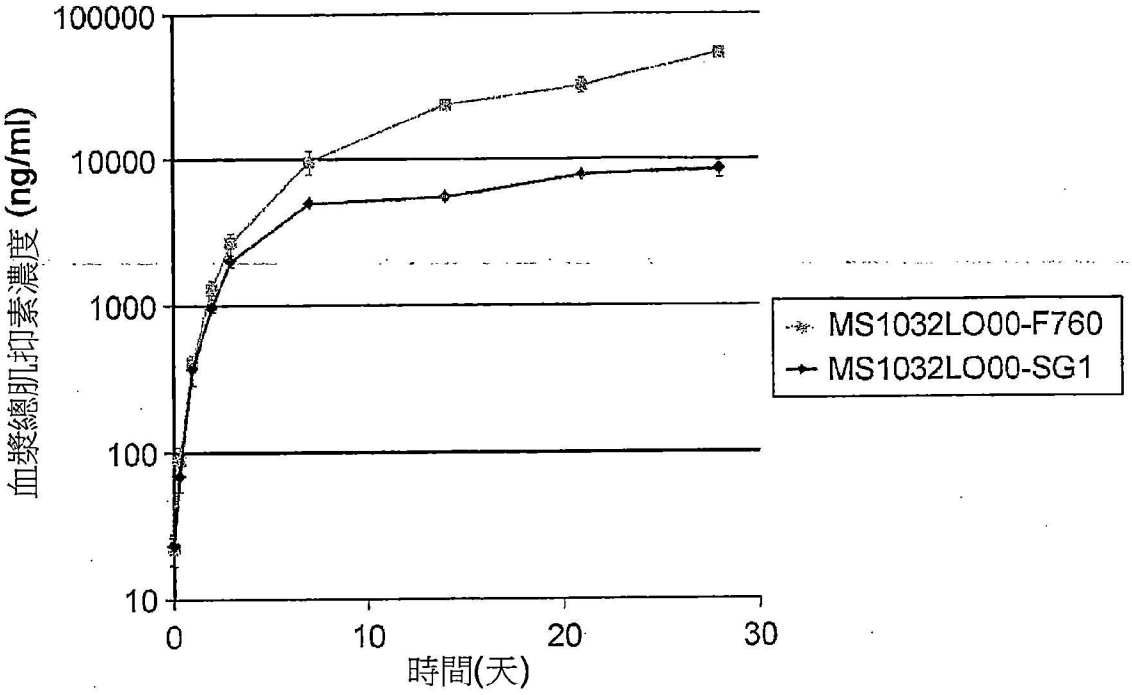
第9圖


(A)
人類潛伏性+BMP1+MSLO-01
人類潛伏性+MSLO-01
只有緩衝液
只有人類潛伏性
人類潛伏性+BMP1
OD620
Log抗體濃度 (ng/μL)
(B)
人類潛伏性+BMP1+MSLO-02
人類潛伏性+MSLO-02
只有緩衝液
只有人類潛伏性
人類潛伏性+BMP1
OD620
Log抗體濃度 (ng/μL)
(C)
人類潛伏性+BMP1+MSLO-03
人類潛伏性+MSLO-03
只有緩衝液
只有人類潛伏性
人類潛伏性+BMP1
OD620
Log抗體濃度 (ng/μL)
(D)
人類潛伏性+BMP1+MSLO-04
人類潛伏性+MSLO-04
只有緩衝液
只有人類潛伏性
人類潛伏性+BMP1
OD620
Log抗體濃度 (ng/μL)

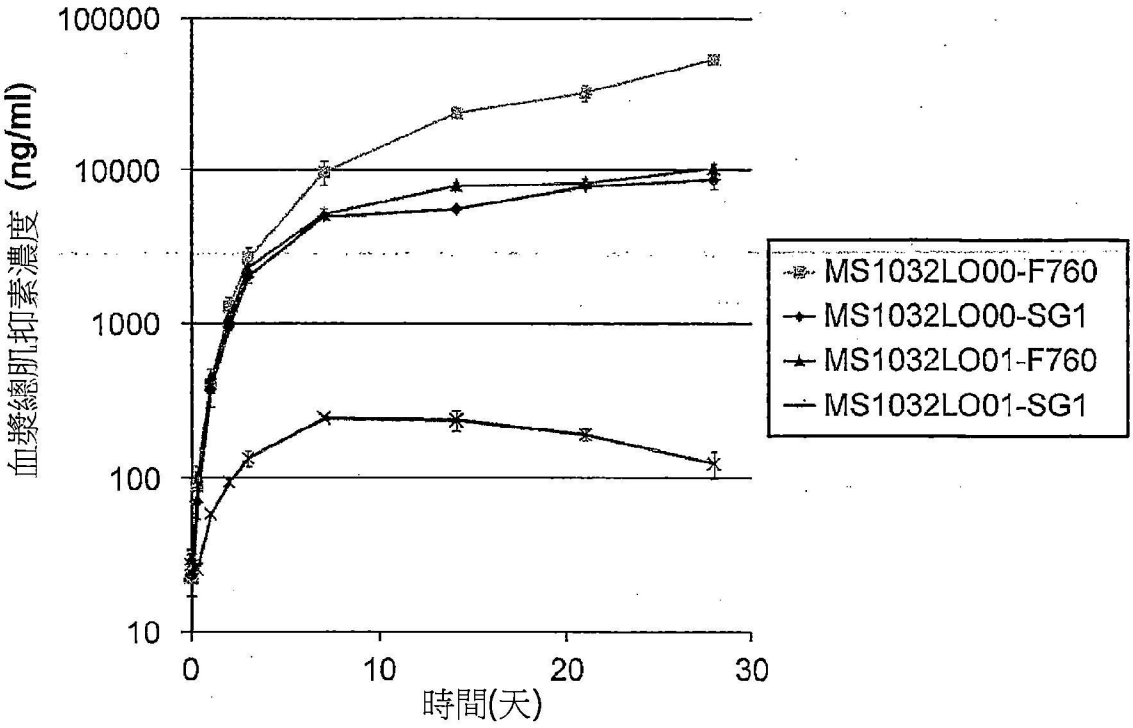
第10圖


(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
中性 pH
酸性 pH
RU
200
150
100
50
0
-50
反應
75 125 175 225 275 325 375 425 475 525 575
時間
s

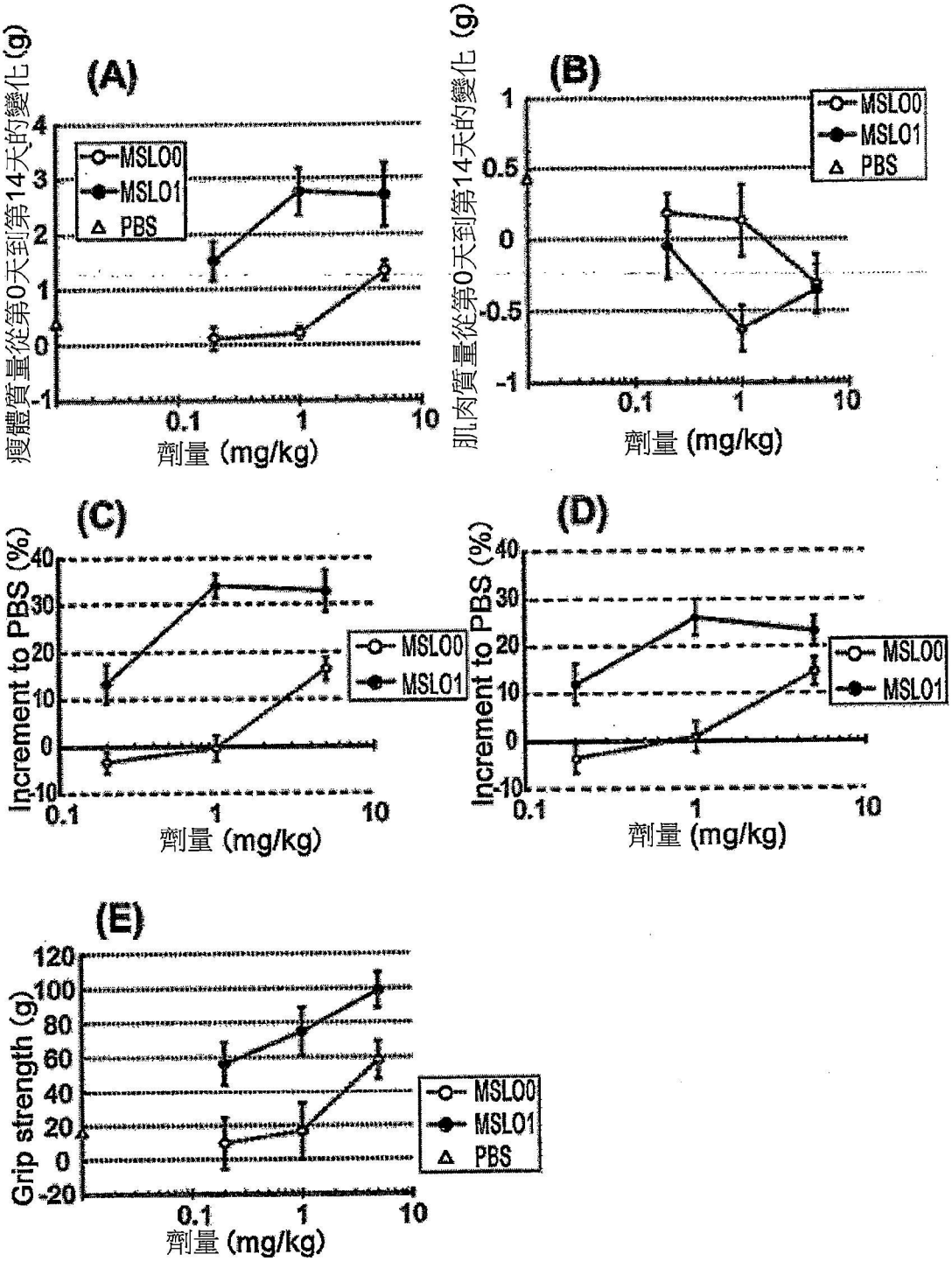
第11圖


100000
10000
1000
100
10
血漿總肌抑素濃度 (ng/ml)
0
10
20
30
時間(天)
MS1032LO00-F760
MS1032LO00-SG1

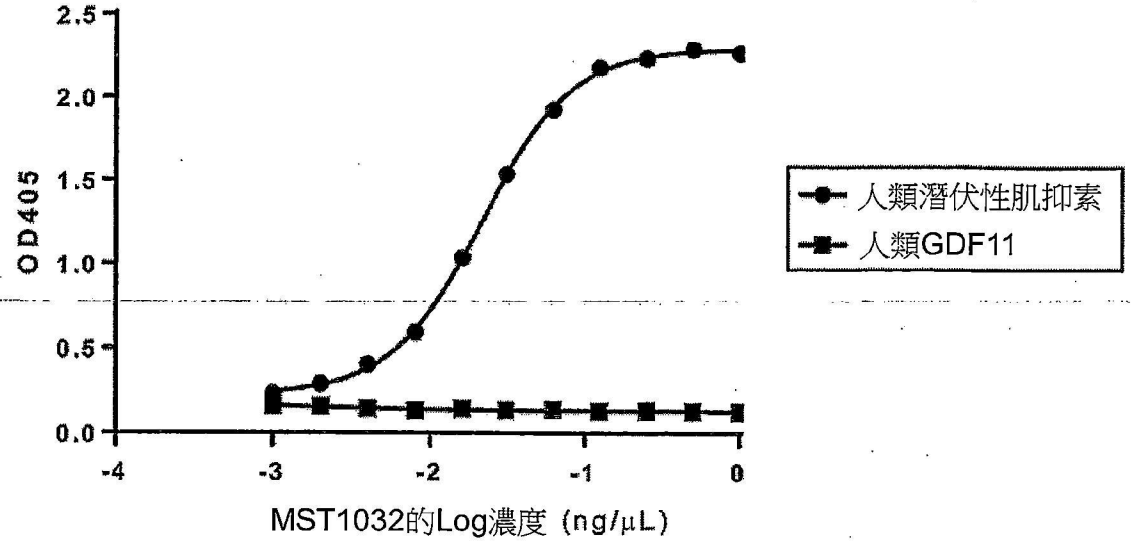
第12圖


100000
10000
1000
100
10
血漿總肌抑素濃度 (ng/ml)
0
10
20
30
時間(天)
MS1032LO00-F760
MS1032LO00-SG1
MS1032LO01-F760
MS1032LO01-SG1

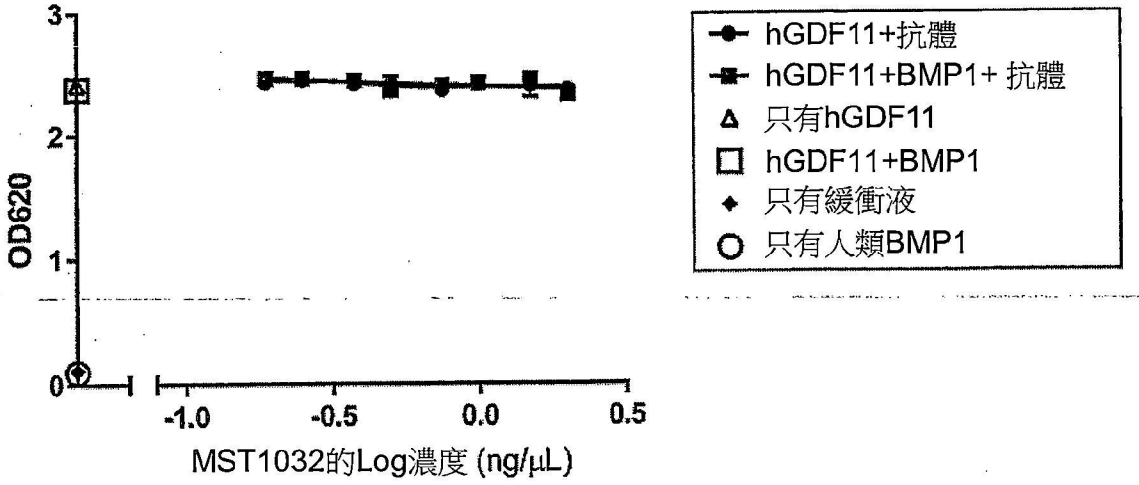
第13圖


(A)
瘦體質量從第0天到第14天的變化 (g)
MSL00
MSL01
PBS
劑量 (mg/kg)
(B)
肌肉質量從第0天到第14天的變化 (g)
MSL00
MSL01
PBS
劑量 (mg/kg)
(C)
Increment to PBS (%)
MSL00
MSL01
劑量 (mg/kg)
(D)
Increment to PBS (%)
MSL00
MSL01
劑量 (mg/kg)
(E)
Grip strength (g)
MSL00
MSL01
PBS
劑量 (mg/kg)

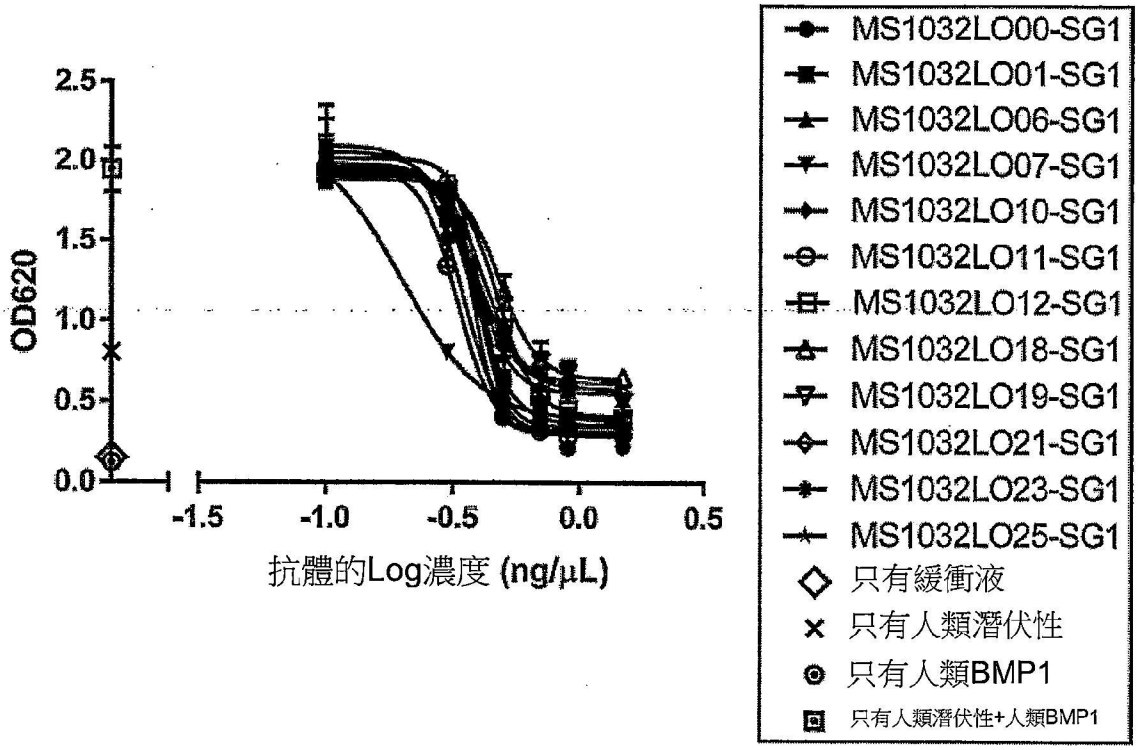
第14圖


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD405
-4
-3
-2
-1
0
MST1032的Log濃度 (ng/μL)
人類潛伏性肌抑素
人類GDF11

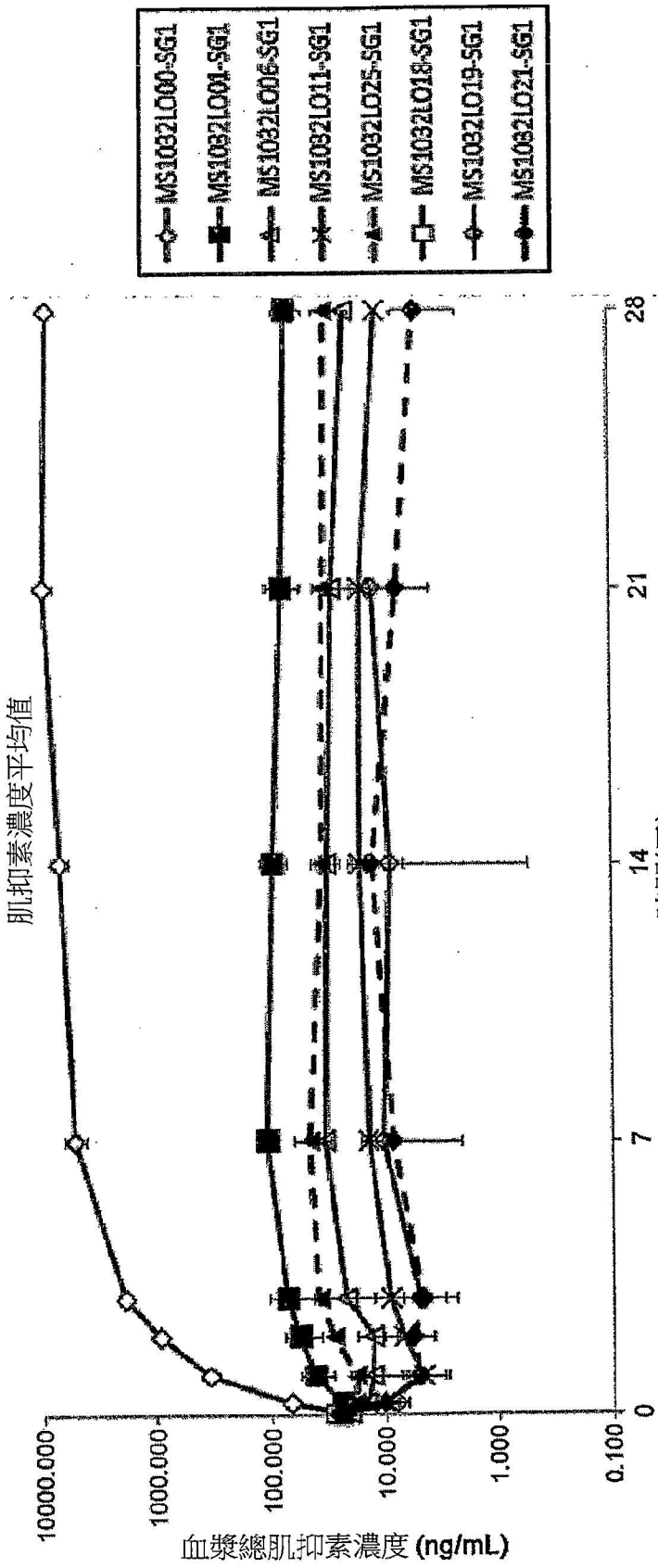
第15圖


3
2
1
0
OD620
-1.0
-0.5
0.0
0.5
MST1032的Log濃度 (ng/μL)
hGDF11+抗體
hGDF11+BMP1+ 抗體
只有hGDF11
hGDF11+BMP1
只有緩衝液
只有人類BMP1

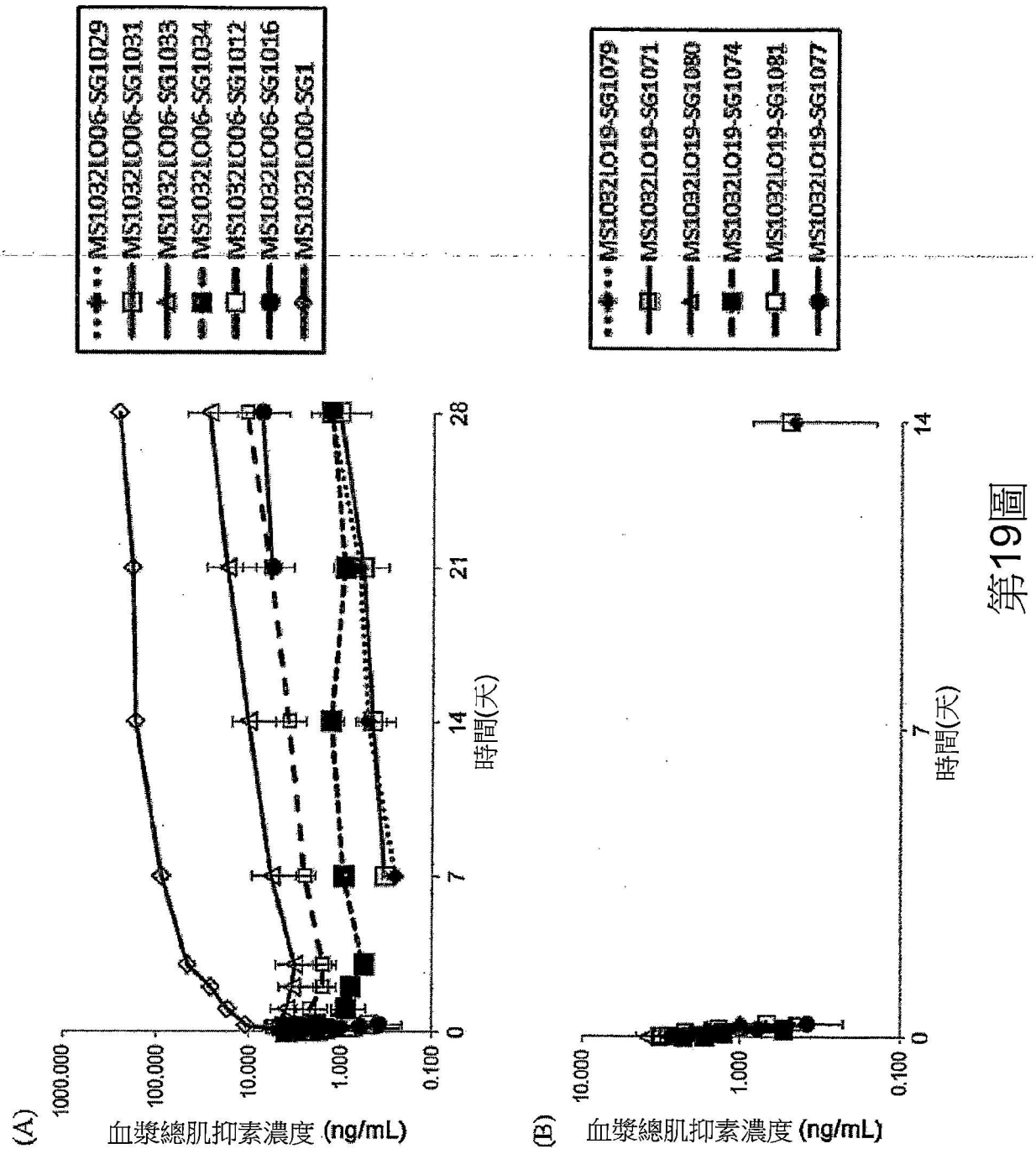
第16圖


2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
OD620
-1.5
-1.0
-0.5
0.0
0.5
抗體的Log濃度 (ng/μL)
MS1032LO00-SG1
MS1032LO01-SG1
MS1032LO06-SG1
MS1032LO07-SG1
MS1032LO10-SG1
MS1032LO11-SG1
MS1032LO12-SG1
MS1032LO18-SG1
MS1032LO19-SG1
MS1032LO21-SG1
MS1032LO23-SG1
MS1032LO25-SG1
只有緩衝液
只有人類潛伏性
只有人類BMP1
只有人類潛伏性+人類BMP1

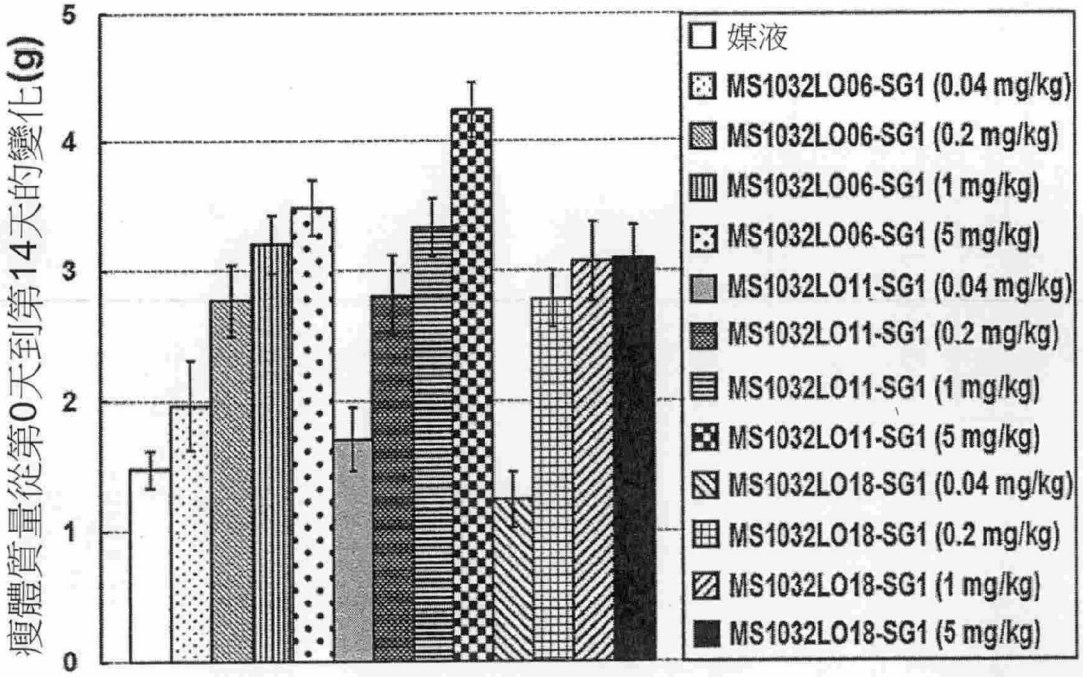
第17圖


MS10321LO00-SG1
MS10321LO01-SG1
MS10321LO06-SG1
MS10321LO11-SG1
MS10321LO25-SG1
MS10321LO18-SG1
MS10321LO19-SG1
MS10321LO21-SG1
肌抑素濃度平均值
血漿總肌抑素濃度 (ng/mL)
10000.000
1000.000
100.000
10.000
1.000
0.100
0
7
14
21
28
時間(天)

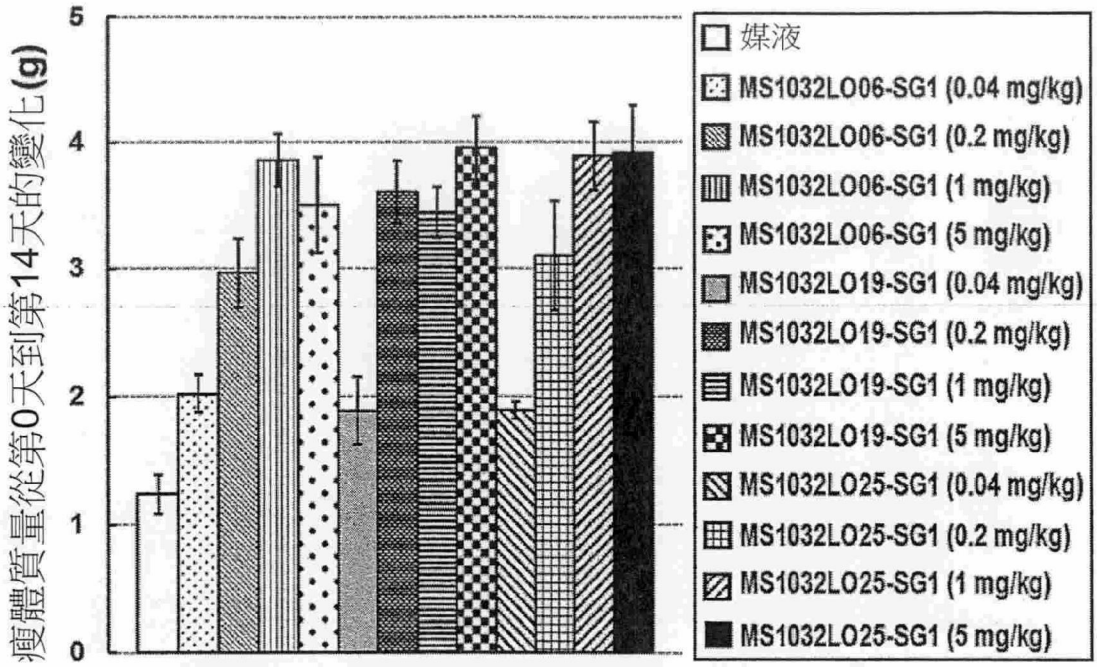
第18圖


MS10321O06-SG1029
MS10321O06-SG1031
MS10321O06-SG1033
MS10321O06-SG1034
MS10321O06-SG1012
MS10321O06-SG1016
MS10321O00-SG1
(A)
血漿總肌抑素濃度 (ng/mL)
1000.000
100.000
10.000
1.000
0.100
0
7
14
21
28
時間(天)
MS10321O19-SG1079
MS10321O19-SG1071
MS10321O19-SG1080
MS10321O19-SG1074
MS10321O19-SG1081
MS10321O19-SG1077
(B)
血漿總肌抑素濃度 (ng/mL)
10.000
1.000
0.100
0
7
14
時間(天)

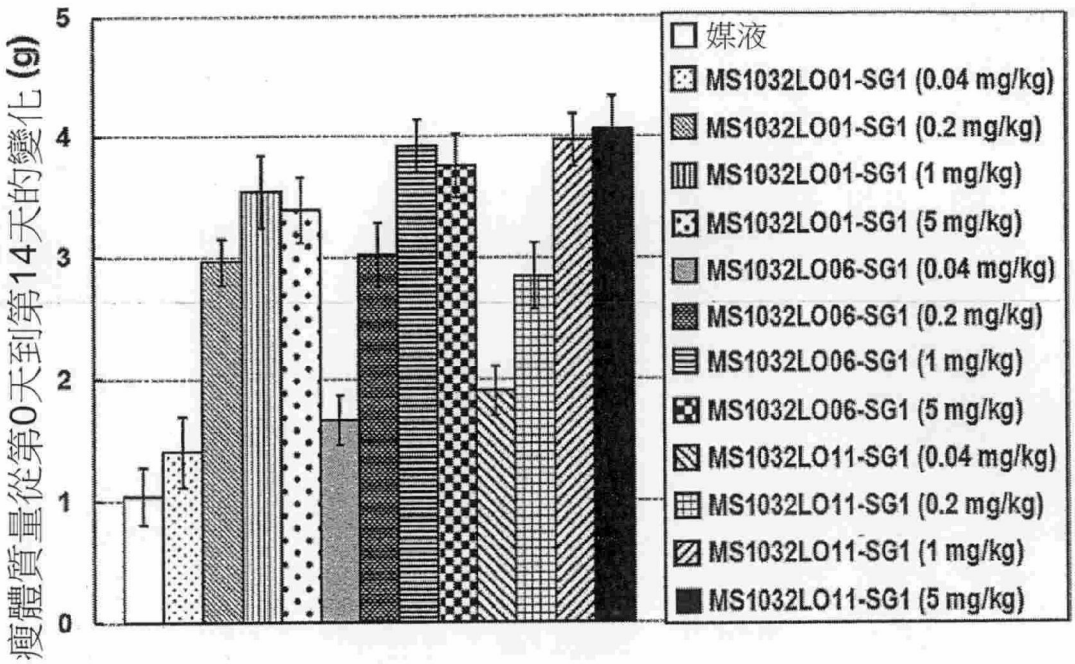
第19圖


瘦體質量從第0天到第14天的變化(g)
5
4
3
2
1
0
媒液
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (5 mg/kg)

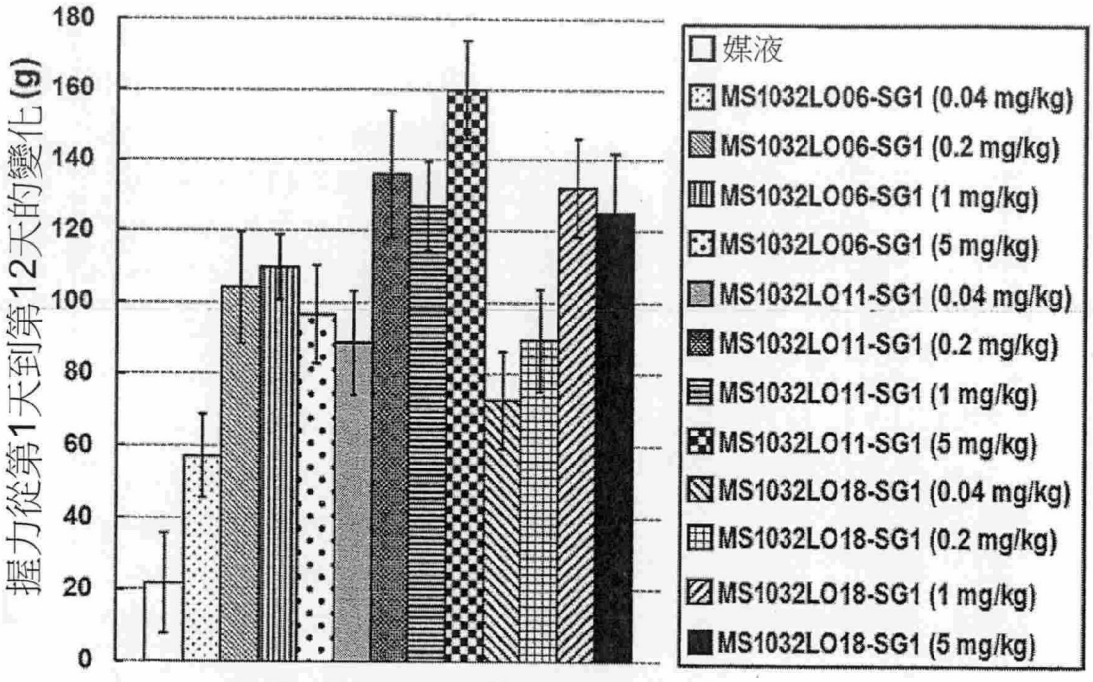
第20A圖


瘦體質量從第0天到第14天的變化(g)
5
4
3
2
1
0
媒液
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (5 mg/kg)

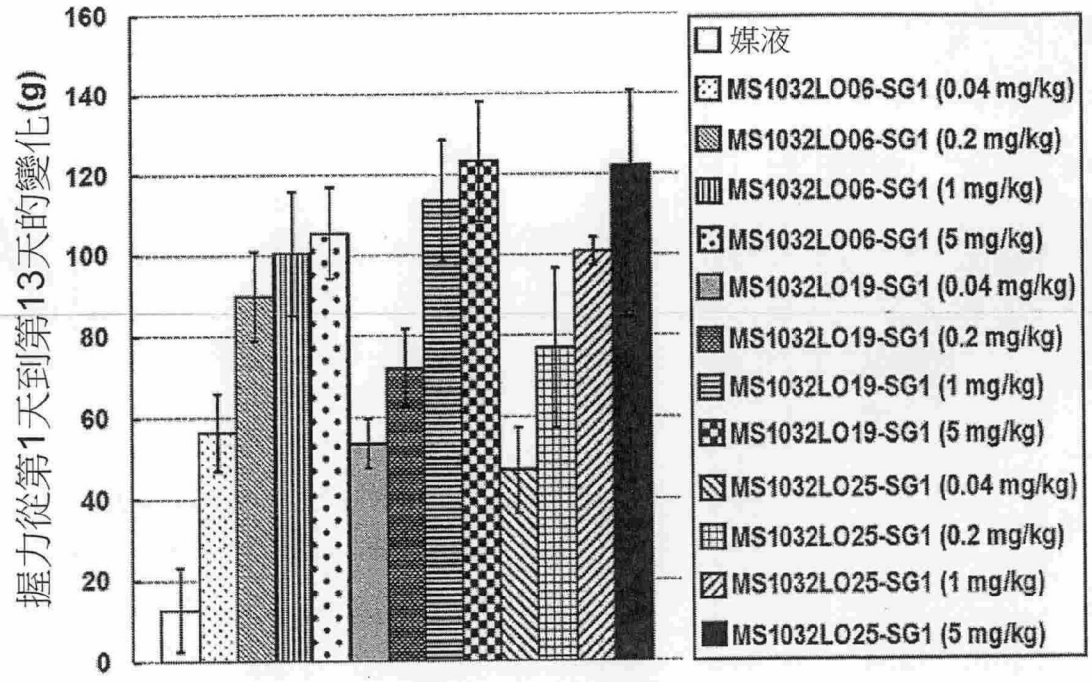
第20B圖


瘦體質量從第0天到第14天的變化 (g)
5
4
3
2
1
0
媒液
MS1032LO01-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (5 mg/kg)

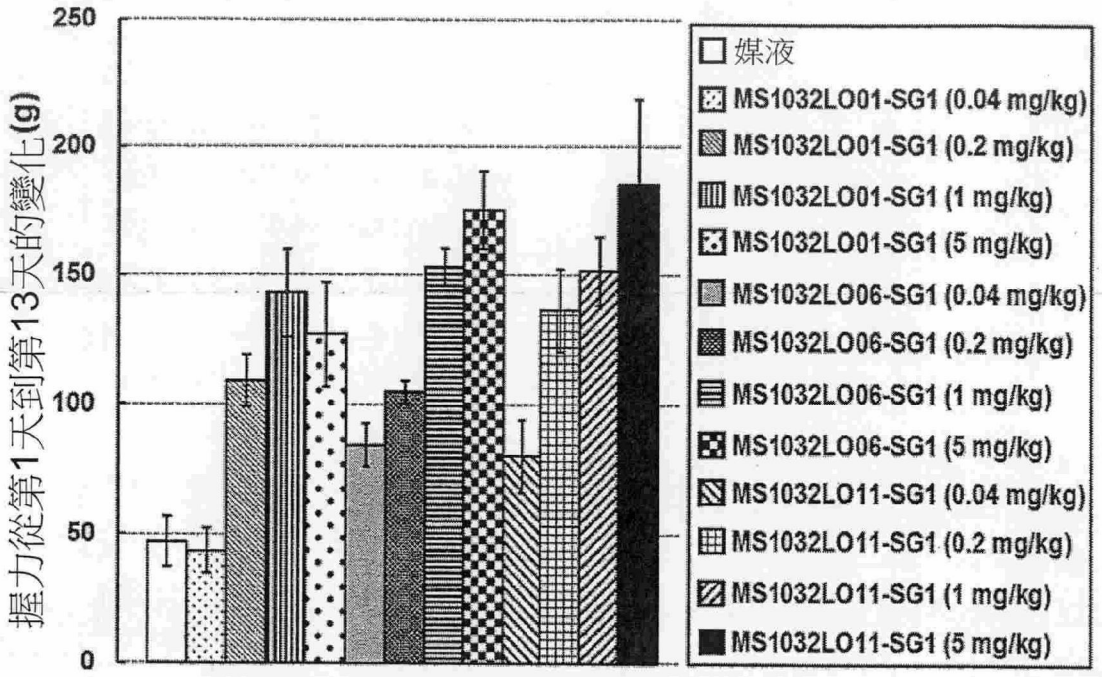
第20C圖


握力從第1天到第12天的變化 (g)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
媒液
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (5 mg/kg)

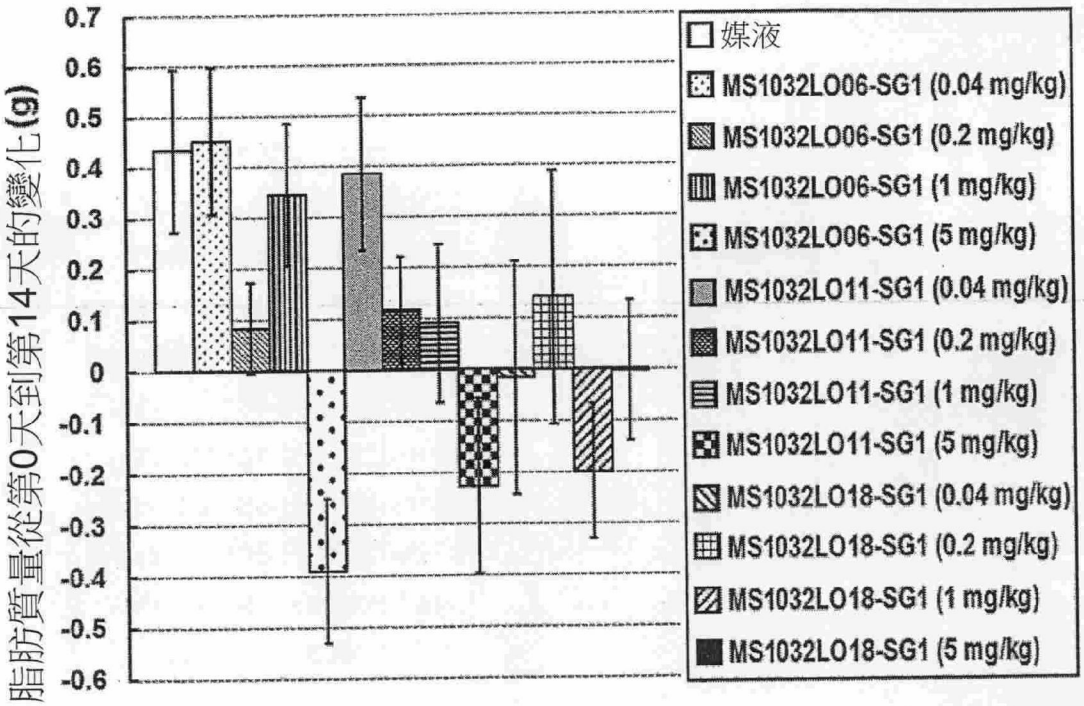
第20D圖


握力從第1天到第13天的變化(g)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
媒液
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (5 mg/kg)

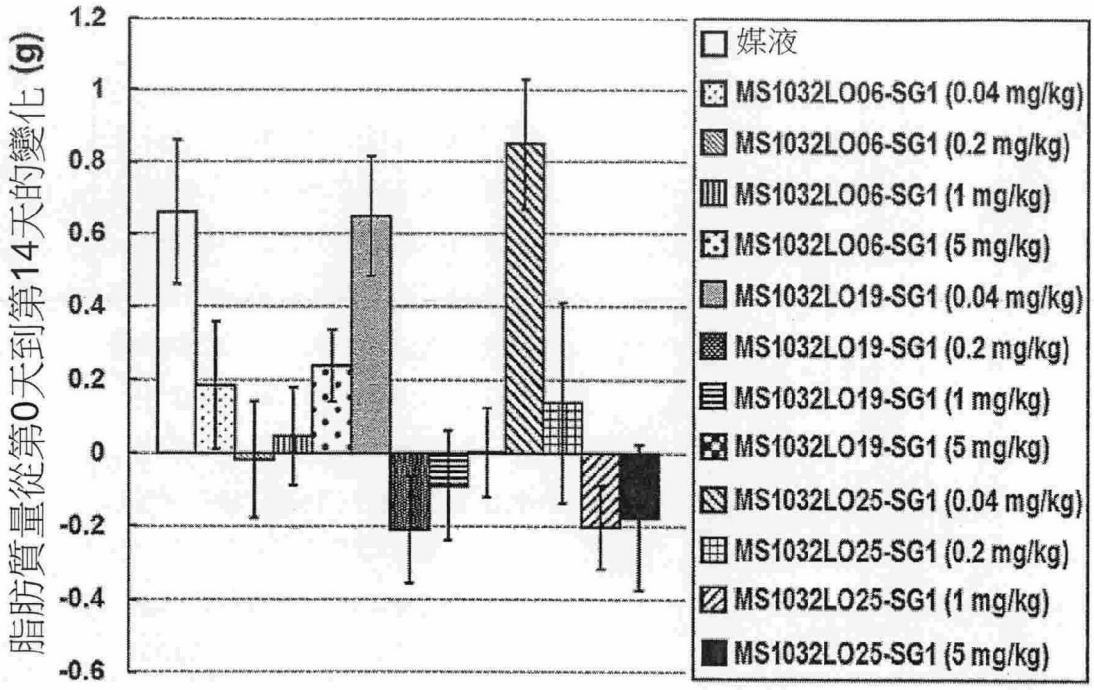
第20E圖


握力從第1天到第13天的變化(g)
250
200
150
100
50
0
媒液
MS1032LO01-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (5 mg/kg)

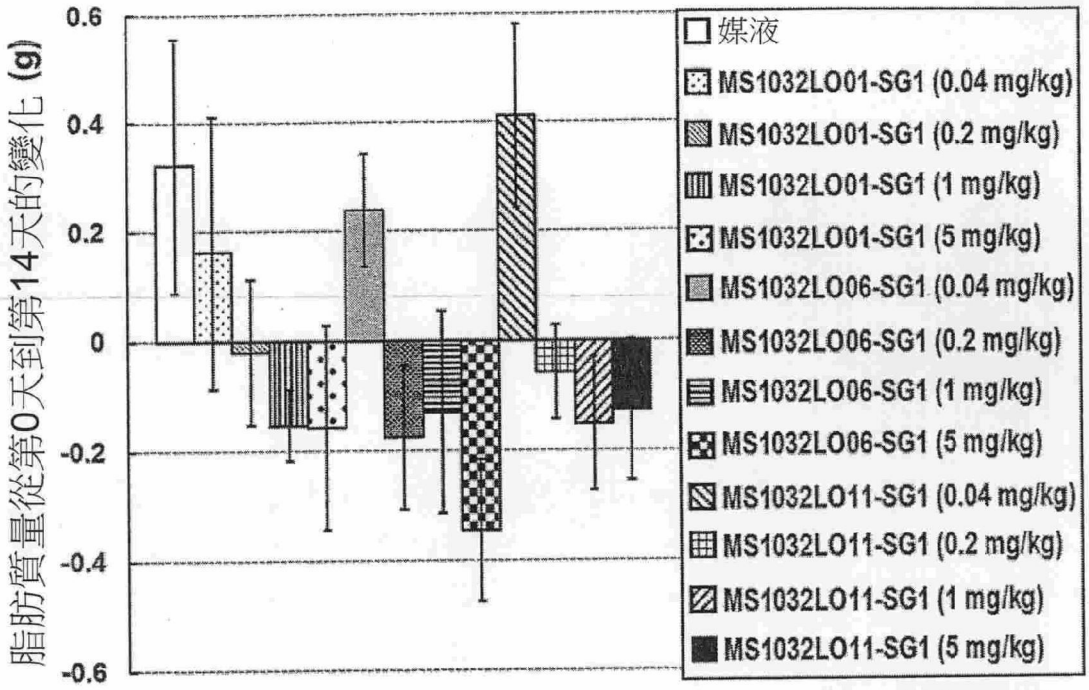
第20F圖


脂肪質量從第0天到第14天的變化(g)
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
-0.1
-0.2
-0.3
-0.4
-0.5
-0.6
媒液
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO18-SG1 (5 mg/kg)

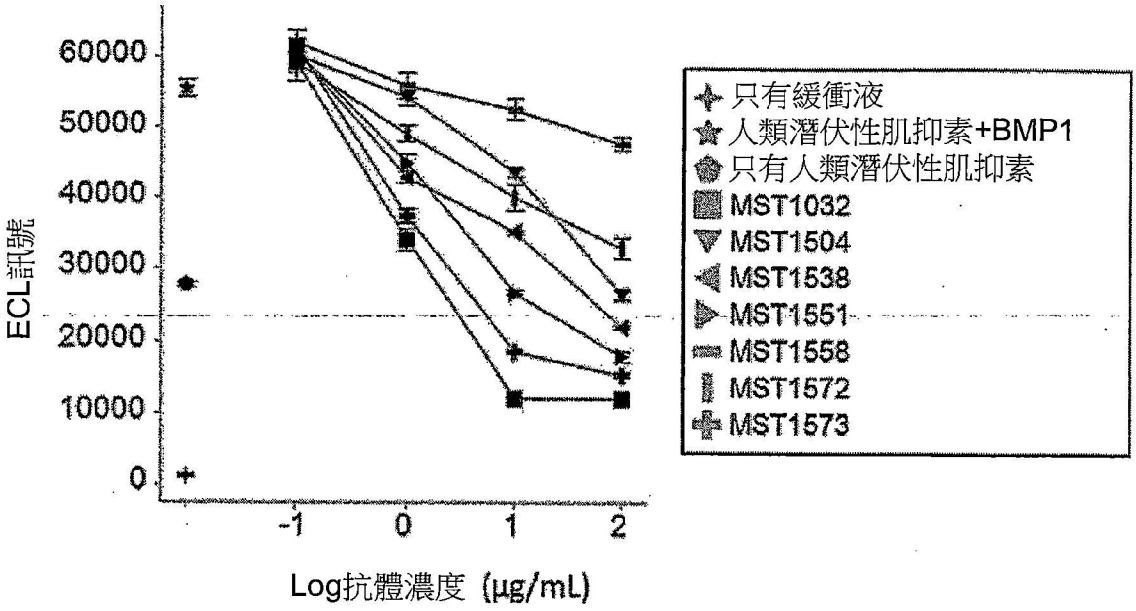
第20G圖


脂肪質量從第0天到第14天的變化 (g)
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
媒液
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO19-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO25-SG1 (5 mg/kg)

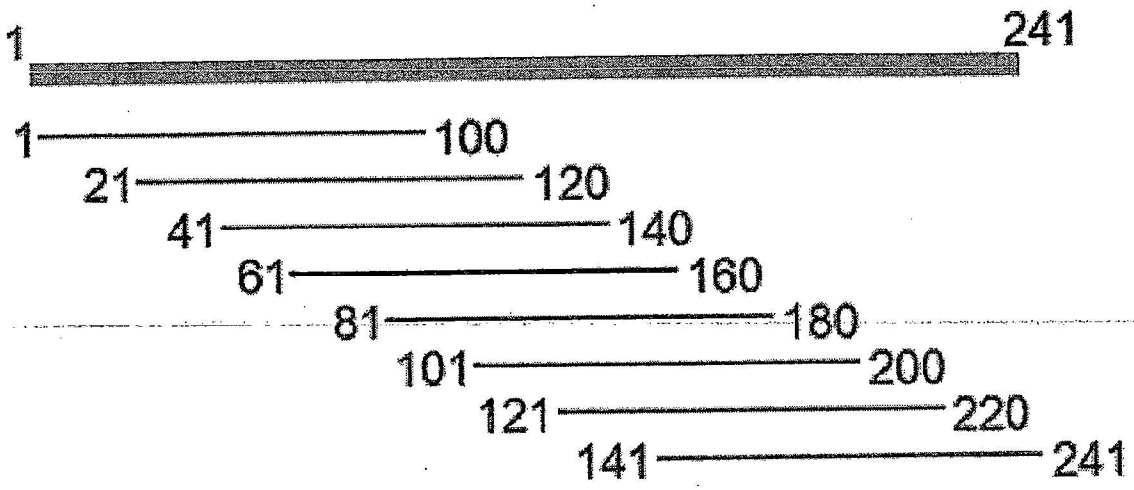
第20H圖


脂肪質量從第0天到第14天的變化 (g)
0.6
0.4
0.2
0
-0.2
-0.4
-0.6
媒液
MS1032LO01-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO01-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO06-SG1 (5 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.04 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (0.2 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (1 mg/kg)
MS1032LO11-SG1 (5 mg/kg)

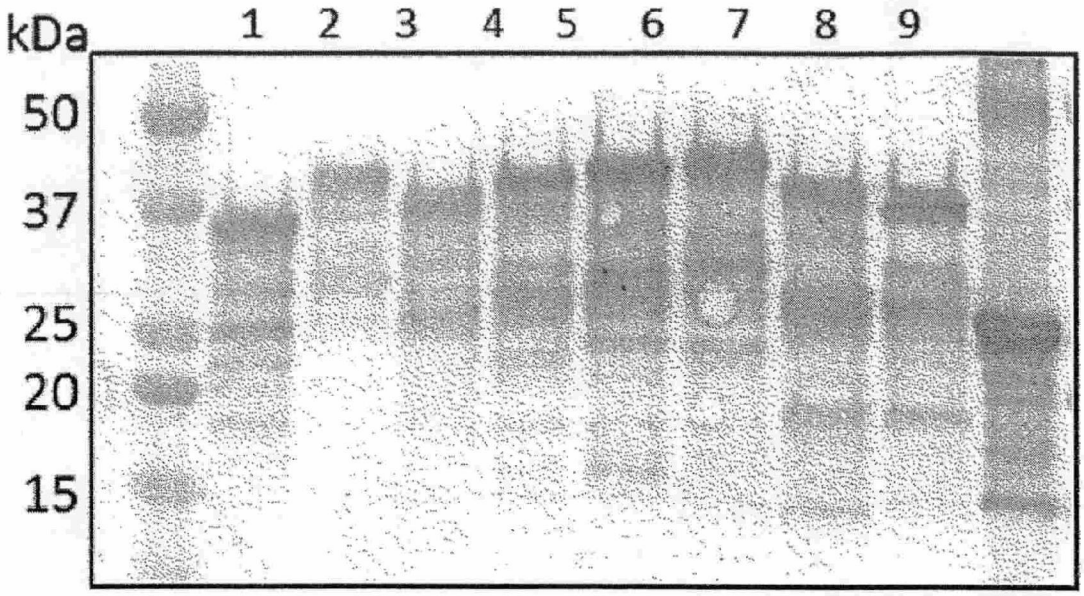
第20I圖


60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
ECL訊號
-1
0
1
2
Log抗體濃度 (μg/mL)
只有緩衝液
人類潛伏性肌抑素+BMP1
只有人類潛伏性肌抑素
MST1032
MST1504
MST1538
MST1551
MST1558
MST1572
MST1573

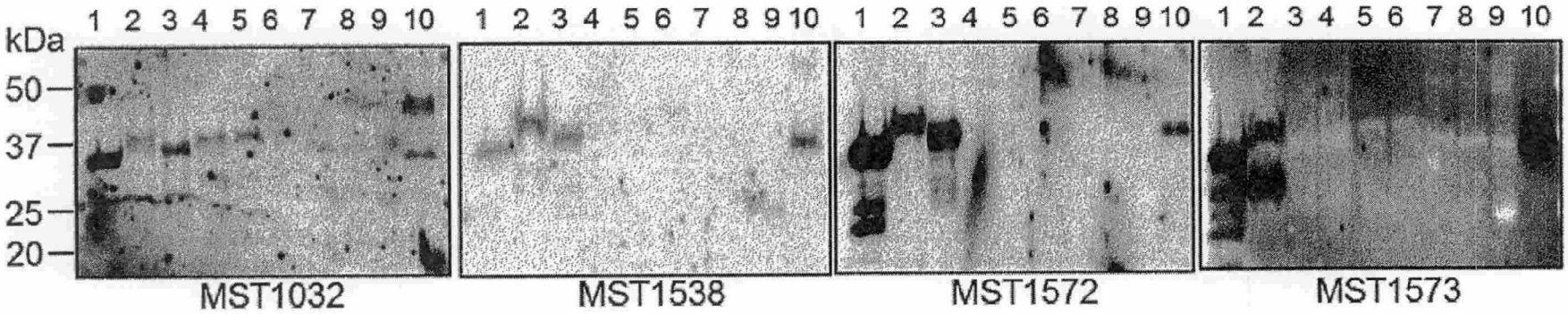
第21圖



第22A圖



第22B圖


kDa
50
37
25
20
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1032
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1538
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1572
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
MST1573

第22C圖

抗體	主要抗原決定基	片段							
		1	2	3	4	5	6	7	8
MST1032	81-100	■	■	■	■	■			
MST1538	41-60	■	■	■					
MST1572	41-60	■	■	■					
MST1573	21-40	■	■						

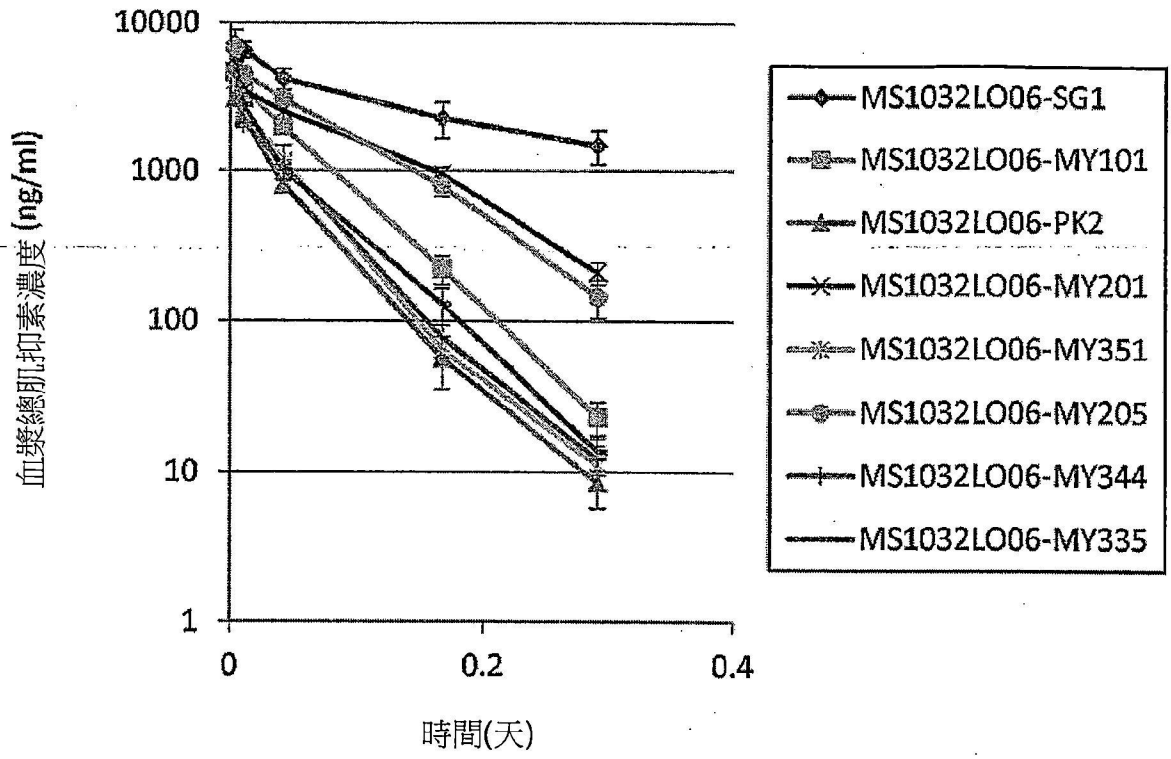
第22D圖

```
cynoFcgRIIa1   ----------MSQNVCPGNLWLLQPL-TVLLLLASADSQTA-PPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCGGAHSPDSDSIQWFHNGNL
cynoFcgRIIa2   ----------MSQNVCPGNLWLLQPL-TVLLLLASADSQTA-PPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCGGAHSPDSDSIQWFHNGNL
cynoFcgRIIa3   ----------MSQNVCPGNLWLLQPL-TVLLLLASADSQTA-PPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCGGAHSPDSDSTQWFHNGNL
cynoFcgRIIb    MGILSFLPVLATESDWADCKSSQPWGHMLLWTAVLFLAPVAGTPAAPPKAVLKLEPPWINVLREDSVTLTCGGAHSPDSDSTQWFHNGNL
humanFcgRIIaH  --------MTMETQMSQNVCPRNLWLLQPL-TVLLLLASADSQAAAPPKAVLKLEPPWINVLQEDSVTLTCQGARSPESDSIQWFHNGNL
humanFcgRIIaR  --------MTMETQMSQNVCPRNLWLLQPL-TVLLLLASADSQAAAPPKAVLKLEPPWINVLQEDSVTLTCQGARSPESDSIQWFHNGNL
humanFcgRIIb   MGILSFLPVLATESDWADCKSPQPWGHMLLWTAVLFLAPVAGTPAAPPKAVLKLEPQWINVLQEDSVTLICRGTHSPESDSIQWFHNGNL

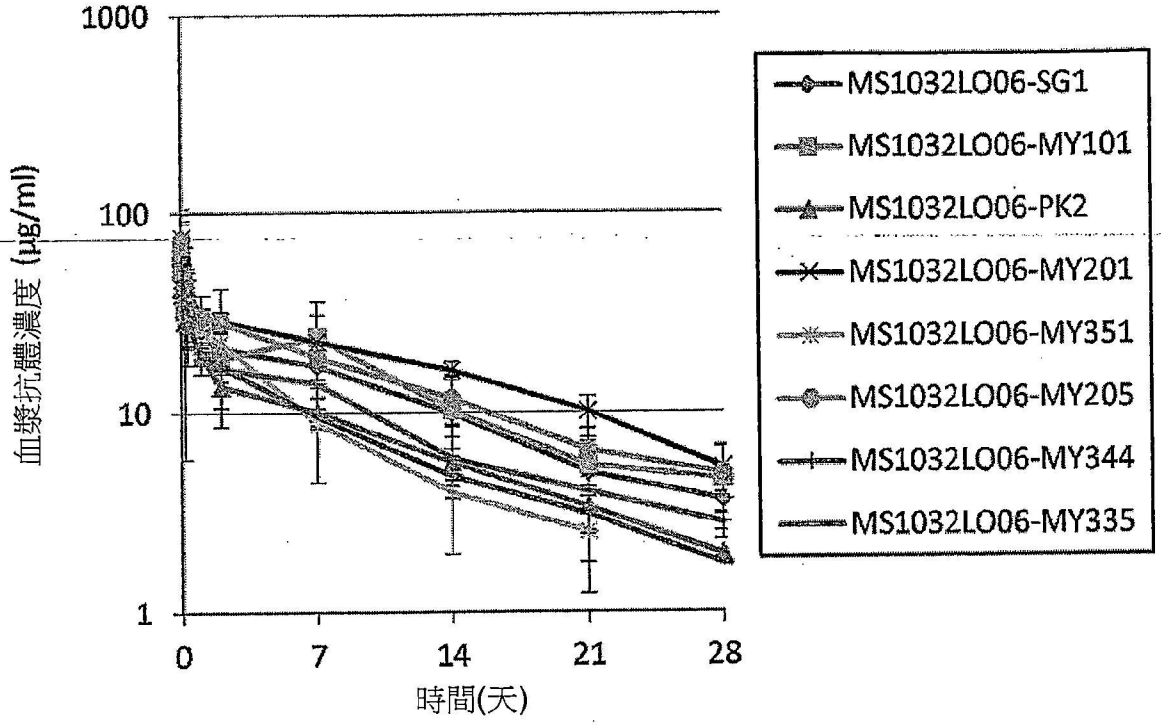
cynoFcgRIIa1   IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGRTSLSDPVHLTVLSEWLALQTPHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVTFFQNGIAKKFSHMDPN
cynoFcgRIIa2   IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGRTSLSDPVHLTVLSEWLALQTTHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVAFFQNGKSKNFSHMNPN
cynoFcgRIIa3   IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGRTSLSDPVHLTVLSEWLALQTTHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVAFFQNGISKKFSPMNPN
cynoFcgRIIb    IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYRCQTGRTSLSDPVHLTVLSEWLALQTPHLEFREGETIMLRCHSWKDKPLIKVTFFQNGISKKFSHMNPN
humanFcgRIIaH  IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIMLRCHSWKDKPLVKVTFFQNGKSQKFSHLDPT
humanFcgRIIaR  IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIMLRCHSWKDKPLVKVTFFQNGKSQKFSRLDPT
humanFcgRIIb   IPTHTQPSYRFKANNNDSGEYTCQTGQTSLSDPVHLTVLSEWLVLQTPHLEFQEGETIVLRCHSWKDKPLVKVTFFQNGKSKKFSRSDPN

cynoFcgRIIa1   FSIPRANHSHSGDYHCTGNIGYTPYSSKPVTITVQVPSVGSSSPMGI (SEQ ID NO: 220)
cynoFcgRIIa2   FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTPYSSKPVTITVQVPSVGSSSPMGI (SEQ ID NO: 221)
cynoFcgRIIa3   FSIPRANHSHSGDYHCTGNIGYTPYSSKPVTITVQVPSVGSSSPMGI (SEQ ID NO: 222)
cynoFcgRIIb    FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTPYSSKPVTITVQVP---------- (SEQ ID NO: 223)
humanFcgRIIaH  FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLFSSKPVTITVQVPSMGSSSPMGI (SEQ ID NO: 211)
humanFcgRIIaR  FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLFSSKPVTITVQVPSMGSSSPMGI (SEQ ID NO: 210)
humanFcgRIIb   FSIPQANHSHSGDYHCTGNIGYTLYSSKPVTITVQAP---------- (SEQ ID NO: 214)
```

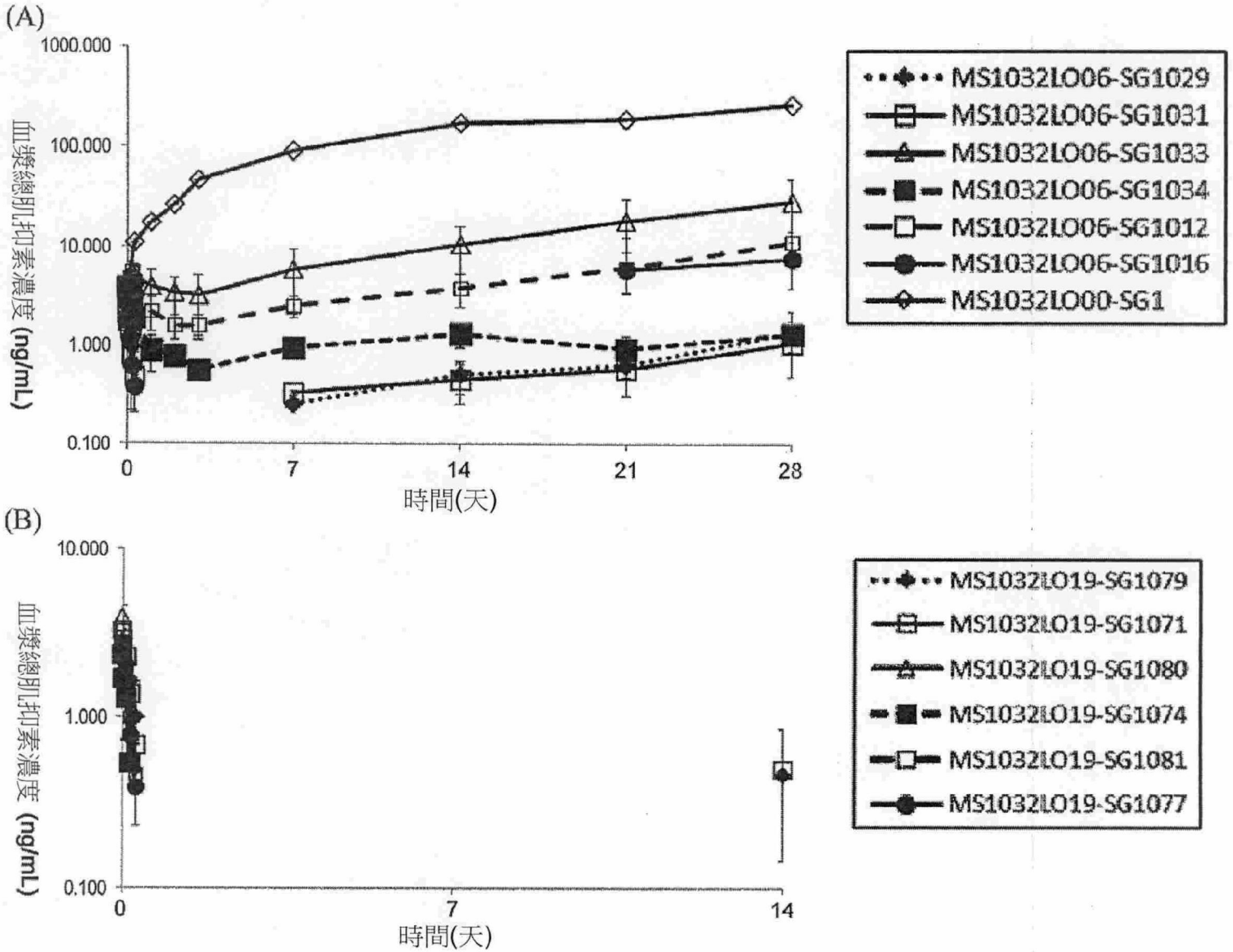
第23圖


10000
1000
100
10
1
血漿總肌抑素濃度 (ng/ml)
0
0.2
0.4
時間(天)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY101
MS1032LO06-PK2
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY205
MS1032LO06-MY344
MS1032LO06-MY335

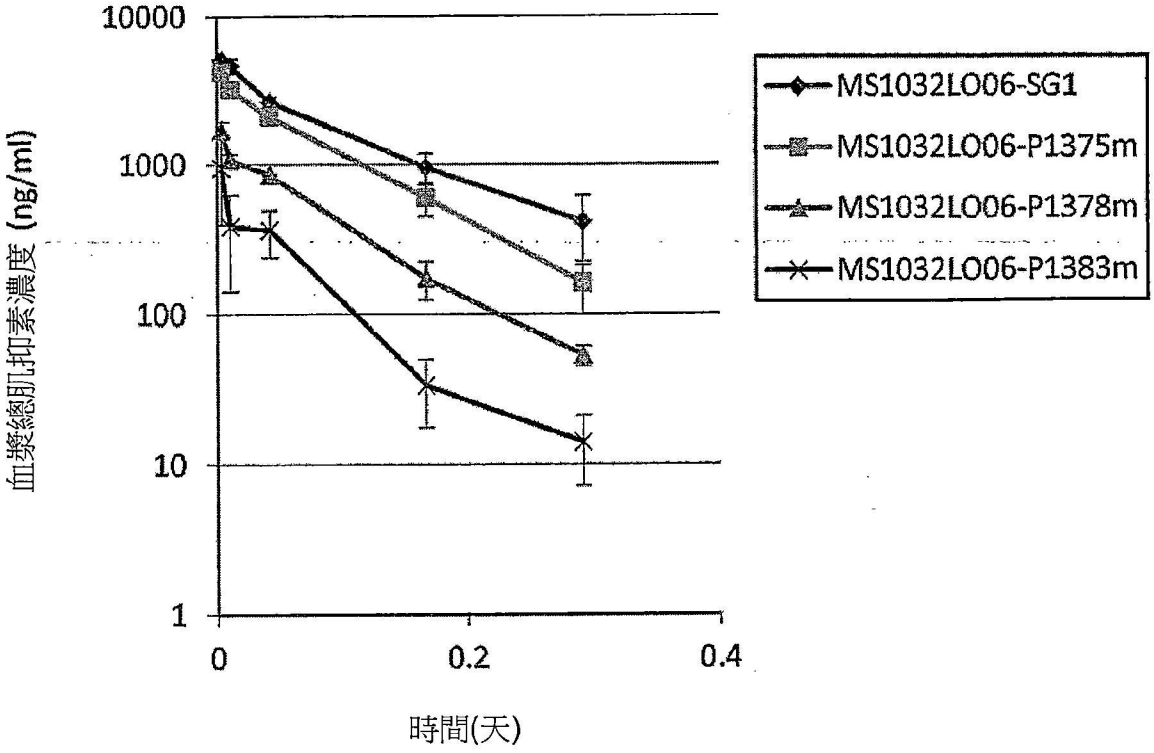
第24圖


1000
100
10
1
血漿抗體濃度 (μg/ml)
0
7
14
21
28
時間(天)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY101
MS1032LO06-PK2
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY205
MS1032LO06-MY344
MS1032LO06-MY335

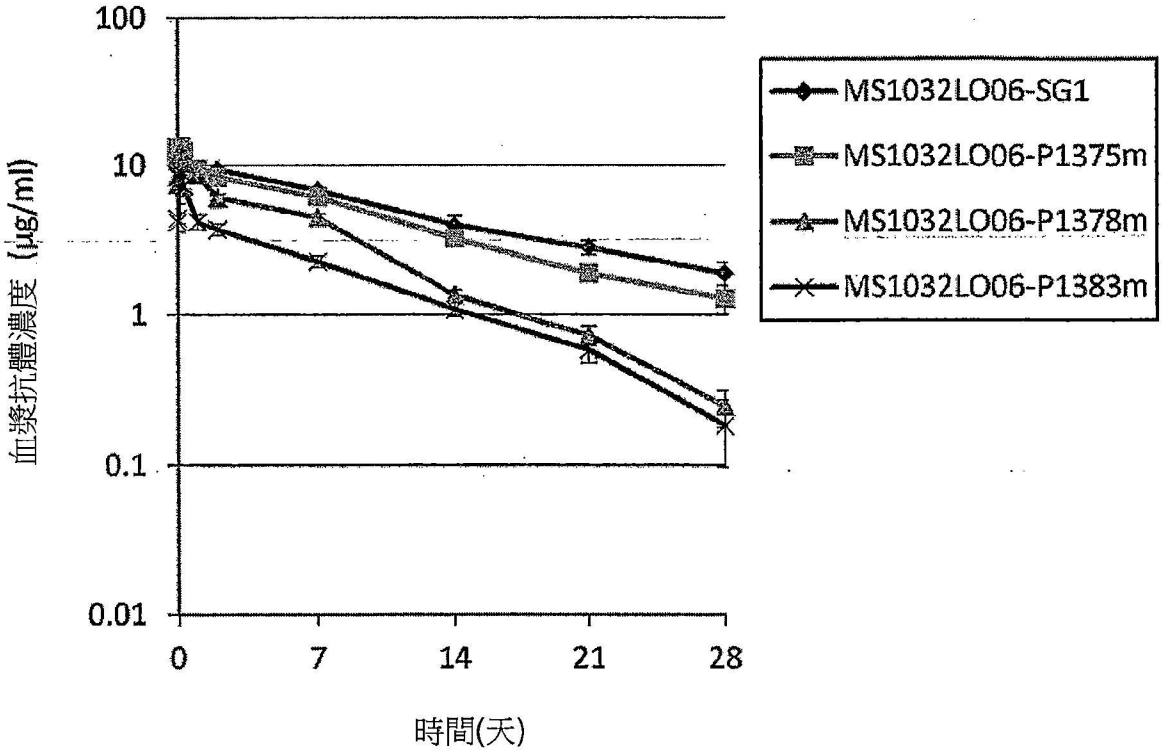
第25圖


(A)
1000.000
100.000
10.000
1.000
0.100
血漿總肌抑素濃度 (ng/mL)
0
7
14
21
28
時間(天)
MS1032LO06-SG1029
MS1032LO06-SG1031
MS1032LO06-SG1033
MS1032LO06-SG1034
MS1032LO06-SG1012
MS1032LO06-SG1016
MS1032LO00-SG1
(B)
10.000
1.000
0.100
血漿總肌抑素濃度 (ng/mL)
0
7
14
時間(天)
MS1032LO19-SG1079
MS1032LO19-SG1071
MS1032LO19-SG1080
MS1032LO19-SG1074
MS1032LO19-SG1081
MS1032LO19-SG1077

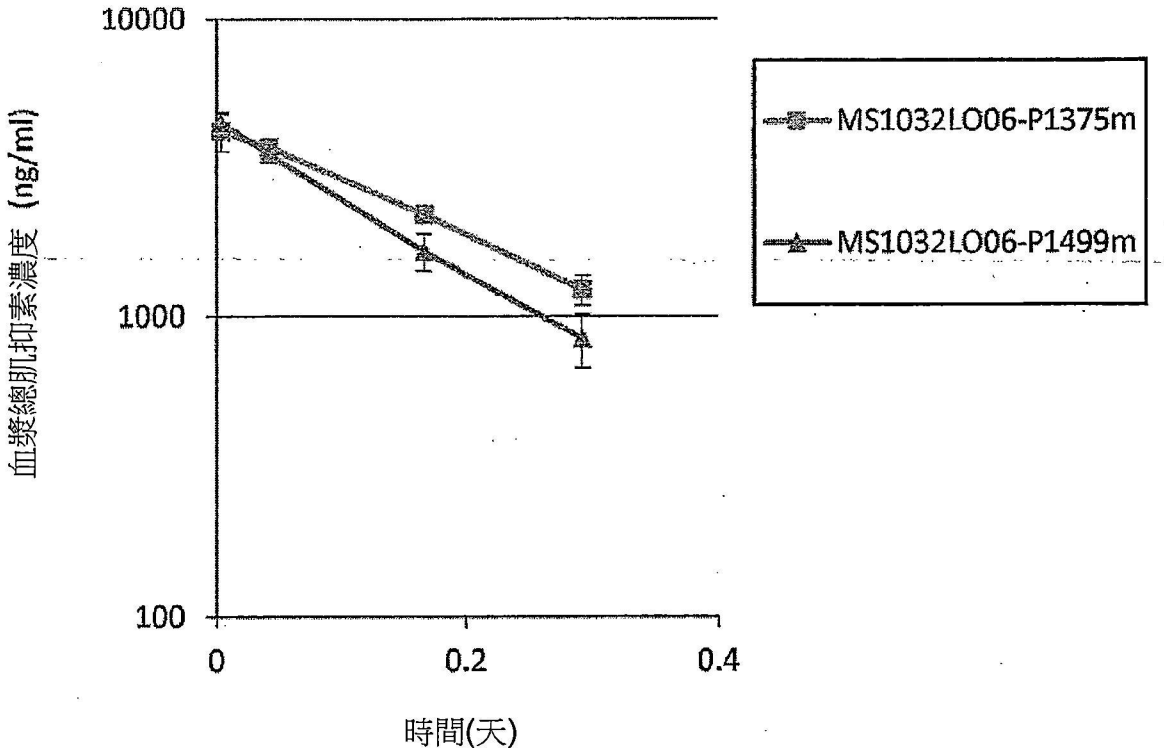
第26圖


10000
1000
100
10
1
0
0.2
0.4
血漿總肌抑素濃度 (ng/ml)
時間(天)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1378m
MS1032LO06-P1383m

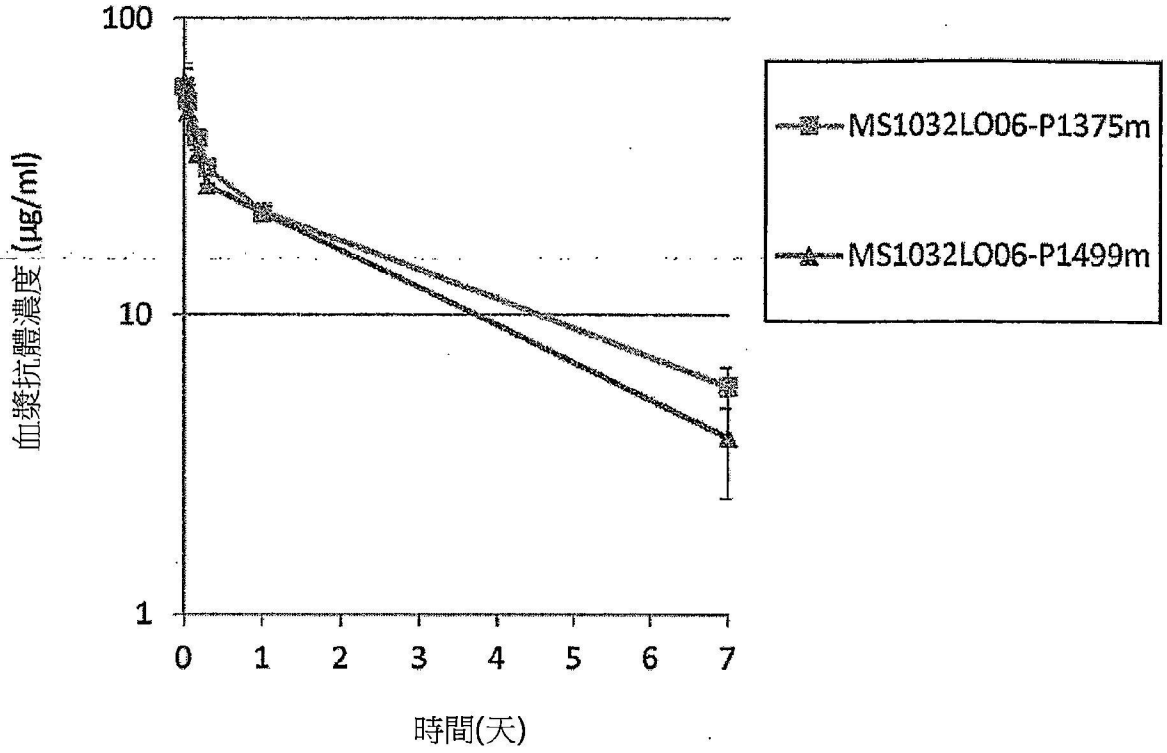
第27A圖


100
10
1
0.1
0.01
血漿抗體濃度 (μg/ml)
0
7
14
21
28
時間(天)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1378m
MS1032LO06-P1383m

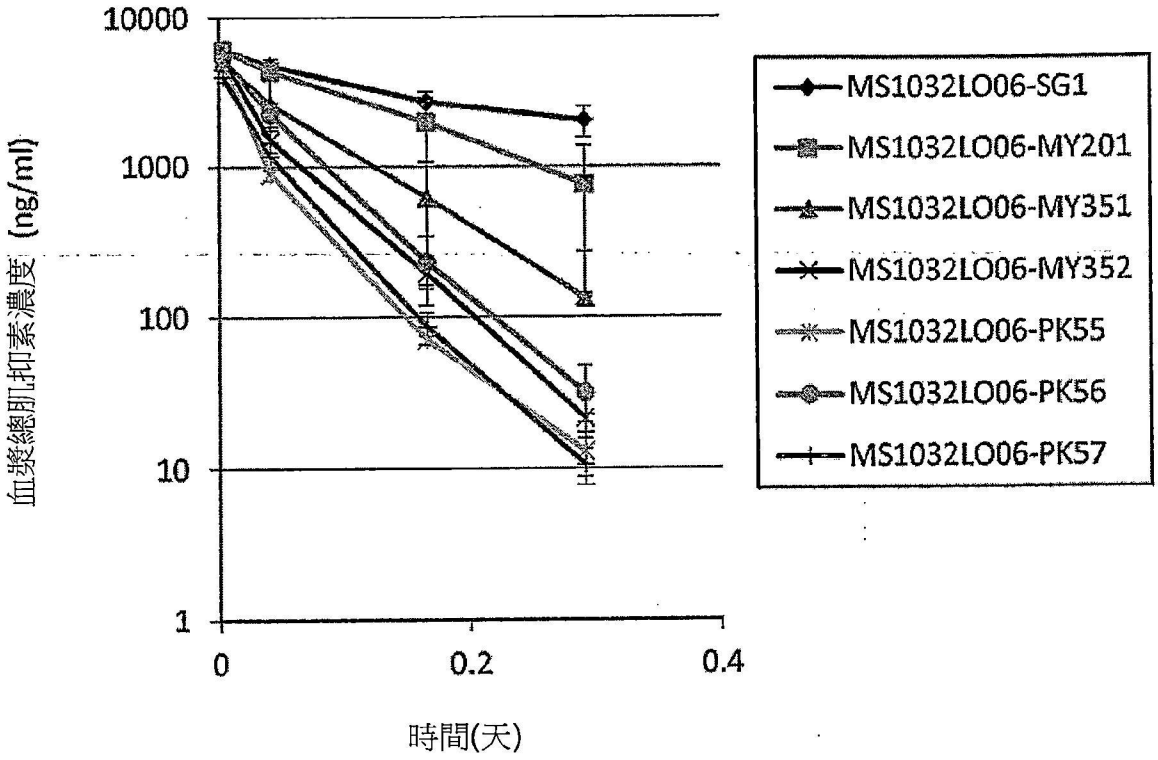
第27B圖


10000
1000
100
血漿總肌抑素濃度 (ng/ml)
0
0.2
0.4
時間(天)
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1499m

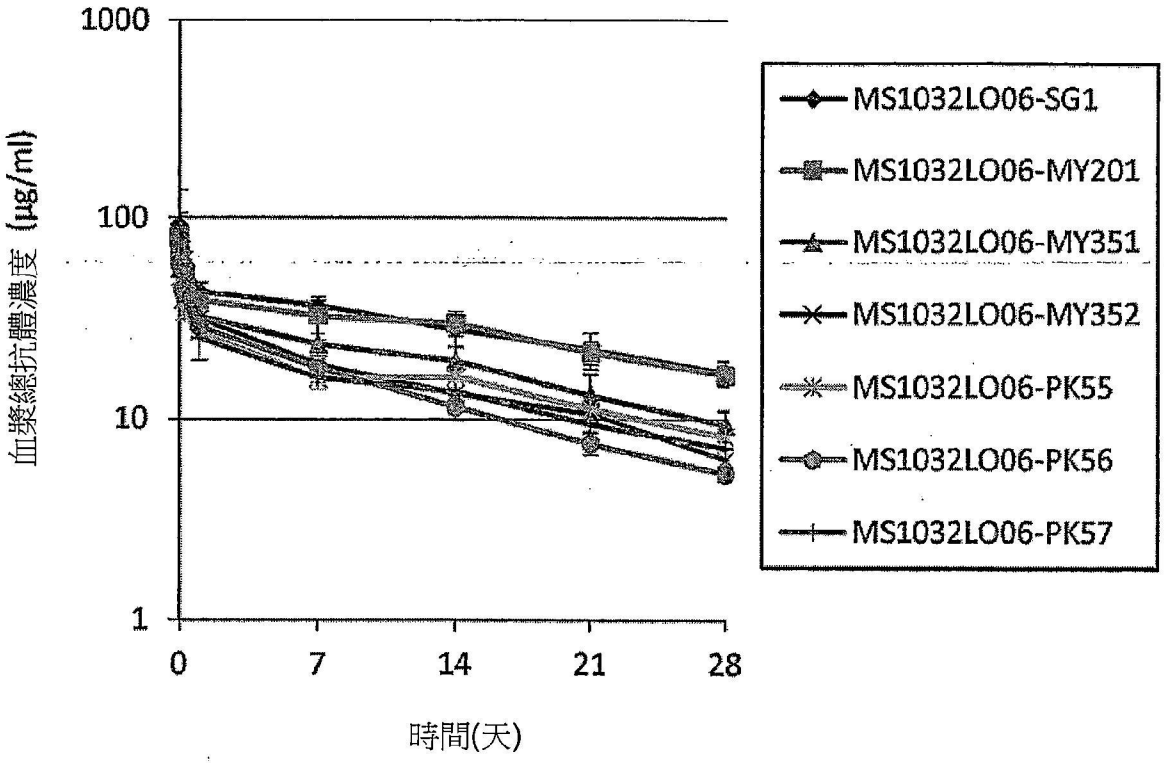
第28A圖


100
10
1
血漿抗體濃度 (μg/ml)
0
1
2
3
4
5
6
7
時間(天)
MS1032LO06-P1375m
MS1032LO06-P1499m

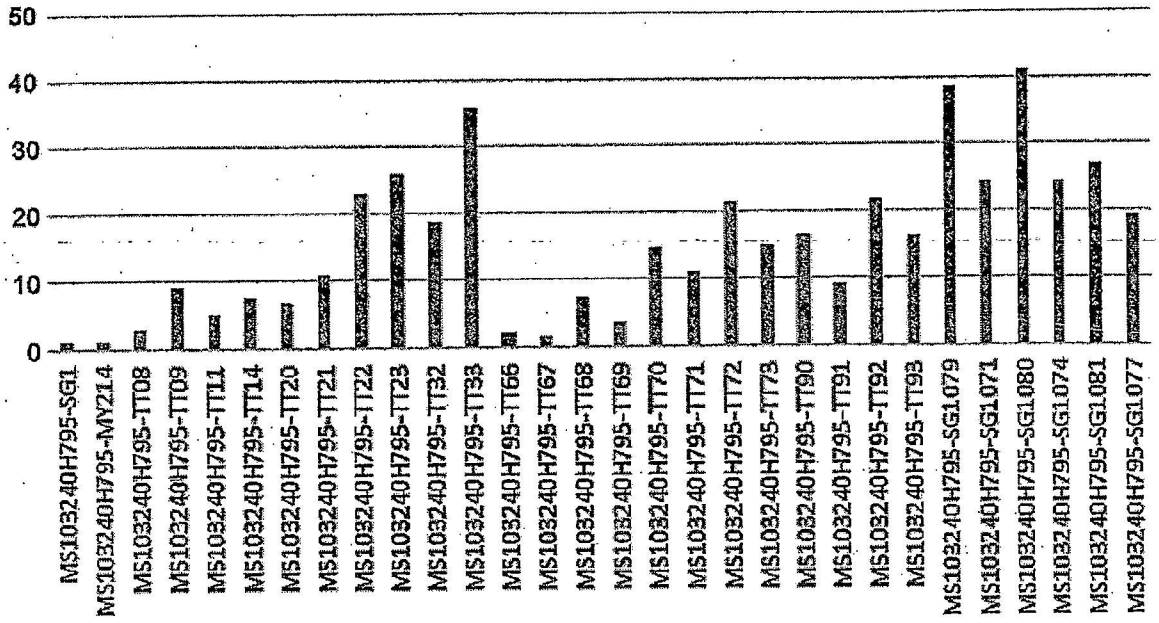
第28B圖


10000
1000
100
10
1
0
0.2
0.4
血漿總肌抑素濃度 (ng/ml)
時間(天)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY352
MS1032LO06-PK55
MS1032LO06-PK56
MS1032LO06-PK57

第29圖


1000
100
10
1
血漿總抗體濃度 (μg/ml)
0
7
14
21
28
時間(天)
MS1032LO06-SG1
MS1032LO06-MY201
MS1032LO06-MY351
MS1032LO06-MY352
MS1032LO06-PK55
MS1032LO06-PK56
MS1032LO06-PK57

第30圖


50
40
30
20
10
0
MS1032401H795-SG1
MS1032401H795-MY214
MS1032401H795-TT08
MS1032401H795-TT09
MS1032401H795-TT11
MS1032401H795-TT14
MS1032401H795-TT20
MS1032401H795-TT21
MS1032401H795-TT22
MS1032401H795-TT23
MS1032401H795-TT32
MS1032401H795-TT33
MS1032401H795-TT66
MS1032401H795-TT67
MS1032401H795-TT68
MS1032401H795-TT69
MS1032401H795-TT70
MS1032401H795-TT71
MS1032401H795-TT72
MS1032401H795-TT73
MS1032401H795-TT90
MS1032401H795-TT91
MS1032401H795-TT92
MS1032401H795-TT93
MS1032401H795-SG1079
MS1032401H795-SG1071
MS1032401H795-SG1080
MS1032401H795-SG1074
MS1032401H795-SG1081
MS1032401H795-SG1077

第31圖