202144431

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202144431 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：110105842 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 02 月 19 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/30 (2006.01)* *A61K39/00 (2006.01)*

*A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/02/19 美國 62/978,758

(71)申請人：美商戴納立製藥公司 (美國) DENALI THERAPEUTICS INC. (US)

美國

(72)發明人：卡南 古納斯卡蘭 KANNAN, GUNASEKARAN (US)；金 度真 KIM, DO JIN (KR)；關 艾欣 KWAN, WANDA (US)；唐 家恒 TONG, RAYMOND KA HANG (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：148 項 圖式數：9 共 622 頁

(54)名稱

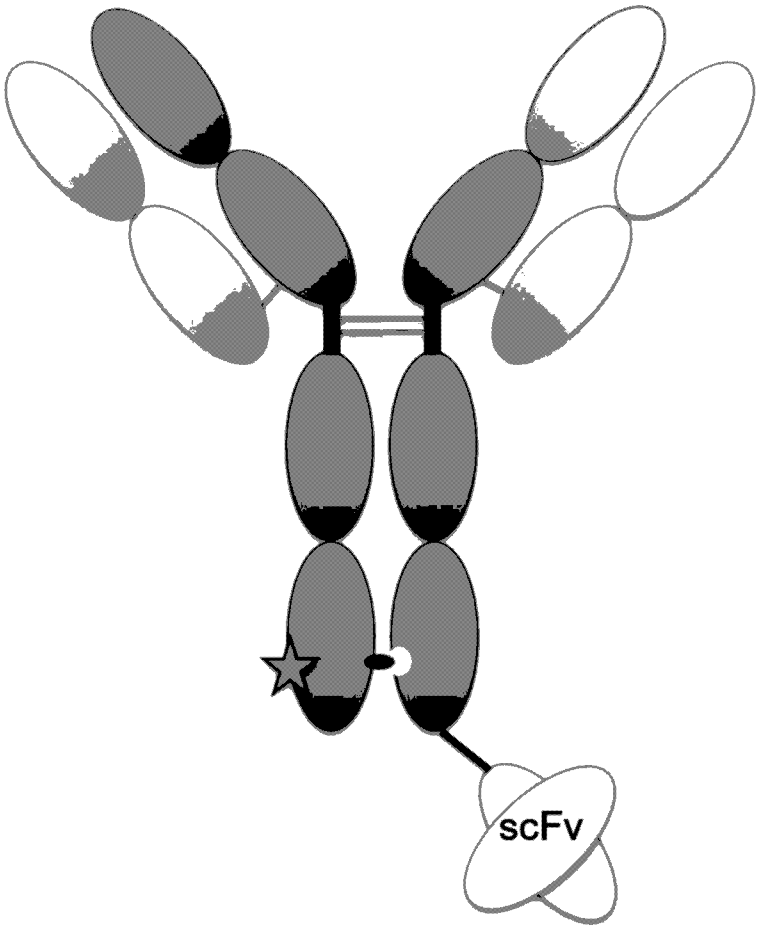
工程化抗 HER2 雙特異性蛋白

(57)摘要

在一態樣中，提供能夠特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 及人類 HER2 之亞結構域 IV 二者之雙特異性蛋白。在另一態樣中，提供使用特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 及亞結構域 IV 之雙特異性蛋白治療癌症或治療癌症之腦轉移之方法。

In one aspect, bispecific proteins having the ability to specifically bind to both subdomain II of human HER2 and subdomain IV of human HER2 are provided. In another aspect, methods of treating a cancer or treating brain metastasis of a cancer using a bispecific protein that specifically binds to subdomain II and subdomain IV of human HER2 are provided.

指定代表圖：




【圖 2A】

202144431

# 【發明摘要】

【中文發明名稱】工程化抗 HER2 雙特異性蛋白

【英文發明名稱】ENGINEERED ANTI-HER2 BISPECIFIC PROTEINS

【中文】

在一態樣中，提供能夠特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 及人類 HER2 之亞結構域 IV 二者之雙特異性蛋白。在另一態樣中，提供使用特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 及亞結構域 IV 之雙特異性蛋白治療癌症或治療癌症之腦轉移之方法。

【英文】

In one aspect, bispecific proteins having the ability to specifically bind to both subdomain II of human HER2 and subdomain IV of human HER2 are provided. In another aspect, methods of treating a cancer or treating brain metastasis of a cancer using a bispecific protein that specifically binds to subdomain II and subdomain IV of human HER2 are provided.

【指定代表圖】圖 2A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

# 【發明說明書】

【中文發明名稱】工程化抗 HER2 雙特異性蛋白

【英文發明名稱】ENGINEERED ANTI-HER2 BISPECIFIC PROTEINS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】　目前，治療諸如乳癌等癌症之腦轉移展現令人生畏之臨床挑戰。在乳癌患者中，腦轉移之發病率高達 50%。臨床資料指示，HER2 陽性乳癌有轉移至腦中之傾向。值得注意的是，已證明抗 HER2 療法可用於控制顱外腫瘤，但不能用於控制顱內病灶。該等療法不能控制轉移性病灶(諸如 HER2 陽性乳癌之腦轉移)之原因主要在於治療劑不能穿過血腦障壁(BBB)及進入腦實質。

【發明內容】

【0002】　在一態樣中，本揭示案提供蛋白質，其包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與單鏈可變片段(scFv)融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 輕鏈多肽，其與(a)中所列舉之該 Fd 部分配對以形成 Fab，

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。在一些實施例中，該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV。在其他實施例中，該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0003】　在此蛋白質之一些實施例中，第二 Fc 多肽經由第一連接體與 scFv

融合。第一連接體之長度可為 1 至 20 個胺基酸，例如 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118)。

【0004】 在此蛋白質之一些實施例中，scFv 包含經由第二連接體連結之 $V_L$ 區及 $V_H$ 區。該第二連接體之長度可為 1 至 20 個胺基酸，例如以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；(GGSG)5)、GGGGS (SEQ ID NO:117；G4S)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；(G4S)2)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；(G4S)3)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；(G4S)2-G4)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0005】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，含有本文所闡述之產生 TfR 結合位點之序列修飾中之任一者)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽各自包含促進異二聚化之修飾。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366W 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366W 取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。在某些實施例中，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。

【0006】 在此蛋白質之一些實施例中，鉸鏈區或其一部分連接至第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 端。

【0007】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自由 SEQ ID NO:131-149 組成之群之序列具有至少 90% (例如 91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在特定實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0008】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0009】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0010】 在此蛋白質之其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID

NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0011】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:21 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:20 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:19 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:18 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(v) (a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:15 或 17 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vi) (a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:14 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一

致性之序列；或

(vii) (a)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:13 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(viii) (a)包含與 SEQ ID NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:11 或 12 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ix) (a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:22 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(x) (a)包含與 SEQ ID NO:5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:18 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90%(例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0012】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0013】 在另一態樣中，本揭示案係關於蛋白質，其包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab；

其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在 C 端與 scFv 融合，或

其中(a)及/或(b)中之該 Fd 部分在 N 端與 scFv 融合，或

其中該第一 Fc 多肽或該第二 Fc 多肽在 C 端與 scFv 融合且(a)或(b)中之該 Fd 部分在 N 端與 scFv 融合，且

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽在 C 端與 scFv 融合。在一些實施例中，(a)及/或(b)中之 Fd 部分在 N 端與 scFv 融合。

【0014】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽或第二 Fc 多肽在 C 端與 scFv 融合且(a)或(b)中之 Fd 部分在 N 端與 scFv 融合。

【0015】 在此蛋白質之一些實施例中，Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV。在其他實施例中，Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0016】 在此蛋白質之一些實施例中，與第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽融合之 scFv 包含一致的序列。在其他實施例中，與(a)及/或(b)中之 Fd 部分融合之 scFv 包含一致的序列。

【0017】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽經由第一連接體與 scFv 融合。在一些實施例中，(a)及/或(b)中之 Fd 部分經由第一連接體與 scFv 融合。在某些實施例中，第一連接體之長度為 1 至 20 個胺基酸，例如以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；(GGSG)5)、GGGGS (SEQ ID NO:117；G4S)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；(G4S)2)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；(G4S)3)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；(G4S)2-G4)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0018】 在此蛋白質之一些實施例中，scFv 包含經由第二連接體連結之 $V_L$ 區及 $V_H$ 區。在一些實施例中，第二連接體之長度為 1 至 20 個胺基酸，例如以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；(GGSG)5)、GGGGS (SEQ ID NO:117；G4S)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；(G4S)2)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；(G4S)3)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；(G4S)2-G4)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:12

3)。

【0019】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，含有本文所闡述之產生 TfR 結合位點之序列修飾中之任一者)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽各自包含促進異二聚化之修飾。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366W 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366W 取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。在某些實施例中，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。在一些實施例中，鉸鏈區或其一部分連接至第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 端。在某些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自由 SEQ ID NO:131-149 組成之群之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在特定實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0020】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0021】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0022】 在此蛋白質之其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0023】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:27 或 28 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:29 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:30 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:31 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(v) (a)包含與 SEQ ID NO:33 或 34 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vi) (a)包含與 SEQ ID NO:35 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vii) (a)包含與 SEQ ID NO:36 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(viii) (a)包含與 SEQ ID NO:37 或 39 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ix) (a)包含與 SEQ ID NO:37 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(x) (a)包含與 SEQ ID NO:157 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0024】　在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:27 或 28 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:31 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:29 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:30 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:33 或 34 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:37 或 39 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:35 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:36 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(v) (a)包含與 SEQ ID NO:33 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:38 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID

NO:26之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列。

【0025】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:40 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:41 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:42 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:43 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(v) (a)包含與 SEQ ID NO:45 或 46 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vi) (a)包含與 SEQ ID NO:47 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vii) (a)包含與 SEQ ID NO:48 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(viii) (a)包含與 SEQ ID NO:49 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ix) (a)包含與 SEQ ID NO:44 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(x) (a)包含與 SEQ ID NO:50 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(xi) (a)包含與 SEQ ID NO:156 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0026】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:40 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:43 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:41 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:42 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:45 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:49 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:47 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:48 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(v) (a)包含與 SEQ ID NO:45 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:50 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vi) (a)包含與 SEQ ID NO:46 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:156 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0027】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽或第二 Fc 多肽在 C 端與 scFv 融合且(a)或(b)中之 Fd 部分在 N 端與 scFv 融合，且其中：

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:40 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID

NO:31之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:41之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:30之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:42之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:29之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:43之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:27或28之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(v) (a)包含與 SEQ ID NO:45 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:37 或 39 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vi) (a)包含與 SEQ ID NO:47 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:36 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vii) (a)包含與 SEQ ID NO:48 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:35 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(viii) (a)包含與 SEQ ID NO:49 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:33 或 34 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與

SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0028】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0029】 在另一態樣中，本揭示案提供蛋白質，其包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab；

其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在 N 端與 scFv 融合，或

其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在 C 端與 scFv 融合，或

其中第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合，且

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0030】 在此蛋白質之一些實施例中，輕鏈多肽中之一者或兩者在 N 端與 scFv 融合。在一些實施例中，輕鏈多肽中之一者或兩者在 C 端與 scFv 融合。

【0031】 在此蛋白質之一些實施例中，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合。

【0032】 在此蛋白質之一些實施例中，Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II

且 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV。在一些實施例中，Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0033】 在此蛋白質之一些實施例中，與輕鏈多肽中之一者或兩者融合之 scFv 包含一致的序列。

【0034】 在此蛋白質之一些實施例中，輕鏈多肽中之一者或兩者經由第一連接體與 scFv 融合。在一些實施例中，第一連接體之長度為 1 至 20 個胺基酸，以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；(GGSG)5)、GGGGS (SEQ ID NO:117；G4S)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；(G4S)2)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；(G4S)3)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；(G4S)2-G4)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0035】 在此蛋白質之一些實施例中，scFv 包含經由第二連接體連結之 $V_L$ 區及 $V_H$ 區。在一些實施例中，第二連接體之長度為 1 至 20 個胺基酸，以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；(GGSG)5)、GGGGS (SEQ ID NO:117；G4S)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；(G4S)2)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；(G4S)3)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；(G4S)2-G4)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0036】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，含有本文所闡述之產生 TfR 結合位點之序列修飾中之任一者)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽各自包含促進異二

聚化之修飾。在某些實施例中，根據EU編號，第一Fc多肽包含T366W取代，且第二Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代。在某些實施例中，根據EU編號，第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代，且第二 Fc 多肽包含T366W取代。在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。在一些實施例中，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。

【0037】 在此蛋白質之一些實施例中，鉸鏈區或其一部分連接至第一Fc多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 端。

【0038】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自由 SEQ ID NO:131-149 組成之群之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在特定實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自 SEQ ID NO: 135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0039】 在此蛋白質之一些實施例中，根據EU編號，第一Fc多肽及/或第二Fc多肽獨立地包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0040】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之

Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0041】 在此蛋白質之其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0042】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0043】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID

NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0044】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、

99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0045】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合

且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0046】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0047】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0048】 在另一態樣中，本揭示案提供蛋白質，其包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab；

其中(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區融合，且

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區中之另一者融合，且

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段，且

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0049】 在此蛋白質之一些實施例中，Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 IV。在一些實施例中，Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0050】 在此蛋白質之一些實施例中，(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端經由第一連接體與 $V_H$ 區或 $V_L$ 區融合。在一些實施例中，第一連接體之長度為 1 至 20 個胺基酸，例如 ASTKGPSVF (SEQ ID NO:125)之序列。

【0051】 在此蛋白質之一些實施例中，該兩個輕鏈多肽各自在 N 端經由第二連接體與 $V_H$ 區或 $V_L$ 區融合。在一些實施例中，第二連接體之長度為 1 至 20 個胺基酸，*例如* RTVAAPSVFI (SEQ ID NO:126)之序列。

【0052】 在此蛋白質之一些實施例中，(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合，且該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之 $V_L$ 區融

合。

【0053】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，含有本文所闡述之產生 TfR 結合位點之序列修飾中之任一者)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽各自包含促進異二聚化之修飾。在一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366W 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366W 取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。在特定實施例中，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。

【0054】 在此蛋白質之一些實施例中，鉸鏈區或其一部分連接至第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 端。

【0055】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自由 SEQ ID NO:131-149 組成之群之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在特定實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自 SEQ ID NO: 135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0056】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與選自 SEQ ID

NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0057】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0058】 在此蛋白質之其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0059】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) 第一多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:58 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:61 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:78 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) 第一多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:59 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:60 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:78 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) 第一多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:63 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:66 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在

N端與Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:79之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(iv) 第一多肽包含在N端與Fv片段之$V_H$區融合之(a)及與SEQ ID NO:64之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:65 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在N端與Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:79之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(v) 第一多肽包含在N端與Fv片段之$V_H$區融合之(a)及與SEQ ID NO:63之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:67 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在N端與Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:79之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列。

【0060】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) 第一多肽包含在N端與Fv片段之$V_L$區融合之(a)及與SEQ ID NO:68之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:71 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:80 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) 第一多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:69 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:70 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:80 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iii) 第一多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:73 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:76 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:81 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(iv) 第一多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:74 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:81 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0061】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在其他實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0062】 在另一態樣中，本揭示案提供蛋白質，其包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與(a)中所列舉之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區中之另一者融合，

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段，且其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab；

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 Fv 片段結合至

人類 HER2 之亞結構域 II。在一些實施例中，該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 IV。在一些實施例中，該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0063】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合且第二 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合且第二 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽在 C 端經由第一連接體與 $V_H$ 區或 $V_L$ 區融合。

【0064】 在此蛋白質之一些實施例中，第一連接體之長度為 1 至 20 個胺基酸，例如以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；(GGSG)5)、GGGGS (SEQ ID NO:117；G4S)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；(G4S)2)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；(G4S)3)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；(G4S)2-G4)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0065】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，含有本文所闡述之產生 TfR 結合位點之序列修飾中之任一者)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽各自包含促進異二聚化之修飾。在一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366W 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366W 取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。在某些實施例中，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為

L234A 及 L235A 取代。

【0066】 在此蛋白質之一些實施例中，鉸鏈區或其一部分連接至第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 端。

【0067】 在此蛋白質之一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自由 SEQ ID NO:131-149 組成之群之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0068】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0069】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之

Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0070】 在此蛋白質之其他實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0071】 在此蛋白質之一些實施例中，

(i) (a)包含與 SEQ ID NO:82 或 83 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:99 或 100 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ii) (a)包含與 SEQ ID NO:84 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID

NO:98之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(iii) (a)包含與 SEQ ID NO:85 之序列具有至少 90%(例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:97之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:86或88之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:95或96之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90%(例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:89或90之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:105 或 107 之序列具有至少 90%(例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90%(例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(vi) (a)包含與 SEQ ID NO:91 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:104 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(vii) (a)包含與 SEQ ID NO:92 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:103 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(viii) (a)包含與 SEQ ID NO:93 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:102 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；或

(ix) (a)包含與 SEQ ID NO:82 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:99 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID

NO:25之序列具有至少90%(例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(x) (a)包含與 SEQ ID NO:82 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:100 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(xi) (a)包含與 SEQ ID NO:90 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:107 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列；或

(xii} (a)包含與 SEQ ID NO:90 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:158 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列。

【0072】 在此蛋白質之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在其他實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在

位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0073】 在本揭示案之另一態樣中，本揭示案提供醫藥組合物，其包含本文所闡述蛋白質中之任一者及醫藥學上可接受之載劑。

【0074】 在本揭示案之另一態樣中，本揭示案提供經分離之多核苷酸，其包含編碼本文所闡述蛋白質之核苷酸序列。

在本揭示案之另一態樣中，本揭示案提供載體，其包含前述態樣之多核苷酸。

【0075】 在本揭示案之另一態樣中，本揭示案提供宿主細胞，其包含該多核苷酸或該載體。

【0076】 在本揭示案之另一態樣中，本揭示案提供治療個體之癌症或治療癌症之腦轉移之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之本文所闡述蛋白質或含有其之醫藥組合物。

【0077】 在該方法之一些實施例中，該蛋白質係與化學療法或放射療法組合投與。

【0078】 在該方法之一些實施例中，該癌症係轉移性癌症。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，癌症係 HER2 陽性癌症。

【圖式簡單說明】

【0079】

圖 1A 係顯示具有「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中 scFv 經由鉸鏈或部分鉸鏈區與具有 TfR 結合位點(加星形)及隆凸突變之 Fc 多肽之 N 端融合，而另一 Fc 多肽具有孔洞突變。

圖 1B 係顯示具有「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」結構之例示性雙特異性蛋白之示

意圖，其中 scFv 經由鉸鏈或部分鉸鏈區與具有孔洞突變之 Fc 多肽之 N 端融合，而另一 Fc 多肽具有 TfR 結合位點(加星形)及隆凸突變。

圖 2A 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中 scFv 與具有孔洞突變之 Fc 多肽之 C 端融合，而另一 Fc 多肽具有 TfR 結合位點(加星形)及隆凸突變。

圖 2B 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中 scFv 經由連接體與 Fd 部分之 N 端融合。scFv 與含有具有孔洞突變之 Fc 多肽的重鏈 Fd 部分融合，而另一 Fc 多肽具有 TfR 結合位點(加星形)及隆凸突變。

圖 2C 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中兩個 scFv 各自經由連接體與重鏈 Fd 部分之 N 端融合。Fc 多肽上之 TfR 結合位點由星形表示。

圖 2D 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中兩個 scFv 各自經由連接體與重鏈 Fc 多肽之 C 端融合。Fc 多肽上之 TfR 結合位點由星形表示。

圖 3A 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中 scFv 經由連接體與輕鏈之 C 端融合。Fc 多肽上之 TfR 結合位點由星形表示。

圖 3B 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中 scFv 經由連接體與輕鏈之 N 端融合。Fc 多肽上之 TfR 結合位點由星形表示。

圖 3C 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」結構之例示性雙特異性蛋

白之示意圖，其中兩個 scFv 各自經由連接體與輕鏈之 N 端融合。Fc 多肽上之 TfR 結合位點由星形表示。

圖 3D 係顯示具有「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中兩個 scFv 各自經由連接體與輕鏈之 C 端融合。Fc 多肽上之 TfR 結合位點由星形表示。

圖 4 係顯示具有「mAb/N 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 及 LC 上」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中兩個 $V_H$ 區各自與重鏈 Fd 部分之 N 端融合且兩個 $V_L$ 區各自與輕鏈之 N 端融合。$V_H$ 區及 $V_L$ 區形成 Fv 片段。Fc 多肽上之 TfR 結合位點由星形表示。

圖 5 係顯示具有「mAb/C 上之 HC 端 $V_H$ $V_L$」結構之例示性雙特異性蛋白之示意圖，其中 $V_H$ 區與具有孔洞突變之 Fc 多肽之 C 端融合且 $V_L$ 區與具有 TfR 結合位點(加星形)及隆凸突變之 Fc 多肽之 C 端融合。$V_H$ 區及 $V_L$ 區形成 Fv 片段。

圖 6A 及圖 6B 分別顯示具有「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」結構之雙特異性蛋白在 BT474 及 OE19 細胞之生長抑制分析中在第 6 天及第 3 天對癌細胞增殖之抑制。

圖 7 係顯示 C57/BL6 小鼠中抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照之血漿 PK 概況之圖。

圖 8A 係顯示靜脈內投與抗 HER2 雙特異性蛋白或抗 HER2 對照之 $TfR^{mu/hu}$ KI 小鼠中的網狀紅血球定量之圖。

圖 8B 係顯示 $TfR^{mu/hu}$ KI 小鼠中抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照之血漿 PK 概況之圖。

圖 8C 係顯示 $TfR^{mu/hu}$ KI 小鼠中抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照之腦 PK

概況之圖。

圖 8D 係顯示 $TfR^{mu/hu}$ KI 小鼠中抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照之腦對血漿濃度百分比之圖。

圖 9A 至圖 9F 顯示在有(圖 9A 至圖 9C)或沒有(圖 9D 至圖 9F) NRG1 之情形下，抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照對 BT474 細胞之生長抑制分析。

圖 9G 至圖 9I 顯示抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照對 OE19 細胞之生長抑制分析。

圖 9J 至圖 9L 顯示抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照對 ZR75 細胞之生長抑制分析。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0080】 本申請案主張 2020 年 2 月 19 日提出申請之美國臨時申請案第 62/978,758 號之優先權，其揭示內容出於所有目的係以全文引用的方式併入本文中。

I. 引言

【0081】 在一態樣中，提供可結合至人類 HER2 之亞結構域 II 及人類 HER2 之亞結構域 IV 二者之雙特異性蛋白。雙特異性蛋白通常可在沒有輕鏈錯配或操縱之情形下產生。在一些實施例中，雙特異性蛋白單價結合至人類 HER2 之每一靶標亞結構域。在一些實施例中，雙特異性蛋白單價結合至人類 HER2 之一個靶標亞結構域且二價結合至人類 HER2 之另一靶標亞結構域(例如，單價結合至亞結構域 II 且二價結合至亞結構域 IV，或單價結合至亞結構域 IV 且二價結合至亞結構域 II)。在一些實施例中，雙特異性蛋白二價結合至人類 HER2 之每

一靶標亞結構域。本文進一步詳細地闡述雙特異性蛋白之各種結構。

【0082】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含結合至人類 HER2 之亞結構域 II (或亞結構域 IV)之 scFv 及結合至人類 HER2 之亞結構域 IV (或亞結構域 II)之 Fab (例如，參見部分 III 中之「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」結構)。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含一或多個連結至該雙特異性蛋白之重鏈 N 端或 C 端之 scFv，其中該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II (或亞結構域 IV)且該雙特異性蛋白中之 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV (或亞結構域 II) (例如，參見部分 III 中之「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」結構)。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含一或多個連結至該雙特異性蛋白之輕鏈 N 端或 C 端之 scFv，其中該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II (或亞結構域 IV)且該雙特異性蛋白中之 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV (或亞結構域 II) (例如，參見部分 III 中之「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上 mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」結構)。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含 Fv 片段中連結至重鏈 N 端之 $V_H$ 區(或 $V_L$ 區)及該 Fv 片段中連結至輕鏈 N 端之 $V_L$ 區(或 $V_H$ 區)，其中該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 II (或亞結構域 IV)且該雙特異性蛋白中之 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV (或亞結構域 II) (例如，參見「部分 III 中之 mAb/N 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 及 LC 上」結構)。在其他實施例中，雙特異性蛋白包含 Fv 片段中連結至該雙特異性蛋白中之兩個重鏈中之一者的 C 端之 $V_H$ 區(或 $V_L$ 區)及該 Fv 片段中連結至該兩個重鏈中之另一者的 C 端之 $V_L$ 區(或 $V_H$ 區)，其中該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 II (或亞結構域 IV)且該雙特異性蛋白中之 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV (或亞結構域 II) (例如，參見「部分 III 中之 HC 上之 mAb/C 端 $V_H$ $V_L$」結構)。

【0083】 先前療法無法控制 HER2 陽性乳癌之腦轉移之原因主要在於治療劑不能穿過血腦障壁(BBB)及進入腦實質。因此，業內需要可穿過 BBB 並靶向腦實質中之 HER2 之新的治療劑。吾人先前闡述使用運鐵蛋白受體(TfR)結合作為使得能夠跨腦內皮進行 BBB 遞送之方法，此乃因 TfR 之表現在腦內皮細胞中高度表現且可使得能夠經由受體介導之胞吞轉送作用進行 BBB 遞送。令人感興趣的是，TfR 在各種癌症中高度表現，包括 HER2 陽性乳癌。癌細胞之 TfR 表現增加之機制有可能與腫瘤細胞增殖及代謝需求(諸如鐵攝取)增加有關。實際上，公共微陣列資料集展示 TfR 表現與乳癌預後之相關性(Miller 等人，*Cancer Res.* 71:6728，2011)。亦有一些關於使用 TfR 作為各種類型癌症之藥理學靶標之報導。

【0084】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含一或多種特異性地結合至 BBB 受體(例如 TfR)之經修飾之 Fc 多肽(亦即，結合 TfR 之 Fc 多肽)。在一些實施例中，雙特異性蛋白能夠穿過 BBB 轉運。在一些實施例中，與結合至單獨 HER2 之其他治療劑相比，如本文所闡述之結合至 HER2 及 TfR 二者之抗 HER2 雙特異性蛋白在結合至亦表現高水準 TfR 之 HER2 陽性腫瘤細胞時可提供額外抗腫瘤益處。具體而言，由於該等蛋白質可同時結合 TfR 及 HER2 二者，故此可增強其效能及/或功效。

II. 定義

【0085】 除非上下文另外明確指示，否則如本文所用，單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，對「抗體」之提及視情況包括兩種或更多種此等分子之組合及諸如此類。

【0086】 如本文所用，術語「約」及「大約」在用於修飾以數值或範圍指定

之量時，指示該數值以及自熟習此項技術者已知值之合理偏差(例如± 20%、± 10%或± 5%)係在所列舉值之預期含義內。

【0087】 如本文所用，術語「抗體」係指經由其可變區特異性地結合至抗原的具有免疫球蛋白摺疊之蛋白質。該術語涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、單鏈抗體、多特異性抗體(諸如雙特異性抗體)、單特異性抗體、單價抗體、嵌合抗體、人類化抗體及人類抗體。如本文所用，術語「抗體」亦包括保留抗原結合特異性之抗體片段，包括(但不限於) Fab、$F(ab')_2$、Fv、scFv 及二價 scFv。抗體可含有分類為 κ 或 λ 之輕鏈。抗體可含有分類為 γ、μ、α、δ 或 ε 之重鏈，其依次分別定義免疫球蛋白類別 IgG、IgM、IgA、IgD 及 IgE。

【0088】 例示性免疫球蛋白(抗體)結構單元包含四聚體。每一四聚體係由兩個相同的多肽鏈對構成，每一對具有一條「輕鏈」(約 25 kD)及一條「重鏈」(約 50-70 kD)。每一鏈之 N 端定義主要負責抗原識別的具有約 100 個至 110 個或更多個胺基酸之可變區。術語「可變輕鏈」($V_L$)及「可變重鏈」($V_H$)分別係指該等輕鏈及重鏈。

【0089】 術語「可變區」或「可變結構域」係指源自生殖系可變(V)基因、多樣性(D)基因或連接(J)基因(且不源自恆定(Cμ 及 Cδ)基因區段)之抗體重鏈或輕鏈中之結構域，且其給予抗體對結合至抗原之特異性。典型地，抗體可變區包含四個保守「框架」區，其與三個超變「互補決定區」間雜排列。

【0090】 術語「互補決定區」或「CDR」係指每一鏈中之三個超變區，其使由輕鏈及重鏈可變區確立之四個框架區中斷。CDR 主要負責抗體與抗原之抗原決定基之結合。每一鏈之 CDR 典型地稱為 CDR1、CDR2 及 CDR3，其自 N 端開始依序編號，且典型地亦由特定 CDR 所位於之鏈鑑別。因此，$V_H$ CDR3 或

CDR-H3 位於發現其之抗體重鏈之可變區中，而 $V_L$ CDR1 或 CDR-L1 係來自發現其之抗體輕鏈可變區之 CDR1。

【0091】 不同輕鏈或重鏈之「框架區」或「FR」在一種物種內係相對保守的。抗體之框架區(亦即組成型輕鏈及重鏈之組合框架區)用於定位並對齊三維空間中之 CDR。框架序列可自包括生殖系抗體基因序列之公共 DNA 資料庫或已發表之參考文獻中獲得。舉例而言，人類重鏈及輕鏈可變區基因之生殖系 DNA 序列可在人類及小鼠序列之「VBASE2」生殖系可變基因序列資料庫中發現。

【0092】 可使用此項技術中之各種熟知定義來確定 CDR 及框架區之胺基酸序列，例如 Kabat、Chothia、國際 ImMunoGeneTics 資料庫(IMGT)、AbM 及所觀察到之抗原觸點(「接觸」)。在一些實施例中，根據接觸定義來確定 CDR。參見 MacCallum 等人，*J. Mol. Biol.* 262:732-745，1996。在一些實施例中，藉由 Kabat、Chothia 及/或接觸 CDR 定義之組合來確定 CDR。

【0093】 術語「Fd 部分」係指免疫球蛋白重鏈之 N 端部分。典型地，Fd 部分包括重鏈可變(VH)區及重鏈恆定(CH1)區。

【0094】 術語「Fab」係指由輕鏈可變區、輕鏈恆定區、重鏈可變區及重鏈 CH1 恆定區組成之抗原結合片段。

【0095】 術語「單鏈可變片段」或「scFv」係指由經由肽連接體連接在一起的重鏈可變區及輕鏈可變區組成之抗原結合片段。scFv 缺少恆定區。

【0096】 術語「Fv 片段」係指由一起形成抗原結合位點之重鏈可變區及輕鏈可變區組成之抗原結合片段。

【0097】 術語「抗原決定基」係指抗原中由分子(例如抗體之 CDR)特異性地

結合之區域或區，且可包括幾個胺基酸或幾個胺基酸之部分，例如 5 或 6 個或更多個(例如 20 或更多個)胺基酸或彼等胺基酸之部分。在一些情形中，抗原決定基包括非蛋白質組分，例如來自碳水化合物、核酸或脂質。在一些情形中，抗原決定基係三維部分。因此，舉例而言，倘若靶標為蛋白質，則抗原決定基可包含連續胺基酸(例如線性抗原決定基)，或來自蛋白質之不同部分且藉由蛋白質摺疊而靠近之胺基酸(例如不連續或構形抗原決定基)。

【0098】　如本文所用，關於抗體所用之片語「識別抗原決定基」意指抗體 CDR 在該抗原決定基或含有該抗原決定基之抗原部分處與抗原相互作用或與其特異性結合。

【0099】　「人類化抗體」係源自非人類來源(例如鼠類)之嵌合免疫球蛋白，其在 CDR 外含有最少量的源自非人類免疫球蛋白之序列。一般而言，人類化抗體將包含至少一個(例如兩個)可變結構域，其中 CDR 區實質上對應於非人類免疫球蛋白之彼等 CDR 區且框架區實質上對應於人類免疫球蛋白序列之彼等框架區。在一些情況下，人類免疫球蛋白之某些框架區殘基可經來自非人類物種之相應殘基替代，以(例如)改良特異性、親和力及/或血清半衰期。人類化抗體亦可包含免疫球蛋白恆定區(Fc) (典型地為人類免疫球蛋白序列)之至少一部分。抗體人類化之方法為此項技術中所已知。

【0100】　「人類抗體」或「全人類抗體」係具有典型地源自人類生殖系基因之人類重鏈及輕鏈序列之抗體。在一些實施例中，抗體係由人類細胞、由利用人類抗體譜之非人類動物(例如經遺傳工程化以表現人類抗體序列之基因轉殖小鼠)或由噬菌體展示平臺產生。

【0101】　術語「特異性地結合」係指結合至抗原決定基或靶標之分子(例如

Fab、scFv 或經修飾之 Fc 多肽(或其靶標結合部分))以相較於其與另一抗原決定基或非靶標化合物(例如在結構上不同之抗原)之結合更大之親和力、更大之親合力及/或更長之持續時間結合至樣品中之該抗原決定基或靶標。在一些實施例中，特異性地結合至抗原決定基或靶標之 Fab、scFv 或經修飾之 Fc 多肽(或其靶標結合部分)係如下 Fab、scFv 或經修飾之 Fc 多肽(或其靶標結合部分)：其與該抗原決定基或靶標之結合親和力為與其他抗原決定基或非靶標化合物之親和力的至少 5 倍，例如至少 6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、1000 倍、10,000 倍或更大。如本文所用，術語「特異性結合特定抗原決定基或靶標」、「特異性地結合至特定抗原決定基或靶標」或「對特定抗原決定基或靶標具有特異性」可(例如)藉由分子對其所結合抗原決定基或靶標之平衡解離常數 $K_D$ 為例如 $10^{-4}$ M 或更小(例如 $10^{-5}$ M、$10^{-6}$ M、$10^{-7}$ M、$10^{-8}$ M、$10^{-9}$ M、$10^{-10}$ M、$10^{-11}$ M 或 $10^{-12}$ M)來展現。熟習此項技術者將認識到，特異性地結合至來自一種物種之靶標之 Fab 或 scFv 亦可特異性地結合至該靶標之直向同源物。

【0102】 術語「結合親和力」在本文中用於指兩種分子之間(例如 Fab 或 scFv 與抗原之間或經修飾之 Fc 多肽(或其靶標結合部分)與靶標之間)的非共價相互作用之強度。因此，舉例而言，除非另有指示或自上下文明顯可見，否則該術語可指 Fab 或 scFv 與抗原之間或經修飾之 Fc 多肽(或其靶標結合部分)與靶標之間的 1:1 相互作用。結合親和力可藉由量測平衡解離常數($K_D$)來量化，該常數係指解離速率常數($k_d$，時間$^{-1}$)除以締合速率常數($k_a$，時間$^{-1}$ $M^{-1}$)。$K_D$ 可藉由量測複合物形成及解離之動力學來測定，例如使用表面電漿子共振(SPR)方法，例如 Biacore™系統；動力學排斥分析，諸如 KinExA®；及生物層干涉(例如使用

ForteBio® Octet 平臺)。如本文所用，「結合親和力」不僅包括正式之結合親和力，諸如反映 Fab 或 scFv 與抗原之間或經修飾之 Fc 多肽(或其靶標結合部分)與靶標之間的 1:1 相互作用之彼等親和力，且亦包括 $K_D$ 經計算可反映親合結合之表觀親和力。

【0103】 如本文所用，「運鐵蛋白受體」或「TfR」係指運鐵蛋白受體蛋白 1。人類運鐵蛋白受體 1 多肽序列在 SEQ ID NO:150 中列出。亦已知來自其他物種之運鐵蛋白受體蛋白 1 序列(例如黑猩猩，登錄號 XP_003310238.1；恒河猴，NP_001244232.1；狗，NP_001003111.1；牛，NP_001193506.1；小鼠，NP_035768.1；大鼠，NP_073203.1；及雞，NP_990587.1)。術語「運鐵蛋白受體」亦涵蓋例示性參照序列(例如人類序列)之等位基因變異體，其由運鐵蛋白受體蛋白 1 染色體基因座處之基因編碼。全長運鐵蛋白受體蛋白包括短的 N 端細胞內區、跨膜區及大的細胞外結構域。細胞外結構域之特徵在於三個結構域：蛋白酶樣結構域、螺旋結構域及頂端結構域。

【0104】 如本文所用，術語「Fc 多肽」係指天然免疫球蛋白重鏈多肽之 C 端區，其特徵在於 Ig 摺疊作為結構域。Fc 多肽含有至少包括 CH2 結構域及/或 CH3 結構域之恆定區序列，且可含有鉸鏈區之至少一部分，但不含可變區。

【0105】 「經修飾之 Fc 多肽」係指與野生型免疫球蛋白重鏈 Fc 多肽序列相比具有至少一個突變(例如取代、缺失或插入)，但保留天然 Fc 多肽之總體 Ig 摺疊或結構之 Fc 多肽。

【0106】 如本文所用，「FcRn」係指新生 Fc 受體。Fc 多肽與 FcRn 之結合降低 Fc 多肽之清除率且延長其血清半衰期。人類 FcRn 蛋白係由大小為約 50 kDa 之類似於主要組織相容性(MHC) I 類蛋白之蛋白質及大小為約 15 kDa 之 β2-微球

蛋白構成之異二聚體。

【0107】 如本文所用，「FcRn結合位點」係指Fc多肽中結合至FcRn之區。在人類 IgG 中，如使用 EU 索引所編號，FcRn 結合位點包括 L251、M252、I253、S254、R255、T256、M428、H433、N434、H435 及 Y436。該等位置對應於 SEQ ID NO:130 之位置 21 至 26、198 及 203 至 206。

【0108】 如本文所用，「天然 FcRn 結合位點」係指 Fc 多肽中結合至 FcRn 且與天然 Fc 多肽中結合至 FcRn 之區具有相同胺基酸序列之區。

【0109】 如本文所用，術語「CH3 結構域」及「CH2 結構域」係指免疫球蛋白恆定區結構域多肽。出於本申請案之目的，CH3 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案所編號自約位置 341 至約位置 447 之胺基酸區段，且 CH2 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案所編號自約位置 231 至約位置 340 之胺基酸區段且不包括鉸鏈區序列。CH2 及 CH3 結構域多肽亦可藉由 IMGT (ImMunoGeneTics)編號方案來編號，其中根據 IMGT Scientific 圖表編號(IMGT 網站)，CH2 結構域編號係 1-110 且 CH3 結構域編號係 1-107。CH2 及 CH3 結構域係免疫球蛋白 Fc 區之一部分。Fc 區係指如根據 EU 編號方案所編號自約位置 231 至約位置 447 之胺基酸區段，但如本文所用，可包括抗體鉸鏈區之至少一部分。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:127)。

【0110】 關於 CH3 或 CH2 結構域所用之術語「野生型」、「天然(native 及 naturally occurring)」係指具有自然界中存在的序列之結構域。

【0111】 如本文所用，關於突變體多肽或突變體多核苷酸所用之術語「突變體」可與「變異體」互換使用。關於給定野生型 CH3 或 CH2 結構域參照序列之變異體可包括天然等位基因變異體。「非天然」CH3 或 CH2 結構域係指不存

在於天然細胞中且係藉由對天然 CH3 結構域或 CH2 結構域多核苷酸或多肽進行遺傳修飾(例如使用遺傳工程技術或誘變技術)產生之變異體或突變體結構域。「變異體」包括相對於野生型包含至少一個胺基酸突變之任一結構域。突變可包括取代、插入及缺失。

【0112】 關於核酸或蛋白質所用之術語「經分離」表示該核酸或蛋白質基本上不含在天然狀態下與其締合之其他細胞組分。其較佳呈均質狀態。典型地使用諸如電泳(例如聚丙烯醯胺凝膠電泳)或層析(例如高效液相層析)等分析化學技術來測定純度及均質性。在一些實施例中，經分離之核酸或蛋白質為至少 85%純、至少 90%純、至少 95%純或至少 99%純。

【0113】 術語「胺基酸」係指天然及合成胺基酸，以及作用方式與天然胺基酸類似之胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然胺基酸係由遺傳密碼編碼之彼等胺基酸，以及隨後經修飾之彼等胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸鹽及 O-磷酸絲胺酸。天然 α-胺基酸包括(但不限於)丙胺酸(Ala)、半胱胺酸(Cys)、天冬胺酸(Asp)、麩胺酸(Glu)、苯丙胺酸(Phe)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、精胺酸(Arg)、離胺酸(Lys)、白胺酸(Leu)、甲硫胺酸(Met)、天冬醯胺(Asn)、脯胺酸(Pro)、麩醯胺酸(Gln)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、纈胺酸(Val)、色胺酸(Trp)、酪胺酸(Tyr)及其組合。天然 α-胺基酸之立體異構物包括(但不限於) D-丙胺酸(D-Ala)、D-半胱胺酸(D-Cys)、D-天冬胺酸(D-Asp)、D-麩胺酸(D-Glu)、D-苯丙胺酸(D-Phe)、D-組胺酸(D-His)、D-異白胺酸(D-Ile)、D-精胺酸(D-Arg)、D-離胺酸(D-Lys)、D-白胺酸(D-Leu)、D-甲硫胺酸(D-Met)、D-天冬醯胺(D-Asn)、D-脯胺酸(D-Pro)、D-麩醯胺酸(D-Gln)、D-絲胺酸(D-Ser)、D-蘇胺酸(D-Thr)、D-纈胺酸(D-Val)、D-色胺酸(D-Trp)、D-酪胺酸(D-Tyr)及其

組合。「胺基酸類似物」係指與天然胺基酸具有相同基礎化學結構(亦即，α 碳結合至氫、羧基、胺基及 R 基)之化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。此等類似物具有經修飾之 R 基(例如，正白胺酸)或經修飾之肽主鏈，但保留與天然胺基酸相同之基礎化學結構。「胺基酸模擬物」係指結構與胺基酸之一般化學結構不同，但作用方式與天然胺基酸類似之化合物。胺基酸在本文中可由其通常已知之三字母符號或由 IUPAC-IUB 生化命名委員會(Biochemical Nomenclature Commission)推薦之單字母符號來提及。

【0114】　術語「多肽」及「肽」在本文中可互換使用，以指呈單鏈之胺基酸殘基聚合物。該等術語適用於其中一或多個胺基酸殘基係相應天然胺基酸之人工化學模擬物之胺基酸聚合物，以及天然胺基酸聚合物及非天然胺基酸聚合物。胺基酸聚合物可包含完全 L-胺基酸、完全 D-胺基酸或 L 及 D 胺基酸之混合物。

【0115】　如本文所用之術語「蛋白質」係指多肽或單鏈多肽之二聚體(亦即兩種)或多聚體(亦即三種或更多種)。蛋白質之單鏈多肽可藉由共價鍵(例如二硫鍵)或非共價相互作用接合。

【0116】　如本文所用，術語「連接體」係指將兩種肽或多肽(例如，在 Fc 多肽與 scFv 之間)連接(例如共價連接)以連結或融合該等肽或多肽之部分。在一些實施例中，連接體包含化學鍵聯。在一些實施例中，連接體包含長度為一或多個胺基酸殘基之肽。可基於連接體之性質(諸如連接體之長度、疏水性、撓性、剛性或可裂解性)選擇用於連結或融合肽或多肽之適宜連接體。

【0117】　術語「多核苷酸」及「核酸」可互換地指具有任何長度之核苷酸鏈，且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾

之核苷酸或鹼基及/或其類似物或任一可藉由 DNA 或 RNA 聚合酶摻入至鏈中之受質。多核苷酸可包含經修飾之核苷酸，諸如甲基化核苷酸及其類似物。本文所考慮之多核苷酸之實例包括單股及雙股 DNA、單股及雙股 RNA 以及具有單股及雙股 DNA 及 RNA 混合物之雜合分子。

【0118】 術語「保守取代」及「保守突變」係指使得胺基酸經可歸類為具有類似特徵之另一胺基酸取代之改變。以此方式定義之保守胺基酸群組類別之實例可包括：「帶電/極性群組」，包括 Glu (麩胺酸或 E)、Asp (天冬胺酸或 D)、Asn (天冬醯胺或 N)、Gln (麩醯胺酸或 Q)、Lys (離胺酸或 K)、Arg (精胺酸或 R)及 His (組胺酸或 H)；「芳香族群組」，包括 Phe (苯丙胺酸或 F)、Tyr (酪胺酸或 Y)、Trp (色胺酸或 W)及(組胺酸或 H)；及「脂肪族群組」，包括 Gly (甘胺酸或 G)、Ala (丙胺酸或 A)、Val (纈胺酸或 V)、Leu (白胺酸或 L)、Ile (異白胺酸或 I)、Met (甲硫胺酸或 M)、Ser (絲胺酸或 S)、Thr (蘇胺酸或 T)及 Cys (半胱胺酸或 C)。在每一群組內，亦可鑑別出亞群。舉例而言，可將帶電或極性胺基酸群組細分成包括以下之亞群：「帶正電亞群」，其包含 Lys、Arg 及 His；「帶負電亞群」，其包含 Glu 及 Asp；及「極性亞群」，其包含 Asn 及 Gln。在另一實例中，可將芳香族或環狀群組細分成包括以下之亞群：「氮環亞群」，其包含 Pro、His 及 Trp；及「苯基亞群」，其包含 Phe 及 Tyr。在另一進一步實例中，可將脂肪族群組細分成亞群，例如「脂肪族非極性亞群」，其包含 Val、Leu、Gly 及 Ala；及「脂肪族略微極性亞群」，其包含 Met、Ser、Thr 及 Cys。保守突變類別之實例包括上述亞群內胺基酸之胺基酸取代，諸如(但不限於)：Lys 取代 Arg 或反之亦然，使得可維持正電荷；Glu 取代 Asp 或反之亦然，使得可維持負電荷；Ser 取代 Thr 或反之亦然，使得可維持游離-OH；及 Gln 取

代 Asn 或反之亦然，使得可維持游離-$NH_2$。在一些實施例中，疏水性胺基酸取代天然疏水性胺基酸(例如在活性部位中)以保持疏水性。

【0119】 在兩個或更多個多肽序列之情況下，術語「一致」或「一致性」百分比係指，當在比較窗口或指定區域內進行比較及對齊以獲得最大對應時，如使用序列比較演算法或藉由人工對齊及目視檢查所量測，兩個或更多個序列或子序列相同或在指定區域內具有指定百分比(例如至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%或更大)之一致胺基酸殘基。

【0120】 對於多肽之序列比較，典型地一個胺基酸序列用作參照序列，候選序列與其進行比較。可使用熟習此項技術者可獲得之各種方法來實施對齊，例如目視對齊或使用可公開獲得之軟體使用已知演算法來達成最大對齊。此等程式包括 BLAST 程式、ALIGN、ALIGN-2 (Genentech，South San Francisco，Calif.)或 Megalign (DNASTAR)。熟習此項技術者可確定用於對齊以達成最大對齊之參數。出於本申請案之目的，對於多肽序列之序列比較，使用 BLASTP 演算法，其為利用預設參數用於對齊兩個蛋白質序列之標準蛋白質 BLAST。

【0121】 當在鑑別多肽序列中之給定胺基酸殘基之情況下使用時，術語「對應於」、「參照.....確定」或「參照.....編號」係指在給定胺基酸序列與參照序列最大程度地對齊及比較時，指定參照序列之該殘基之位置。因此，舉例而言，在與 SEQ ID NO:130 進行最佳對齊時，當經修飾之 Fc 多肽中之一個胺基酸殘基與 SEQ ID NO:130 中之一個胺基酸對齊時，該殘基「對應於」SEQ ID NO:130 中之該胺基酸。與參照序列對齊之多肽不需要與參照序列之長度相同。

【0122】 如在本文中可互換使用之術語「個體(subject、individual)」及「患

者」係指哺乳動物，包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物、齧齒類動物(例如大鼠、小鼠及天竺鼠)、兔、牛、豬、馬及其他哺乳動物物種。在一個實施例中，患者係人類。

【0123】 術語「治療(treatment、treating)」及諸如此類在本文中通常用於意指獲得期望之藥理學及/或生理學效應。「治療(treating 或 treatment)」可指在治療或改善神經退化性疾病(例如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)或本文所闡述之另一神經退化性疾病)方面獲得成功之任何指標，包括任何客觀或主觀參數，諸如減輕、緩解、患者存活改良、存活時間或存活率增加、症狀減少或使患者更能耐受該疾病、使退化或衰退之速率減緩或改良患者之身體或精神健康狀況。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數。可將治療效應與不接受該治療之個體或個體群進行比較，或與在治療之前或在治療期間之不同時間之同一患者進行比較。

【0124】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指在生物學上或藥理學上適用於人類或動物之非活性醫藥成分，諸如(但不限於)緩衝劑、載劑或防腐劑。

【0125】 如本文所用，劑之「治療量」或「治療有效量」係該劑(例如本文所闡述蛋白質中之任一者)治療個體疾病之量。

【0126】 術語「投與」係指將劑、化合物或組合物遞送至生物作用之期望部位之方法。該等方法包括(但不限於)局部遞送、非經腸遞送、靜脈內遞送、真皮內遞送、肌內遞送、鞘內遞送、結腸遞送、直腸遞送或腹膜內遞送。在一個實施例中，靜脈內投與如本文所闡述之蛋白質。

III. 抗 HER2 雙特異性蛋白

【0127】 在一態樣中，提供能夠特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 及

人類 HER2 之亞結構域 IV 二者之雙特異性蛋白。在一些實施例中，雙特異性蛋白之一個或全部兩個 Fc 多肽係經修飾之 Fc 多肽(例如，經修飾以促進 TfR 結合及/或增強 Fc 多肽之異二聚化)。

Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽

【0128】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含與 Fab 之一部分及 scFv 融合之 Fc 多肽。此一雙特異性蛋白之示意圖示於圖 1A 及圖 1B 中。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與單鏈可變片段(scFv)融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 輕鏈多肽，其與(a)中所列舉之該 Fd 部分配對以形成 Fab，

(d) 其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。在一些實施例中，蛋白質中之 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV。在其他實施例中，蛋白質中之 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0129】 Fab 係自 Fab 之 Fd 部分(其與第一 Fc 多肽之 N 端融合)與輕鏈之配對形成。在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 Fab 包含與 SEQ ID NO:108 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之 $V_H$ 區。在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 Fab 包含與 SEQ ID NO:109 之序列具有至少

90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之 $V_H$ 區。

【0130】 在一些實施例中，雙特異性蛋白之第二 Fc 多肽在 N 端與 scFv 片段融合。在一些實施例中，第二 Fc 多肽在 N 端經由第一連接體與 scFv 片段融合。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1 至約 50 個胺基酸，例如約 1 至約 40 個、約 1 至約 30 個、約 1 至約 25 個、約 1 至約 20 個、約 1 至約 15 個、約 1 至約 10 個、約 2 至約 40 個、約 2 至約 30 個、約 2 至約 20 個、約 2 至約 10 個、約 5 至約 40 個、約 5 至約 30 個、約 5 至約 25 個或約 5 至約 20 個胺基酸。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在一些實施例中，第一連接體包含 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118)之序列。

【0131】 在一些實施例中，雙特異性蛋白中之 scFv 包含經由第二連接體連結之 $V_H$ 區及 $V_L$ 區。在一些實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_L$ 區-$V_H$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 C 端經由第一連接體接合至 Fc 多肽之 N 端。在其他實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_H$ 區-$V_L$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 C 端經由第一連接體接合至 Fc 多肽之 N 端。

【0132】 在一些實施例中，scFv 之 $V_L$ 區及 $V_H$ 區經由第二連接體連結。在一些實施例中，第二連接體之長度為約 10 至約 25 個胺基酸，例如約 10 至約 20 個、約 12 至約 25 個、約 12 至約 20 個、約 14 至約 25 個或約 14 至約 20 個胺基酸。在一些實施例中，第二連接體之長度為約 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 或 25 個胺基酸。在一些實施例中，第二連接

體包含撓性連接體。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在一些實施例中，第二連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0133】 在一些實施例中，scFv之$V_L$區及$V_H$區二者均含有Cys取代。在一些實施例中，$V_L$區及$V_H$區中之Cys取代可形成二硫鍵且有助於穩定scFv之結構。在一些實施例中，根據Kabat可變結構域編號，scFv在位置$V_H$44及$V_L$100中之每一者處包含半胱胺酸。在一些實施例中，scFv在位置$V_H$44與$V_L$100處之半胱胺酸之間包含二硫鍵。

【0134】 舉例而言，抗HER2DII $V_L$區在SEQ ID NO:110之位置100處可具有Gln至Cys取代。在特定實施例中，含有Cys取代之抗HER2DII $V_L$區可具有SEQ ID NO:114之序列。在一些實施例中，抗HER2DIV $V_L$區在SEQ ID NO:111之位置100處可具有Gln至Cys取代。在特定實施例中，含有Cys取代之抗HER2DIV $V_L$區可具有SEQ ID NO:115之序列。

【0135】 舉例而言，抗HER2DII $V_H$區在SEQ ID NO:108之位置44處可具有Gly至Cys取代。在特定實施例中，含有Cys取代之抗HER2DII $V_H$區可具有SEQ ID NO:112之序列。在一些實施例中，抗HER2DIV $V_H$區在SEQ ID NO:109之位置44處可具有Gly至Cys取代。在特定實施例中，含有Cys取代之抗HER2DIV $V_H$區可具有SEQ ID NO:113之序列。

【0136】 在一些實施例中，在具有結構「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」之雙特異性蛋白之部分(a)中，第一 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。在一些實施例中，在具有結構「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」之雙特異性蛋白之部分(b)中，第二 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 scFv 融合。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:127)。部分鉸鏈區係指 SEQ ID NO:127 之序列之一部分，例如，具有 DKTHTCPPCP (SEQ ID NO:128)之序列之部分鉸鏈區。

【0137】 在其他實施例中，在具有結構「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」之雙特異性蛋白之部分(b)中，鉸鏈區(例如 SEQ ID NO:127)或部分鉸鏈區(例如 SEQ ID NO:128)係在第二 Fc 多肽之 N 端融合。在某些實施例中，當鉸鏈區在第二 Fc 多肽之 N 端融合時，相對於 SEQ ID NO:127 之序列，該鉸鏈區可在位置 5 處含有 Cys 至 Ser 突變。舉例而言，具有 Cys 至 Ser 突變之鉸鏈區可具有 EPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:129)之序列。

【0138】 在具有結構「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」之雙特異性蛋白中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如結合 TfR 之 Fc 多肽)。本文進一步詳細地闡述不同的 Fc 多肽及其修飾。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽可各自包含促進異二聚化之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366W 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在另一實例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366W 取代。此外，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可獨立地包含降低效應功能之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。在具有結構「Fab-Fc 多肽

/scFv-Fc 多肽」之雙特異性蛋白之特定實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)係包含 T366W 取代以及 L234A 及 L235A 取代之結合 TfR 之 Fc 多肽，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。舉例而言，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0139】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代，且第二 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代，且第二 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代。

例示性雙特異性「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」蛋白質

【0140】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的單鏈可變片段(scFv)融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 輕鏈多肽，其與(a)中所列舉之該 Fd 部分配對以形成 Fab。

【0141】 在一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:21 或 22 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:20 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:19 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:18 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0142】 在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:23 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:24 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。注意，在該兩個實例中，scFv 部分均含有具有 Gln 至 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_L$ 區(SEQ ID NO:115)及具有 Gly 至 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_H$ 區(SEQ ID NO:113)。此外，在兩個構築體中，(b)中之鉸鏈區在位置 5 處具有 Cys 至 Ser 突變(EPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:129))。

【0143】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的單鏈可變片段(scFv)融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 輕鏈多肽，其與(a)中所列舉之該 Fd 部分配對以形成 Fab。

【0144】 在一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:15、16 或 17 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含

與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:14 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:13 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:11 或 12 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0145】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡

述之順式 LALA 構形。

【0146】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽之 C 端離胺酸可去除(例如，根據 EU 編號，在 Fc 多肽之位置 447 處之 Lys 殘基)。在一些實施例中，去除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改良雙特異性蛋白之穩定性。

mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上

【0147】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含在每一 N 端與特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 或 IV 之 Fab 融合的 Fc 多肽，且一個或全部兩個 Fc 多肽在 C 端與特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 或 IV 之 scFv 融合。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含在每一 N 端與特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 或 IV 之 Fab 融合的 Fc 多肽，且一個或全部兩個 Fab 在 N 端與特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 或 IV 之 scFv 融合。此一雙特異性蛋白之示意圖示於圖 2A 至圖 2D 中。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab，

其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽在 C 端與 scFv 融合，或

其中(a)及/或(b)中之該 Fd 部分在 N 端與 scFv 融合，或

其中該第一 Fc 多肽或該第二 Fc 多肽在 C 端與 scFv 融合且(a)或(b)中之該 Fd 部分在 N 端與 scFv 融合，且

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 scFv 結合至人類

HER2之亞結構域II。在一些實施例中，該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該scFv結合至人類HER2之亞結構域IV。在其他實施例中，該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該scFv結合至人類HER2之亞結構域II。

【0148】 在一些實施例中，特異性地結合至人類HER2之亞結構域II之Fab包含與SEQ ID NO:108之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之$V_H$區。在一些實施例中，特異性地結合至人類HER2之亞結構域IV之Fab包含與SEQ ID NO:109之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之$V_H$區。

【0149】 在某些實施例中，第一Fc多肽及/或第二Fc多肽在C端與scFv融合。在特定實施例中，第一Fc多肽或第二Fc多肽在C端與scFv融合。在特定實施例中，第一Fc多肽及第二Fc多肽各自在C端與scFv融合。在某些實施例中，(a)及/或(b)中之Fd部分在N端與scFv融合。在特定實施例中，(a)或(b)中之Fd部分在N端與scFv融合。在特定實施例中，(a)及(b)中之Fd部分各自在N端與scFv融合。在其他實施例中，第一Fc多肽或第二Fc多肽在C端與scFv融合且(a)或(b)中之Fd部分在N端與scFv融合。

【0150】 在一些實施例中，當第一Fc多肽及第二Fc多肽各自在C端與scFv融合時，該兩個scFv可包含一致的序列。在一些實施例中，當(a)中之Fd部分及(b)中之Fd部分各自在N端與scFv融合時，該兩個scFv可包含一致的序列。在一些實施例中，當第一Fc多肽或第二Fc多肽在C端與scFv融合且(a)或(b)中之Fd部分在N端與scFv融合時，該兩個scFv可包含一致的序列。

【0151】 在一些實施例中，第一Fc多肽及/或第二Fc多肽在C端經由第一連

接體與 scFv 融合。在其他實施例中，(a)中之 Fd 部分及/或(b)中之 Fd 部分在 N 端經由第一連接體與 scFv 融合。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1 至約 50 個胺基酸，例如約 1 至約 40 個、約 1 至約 30 個、約 1 至約 25 個、約 1 至約 20 個、約 1 至約 15 個、約 1 至約 10 個、約 2 至約 40 個、約 2 至約 30 個、約 2 至約 20 個、約 2 至約 10 個、約 5 至約 40 個、約 5 至約 30 個、約 5 至約 25 個或約 5 至約 20 個胺基酸。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在某些實施例中，第一連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122) 及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0152】　在一些實施例中，雙特異性蛋白中之 scFv 包含經由第二連接體連結之 $V_H$ 區及 $V_L$ 區。在一些實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_L$ 區-$V_H$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 C 端經由第一連接體接合至(a)或(b)中之 Fd 部分之 N 端。在其他實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_H$ 區-$V_L$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 C 端經由第一連接體接合至(a)或(b)中之 Fd 部分之 N 端。在一些實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_L$ 區-$V_H$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 N 端經由第一連接體接合至第一 Fc 多肽或第二 Fc 多肽之 C 端。在其他實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_H$ 區-$V_L$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 N 端

經由第一連接體接合至第一 Fc 多肽或第二 Fc 多肽之 C 端。

【0153】 在一些實施例中，連結 scFv 中之 $V_L$ 及 $V_H$ 區之第二連接體之長度為約 10 至約 25 個胺基酸，例如約 10 至約 20 個、約 12 至約 25 個、約 12 至約 20 個、約 14 至約 25 個或約 14 至約 20 個胺基酸。在一些實施例中，第二連接體之長度為約 10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 或 25 個胺基酸。在一些實施例中，第二連接體包含撓性連接體。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在一些實施例中，第二連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0154】 在一些實施例中，scFv 之 $V_L$ 區及 $V_H$ 區二者均含有 Cys 取代。在一些實施例中，$V_L$ 區及 $V_H$ 區中之 Cys 取代可形成二硫鍵且有助於穩定 scFv 之結構。在一些實施例中，根據 Kabat 可變結構域編號，scFv 在位置 $V_H$44 及 $V_L$100 中之每一者處包含半胱胺酸。在一些實施例中，scFv 在位置 $V_H$44 與 $V_L$100 處之半胱胺酸之間包含二硫鍵。

【0155】 舉例而言，抗 HER2DII $V_L$ 區在 SEQ ID NO:110 之位置 100 處可具有 Gln 至 Cys 取代。在特定實施例中，含有 Cys 取代之抗 HER2DII $V_L$ 區可具有 SEQ ID NO:114 之序列。在一些實施例中，抗 HER2DIV $V_L$ 區在 SEQ ID NO:111 之位置 100 處可具有 Gln 至 Cys 取代。在特定實施例中，含有 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_L$ 區可具有 SEQ ID NO:115 之序列。

【0156】 舉例而言，抗 HER2DII $V_H$ 區在 SEQ ID NO:108 之位置 44 處可具有 Gly 至 Cys 取代。在特定實施例中，含有 Cys 取代之抗 HER2DII $V_H$ 區可具有 SEQ ID NO:112 之序列。在一些實施例中，抗 HER2DIV $V_H$ 區在 SEQ ID NO:109 之位置 44 處可具有 Gly 至 Cys 取代。在特定實施例中，含有 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_H$ 區可具有 SEQ ID NO:113 之序列。

【0157】 在一些實施例中，在具有結構「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」之雙特異性蛋白之部分(a)中，第一 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。在一些實施例中，在具有結構「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」之雙特異性蛋白之部分(b)中，第二 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:127)。部分鉸鏈區係指 SEQ ID NO:127 之序列之一部分，例如，具有 DKTHTCPPCP (SEQ ID NO:128)之序列之部分鉸鏈區。

【0158】 在具有結構「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」之雙特異性蛋白中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，結合 TfR 之 Fc 多肽)。本文進一步詳細地闡述不同的 Fc 多肽及其修飾。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽可各自包含促進異二聚化之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366W 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在另一實例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366W 取代。此外，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可獨立地包含降低效應功能之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。在具有結構「mAb/N

端或 C 端 scFv 在 HC 上」之雙特異性蛋白之特定實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)係包含 T366W 取代以及 L234A 及 L235A 取代之結合 TfR 之 Fc 多肽，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。舉例而言，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0159】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代，且第二 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代，且第二 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代。

例示性雙特異性「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」蛋白質

【0160】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中該第一 Fc 多肽或該第二 Fc 多肽在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0161】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:27 或 28 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:29 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:30 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:31 或 32 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例

如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0162】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中該第一 Fc 多肽或該第二 Fc 多肽在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0163】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:33 或 34 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:35 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:36 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:37、38 或 39 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0164】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽各自在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0165】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:27 或 28 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:31 或 32 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:29 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:30 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列。

【0166】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽各自在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0167】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:33 或 34 之序

列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:37、38 或 39 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:35 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:36 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0168】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中(a)或(b)中之 Fd 部分在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0169】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:40 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:41 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:42 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:43 或 44 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0170】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中(a)或(b)中之 Fd 部分在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0171】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:45 或 46 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:47 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:48 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、

95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:49 或 50 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0172】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中(a)及(b)中之 Fd 部分各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0173】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:40 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:43 或 44 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:41 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:42 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列。

【0174】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中(a)及(b)中之 Fd 部分各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0175】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:45 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:49 或 50 之序列具有至少 90% (例如

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:47 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:48 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列。

【0176】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中該第一 Fc 多肽或該第二 Fc 多肽在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合且(a)或(b)中之該 Fd 部分在 N 端與該 scFv 融合。

【0177】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:40 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:31 或 32 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序

列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:41 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:30 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:42 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:29之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:25之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:43 或 44 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:27或28之序列具有至少90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0178】　在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部

分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab，

其中該第一 Fc 多肽或該第二 Fc 多肽在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合且(a)或(b)中之該 Fd 部分在 N 端與該 scFv 融合。

【0179】 在一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:45 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:37、38 或 39 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:47 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:36 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:48 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:35 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:49 或 50 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:33 或 34 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈多肽各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0180】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0181】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽之 C 端離胺酸可去除(例如，根據 EU 編號，在 Fc 多肽之位置 447 處之 Lys 殘基)。在一些實施例中，去除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改良雙特異性蛋白之穩定性。

mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上

【0182】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含在 N 端及/或 C 端與特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 或 IV 之 scFv 融合的輕鏈。此一雙特異性蛋白之示意圖示於圖 3A 至圖 3D 中。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多

肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab；

其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在 N 端與 scFv 融合，或

其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在 C 端與 scFv 融合，或

其中第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合，且

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 scFv 結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0183】 在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 Fab 包含與 SEQ ID NO:108 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之 $V_H$區。在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 Fab 包含與 SEQ ID NO:109 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之 $V_H$區。

【0184】 在某些實施例中，輕鏈多肽中之一者或兩者在 N 端與 scFv 融合。在特定實施例中，輕鏈多肽中之一者在 N 端與 scFv 融合。在特定實施例中，兩個輕鏈多肽各自在 N 端與 scFv 融合。在某些實施例中，輕鏈多肽中之一者或兩者在 C 端與 scFv 融合。在特定實施例中，輕鏈多肽中之一者在 C 端與 scFv 融合。在特定實施例中，兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合。在其他實施例中，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合。

【0185】 在一些實施例中，當兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合時，該兩個 scFv 可包含一致的序列。在一些實施例中，當兩個輕鏈多肽各自在 N 端與

scFv 融合時，該兩個 scFv 可包含一致的序列。

【0186】 在一些實施例中，輕鏈多肽中之一者或兩者經由第一連接體與 scFv 融合。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1 至約 50 個胺基酸，例如約 1 至約 40 個、約 1 至約 30 個、約 1 至約 25 個、約 1 至約 20 個、約 1 至約 15 個、約 1 至約 10 個、約 2 至約 40 個、約 2 至約 30 個、約 2 至約 20 個、約 2 至約 10 個、約 5 至約 40 個、約 5 至約 30 個、約 5 至約 25 個或約 5 至約 20 個胺基酸。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在某些實施例中，第一連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0187】 在一些實施例中，雙特異性蛋白中之 scFv 包含經由第二連接體連結之 $V_H$ 區及 $V_L$ 區。在一些實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_L$ 區-$V_H$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 C 端經由第一連接體接合至輕鏈多肽之 N 端。在其他實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_H$ 區-$V_L$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 C 端經由第一連接體接合至輕鏈多肽之 N 端。在一些實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N 端)-$V_L$ 區-$V_H$ 區-(C 端)，其中 scFv 之 N 端經由第一連接體接合至輕鏈多肽之 C 端。在其他實施例中，scFv 中 $V_L$ 區及 $V_H$ 區之定向為(N

端)-$V_H$區-$V_L$區-(C端)，其中scFv之N端經由第一連接體接合至輕鏈多肽之C端。

【0188】 在一些實施例中，連結scFv中之$V_L$及$V_H$區之第二連接體之長度為約10至約25個胺基酸，例如約10至約20個、約12至約25個、約12至約20個、約14至約25個或約14至約20個胺基酸。在一些實施例中，第二連接體之長度為約10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25個胺基酸。在一些實施例中，第二連接體包含撓性連接體。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在一些實施例中，第二連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0189】 在一些實施例中，scFv之$V_L$區及$V_H$區二者均含有Cys取代。在一些實施例中，$V_L$區及$V_H$區中之Cys取代可形成二硫鍵且有助於穩定scFv之結構。在一些實施例中，根據Kabat可變結構域編號，scFv在位置$V_H$44及$V_L$100中之每一者處包含半胱胺酸。在一些實施例中，scFv在位置$V_H$44與$V_L$100處之半胱胺酸之間包含二硫鍵。

【0190】 舉例而言，抗HER2DII $V_L$區在SEQ ID NO:110之位置100處可具有Gln至Cys取代。在特定實施例中，含有Cys取代之抗HER2DII $V_L$區可具有SEQ ID NO:114之序列。在一些實施例中，抗HER2DIV $V_L$區在SEQ ID NO:111

之位置 100 處可具有 Gln 至 Cys 取代。在特定實施例中，含有 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_L$ 區可具有 SEQ ID NO:115 之序列。

【0191】 舉例而言，抗 HER2DII $V_H$ 區在 SEQ ID NO:108 之位置 44 處可具有 Gly 至 Cys 取代。在特定實施例中，含有 Cys 取代之抗 HER2DII $V_H$ 區可具有 SEQ ID NO:112 之序列。在一些實施例中，抗 HER2DIV $V_H$ 區在 SEQ ID NO:109 之位置 44 處可具有 Gly 至 Cys 取代。在特定實施例中，含有 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_H$ 區可具有 SEQ ID NO:113 之序列。

【0192】 在一些實施例中，在具有結構「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」之雙特異性蛋白之部分(a)中，第一 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。在一些實施例中，在具有結構「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」之雙特異性蛋白之部分(b)中，第二 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:127)。部分鉸鏈區係指 SEQ ID NO:127 之序列之一部分，例如，具有 DKTHTCPPCP (SEQ ID NO:128)之序列之部分鉸鏈區。

【0193】 在具有結構「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」之雙特異性蛋白中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，結合 TfR 之 Fc 多肽)。本文進一步詳細地闡述不同的 Fc 多肽及其修飾。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽可各自包含促進異二聚化之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366W 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在另一實例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366W 取代。此外，第一

Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可獨立地包含降低效應功能之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。在具有結構「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 HC 上」之雙特異性蛋白之特定實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)係包含 T366W 取代以及 L234A 及 L235A 取代之結合 TfR 之 Fc 多肽，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。舉例而言，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0194】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代，且第二 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代，且第二 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代。

*例示性雙特異性「mAb/N 端或 C 端 scFv 在 LC 上」蛋白質*

【0195】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該等輕鏈多肽中之一者在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0196】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0197】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc

多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該等輕鏈多肽中之一者在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0198】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0199】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0200】 在一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0201】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

一些實施例，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0202】 在一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0203】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該等輕鏈多肽中之一者在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0204】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽

包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0205】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該等輕鏈多肽中之一者在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0206】 在一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0207】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合。

【0208】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一

致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0209】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合。

【0210】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0211】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中第一輕鏈多肽在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 scFv 融合且第二輕鏈多肽在 C 端與該 scFv 融合。

【0212】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:1 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:4 或 5 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%

或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:3 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:55 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:52 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0213】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中第一輕鏈多肽在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 scFv 融合且第二輕鏈多肽在 C 端與該 scFv 融合。

【0214】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:6 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:9 或 10 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序

列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:7 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:8 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第一輕鏈多肽在 N 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:56 或 57 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二輕鏈多肽在 C 端與 scFv 融合且包含與 SEQ ID NO:53 或 54 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0215】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0216】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽之 C 端離胺酸可去除(例如，根據 EU 編號，在 Fc 多肽之位置 447 處之 Lys 殘基)。

在一些實施例中，去除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改良雙特異性蛋白之穩定性。

mAb/N 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 及 LC 上

【0217】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含在兩個重鏈中之每一者之 N 端融合的 $V_H$ 區(或 $V_L$ 區)及在兩個輕鏈中之每一者之 N 端融合的 $V_L$ 區(或 $V_H$ 區)。此一雙特異性蛋白之示意圖示於圖 4 中。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab；

其中(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區融合，且

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區中之另一者融合，且

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段，且

其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0218】 在雙特異性蛋白之一些實施例中，(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合，且該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之 $V_L$ 區融合。在其他實施例中，(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合，且該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之 $V_H$ 區融合。

【0219】 在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 Fab

包含與 SEQ ID NO:108 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之 $V_H$區。在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 Fab 包含與 SEQ ID NO:109 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之 $V_H$區。

【0220】 在一些實施例中，第一連接體將 $V_H$區或 $V_L$區連結至(a)及(b)中之該等 Fd 部分中之每一者之 N 端。在一些實施例中，第二連接體將 $V_H$區或 $V_L$區連接至該兩個輕鏈多肽中之每一者之 N 端。在一些實施例中，第一連接體或第二連接體之長度為約 1 至約 50 個胺基酸，例如約 1 至約 40 個、約 1 至約 30 個、約 1 至約 25 個、約 1 至約 20 個、約 1 至約 15 個、約 1 至約 10 個、約 2 至約 40 個、約 2 至約 30 個、約 2 至約 20 個、約 2 至約 10 個、約 5 至約 40 個、約 5 至約 30 個、約 5 至約 25 個或約 5 至約 20 個胺基酸。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45或50個胺基酸。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在某些實施例中，第一連接體包含 ASTKGPSVF (SEQ ID NO:125)之序列。在某些實施例中，第二連接體包含 RTVAAPSVFI (SEQ ID NO:126)之序列。

【0221】 在一些實施例中，在具有結構「mAb/N 端 $V_H$ $V_L$在 HC 及 LC 上」之雙特異性蛋白之部分(a)中，第一 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。在一些實施例中，在具有結構「mAb/N 端 $V_H$ $V_L$在 HC 及 LC 上」之雙特異性蛋白之部分(b)中，第二 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列

EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:127)。部分鉸鏈區係指 SEQ ID NO:127 之序列之一部分，例如，具有 DKTHTCPPCP (SEQ ID NO:128)之序列之部分鉸鏈區。

【0222】 在具有結構「mAb/N 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 及 LC 上」之雙特異性蛋白中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，結合 TfR 之 Fc 多肽)。本文進一步詳細地闡述不同的 Fc 多肽及其修飾。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽可各自包含促進異二聚化之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366W 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在另一實例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366W 取代。此外，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可獨立地包含降低效應功能之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。在具有結構「mAb/N 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 及 LC 上」之雙特異性蛋白之特定實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)係包含 T366W 取代以及 L234A 及 L235A 取代之結合 TfR 之 Fc 多肽，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。舉例而言，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0223】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代，且第二 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代。

在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代，且第二 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代。

*例示性雙特異性「mAb/N 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 及 LC 上」蛋白質*

【0224】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fv 片段之 $V_H$ 區融合，且

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之另一 $V_L$ 區融合，且

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段。

【0225】 在一個實例中，雙特異性蛋白包含第一多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:58 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；第二多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:61 或 62 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:78 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之

序列。在另一實例中，雙特異性蛋白包含第一多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:59 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；第二多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:60 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:78 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0226】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fv 片段之 $V_H$ 區融合，且

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之另一 $V_L$ 區融合，且

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段。

【0227】 在一個實例中，雙特異性蛋白包含第一多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:63 之序列具有至少 90% (例如 91%、

92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；第二多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:66 或 67 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:79 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，第一多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:64 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，第二多肽包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:65 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第三及第四多肽各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:79 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0228】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的

Fv片段之 $V_L$ 區融合，且

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之另一 $V_H$ 區融合，且

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段。

【0229】 在一個實例中，雙特異性蛋白包含第一多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:68 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；第二多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:71 或 72 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:80 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，雙特異性蛋白包含第一多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:69 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；第二多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:70 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:80 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0230】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部

分融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之該等 Fd 部分中之每一者配對以形成該 Fab；

其中(a)及(b)中之該等 Fd 部分各自在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fv 片段之 $V_L$ 區融合，且

其中該兩個輕鏈多肽各自在 N 端與該 Fv 片段之另一 $V_H$ 區融合，且

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段。

【0231】 在一個實例中，雙特異性蛋白包含第一多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:73 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；第二多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:76 或 77 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:81 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，雙特異性蛋白包含第一多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(a)及與 SEQ ID NO:74 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列；第二多肽，其包含在 N 端與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合之(b)及與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或

100%)一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與Fv片段之$V_H$區融合之輕鏈多肽且各自包含與 SEQ ID NO:81 之序列具有至少 90% (例如91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0232】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0233】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽之 C 端離胺酸可去除(例如，根據 EU 編號，在 Fc 多肽之位置 447 處之 Lys 殘基)。在一些實施例中，去除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改良雙特異性蛋白之穩定性。

mAb/C 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 上

【0234】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含在兩個 Fc 多肽中之一者之 C 端融合的 $V_H$ 區(或 $V_L$ 區)及在兩個 Fc 多肽中之另一者之 C 端融合的 $V_L$ 區(或 $V_H$ 區)。此一雙特異性蛋白之示意圖示於圖 5 中。在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與 Fv 片段之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與(a)中所列舉之 $V_H$ 區或 $V_L$ 區中之另一者融合，

其中該 $V_H$ 區及該 $V_L$ 區一起形成該 Fv 片段，且其中該第一及該第二 Fc 多肽形成 Fc 二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一 Fd 部分配對以形成 Fab；其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 II 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 IV，或其中該 Fab 結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 且該 Fv 片段結合至人類 HER2 之亞結構域 II。

【0235】 在雙特異性蛋白之一些實施例中，第一 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合且第二 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_L$ 區融合且第二 Fc 多肽與 Fv 片段之 $V_H$ 區融合。

【0236】 在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 II 之 Fab 包含與 SEQ ID NO:108 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之 $V_H$ 區。在一些實施例中，特異性地結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 之 Fab 包含與 SEQ ID NO:109 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之 $V_H$ 區。

【0237】 在一些實施例中，第一連接體將 $V_H$ 區或 $V_L$ 區連結至 Fc 多肽之 C 端。在一些實施例中，第一連接體或第二連接體之長度為約 1 至約 50 個胺基酸，例如約 1 至約 40 個、約 1 至約 30 個、約 1 至約 25 個、約 1 至約 20 個、約 1 至約 15 個、約 1 至約 10 個、約 2 至約 40 個、約 2 至約 30 個、約 2 至約 20 個、約 2 至約 10 個、約 5 至約 40 個、約 5 至約 30 個、約 5 至約 25 個或約 5 至約 20 個胺基酸。在一些實施例中，第一連接體之長度為約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40、45 或 50 個胺基酸。本文進一步詳細地闡述各種連接體。在一些實施例中，第一連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSG

GGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0238】 在一些實施例中，在具有結構「mAb/C 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 上」之雙特異性蛋白之部分(a)中，第一 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。在一些實施例中，在具有結構「mAb/C 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 上」之雙特異性蛋白之部分(b)中，第二 Fc 多肽在 N 端經由鉸鏈區或部分鉸鏈區與 Fab 之 Fd 部分融合。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:127)。部分鉸鏈區係指 SEQ ID NO:127 之序列之一部分，例如，具有 DKTHTCPPCP (SEQ ID NO:128)之序列之部分鉸鏈區。

【0239】 在具有結構「mAb/C 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 上」之雙特異性蛋白中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可特異性地結合至運鐵蛋白受體(例如，結合 TfR 之 Fc 多肽)。本文進一步詳細地闡述不同的 Fc 多肽及其修飾。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽可各自包含促進異二聚化之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366W 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。在另一實例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽可包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽可包含 T366W 取代。此外，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可獨立地包含降低效應功能之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。在具有結構「mAb/N 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 上」之雙特異性蛋白之特定實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽(或

第二 Fc 多肽)係包含 T366W 取代以及 L234A 及 L235A 取代之結合 TfR 之 Fc 多肽，且根據 EU 編號，第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。舉例而言，第一 Fc 多肽(或第二 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且第二 Fc 多肽(或第一 Fc 多肽)可包含與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0240】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代，且第二 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽不包括 L234A 或 L325A 取代，且第二 Fc 多肽係結合 TfR 之 Fc 多肽且含有 L234A 及 L235A 取代。

*例示性雙特異性「mAb/C 端 $V_H$ $V_L$ 在 HC 上」蛋白質*

【0241】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fv 片段之 $V_H$ 區融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與該 Fv 片段之 $V_L$ 區融合。

【0242】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:82 或 83 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:99、100 或 101 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90%

(例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:84 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:98 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:85 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:97 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:86、87 或 88 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:95 或 96 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:25 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0243】 在一些實施例中，雙特異性蛋白包含：

(a) 第一 Fc 多肽，其在 N 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 IV 的 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與結合至人類 HER2 之亞結構域 II 的 Fv 片段之 $V_H$ 區融合；

(b) 第二 Fc 多肽，其在 N 端與該 Fab 之 Fd 部分融合，且在 C 端與該 Fv 片段之 $V_L$ 區融合。

【0244】 在雙特異性蛋白之一個實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:89 或 90 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:105、106 或 107 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:91 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:104 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在另一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:92 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:103 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。在又一實例中，(a)包含與 SEQ ID NO:93 或 94 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列，(b)包含與 SEQ ID NO:102 之序列具有

至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列，且(c)中之兩個輕鏈各自包含與 SEQ ID NO:26 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致性之序列。

【0245】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在一些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽包含在位置 234 及 235 處之 Leu。在某些實施例中，該蛋白質包括下文所闡述之順式 LALA 構形。

【0246】 在上述雙特異性蛋白之一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽之 C 端離胺酸可去除(例如，根據 EU 編號，在 Fc 多肽之位置 447 處之 Lys 殘基)。在一些實施例中，去除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改良雙特異性蛋白之穩定性。

IV. Fc 多肽及其修飾

【0247】 在一些態樣中，本文所闡述之任一抗 HER2 雙特異性蛋白包含 Fc 多肽二聚體，其中該二聚體中之任一或全部兩個 Fc 多肽相對於野生型 Fc 多肽含有胺基酸修飾。在一些實施例中，Fc 多肽(例如經修飾之 Fc 多肽)中之胺基酸修飾可導致 Fc 多肽二聚體與 BBB 受體(例如 TfR)之結合，促進二聚體中兩種 Fc 多肽之異二聚化，調節效應功能，延長血清半衰期，影響糖基化及/或降低人類中之免疫原性。在一些實施例中，雙特異性蛋白中所存在之 Fc 多肽獨立地具有與相應野生型 Fc 多肽(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽)至少約 85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%之胺基酸序列一致性。經修飾之 Fc 多肽(例如，結合 TfR 之 Fc 多肽)之實例及說明可參見(例如)國際專利公開案第 WO 2018/152326 號，該案係以全文引用的方式併入本文中。

用於 BBB 受體結合之 Fc 多肽修飾

【0248】 本文提供能夠穿過 BBB 轉運之抗 HER2 雙特異性蛋白。此一蛋白質包含結合至 BBB 受體之經修飾之 Fc 多肽。BBB 受體在 BBB 內皮上以及其他細胞及組織類型中表現。在一些實施例中，BBB 受體係 TfR。結合至 TfR 之經修飾之 Fc 多肽亦稱為具有 TfR 結合位點。

【0249】 在各種 Fc 修飾中指定之胺基酸殘基、包括在結合至 BBB 受體(例如 TfR)之經修飾之 Fc 多肽中引入的彼等胺基酸殘基在本文中使用 EU 索引編號進行編號。任何 Fc 多肽(例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽)可在如本文所闡述之一或多個位置處具有修飾(例如胺基酸取代)。在一些實施例中，針對 BBB (例如 TfR)受體結合活性而經修飾之結構域係人類 Ig CH3 結構域，諸如 IgG1 CH3 結構域。CH3 結構域可具有任何 IgG 亞型，亦即來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG1 抗體之情況下，CH3 結構域係指如根據 EU 編號方案所編號自約位置 341 至約位置 447 處之胺基酸區段。

【0250】 在一些實施例中，特異性地結合至 TfR 之經修飾之 Fc 多肽結合至 TfR 之頂端結構域，且可結合至 TfR 而不阻斷或以其他方式抑制運鐵蛋白與 TfR 之結合。在一些實施例中，運鐵蛋白與 TfR 之結合實質上不受抑制。在一些實施例中，對運鐵蛋白與 TfR 之結合之抑制小於約 50% (例如，小於約 45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或 5%)。

【0251】 在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含一或多個、至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，根據 EU 編號方案，至少四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個在包含 266、267、268、269、270、271、295、297、298 及 299 之胺基

酸位置處之取代。在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，根據 EU 編號方案，至少四個、五個、六個、七個、八個或九個在包含 274、276、283、285、286、287、288、289 及 290 之胺基酸位置處之取代。在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，根據 EU 編號方案，至少四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個在包含 268、269、270、271、272、292、293、294、296 及 300 之胺基酸位置處之取代。在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，根據 EU 編號方案，至少四個、五個、六個、七個、八個或九個在包含 272、274、276、322、324、326、329、330 及 331 之胺基酸位置處之取代。在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，根據 EU 編號方案，至少四個、五個、六個或七個在包含 345、346、347、349、437、438、439 及 440 之胺基酸位置處之取代。

【0252】 在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，根據 EU 編號方案，至少四個、五個、六個、七個、八個或九個在胺基酸位置 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 處之取代。

【0253】 在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含至少一個相對於 SEQ ID NO:130 具有取代之位置，如下所示：在位置 384 處之 Leu、

Tyr、Met 或 Val；在位置 386 處之 Leu、Thr、His 或 Pro；在位置 387 處之 Val、Pro 或酸性胺基酸；在位置 388 處之芳香族胺基酸，例如 Trp 或 Gly (例如 Trp)；在位置 389 處之 Val、Ser 或 Ala；在位置 413 處之酸性胺基酸、Ala、Ser、Leu、Thr 或 Pro；在位置 416 處之 Thr 或酸性胺基酸；或在位置 421 處之 Trp、Tyr、His 或 Phe。在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽可在集合中之一或多個位置處包含指定胺基酸之保守取代，例如，相同電荷分組、疏水性分組、側鏈環結構分組(例如芳香族胺基酸)或大小分組及/或極性或非極性分組中之胺基酸。因此，舉例而言，Ile 可存在於位置 384、386 及/或位置 413 處。在一些實施例中，在位置 387、413 及 416 中之一者、兩者或每一者位置處之酸性胺基酸係 Glu。在其他實施例中，在位置 387、413 及 416 中之一者、兩者或每一者處之酸性胺基酸係 Asp。在一些實施例中，位置 384、386、387、388、389、413、416 及 421 中之兩者、三者、四者、五者、六者、七者或所有八者具有如此段中所指定之胺基酸取代。

【0254】　在一些實施例中，在胺基酸位置 384、386、387、388、389、390、413、416 及/或 421 處具有修飾之 Fc 多肽在位置 390 處包含天然 Asn。在一些實施例中，Fc 多肽在位置 390 處包含 Gly、His、Gln、Leu、Lys、Val、Phe、Ser、Ala 或 Asp。在一些實施例中，Fc 多肽在包含 380、391、392 及 415 之位置處進一步包含一個、兩個、三個或四個取代。在一些實施例中，Trp、Tyr、Leu 或 Gln 可存在於位置 380 處。在一些實施例中，Ser、Thr、Gln 或 Phe 可存在於位置 391 處。在一些實施例中，Gln、Phe 或 His 可存在於位置 392 處。在一些實施例中，Glu 可存在於位置 415 處。

【0255】　在某些實施例中，Fc 多肽包含兩個、三個、四個、五個、六個、七

個、八個、九個或十個選自以下之位置：在位置 380 處之 Trp、Leu 或 Glu；在位置 384 處之 Tyr 或 Phe；在位置 386 處之 Thr；在位置 387 處之 Glu；在位置 388 處之 Trp；在位置 389 處之 Ser、Ala、Val 或 Asn；在位置 390 處之 Ser 或 Asn；在位置 413 處之 Thr 或 Ser；在位置 415 處之 Glu 或 Ser；在位置 416 處之 Glu；及/或在位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，Fc 多肽包含如下所有十一個位置：在位置 380 處之 Trp、Leu 或 Glu；在位置 384 處之 Tyr 或 Phe；在位置 386 處之 Thr；在位置 387 處之 Glu；在位置 388 處之 Trp；在位置 389 處之 Ser、Ala、Val 或 Asn；在位置 390 處之 Ser 或 Asn；在位置 413 處之 Thr 或 Ser；在位置 415 處之 Glu 或 Ser；在位置 416 處之 Glu；及/或在位置 421 處之 Phe。

【0256】 在某些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含在位置 384 處之 Leu 或 Met；在位置 386 處之 Leu、His 或 Pro；在位置 387 處之 Val；在位置 388 處之 Trp；在位置 389 處之 Val 或 Ala；在位置 413 處之 Pro；在位置 416 處之 Thr；及/或在位置 421 處之 Trp。在一些實施例中，Fc 多肽進一步包含在位置 391 處之 Ser、Thr、Gln 或 Phe。在一些實施例中，Fc 多肽進一步包含在位置 380 處之 Trp、Tyr、Leu 或 Gln 及/或在位置 392 處之 Gln、Phe 或 His。在一些實施例中，Trp 存在於位置 380 處及/或 Gln 存在於位置 392 處。在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽在位置 380 處不具有 Trp。

【0257】 在其他實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含在位置 384 處之 Tyr；在位置 386 處之 Thr；在位置 387 處之 Glu 或 Val；在位置 388 處之 Trp；在位置 389 處之 Ser；在位置 413 處之 Ser 或 Thr；在位置 416 處之 Glu；及/或在位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之

Fc 多肽包含在位置 390 處之天然 Asn。在某些實施例中，Fc 多肽進一步包含在位置 380 處之 Trp、Tyr、Leu 或 Gln；及/或在位置 415 處之 Glu。在一些實施例中，Fc 多肽進一步包含在位置 380 處之 Trp 及/或在位置 415 處之 Glu。

【0258】 在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽包含以下取代中之一或多者：在位置 380 處之 Trp；在位置 386 處之 Thr；在位置 388 處之 Trp；在位置 389 處之 Val；在位置 413 處之 Ser 或 Thr；在位置 415 處之 Glu；及/或在位置 421 處之 Phe。

【0259】 在其他實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽進一步包含一個、兩個或三個選自以下之位置：位置 414 為 Lys、Arg、Gly 或 Pro；位置 424 為 Ser、Thr、Glu 或 Lys；且位置 426 為 Ser、Trp 或 Gly。

【0260】 在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:135 之序列。在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽中之一者可為具有 SEQ ID NO:135 之序列的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽，而該 Fc 多肽二聚體中之另一 Fc 多肽可具有野生型 Fc 多肽之序列(例如 SEQ ID NO:130)。在本文所闡述之雙特異性蛋白之其他實施例中，Fc 多肽二聚體中之全部兩個 Fc 多肽可為具有 SEQ ID NO:135 之序列的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽。

【0261】 在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與選自 SEQ ID NO:135-139 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、

93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0262】 在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽中之一者可為結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽，根據 EU 編號，其包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:135 之序列具有至少 90%一致性之序列，而該 Fc 多肽二聚體中之另一 Fc 多肽可具有野生型 Fc 多肽之序列(例如 SEQ ID NO:130)。

【0263】 在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ala、在位置 413 處之 Thr、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與選自 SEQ ID NO:140-144 之序列具有至少 90% (例如 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%)一致性之序列。

【0264】 在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽中之一者可為結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽，根據 EU 編號，其包含在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ala、在位置 413 處之 Thr、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:140 之序列具有至少 90%一致性之序列，而該 Fc 多肽二聚體中之另一 Fc 多肽可具有野生型 Fc 多肽之序列(例如 SEQ ID NO:130)。

【0265】 在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽具有 SEQ ID

NO:140 之序列。在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽中之一者可為具有 SEQ ID NO:140 之序列的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽，而該 Fc 多肽二聚體中之另一 Fc 多肽可具有野生型 Fc 多肽之序列(例如 SEQ ID NO:130)。在本文所闡述之雙特異性蛋白之其他實施例中，Fc 多肽二聚體中之全部兩個 Fc 多肽可為具有 SEQ ID NO:140 之序列的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽。

【0266】 在一些實施例中，結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:145 之序列。在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽中之一者可為具有 SEQ ID NO:145 之序列的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽，而該 Fc 多肽二聚體中之另一 Fc 多肽可具有野生型 Fc 多肽之序列(例如 SEQ ID NO:130)。在本文所闡述之雙特異性蛋白之其他實施例中，Fc 多肽二聚體中之全部兩個 Fc 多肽可為具有 SEQ ID NO:145 之序列的結合 BBB 受體(例如 TfR)之 Fc 多肽。

用於異二聚化之 Fc 多肽修飾

【0267】 在一些實施例中，本文所闡述之任一雙特異性蛋白中所存在之 Fc 多肽包括隆凸及孔洞突變以促進異二聚體形成並阻礙同二聚體形成。通常，該等修飾在第一多肽之界面處引入突起(「隆凸」)且在第二多肽之界面中引入相應空腔(「孔洞」)，從而使得突起可定位於空腔中以便促進異二聚體形成且由此阻礙同二聚體形成。藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)替代來自第一多肽界面之小胺基酸側鏈來構築突起。藉由用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)替代大的胺基酸側鏈在第二多肽之界面中產生大小與突起相同或相似之補償性空腔。在一些實施例中，此等其他突變在 Fc 多肽中之位置不會對多肽與 BBB

受體(例如 TfR)之結合具有負面效應。

【0268】 在用於二聚化之隆凸及孔洞方法之一個說明性實施例中，存在於雙特異性蛋白中之一個 Fc 多肽之位置 366 (根據 EU 編號方案編號)包含色胺酸代替天然蘇胺酸。二聚體中之另一 Fc 多肽在位置 407 處(根據 EU 編號方案編號)具有纈胺酸代替天然酪胺酸。另一 Fc 多肽可進一步包含取代，其中位置 366 處(根據 EU 編號方案編號)之天然蘇胺酸經絲胺酸取代且位置 368 處(根據 EU 編號方案編號)之天然白胺酸經丙胺酸取代。因此，本文所闡述之雙特異性蛋白之一個 Fc 多肽具有 T366W 隆凸突變且另一 Fc 多肽具有 Y407V 突變，其典型地伴隨有 T366S 及 L368A 孔洞突變。

【0269】 在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的一個或全部兩個 Fc 多肽亦可經工程化以含有用於異二聚化之其他修飾，例如對 CH3-CH3 界面內作為天然帶電或疏水性補丁修飾之接觸殘基進行靜電工程化。

【0270】 舉例而言，在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該二聚體之一個 Fc 多肽具有 T366W 隆凸突變且與 SEQ ID NO:131 之序列具有至少 90% (*例如*, 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99%)一致性，且另一 Fc 多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 孔洞突變且與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90%一致性。在某些實施例中，Fc 多肽二聚體中之一個或全部兩個 Fc 多肽可為結合 TfR 之 Fc 多肽。在特定實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)具有 SEQ ID NO:133 之序列之第一 Fc 多肽，及(ii)具有 SEQ ID NO:136 之序列之第二 Fc 多肽。在特定實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)具有 SEQ ID NO:133 之序列之第一 Fc 多肽，及(ii)具有 SEQ ID

NO:141 之序列之第二 Fc 多肽。在特定實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90%一致性之第一 Fc 多肽，及(ii)具有 SEQ ID NO:146 之序列之第二 Fc 多肽。

用於調節效應功能之 Fc 多肽修飾

【0271】 在一些實施例中，本文所闡述之任一雙特異性蛋白中所存在之一個或全部兩個 Fc 多肽可包含降低效應功能之修飾，亦即，在結合至在介導效應功能之效應細胞上表現的 Fc 受體時誘導某些生物學功能之能力降低。抗體效應功能之實例包括(但不限於) C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)、下調細胞表面受體(例如 B 細胞受體)及 B 細胞活化。效應功能可隨抗體類別而變化。舉例而言，天然人類 IgG1 及 IgG3 抗體可在結合至存在於免疫系統細胞上之適當 Fc 受體時引發 ADCC 及 CDC 活性；且天然人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 可在結合至存在於免疫細胞上之適當 Fc 受體時引發 ADCP 功能。

【0272】 在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的一個或全部兩個 Fc 多肽可包含降低或消除效應功能之修飾。降低效應功能之說明性 Fc 多肽突變包括(但不限於) CH2 結構域中之取代，例如，根據 EU 編號方案在位置 234 及 235 處。舉例而言，在一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽可包含在位置 234 及 235 處之丙胺酸殘基。因此，一個或全部兩個 Fc 多肽可具有 L234A 及 L235A (在本文中亦稱為「LALA」)取代。

【0273】 調節效應功能之其他 Fc 多肽突變包括(但不限於)以下：位置 329 可具有突變，其中脯胺酸經甘胺酸、丙胺酸、絲胺酸或精胺酸或足夠大至破壞

Fc/Fcγ 受體界面之胺基酸殘基取代，該 Fc/Fcγ 受體界面係在 Fc 之脯胺酸 329 與 FcγRIII 之色胺酸殘基 Trp 87 及 Trp 110 之間形成。根據 EU 編號方案，其他說明性取代包括 S228P、E233P、L235E、N297A、N297D 及 P331S。亦可存在多個取代，例如根據 EU 編號方案，人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 L235A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 P329G；人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L235E；人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 G237A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 G237A；人類 IgG2 Fc 區之 V234A 及 G237A；人類 IgG4 Fc 區之 L235A、G237A 及 E318A；及人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L236E。在一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽可具有一或多個調節 ADCC 之胺基酸取代，例如根據 EU 編號方案在位置 298、333 及/或 334 處之取代。

*「順式 LALA」構形*

【0274】 在本文所闡述之任一雙特異性蛋白之一些實施例中，雙特異性蛋白中之兩個 Fc 多肽中僅一者(而不是全部兩個 Fc 多肽)經修飾以降低效應功能並結合 TfR。另一 Fc 多肽不含 TfR 結合位點或任何降低效應功能之修飾。在雙特異性蛋白中之 Fc 多肽二聚體中，兩個 Fc 多肽中僅一者同時含有 TfR 結合位點及降低 FcγR 結合之修飾(例如 LALA 取代)，而另一 Fc 多肽不含 TfR 結合位點或任何降低 FcγR 結合之修飾稱為具有順式 LALA 構形。

【0275】 舉例而言，在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有具有順式 LALA 構形之 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)具有 SEQ ID NO:137 之序列之第一 Fc 多肽，其具有 TfR 結合位點及 LALA 取代二者以及隆凸修飾，及(ii)與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90%一致性之第二 Fc 多肽，其僅具有孔洞修飾。在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有具有順式 LALA

構形之 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)具有 SEQ ID NO:142 之序列之第一 Fc 多肽，其具有 TfR 結合位點及 LALA 取代二者以及隆凸修飾，及(ii)與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90%一致性之第二 Fc 多肽，其僅具有孔洞修飾。在一些實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有具有順式 LALA 構形之 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)具有 SEQ ID NO:147 之序列之第一 Fc 多肽，其具有 TfR 結合位點及 LALA 取代二者以及隆凸修飾，及(ii)與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90%一致性之第二 Fc 多肽，其僅具有孔洞修飾。

【0276】 在特定實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有具有順式 LALA 構形之 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，根據 EU 編號，其包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置 388 處之 Trp、在位置 389 處之 Ser、在位置 413 處之 Ser、在位置 415 處之 Glu、在位置 416 處之 Glu 及在位置 421 處之 Phe，以及與 SEQ ID NO:137 之序列具有至少 90%一致性之序列，及(ii)第二 Fc 多肽，根據 EU 編號，其包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90%一致性之序列。

【0277】 在特定實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有具有順式 LALA 構形之 Fc 多肽二聚體，該二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，根據 EU 編號，其包含在位置 366 處之 Ser、在位置 368 處之 Ala 及在位置 407 處之 Val，以及與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 90%一致性之序列，及(ii)第二 Fc 多肽，根據 EU 編號，其包含在位置 234 處之 Ala、在位置 235 處之 Ala、在位置 366 處之 Trp、在位置 384 處之 Tyr、在位置 386 處之 Thr、在位置 387 處之 Glu、在位置

388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列。

【0278】 在特定實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有具有順式LALA構形之Fc多肽二聚體，該二聚體具有(i)第一Fc多肽，根據EU編號，其包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ala、在位置413處之Thr、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:142之序列具有至少90%一致性之序列，及(ii)第二Fc多肽，根據EU編號，其包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列。

【0279】 在特定實施例中，本文所闡述之雙特異性蛋白可含有具有順式LALA構形之Fc多肽二聚體，該二聚體具有(i)第一Fc多肽，根據EU編號，其包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列，及(ii)第二Fc多肽，根據EU編號，其包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ala、在位置413處之Thr、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:142之序列具有至少90%一致性之序列。

用於延長血清半衰期之Fc多肽修飾

【0280】 在一些實施例中，可將用以增強血清半衰期之修飾引入至本文所闡述之任一雙特異性蛋白中。舉例而言，在一些實施例中，如根據 EU 編號方案所編號，本文所闡述之雙特異性蛋白中所存在的一個或全部兩個 Fc 多肽可包含在位置 252 處之酪胺酸、在位置 254 處之蘇胺酸及在位置 256 處之麩胺酸。因此，一個或全部兩個 Fc 多肽可具有 M252Y、S254T 及 T256E 取代。或者，如根據 EU 編號方案所編號，一個或全部兩個 Fc 多肽可具有 M428L 及 N434S 取代。或者，一個或全部兩個 Fc 多肽可具有 N434S 或 N434A 取代。

C 端離胺酸殘基去除之 Fc 多肽

【0281】 在本文所闡述之雙特異性蛋白之一些實施例中，一個或全部兩個 Fc 多肽之 C 端離胺酸可去除(例如，根據 EU 編號，在 Fc 多肽之位置 447 處之 Lys 殘基)。C 端離胺酸殘基在跨越許多物種之免疫球蛋白中高度保守，且可藉由細胞機構在蛋白質產生期間完全或部分地去除。在一些實施例中，去除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改良雙特異性蛋白之穩定性。

V. 連接體

【0282】 如本文所闡述，雙特異性蛋白可含有一或多個連接體。連接體係指雙特異性蛋白中兩個元件之間的鍵聯(亦即，$V_H$ 區與 $V_L$ 區之間、 scFv 與 Fc 多肽之間、scFv 與 Fd 部分之間、scFv 與輕鏈之間、$V_H$ 區或 $V_L$ 區與 Fd 部分之間、$V_H$ 區或 $V_L$ 區與輕鏈之間或 $V_H$ 區或 $V_L$ 區與 Fc 多肽之間)。在一些實施例中，連接體可為可將雙特異性蛋白中之兩個元件連接以提供空間及/或撓性之肽連接體。

【0283】 在一些實施例中，連接體可包括 1-100 個胺基酸(例如 1-90 個、1-80 個、1-70 個、1-90 個、1-60 個、1-50 個、1-40 個、1-30 個、1-20 個、1-10 個、

1-8 個、1-6 個、1-4 個、5-100 個、10-100 個、15-100 個、20-100 個、30-100 個、40-100 個、50-100 個、60-100 個、70-100 個、80-100 個、90-100 個、10-90 個、10-80 個、10-70 個、10-60 個、10-50 個、10-40 個、10-30 個、10-25 個、10-20 個或 10-15 個胺基酸)。在一些實施例中，兩個 Fc 結構域單體之間的連接體係含有 1-30 個胺基酸(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29 或 30 個胺基酸)之胺基酸間隔體。連接體可含有天然胺基酸、非天然胺基酸或其組合。在一些實施例中，連接體可為撓性連接體，例如含有諸如 Gly、Asn、Ser、Thr、Ala 及諸如此類等胺基酸。此等連接體可使用已知參數來設計，且可具有任何長度並含有任何數目之任何長度之重複單元(例如，Gly 及 Ser 殘基之重複單元)。舉例而言，連接體可具有重複序列，諸如兩個、三個、四個、五個或更多個 GGGGS (SEQ ID NO:117)、GGSG (SEQ ID NO:151)、GSGG (SEQ ID NO:152)或 SGGG (SEQ ID NO:153)重複序列或單一 GGGGS (SEQ ID NO:117)、GGSG (SEQ ID NO:151)、GSGG (SEQ ID NO:152)或 SGGG (SEQ ID NO:153)。含有 Gly 及 Ser 殘基之撓性連接體之實例包括(但不限於) GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及 GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【0284】 在一些實施例中，連接體亦可含有除甘胺酸及絲胺酸以外之胺基酸，例如 GGGGSEPKSS (SEQ ID NO:124)、ASTKGPSVF (SEQ ID NO:125)或

RTVAAPSVFI (SEQ ID NO:126)。此項技術中亦闡述其他連接體之實例，例如，參見 Chen 等人，*Adv. Drug Deliv Rev.* 65(10):1357-1369，2013。

VI. 雙特異性蛋白之製備

【0285】 為製備本文所闡述之雙特異性蛋白，可使用此項技術中已知之許多技術。在一些實施例中，編碼所關注抗體之重鏈及輕鏈之基因可自細胞(例如自雜交瘤)中選殖。編碼單株抗體之重鏈及輕鏈之基因文庫亦可自雜交瘤或漿細胞中製得。或者，可使用噬菌體或酵母展示技術來鑑別特異性地結合至所選抗原之抗體及 Fab 片段。

【0286】 可使用許多表現系統(包括原核及真核表現系統)來產生雙特異性蛋白。在一些實施例中，表現系統係哺乳動物細胞表現系統，諸如雜交瘤或 CHO 細胞表現系統。許多此等系統可自商業供應商廣泛獲得。在一些實施例中，可使用單一載體(例如)在二順反子表現單元中或在不同啟動子之控制下表現編碼構成雙特異性蛋白之多肽之多核苷酸。在其他實施例中，可使用單獨載體來表現編碼構成雙特異性蛋白之多肽之多核苷酸。

【0287】 在一些態樣中，本揭示案提供經分離之核酸，其包含編碼構成如本文所闡述之雙特異性蛋白之任一多肽之核酸序列；包含此等核酸之載體；及其中引入該等核酸之宿主細胞，其用於複製該等核酸及/或表現雙特異性蛋白。

【0288】 在一些實施例中，多核苷酸(例如經分離之多核苷酸)包含編碼構成如本文所揭示之雙特異性蛋白的多肽之核苷酸序列(例如，如上文部分 III 中所闡述)。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼下文非正式序列表中所揭示之一或多個胺基酸序列(例如 重鏈、輕鏈及/或 Fc 多肽序列)之核苷酸序列。在一些實施例中，多核苷酸包含編碼與下文非正式序列表中所揭示之序列具有至少 85%

序列一致性(例如至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%序列一致性)之胺基酸序列之核苷酸序列。在一些實施例中，如本文所闡述之多核苷酸可操作地連接至異源核酸，例如異源啟動子。

【0289】 含有編碼本揭示案之抗體或其片段的多核苷酸之適宜載體包括選殖載體及表現載體。儘管所選之選殖載體可根據意欲使用之宿主細胞而變化，但可用選殖載體通常能夠自我複製，可具有特定限制性內核酸酶之單一靶標及/或可攜帶可用於選擇含有該載體之純系的標記物之基因。實例包括質體及細菌病毒，例如 pUC18、pUC19、Bluescript (例如 pBS SK+)及其衍生物、mpl8、mpl9、pBR322、pMB9、ColE1、pCR1、RP4、噬菌體 DNA 及穿梭載體(諸如 pSA3 及 pAT28)。該等及許多其他選殖載體可自商業供應商獲得，諸如 BioRad、Strategene 及 Invitrogen。

【0290】 表現載體通常係含有本揭示案之核酸的可複製之多核苷酸構築體。表現載體可作為游離基因體或作為染色體 DNA 之組成部分在宿主細胞中複製。適宜表現載體包括(但不限於)質體、病毒載體(包括腺病毒、腺相關病毒、反轉錄病毒)及任何其他載體。

【0291】 用於選殖或表現如本文所闡述之多核苷酸或載體之適宜宿主細胞包括原核或真核細胞。在一些實施例中，宿主細胞係原核的。在一些實施例中，宿主細胞係真核的，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或淋巴樣細胞。在一些實施例中，宿主細胞係人類細胞，例如人類胚腎(HEK)細胞。

【0292】 在另一態樣中，提供製備如本文所闡述之雙特異性蛋白之方法。在一些實施例中，該方法包括在適於表現該雙特異性蛋白之條件下培養如本文所

闡述之宿主細胞(例如表現如本文所闡述之多核苷酸或載體之宿主細胞)。在一些實施例中，隨後自宿主細胞(或宿主細胞培養基)回收該雙特異性蛋白。在一些實施例中，純化該雙特異性蛋白，例如藉由層析。

VII. 治療方法

【0293】 在一些態樣中，本文提供治療個體之癌症(例如 HER2 陽性癌症)或治療癌症(例如HER2陽性癌症)之腦轉移之方法，其係藉由向該個體投與治療有效量之本文所闡述之任一雙特異性蛋白或含有其之醫藥組合物來實施。本文亦提供跨內皮胞吞轉送能夠結合 HER2 (例如人類 HER2)之抗體可變區或其抗原結合片段之方法。在一些實施例中，該等方法包括使內皮與包含本文所闡述之雙特異性蛋白之組合物接觸。在一些實施例中，內皮係血腦障壁(BBB)。

【0294】 可根據本文所提供之方法治療的 HER2 陽性癌症之非限制性實例包括 HER2 陽性乳癌、卵巢癌、膀胱癌、唾液腺癌、子宮內膜癌、胰臟癌及非小細胞肺癌(NSCLC)，以及 HER2 陽性胃腺癌及/或 HER2 陽性胃食管接合部腺癌。在一些實施例中，HER2 陽性癌症係 HER2 陽性乳癌。在一些實施例中，HER2 陽性癌症係 HER2 陽性胃腺癌及/或 HER2 陽性胃食管接合部腺癌。在一些實施例中，HER2 陽性癌症係轉移性癌症。

【0295】 在其他態樣中，本文提供治療癌症(例如 HER2 陽性癌症)之轉移之方法。在一些實施例中，該等方法包括向該個體投與治療有效量之本文所闡述之抗 HER2 雙特異性蛋白。在一些實施例中，轉移係上文所闡述 HER2 陽性癌症之腦轉移。在一些實施例中，轉移係 HER2 陽性乳癌之腦轉移。在一些實施例中，轉移係 HER2 陽性胃腺癌及/或 HER2 陽性胃食管接合部腺癌之腦轉移。

【0296】 在一些實施例中，治療益處可包含腫瘤生長減少或減緩、腫瘤大小

(例如體積)減少、腫瘤細胞存活率降低、轉移性病灶數減少、癌症(例如 HER2 陽性癌症)之一或多個徵象或症狀改善及/或患者存活增加。在一些實施例中，腫瘤細胞存活、腫瘤生長、腫瘤大小及/或轉移性病灶數減少至少約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。

【0297】 在一些實施例中，抗 HER2 雙特異性蛋白拮抗 HER2 活性。在一些實施例中，HER2 活性受抑制(例如，抑制至少約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。

【0298】 本文所闡述之抗 HER2 雙特異性蛋白之投與途徑可為經口、腹膜內、經皮、皮下、靜脈內、肌內、鞘內、吸入、經局部、病灶內、經直腸、支氣管內、經鼻、經黏膜、經腸、經眼或經耳遞送，或此項技術中已知之任何其他方法。在一些實施例中，經口、靜脈內或腹膜內投與抗 HER2 雙特異性蛋白。

VIII. 醫藥組合物及套組

【0299】 在其他態樣中，提供包含根據本揭示案之抗 HER2 雙特異性蛋白之醫藥組合物及套組。

醫藥組合物

【0300】 製備用於本揭示案中之調配物之指南可參見熟習此項技術者已知之許多關於醫藥製備及調配之手冊。

【0301】 在一些實施例中，醫藥組合物包含如本文所闡述之抗 HER2 雙特異性蛋白，且進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑包括在生理學上相容且不干擾或以其他方式抑制活性劑活性之任何溶劑、分散介質或包衣。

【0302】 在一些實施例中，雙特異性蛋白可經調配用於藉由注射非經腸投與。典型地，用於活體內投與之醫藥組合物係無菌的，例如熱滅菌、蒸汽滅菌、無菌過濾或輻照。

【0303】 本文所闡述之醫藥組合物之劑量及期望藥物濃度可端視於所設想之具體用途而變化。

套組

【0304】 在一些實施例中，提供包含本文所闡述之雙特異性蛋白的用於治療癌症(例如HER2陽性癌症)之套組。在一些實施例中，套組進一步包含一或多種額外治療劑。舉例而言，在一些實施例中，套組包含如本文所闡述之雙特異性蛋白，且進一步包含一或多種用於治療癌症之額外治療劑。在一些實施例中，套組進一步包含指導性材料，該等指導性材料含有用於實踐本文所闡述方法之指示(亦即方案) (例如，使用該套組投與雙特異性蛋白之說明書)。儘管指導性材料典型地包含書面或印刷材料，但其並不限於此。本揭示案考慮能夠儲存此等說明書且將其傳遞給最終使用者之任何媒體。此等媒體包括(但不限於)電子儲存媒體(例如磁碟、磁帶、盒式磁盤、晶片)、光學媒體(例如 CD-ROM)及諸如此類。此等媒體可包括提供此等指導性材料之網際網路站點之地址。

IX. 實例

【0305】 將藉助具體實例更詳細地闡述本發明。以下實例僅出於說明性目的而提供，且不意欲以任何方式限制本發明。

**實例 1. 雙特異性蛋白之產生**

【0306】 產生具有如本文所闡述且示於圖 1 至圖 5 中之雙特異性蛋白結構之工程化蛋白質，以靶向人類 HER2 之亞結構域 II 及人類 HER2 之亞結構域 IV。

在一些構築體中，Fc 多肽之 C 端離胺酸被去除。在一些構築體中，Fd 部分($V_H$ + CH1)被選殖至包含編碼 Fc 多肽之序列之表現載體中。在一些實施例中，使 Fc 多肽經工程化以具有 TfR 結合位點。在構築體之一些實施例中，一個 Fc 多肽含有 TfR 結合位點及「隆凸」(T366W)突變(例如 SEQ ID NO:137)，而另一 Fc 多肽含有「孔洞」(T366S/L368A/Y407V)突變(例如 SEQ ID NO:133)。另外，一個或全部兩個 Fc 多肽亦含有突變 L234A/L235A，其使 FcγR 結合減弱。

【0307】 將載體與相應輕鏈載體一起以 1:1:2 之隆凸:孔洞:輕鏈比率共轉染至 ExpiCHO 或 Expi293 細胞中。藉由將上清液加載在蛋白質 A 管柱上，自條件化培養基純化所表現之蛋白質。用 10 個管柱體積之 PBS (pH 7.4)洗滌管柱。用 50 mM 檸檬酸鈉(pH 3.0，含 150 mM NaCl)溶析蛋白質，且立即用 200 mM 精胺酸、137 mM 琥珀酸(pH 5.0)中和。藉由粒徑篩析層析(SEC) (GE Superdex200)，使用 200 mM 精胺酸、137 mM 琥珀酸(pH 5.0)作為運行緩衝液進一步純化蛋白質。藉由完整質量 LC/MS 確認所純化之蛋白質，且藉由 SDS-PAGE 及分析型 HPLC-SEC 確認純度> 95%。產生含有未經修飾之人類 IgG1 恆定區之抗 HER2 雙特異性蛋白。下表 1 提供抗 HER2 雙特異性蛋白及兩種對照抗 HER2 抗體之序列。

表 1

| | **重鏈 1** | **重鏈 2** | **輕鏈** |
|---|---|---|---|
| 1 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:6 | SEQ ID NO:10 | SEQ ID NO:26 |
| 2 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:1 | SEQ ID NO:22 | SEQ ID NO:25 |
| 3 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:18 | SEQ ID NO:5 | SEQ ID NO:25 |
| 4 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:6 | SEQ ID NO:37 | SEQ ID NO:26 |
| 5 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:33 | SEQ ID NO:38 | SEQ ID NO:26 |
| 6 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:63 | SEQ ID NO:66 | SEQ ID NO:79 |
| 7 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:82 | SEQ ID NO:99 | SEQ ID NO:25 |

| | 重鏈 1 | 重鏈 2 | 輕鏈 |
|---|---|---|---|
| 8 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:90 | SEQ ID NO:107 | SEQ ID NO:26 |
| 9 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:1 | SEQ ID NO:44 | SEQ ID NO:25 |
| 10 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:6 | SEQ ID NO:50 | SEQ ID NO:26 |
| 11 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:6 | SEQ ID NO:156 | SEQ ID NO:26 |
| 12 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:45 | SEQ ID NO:50 | SEQ ID NO:26 |
| 13 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:46 | SEQ ID NO:156 | SEQ ID NO:26 |
| 14 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:6 | SEQ ID NO:157 | SEQ ID NO:26 |
| 15 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:63 | SEQ ID NO:67 | SEQ ID NO:79 |
| 16 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:82 | SEQ ID NO:100 | SEQ ID NO:25 |
| 17 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:90 | SEQ ID NO:158 | SEQ ID NO:26 |
| 18 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:1 | SEQ ID NO:23 | SEQ ID NO:25 |
| 19 號雙特異性蛋白 | SEQ ID NO:24 | SEQ ID NO:5 | SEQ ID NO:25 |
| 抗 HER2DIV 對照 | SEQ ID NO:154 | SEQ ID NO:154 | SEQ ID NO:26 |
| 抗 HER2DII 對照 | SEQ ID NO:155 | SEQ ID NO:155 | SEQ ID NO:25 |

**實例 2. 雙特異性蛋白之 Biacore 評價**

【0308】 使用 Biacore T200 或 Biacore 8K，藉由 SPR 量測雙特異性蛋白之親和力。Biacore™ Series S CM5 感測器晶片固定有用於 HER2 親和力量測之單株小鼠抗人類 IgG (Fc)抗體或用於 TfR 親和力量測之小鼠抗人類 Fab (來自 GE Healthcare 之人類抗體或 Fab 捕獲套組)。以 30 μL/min 之流速注射分析物(重組 HER2 細胞外結構域或重組 TfR 頂端結構域)之 3 倍連續稀釋液。對每一樣品進行分析，針對 HER2 細胞外結構域結合使用 3 分鐘締合及 10 分鐘解離且針對人類 TfR 頂端結構域結合使用 40 秒締合及 3 分鐘解離。在每次注射後，使用 3 M $MgCl_2$ 或 50 mM 甘胺酸(pH 2.0)使晶片再生。藉由自以相似密度捕獲無關 IgG 之流動槽減去 RU 來校正結合反應。使用同時擬合 k 締合及 k 解離之 1:1 Languir 模型進行動力學分析。構築體「抗 HER2_DIV/DII_scFv_1」之 $K_D$ 為 2.3 nM，且構築體「抗 HER2_DIV/DII_scFv_2」之 $K_D$ 為 1.9 nM。該兩種構築體闡述於下文中。

【0309】 構築體「抗 HER2_DIV/DII_scFv_1」及「抗 HER2_DIV/DII_scFv_2」二者均具有「Fab-Fc多肽/scFv-Fc多肽」結構。在構築體「抗 HER2_DIV/DII_scFv_1」中，(a)包含 SEQ ID NO:1 之序列 (抗 HER2DII Fab 經由鉸鏈區與具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 之 N 端融合)，(b)包含 SEQ ID NO:23 之序列(抗 HER2DIV scFv 經由鉸鏈區與具有孔洞突變之 Fc 多肽之 N 端融合)，且 (c) 包含 SEQ ID NO:25 之序列。在構築體「抗 HER2_DIV/DII_scFv_2」中，(a)包含 SEQ ID NO:5 之序列(抗 HER2DII Fab 經由鉸鏈區與具有孔洞突變之 Fc 多肽之 N 端融合)，(b)包含 SEQ ID NO:24 之序列(抗 HER2DIV scFv 經由鉸鏈區與具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 之 N 端融合)，且(c)包含 SEQ ID NO:25 之序列。在該兩種構築體中，scFv 部分均含有在位置 100 處具有 Gln 至 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_L$ 區(SEQ ID NO:115)及在位置 44 處具有 Gly 至 Cys 取代之抗 HER2DIV $V_H$ 區(SEQ ID NO:113)。此外，在該兩種構築體中，(b)中之鉸鏈區在位置 5 處具有 Cys 至 Ser 突變(EPKSSDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:129))。

【0310】 下表 2 進一步顯示抗 HER2 雙特異性蛋白之 HER2 結合 $K_D$ 及 TfR 結合 $K_D$。

表 2

| | **HER2 結合 $K_D$ (nM)** | **TfR 結合 $K_D$ (nM)** |
|---|---|---|
| 抗 HER2DIV 對照 | 3.0 | 不適用 |
| 抗 HER2DII 對照 | 2.9 | 不適用 |
| 1 號雙特異性蛋白 | 3.0 | 460 |
| 2 號雙特異性蛋白 | 0.024 | 480 |
| 3 號雙特異性蛋白 | 0.027 | 450 |
| 4 號雙特異性蛋白 | 0.019 | 470 |
| 5 號雙特異性蛋白 | 0.031 | 540 |

| | HER2 結合 $K_D$ (nM) | TfR 結合 $K_D$ (nM) |
|---|---|---|
| 6 號雙特異性蛋白 | 0.0074 | 490 |
| 7 號雙特異性蛋白 | 0.0038 | 350 |
| 8 號雙特異性蛋白 | 0.0031 | 290 |
| 9 號雙特異性蛋白 | 0.0033 | 500 |
| 10 號雙特異性蛋白 | 0.0017 | 520 |
| 11 號雙特異性蛋白 | 0.0028 | 470 |
| 12 號雙特異性蛋白 | 0.0006 | 560 |
| 13 號雙特異性蛋白 | 0.0008 | 600 |

**實例 3. 共靶向 TfR 及 HER2 亞結構域 II 及 IV**

【0311】 許多腫瘤細胞及腫瘤細胞株(諸如 BT474 及 OE19)表現 HER2 及 TfR 二者。雖然已充分確立靶向 HER2 亞結構域 IV 之抗體能夠在一些 $HER2^+$細胞株中抑制腫瘤細胞生長且降低腫瘤細胞存活率，但吾人尋求瞭解共靶向 HER2 亞結構域 IV 及 TfR 是否將使得細胞殺死增強。

【0312】 使用具有「Fab-Fc 多肽/scFv-Fc 多肽」結構之兩種構築體。構築體「抗 HER2_DIV/DII_scFv_1」及構築體「抗 HER2_DIV/DII_scFv_2」闡述於先前實例中。

【0313】 吾人首先在對抗 HER2 療法敏感之 $HER2^+$腫瘤細胞株 BT474 之生長抑制分析中將該兩種構築體與對照單株抗 HER2 抗體進行比較。將 BT474 細胞以 10,000 個細胞/孔平鋪於 96 孔板中隔夜，利用 60 μL 以 166 nM (25,000 ng/mL)開始的所關注分子之 1:3 連續稀釋液處理。在第 3 天補充培養基(RPMI)及藥物。在第 6 天，使用 5 μL WST-1 試劑(Sigma Aldrich)在 50 μL 生長培養基中測定細胞生長。將板在 WST-1 試劑存在下培育 4 小時，且在 440 nm 下測定吸光度。基於 A440 nM 計算生長抑制/增殖百分比且以未經處理之對照作正規化。如圖 6A 中所示，抗 HER2-DIV 與抗 HER2-DII 之組合相對於對照降低 BT474 細胞存

活率，其中最大抑制為約87%。類似地，與抗HER2-DIV及抗HER2-DII相比，抗HER2_DIV/DII_scFv_1及抗HER2_DIV/DII_scFv_2顯示相似之最大生長抑制(圖6A)。

【0314】 接下來，吾人利用對抗HER2治療具有抗性之另一$HER2^+$癌細胞株OE19對該兩種構築體與對照單株抗HER2抗體進行比較。如圖6B中所示，不同於BT474 (在其中該兩種抗HER2_DIV/DII_scFv構築體以及抗HER2-DIV與抗 HER2-DII之組合的最大生長抑制效應之間沒有差異)，OE19細胞株在抗HER2_DIV/DII_scFv_1及抗HER2_DIV/DII_scFv_2處理時最大抑制為約80%，而該等細胞對抗HER2-DIV與抗HER2-DII之組合之反應極小。該等結果指示，與僅靶向HER2亞結構域相比，靶向HER2亞結構域IV、HER2亞結構域II及TfR可使得抗 HER2抗性細胞株中細胞生長抑制增強。值得注意的是，若細胞株已對抗HER2療法敏感，則任何增強均可能被掩蓋。

**實例4. 抗HER2雙特異性蛋白之活體內藥物動力學性質**

【0315】 為評估在不存在TfR結合之情形下抗HER2雙特異性蛋白之活體內血漿藥物動力學，向C57BL/6小鼠靜脈內投與10 mg/kg之抗HER2雙特異性蛋白。在單一劑量後30 min、1 d、4 d及7 d收集血液，處理成血漿且儲存在-80°C下直至分析。使用抗人類IgG夾心式ELISA (圖7)且使用適當投藥溶液作為標準品來量化血漿中雙特異性蛋白之總治療濃度。將板用抗人類IgG包覆隔夜，接著用洗滌緩衝液洗滌3次。使標準品及相關稀釋樣品在室溫下攪動培育2小時。培育後，將板用洗滌緩衝液洗滌3次。將偵測抗體稀釋於封阻緩衝液中，且將板在室溫下攪動培育1小時。在最後3次洗滌後，藉由添加TMB受質且培育5-10分鐘使板顯影。使反應淬滅，且使用450 nM吸光度(Biotek讀板儀)讀

數。所有抗 HER2 雙特異性蛋白均顯示清除率值在正常 IgG 範圍內。

**實例 5. 抗 HER2 雙特異性蛋白之活體內腦攝取**

【0316】 為評估抗 HER2 雙特異性蛋白至腦中之活體內攝取，向 $TfR^{mu/hu}$ KI 小鼠靜脈內投與 50 mg/kg 之抗 HER2 雙特異性蛋白。在投藥後大約 24 小時，經由心臟穿刺將全血收集至 EDTA 包覆管中，接著用冰冷的 PBS 對動物進行灌注。使用新鮮全血評估臨床血液化學及網狀紅血球定量(圖 8A)，且將單獨的等分試樣處理成血漿。與對照治療之小鼠相比，大多數抗 HER2 雙特異性蛋白顯示網狀紅血球值在正常範圍內。

【0317】 使血漿及新鮮腦在乾冰上速凍且儲存在-80°C下。使用 Qiagen 組織溶解儀 II，利用按組織重量計 10 倍體積的於 PBS 中之 1% NP40 緩衝液(含有蛋白酶及磷酸酶抑制劑)對腦進行均質化；將上清液儲存在-80°C下。使用夾心式 ELISA 量化抗 HER2 雙特異性蛋白之血漿(圖 8B)及腦溶解物(圖 8C)濃度。血漿濃度展現預期的 TfR 介導之藥物處置；腦中抗 HER2 雙特異性蛋白之腦濃度係在大約 15 nM 至 52 nM 範圍內，此展示該等分子能夠結合至血腦障壁上之 TfR 並轉運至腦中。所得腦對血漿濃度百分比介於大約 1%-2%之間(圖 8D)，其大約為缺少 TfR 或其他受體介導之胞吞轉送作用靶向之抗體的預期值之十倍。此數據展示並支持如本文所闡述的具有不同架構之多種抗 HER2 雙特異性蛋白係腦滲透性的。

**實例 6. 抗 HER2 雙特異性蛋白之活體外生長抑制**

【0318】 利用對抗 HER2 療法敏感之各種 $HER2^+$腫瘤細胞株(BT474 (圖 9A 至圖 9F)、OE19 (圖 9G 至圖 9I)及 ZR75 (圖 9J 至圖 9L))評估抗 HER2 雙特異性蛋白及現有抗 HER2 療法之活體外生長抑制功效。將腫瘤細胞以 10,000 個細胞/孔

平鋪於 96 孔板中隔夜，利用 60 μL 以 166 nM (25,000 ng/mL)開始的所關注分子之 1:3 連續稀釋液處理。在第 3 天補充培養基(RPMI)及藥物。對於神經調節蛋白 1 (NRG1)處理之 BT474 組(圖 9D 至圖 9F)，使細胞在 50 ng/ml NRG1 存在下培育。在第 6 天，使用 5 μL WST-1 試劑(Sigma Aldrich)在 50 μL 生長培養基中測定細胞生長。將板在 WST-1 試劑存在下培育 4 小時，且在 440 nm 下測定吸光度。基於 A440 nM 計算生長抑制/增殖百分比且以未經處理之對照作正規化。下表 3 進一步顯示抗 HER2 雙特異性蛋白及抗 HER2 對照在三種不同的 $HER2^+$ 細胞株中之生長抑制功效。圖 9A 至圖 9L 及表 3 顯示，總體抗 HER2 雙特異性蛋白顯示與具有野生型 Fc 之抗 HER2DIV 對照及抗 HER2DII 對照等效或優於其之生長抑制。在具有某些抗 HER2 雙特異性蛋白之一些細胞株中，與具有野生型 Fc 之抗 HER2DIV 對照或抗 HER2DII 對照相比，生長抑制降低，此可能係由於在某些構形中對結合位點之競爭所致。

表 3

| | **BT-474** | | **BT474 + NRG1** | | **OE19** | | **ZR75-30** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **最低細胞存活率(%)** | **IC50 (nM)** | **最低細胞存活率(%)** | **IC50 (nM)** | **最低細胞存活率(%)** | **IC50 (nM)** | **最低細胞存活率(%)** | **IC50 (nM)** |
| 抗 HER2DIV 對照 | 34 | 0.76 | 92 | ND | 82 | ND | 52 | 0.42 |
| 抗 HER2DII 對照 | 80 | ND* | 93 | ND | 95 | ND | 81 | ND |
| 抗 HER2DIV 對照+抗 HER2DII 對照 | 28 | 0.77 | 36 | 5.0 | 83 | ND | 41 | 0.34 |
| 1 號雙特異性蛋白 | 35 | 0.62 | ND | ND | 40 | 0.56 | 97 | ND |
| 2 號雙特異性蛋白 | 22 | 0.59 | 38 | 4.0 | 26 | 0.42 | 61 | 1.2 |
| 3 號雙特異性蛋白 | 23 | 0.68 | 36 | 3.7 | 26 | 0.65 | 52 | 1.2 |

| | BT-474 | | BT474 + NRG1 | | OE19 | | ZR75-30 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 最低細胞存活率(%) | IC50 (nM) | 最低細胞存活率(%) | IC50 (nM) | 最低細胞存活率(%) | IC50 (nM) | 最低細胞存活率(%) | IC50 (nM) |
| 4 號雙特異性蛋白 | 28 | 0.64 | 59 | 8.2 | 64 | 1.1 | 40 | 0.43 |
| 5 號雙特異性蛋白 | 19 | 1.3 | 50 | 12 | 66 | 3.1 | 66 | 0.82 |
| 6 號雙特異性蛋白 | 26 | 0.61 | 40 | 5.1 | 42 | 0.86 | 85 | ND |
| 7 號雙特異性蛋白 | 35 | 0.74 | 50 | 4.6 | 76 | ND | 75 | ND |
| 8 號雙特異性蛋白 | 28 | 0.56 | 78 | 4.0 | 53 | 1.2 | 49 | 0.43 |
| 9 號雙特異性蛋白 | 21 | 2.3 | 37 | 3.5 | 57 | 1.1 | 87 | ND |
| 10 號雙特異性蛋白 | 25 | 0.69 | 29 | 2.4 | 49 | 0.64 | ND | ND |
| 11 號雙特異性蛋白 | 22 | 0.69 | 41 | 2.9 | 42 | 0.58 | ND | ND |
| 12 號雙特異性蛋白 | 27 | 0.71 | 51 | 2.7 | 39 | 0.69 | 91 | ND |
| 13 號雙特異性蛋白 | 30 | 0.73 | 50 | 4.5 | 44 | 0.82 | 95 | ND |

* ND -未測定

## 非正式序列表

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 1 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 2 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | |
| 3 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc |
| 4 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc |
| 5 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞之 Fc |
| 6 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 7 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 8 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc |
| 9 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc |
| 10 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc |
| 11 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK | 抗 HER2DII scFv-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 12 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 ($V_H$-$V_L$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 13 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEW SNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 14 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-具有隆凸 LALA 之 Fc |
| 15 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK | 抗 HER2DII scFv-具有孔洞 LALA 之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 16 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSPGK | 抗 HER2DII scFv-具有孔洞之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 17 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT | 抗 HER2DII scFv-具有孔洞 LALA 之 Fc ($V_H$-$V_L$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK | |
| 18 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 19 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEW SNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 20 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-具有隆凸 LALA 之 Fc |
| 21 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-具有孔洞 LALA 之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 22 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT | 抗 HER2DIV scFv-具有孔洞之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK | |
| 23 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-具有孔洞之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) (在 scFv 中具有兩個 Cys 突變且在鉸鏈中具有一個 Cys 突變) |
| 24 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GCGTKVEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSEPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKS LSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 ($V_L$-$V_H$ scFv) (在 scFv 中具有兩個 Cys 突變且在鉸鏈中具有一個 Cys 突變) |
| 25 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | LC 抗 HER2DII Fab |
| 26 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | LC 抗 HER2DIV Fab |
| 27 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGSGGG SGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 28 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA<br>VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS<br>VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG<br>GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS<br>VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY<br>WGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLSASVG<br>DRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV scFv ($V_H$-$V_L$ scFv) |
| 29 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA<br>VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS<br>VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG<br>DRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGSGGG<br>SGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI<br>HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL<br>QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV scFv |
| 30 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC<br>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG<br>DRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG<br>SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGSGGG<br>SGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYI<br>HWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYL<br>QMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc-抗 HER2DIV scFv |
| 31 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DIV scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD<br>RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS<br>RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGSGGGS<br>GGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH<br>WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ<br>MNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | |
| 32 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT<br>AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT<br>VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG<br>GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV<br>HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA<br>PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE<br>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV<br>MHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR<br>VTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSR<br>SGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGSGGGSG<br>GGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHW<br>VRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQM<br>NSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DIV scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 33 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA<br>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKGGSG<br>GGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTD<br>YTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKN<br>TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DII scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 34 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA<br>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ<br>PGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIY<br>NQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFD<br>YWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLSASV<br>GDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFS<br>GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DII scFv ($V_H$-$V_L$ scFv) |
| 35 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA<br>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA<br>VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS<br>VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV<br>GDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFS<br>GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKGGSGG<br>GSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYT<br>MDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | CH3C.35.23.4-抗 HER2DII scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 36 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA<br>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI<br>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS<br>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS<br>VGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRF<br>SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKGGSG<br>GGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTD<br>YTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKN<br>TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc-抗 HER2DII scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 37 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA<br>AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV<br>EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL<br>PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC<br>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG<br>DRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSG<br>SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKGGSGGG<br>SGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYT<br>MDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DII scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 38 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC<br>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG<br>DRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSG<br>SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKGGSGGG | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DII scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | SGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYT MDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | |
| 39 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQ RFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYW GQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DII scFv ($V_H$-$V_L$ scFv) |
| 40 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF TDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYS KLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 41 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF TDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVS KLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 (VL-VH scFv) |
| 42 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF | 抗 HER2DIV scFv-抗 HER2DII Fab-具有隆凸 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | TDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP<br>KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD<br>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK<br>NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS<br>KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | LALA 之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 43 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF<br>GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL<br>RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK<br>GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG<br>QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>TDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP<br>KSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD<br>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK<br>NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS<br>KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 44 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF<br>GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL<br>RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK<br>GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG<br>QGTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF<br>TDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRS<br>KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSAST<br>KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH<br>TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP<br>KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV<br>SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD<br>WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK<br>NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVS<br>KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV scFv-抗 HER2DII Fab-具有孔洞之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 45 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF<br>GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL<br>RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF<br>KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ<br>GTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK<br>DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN<br>TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS<br>TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV<br>HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE<br>PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD<br>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT<br>KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL<br>YSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 ($V_L$-$V_H$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 46 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG<br>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF<br>GQGTKVEIKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI<br>KDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK<br>NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA<br>STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG<br>VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK<br>VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV<br>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL<br>HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE<br>LTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFF<br>LYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 ($V_H$-$V_L$ scFv) |
| 47 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP<br>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY<br>VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS<br>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY<br>PSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGF<br>VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 48 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF<br>GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL<br>RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF<br>KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ<br>GTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK<br>DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN<br>TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS<br>TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV<br>HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE<br>PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD<br>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT<br>KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY<br>SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 49 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF<br>GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL<br>RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF<br>KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ<br>GTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK<br>DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN<br>TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS<br>TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV<br>HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE<br>PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD<br>VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ<br>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | |
| 50 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 51 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI KDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc ($V_H$-$V_L$ scFv) |
| 52 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKGGSGGGS GGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIH WVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQ MNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | LC 抗 HER2DII Fab-抗 HER2DIV scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 53 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDR VTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGS GTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKGGSGGGSGG GSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDW VRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | LC 抗 HER2DIV Fab-抗 HER2DII scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 54 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF | LC 抗 HER2DIV |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGECGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | Fab-抗 HER2DII scFv ($V_H$-$V_L$ scFv) |
| 55 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVK GRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWG QGTLVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDV SIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 抗 HER2DIV scFv-LC 抗 HER2DII Fab ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 56 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSL RLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRF KGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQ GTLVTVSSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVN TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 抗 HER2DII scFv-LC 抗 HER2DIV Fab ($V_L$-$V_H$ scFv) |
| 57 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDV NTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSL QPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 抗 HER2DII scFv-LC 抗 HER2DIV Fab ($V_H$-$V_L$ scFv) |
| 58 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGG SIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFY FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSN YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_H$-抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 59 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGL | 抗 HER2DIV $V_H$-抗 HER2DII Fab- |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | VQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGG<br>SIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFY<br>FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | 具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 60 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGG<br>SIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFY<br>FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_H$-抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc |
| 61 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGG<br>SIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFY<br>FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_H$-抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc |
| 62 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGL<br>VQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGG<br>SIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFY<br>FDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_H$-抗 HER2DII Fab-具有孔洞之 Fc |
| 63 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGLV<br>QPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY<br>ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA | 抗 HER2DII $V_H$-抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | LALA 之<br>CH3C.35.23.4 |
| 64 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGLV<br>QPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY<br>ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA<br>MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | 抗 HER2DII<br>$V_H$-抗<br>HER2DIV<br>Fab-具有孔洞<br>LALA 之<br>CH3C.35.23.4 |
| 65 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGLV<br>QPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY<br>ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA<br>MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | 抗 HER2DII<br>$V_H$-抗<br>HER2DIV<br>Fab-具有隆凸<br>LALA 之 Fc |
| 66 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGLV<br>QPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY<br>ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA<br>MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC<br>NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | 抗 HER2DII<br>$V_H$-抗<br>HER2DIV<br>Fab-具有孔洞<br>LALA 之 Fc |
| 67 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE<br>WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV<br>YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFEVQLVESGGGLV<br>QPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRY<br>ADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYA<br>MDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP<br>EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC | 抗 HER2DII<br>$V_H$-抗<br>HER2DIV<br>Fab-具有孔洞<br>之 Fc |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPK<br>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ<br>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ<br>PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN<br>YKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT<br>QKSLSLSPGK | |
| 68 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF<br>GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT<br>DYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ<br>VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL<br>TVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_L$-抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 69 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF<br>GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT<br>DYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKL<br>TVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_L$-抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 70 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF<br>GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT<br>DYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ<br>VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL<br>TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_L$-抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc |
| 71 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI<br>YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF<br>GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT<br>DYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSK<br>NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTK<br>GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT<br>FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK<br>SCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS<br>HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW<br>LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ<br>VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT<br>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_L$-抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 72 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT DYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV $V_L$-抗 HER2DII Fab-具有孔洞之 Fc |
| 73 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII $V_L$-抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 74 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVSKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII $V_L$-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 |
| 75 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII $V_L$-抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc |
| 76 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV | 抗 HER2DII $V_L$-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | |
| 77 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKASTKGPSVFEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIK DTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKN TAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELT KNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII $V_L$-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc |
| 78 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLI YSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSI GVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 抗 HER2DIV $V_L$-LC 抗 HER2DII Fab |
| 79 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVN TAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC | 抗 HER2DII $V_L$-LC 抗 HER2DIV Fab |
| 80 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSRTVAAPSVFIDIQMTQSPSSL SASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC | 抗 HER2DIV $V_H$-LC 抗 HER2DII Fab |
| 81 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSRTVAAPSVFIDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSR FSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC | 抗 HER2DII $V_H$-LC 抗 HER2DIV Fab |
| 82 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYA DSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAM DYWGQGTLVTVSS | -抗 HER2DIV $V_H$ |
| 83 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG DGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV $V_H$ |
| 84 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG DGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV VH |
| 85 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTN GYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGG DGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc-抗 HER2DIV VH |
| 86 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DIV $V_H$ |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADS VKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDY WGQGTLVTVSS | |
| 87 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYW GQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DIV $V_H$ |
| 88 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNG YTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGD GFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DIV $V_H$ |
| 89 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQ PGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIY NQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFD YWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DII $V_H$ |
| 90 | VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWV ARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYY CSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESG | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DII $V_H$ |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPN SGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLG PSFYFDYWGQGTLVTVSS | |
| 91 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPN SGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLG PSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DII VH |
| 92 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNP NSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNL GPSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc-抗 HER2DII VH |
| 93 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPN SGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLG PSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DII VH |
| 94 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSEVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPN | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DII VH |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | SGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLG PSFYFDYWGQGTLVTVSS | |
| 95 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFS GSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV $V_L$ |
| 96 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV $V_L$ |
| 97 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4 -抗 HER2DIV VL |
| 98 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYS GVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEI K | 抗 HER2DII Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc-抗 HER2DIV VL |
| 99 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG SRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | LALA 之 Fc-抗 HER2DIV $V_L$ |
| 100 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGS RSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DIV $V_L$ |
| 101 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DII Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DIV $V_L$ |
| 102 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGFVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 CH3C.35.23.4-抗 HER2DII VL |
| 103 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGFVFSCS | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 CH3C.35.23.4-抗 HER2DII VL |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | VMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | |
| 104 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRF SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有隆凸 LALA 之 Fc-抗 HER2DII VL |
| 105 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DII $V_L$ |
| 106 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DII $V_L$ |
| 107 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEA AGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞 LALA 之 Fc-抗 HER2DII $V_L$ |
| 108 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII $V_H$區 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 109 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV $V_H$區 |
| 110 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DII $V_L$區 |
| 111 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV $V_L$區 |
| 112 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKCLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DII $V_H$區_Gly 取代為 Cys |
| 113 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKCLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS | 抗 HER2DIV $V_H$區_Gly 取代為 Cys |
| 114 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGCGTKVEIK | 抗 HER2DII $V_L$區_Gln 取代為 Cys |
| 115 | DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGCGTKVEIK | 抗 HER2DIV $V_L$區_Gln 取代為 Cys |
| 116 | GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG $(GGSG)_5$ | 連接體 |
| 117 | GGGGS ($G_4S$) | 連接體 |
| 118 | GGGGSGGGGS ($(G_4S)_2$) | 連接體 |
| 119 | GGGGSGGGGSGGGGS ($(G_4S)_3$) | 連接體 |
| 120 | GGGGSGGGGSGGGG ($(G_4S)_2$-$G_4$) | 連接體 |
| 121 | GGGGSGGGGSGG | 連接體 |
| 122 | GGGGGSGGGGS | 連接體 |
| 123 | GGGGGSGGGGGSGGGGS | 連接體 |
| 124 | GGGGSEPKSS | 連接體 |
| 125 | ASTKGPSVF | 連接體 |
| 126 | RTVAAPSVFI | 連接體 |
| 127 | EPKSCDKTHTCPPCP | 人類 IgG1 鉸鏈區 |
| 128 | DKTHTCPPCP | 部分鉸鏈區 |
| 129 | EPKSSDKTHTCPPCP | 具有 Cys 至 Ser 突變之鉸鏈區 |
| 130 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 野生型人類 Fc 序列 位置 231-447 EU 索引編號 |
| 131 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF | 具有隆凸突變之 Fc 序列 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | |
| 132 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有隆凸及 LALA 突變之 Fc 序列 |
| 133 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞突變之 Fc 序列 |
| 134 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列 |
| 135 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 純系 CH3C.35.23.4 |
| 136 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQG FVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有隆凸突變之純系 CH3C.35.23.4 |
| 137 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVSKEEWQQG FVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有隆凸及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.4 |
| 138 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞突變之純系 CH3C.35.23.4 |
| 139 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESYGTEWSNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVSKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.4 |
| 140 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 純系 CH3C.35.23.2 |
| 141 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQ GFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有隆凸突變之純系 CH3C.35.23.2 |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| 142 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQ GFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有隆凸及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2 |
| 143 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞突變之純系 CH3C.35.23.2 |
| 144 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2 |
| 145 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 純系 CH3C.35.20.1 |
| 146 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQG FVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有隆凸突變之純系 CH3C.35.20.1 |
| 147 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQG FVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有隆凸及 LALA 突變之純系 CH3C.35.20.1 |
| 148 | APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞突變之純系 CH3C.35.20.1 |
| 149 | APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFY PSDIAVEWESFGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 具有孔洞及 LALA 突變之純系 CH3C.35.20.1 |
| 150 | MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKLAVDEEEN ADNNTKANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKT ECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTGTI KLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQ VKDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFG TKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTK FPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTIS RAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEIK ILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDAWGPGAAKSGVGTALLLKLAQM FSDMVLKDGFQPSRSIIFASWSAGDFGSVGATEWLEGYLSSLHLKAFT YINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNW ASKVEKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYKELI ERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDVELNLDYERYNSQLLSFVRDL | 人類運鐵蛋白受體蛋白 1 (TFR1) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | NQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMK KLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRHVFWGSGSHTLPALLENLKLRK QNNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF | |
| 151 | GGSG | 連接體 |
| 152 | GSGG | 連接體 |
| 153 | SGGG | 連接體 |
| 154 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DIV Fab-野生型人類 Fc 序列 |
| 155 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII Fab-野生型 Fc 序列 |
| 156 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLE WVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSG DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLI YSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTF GQGTKVEIKGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI KDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK | 抗 HER2DII scFv-抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc |
| 157 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKGGSGGG | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DII scFv ($V_L$-$V_H$ scFv) |

| SEQ ID NO | 序列 | 描述 |
|---|---|---|
| | SGGGSGGGSGGGSGEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYT<br>MDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSGGSIYNQRFKGRFTLSVDRSKNTL<br>YLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGTLVTVSS | |
| 158 | EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEW<br>VARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVY<br>YCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG<br>TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVV<br>TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELL<br>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE<br>VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP<br>APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIA<br>VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC<br>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGGSGGGGGSGGGGSDIQMTQSPS<br>SLSASVGDRVTITCKASQDVSIGVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG<br>VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIK | 抗 HER2DIV Fab-具有孔洞之 Fc-抗 HER2DII $V_L$ |

【序列表】

<110> 戴納立製藥公司(DENALI THERAPEUTICS INC.)

<120> 工程化抗HER2雙特異性蛋白

<130> 102342-004110TW-1234809

<140>
<141>

<150> 62/978,758
<151> 2020-02-19

<160> 158

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

```
Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
                405                 410                 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 2
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 3
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 4
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190
```

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu

385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 5
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285
```

```
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
        355                 360                 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys
```

<210> 6
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
```

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 7
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 8
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 8

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
```

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 9
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 10
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 10

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
```

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 11
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 12
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160
```

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
180 185 190

Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 13
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

```
Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225                 230                 235                 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
                245                 250                 255

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
            260                 265                 270

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
        275                 280                 285

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
    290                 295                 300

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
305                 310                 315                 320

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
                325                 330                 335

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
            340                 345                 350

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
        355                 360                 365

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
    370                 375                 380

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
385                 390                 395                 400

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
                405                 410                 415

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr
            420                 425                 430
```

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
435 440 445

Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe
450 455 460

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 14
<211> 488
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
260 265 270

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
275 280 285

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

290 295 300

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
305 310 315 320

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
325 330 335

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
340 345 350

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
355 360 365

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
370 375 380

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
385 390 395 400

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
405 410 415

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
420 425 430

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
435 440 445

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
450 455 460

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
465 470 475 480

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 15
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 15

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145                 150                 155                 160
```

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 16
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 16
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 17
<211> 483
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
180 185 190

Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser
245 250 255

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
260 265 270

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
275 280 285

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
290 295 300

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
305 310 315 320

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
325 330 335

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
340 345 350

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
355 360 365

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
370 375 380

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
385 390 395 400

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
405 410 415

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
420 425 430

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
435 440 445

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
450 455 460

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
465 470 475 480

Pro Gly Lys

<210> 18
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145                 150                 155                 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
```

165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 19
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 19
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
260 265 270

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
275 280 285

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
290 295 300

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
305 310 315 320

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
325 330 335

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
340 345 350

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
355 360 365

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
370 375 380

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
385 390 395 400

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
405 410 415

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn
420 425 430

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
435 440 445

Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
450 455 460

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
465 470 475 480

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 20
<211> 489
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
260 265 270

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
275 280 285

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
290 295 300

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
305 310 315 320

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
325 330 335

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
340 345 350

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
355 360 365

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
370 375 380

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
385 390 395 400

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
405 410 415

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
420 425 430

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
435 440 445

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
450 455 460

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
465 470 475 480

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
485

<210> 21

<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145                 150                 155                 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175
```

```
Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
    210                 215                 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365
```

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 22
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr

435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 23
<211> 484
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
245 250 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
260 265 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
275 280 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
290 295 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305 310 315 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
325 330 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
340 345 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
355 360 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 24
<211> 484

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser
            100                 105                 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145                 150                 155                 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175
```

```
Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
            180                 185                 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
        195                 200                 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
    210                 215                 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser
                245                 250                 255

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
            260                 265                 270

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
        275                 280                 285

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
    290                 295                 300

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
305                 310                 315                 320

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
                325                 330                 335

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
            340                 345                 350

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
        355                 360                 365

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
```

370 375 380

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val
385 390 395 400

Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
405 410 415

Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
420 425 430

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
435 440 445

Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val
450 455 460

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
465 470 475 480

Ser Pro Gly Lys

<210> 25
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 25
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 26
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
```

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 27
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
450 455 460

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
465 470 475 480

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
485 490 495

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
500 505 510

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
515 520 525

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
530 535 540

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
545 550 555 560

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu
580 585 590

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
595 600 605

Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg
610 615 620

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr
625 630 635 640

Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
645 650 655

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
660 665 670

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp
675 680 685

Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
690 695 700

Ser Ser
705

<210> 28
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
```

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
450 455 460

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
465 470 475 480

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val
485 490 495

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro
500 505 510

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
515 520 525

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
530 535 540

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly
545 550 555 560

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

565 570 575

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
595 600 605

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala
610 615 620

Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
625 630 635 640

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly
645 650 655

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
660 665 670

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
675 680 685

Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
690 695 700

Ile Lys
705

<210> 29
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
450 455 460

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
465 470 475 480

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
485 490 495

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
500 505 510

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
515 520 525

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
530 535 540

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
545 550 555 560

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu
580 585 590

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
595 600 605

Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg
610 615 620

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr
625 630 635 640

Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
645 650 655

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
660 665 670

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp
675 680 685

Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
690 695 700

Ser Ser
705

<210> 30
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

```
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
                325                 330                 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
            340                 345                 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
        355                 360                 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
    370                 375                 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385                 390                 395                 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
                405                 410                 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
            420                 425                 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
        435                 440                 445

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
```

450 455 460

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
465 470 475 480

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
485 490 495

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
500 505 510

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
515 520 525

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
530 535 540

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
545 550 555 560

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu
580 585 590

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
595 600 605

Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg
610 615 620

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr
625 630 635 640

Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
645 650 655

Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
660 665 670

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp
675 680 685

Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
690 695 700

Ser Ser
705

<210> 31
<211> 705
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
450 455 460

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
465 470 475 480

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln
485 490 495

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu
500 505 510

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
515 520 525

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
530 535 540

Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
545 550 555 560

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
595 600 605

Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
610 615 620

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn
625 630 635 640

Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
645 650 655

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
660 665 670

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly
675 680 685

Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
690 695 700

Ser
705

<210> 32
<211> 705
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
450 455 460

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
465 470 475 480

Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln
485 490 495

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu
500 505 510

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp
515 520 525

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
530 535 540

Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr
545 550 555 560

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
580 585 590

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
595 600 605

Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln
610 615 620

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn
625 630 635 640

Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
645 650 655

Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
660 665 670

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly
675 680 685

Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
690 695 700

Ser
705

<210> 33
<211> 707
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
```

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
450 455 460

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
465 470 475 480

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp
485 490 495

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
500 505 510

Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
515 520 525

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
530 535 540

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
545 550 555 560

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
565 570 575

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu
580 585 590

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
595 600 605

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp
610 615 620

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn
625 630 635 640

Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe
645 650 655

Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
660 665 670

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu
675 680 685

Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
690 695 700

Val Ser Ser
705

<210> 34
<211> 707
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
450 455 460

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
465 470 475 480

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp
485 490 495

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val
500 505 510

Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg
515 520 525

Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
530 535 540

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn
545 550 555 560

Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
565 570 575

Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
595 600 605

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
610 615 620

Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

625 630 635 640

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr
645 650 655

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
660 665 670

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
675 680 685

Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
690 695 700

Glu Ile Lys
705

<210> 35
<211> 707
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
450 455 460

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
465 470 475 480

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp
485 490 495

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
500 505 510

Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
515 520 525

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
530 535 540

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
545 550 555 560

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
565 570 575

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu
580 585 590

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
595 600 605

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp
610 615 620

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn
625 630 635 640

Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe
645 650 655

Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
660 665 670

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu
675 680 685

Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
690 695 700

Val Ser Ser
705

<210> 36
<211> 707
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
450 455 460

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
465 470 475 480

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp
485 490 495

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
500 505 510

Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

515 520 525

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
530 535 540

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
545 550 555 560

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
565 570 575

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu
580 585 590

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
595 600 605

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp
610 615 620

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn
625 630 635 640

Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe
645 650 655

Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
660 665 670

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu
675 680 685

Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
690 695 700

Val Ser Ser
705

<210> 37
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
```

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
450 455 460

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
465 470 475 480

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr
485 490 495

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
500 505 510

Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
530 535 540

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
565 570 575

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val
580 585 590

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
595 600 605

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val
610 615 620

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro
625 630 635 640

Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr
645 650 655

Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
660 665 670

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly
675 680 685

Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
690 695 700

Ser Ser
705

<210> 38
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
450 455 460

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
465 470 475 480

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr
485 490 495

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
500 505 510

Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
530 535 540

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
565 570 575

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val
580 585 590

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
595 600 605

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val
610 615 620

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro
625 630 635 640

Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr
645 650 655

Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
660 665 670

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly
675 680 685

Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
690 695 700

Ser Ser
705

<210> 39
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 39
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
450 455 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465 470 475 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp
485 490 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn
500 505 510

Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe
515 520 525

Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
530 535 540

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu
545 550 555 560

Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
565 570 575

Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
580 585 590

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser
595 600 605

Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala
610 615 620

Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
625 630 635 640

Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly
645 650 655

Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
660 665 670

Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
675 680 685

Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
690 695 700

Ile Lys
705

<210> 40
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
275 280 285

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

290 295 300

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
305 310 315 320

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
660 665 670

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

690 695 700

Gly Lys
705

<210> 41
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
275 280 285

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
305 310 315 320

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
325 330 335

```
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
            340                 345                 350

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
        355                 360                 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    370                 375                 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385                 390                 395                 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                405                 410                 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            420                 425                 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        435                 440                 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    450                 455                 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465                 470                 475                 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
                485                 490                 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            500                 505                 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        515                 520                 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    530                 535                 540
```

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
660 665 670

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 42
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145                 150                 155                 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
```

180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
275 280 285

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
305 310 315 320

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

```
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385                 390                 395                 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                405                 410                 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            420                 425                 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        435                 440                 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    450                 455                 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465                 470                 475                 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
                485                 490                 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            500                 505                 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        515                 520                 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    530                 535                 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545                 550                 555                 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                565                 570                 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
```

580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 43
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
275 280 285

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
305 310 315 320

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 44
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
260 265 270

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
275 280 285

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
290 295 300

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
305 310 315 320

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
325 330 335

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
340 345 350

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 45
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
275 280 285

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
660 665 670

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 46
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
180 185 190

Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
275 280 285

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
660 665 670

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 47
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 48
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly

100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
275 280 285

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 49
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 49
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
275 280 285

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 50
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 50

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
            100                 105                 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
        115                 120                 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145                 150                 155                 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
                165                 170                 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
            180                 185                 190
```

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
275 280 285

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 51
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr
    130                 135                 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145                 150                 155                 160

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
                165                 170                 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
            180                 185                 190

Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
        195                 200                 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
    210                 215                 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225                 230                 235                 240
```

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
275 280 285

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 52
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
210 215 220

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
225 230 235 240

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
245 250 255

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
260 265 270

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

275 280 285

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
290 295 300

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
305 310 315 320

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly
325 330 335

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
340 345 350

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
355 360 365

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
370 375 380

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
385 390 395 400

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
405 410 415

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
420 425 430

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
435 440 445

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
450 455 460

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
465 470

<210> 53
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160
```

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
225 230 235 240

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
245 250 255

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
260 265 270

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
275 280 285

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
290 295 300

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
305 310 315 320

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
340 345 350

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
355 360 365

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
370 375 380

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
385 390 395 400

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
405 410 415

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
420 425 430

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
435 440 445

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
450 455 460

Leu Val Thr Val Ser Ser
465 470

<210> 54
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
225 230 235 240

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

245 250 255

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
260 265 270

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
275 280 285

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
290 295 300

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
305 310 315 320

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
325 330 335

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
340 345 350

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr
355 360 365

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
370 375 380

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
385 390 395 400

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
405 410 415

Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
420 425 430

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
435 440 445

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
450 455 460

Thr Lys Val Glu Ile Lys
465 470

<210> 55
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
145 150 155 160

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser
210 215 220

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
260 265 270

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile
275 280 285

Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
290 295 300

Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
305 310 315 320

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
325 330 335

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro
340 345 350

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
355 360 365

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
370 375 380

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
385 390 395 400

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
405 410 415

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
420 425 430

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
435 440 445

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
450 455 460

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
465 470

<210> 56
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly
100 105 110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr
145 150 155 160

Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220

Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
260 265 270

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
275 280 285

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
290 295 300

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
305 310 315 320

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
325 330 335

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
340 345 350

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
355 360 365

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
370 375 380

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
385 390 395 400

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
405 410 415

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
420 425 430

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
435 440 445

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
450 455 460

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
465 470

<210> 57
<211> 470
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
180 185 190

Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
260 265 270

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
275 280 285

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
290 295 300

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
305 310 315 320

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
325 330 335

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
340 345 350

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
355 360 365

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
370 375 380

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
385 390 395 400

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
405 410 415

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
420 425 430

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
435 440 445

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
450 455 460

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
465 470

<210> 58
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg

180 185 190

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
530 535 540

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 59
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145                 150                 155                 160
```

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
180 185 190

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
530 535 540

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 60
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

```
Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
    130                 135                 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145                 150                 155                 160

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
                165                 170                 175

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
            180                 185                 190

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
        195                 200                 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
    210                 215                 220

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225                 230                 235                 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
                245                 250                 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
            260                 265                 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
        275                 280                 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
    290                 295                 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305                 310                 315                 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
```

325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 61
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
180 185 190

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 62
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp
145 150 155 160

Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg
180 185 190

Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu
195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
210 215 220

Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 63
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 63
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
145 150 155 160

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
530 535 540

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 64
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
145 150 155 160

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
530 535 540

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 65
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
    130                 135                 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
145                 150                 155                 160

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
                165                 170                 175

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
            180                 185                 190
```

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 66
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
145 150 155 160

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly

355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 67
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
130 135 140

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
145 150 155 160

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
165 170 175

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
180 185 190

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
225 230 235 240

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
260 265 270

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
275 280 285

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
290 295 300

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
305 310 315 320

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
325 330 335

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
340 345 350

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
355 360 365

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
370 375 380

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
385 390 395 400

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
405 410 415

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
420 425 430

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
435 440 445

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
450 455 460

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
465 470 475 480

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
485 490 495

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
565 570 575

Gly Lys

<210> 68
<211> 565
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly

100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr
165 170 175

Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
245 250 255

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
260 265 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
275 280 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
290 295 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
305 310 315 320

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
325 330 335

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
340 345 350

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
355 360 365

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
370 375 380

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
385 390 395 400

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
405 410 415

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
420 425 430

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
435 440 445

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
450 455 460

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
465 470 475 480

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
485 490 495

Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr

500 505 510

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
515 520 525

Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser
530 535 540

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 69
<211> 565
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr
165 170 175

Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
245 250 255

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
260 265 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
275 280 285

```
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
    290                 295                 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
305                 310                 315                 320

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
                325                 330                 335

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
            340                 345                 350

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        355                 360                 365

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    370                 375                 380

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
385                 390                 395                 400

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
                405                 410                 415

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
            420                 425                 430

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
        435                 440                 445

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    450                 455                 460

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
465                 470                 475                 480

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                485                 490                 495
```

Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr
500 505 510

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
515 520 525

Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser
530 535 540

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 70
<211> 565
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 70
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr
165 170 175

Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
245 250 255

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
260 265 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

275 280 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
290 295 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
305 310 315 320

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
325 330 335

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
340 345 350

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
355 360 365

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
370 375 380

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
385 390 395 400

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
405 410 415

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
420 425 430

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
435 440 445

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
450 455 460

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
465 470 475 480

Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
485 490 495

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
500 505 510

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
515 520 525

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
530 535 540

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 71
<211> 565
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 71
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr
165 170 175

Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
245 250 255

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
260 265 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
275 280 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
290 295 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
305 310 315 320

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
325 330 335

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala
340 345 350

Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
355 360 365

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
370 375 380

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
385 390 395 400

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
405 410 415

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
420 425 430

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
435 440 445

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
450 455 460

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
465 470 475 480

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
485 490 495

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
500 505 510

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
515 520 525

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
530 535 540

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 72
<211> 565
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
130 135 140

Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr
165 170 175

Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
210 215 220

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
245 250 255

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
260 265 270

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
275 280 285

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
290 295 300

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
305 310 315 320

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
325 330 335

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
340 345 350

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
355 360 365

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
370 375 380

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
385 390 395 400

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
405 410 415

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
420 425 430

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
435 440 445

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

450 455 460

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln
465 470 475 480

Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
485 490 495

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
500 505 510

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu
515 520 525

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
530 535 540

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
545 550 555 560

Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 73
<211> 566
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 73
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
130 135 140

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
165 170 175

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
245 250 255

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
260 265 270

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
275 280 285

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
290 295 300

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
305 310 315 320

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
325 330 335

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
340 345 350

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
355 360 365

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
370 375 380

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
385 390 395 400

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
405 410 415

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
420 425 430

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
435 440 445

```
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    450                 455                 460

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
465                 470                 475                 480

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                485                 490                 495

Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr
            500                 505                 510

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
        515                 520                 525

Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys
    530                 535                 540

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
545                 550                 555                 560

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                565
```

<210> 74
<211> 566
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
            20                  25                  30
```

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
130 135 140

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
165 170 175

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
245 250 255

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
260 265 270

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
275 280 285

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
290 295 300

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
305 310 315 320

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
325 330 335

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
340 345 350

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
355 360 365

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
370 375 380

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
385 390 395 400

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
405 410 415

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
420 425 430

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
435 440 445

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
450 455 460

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
465 470 475 480

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
485 490 495

Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr
500 505 510

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
515 520 525

Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys
530 535 540

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
545 550 555 560

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 75
<211> 566
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
130 135 140

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
165 170 175

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
245 250 255

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
260 265 270

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
275 280 285

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
290 295 300

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
305 310 315 320

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
325 330 335

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
340 345 350

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
355 360 365

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
370 375 380

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
385 390 395 400

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
405 410 415

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
420 425 430

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
435 440 445

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
450 455 460

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
465 470 475 480

Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
485 490 495

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
500 505 510

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
515 520 525

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
530 535 540

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
545 550 555 560

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 76
<211> 566
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 76
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
100 105 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
115 120 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
130 135 140

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145 150 155 160

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
165 170 175

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
180 185 190

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
195 200 205

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
210 215 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
245 250 255

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
260 265 270

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
275 280 285

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
290 295 300

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
305 310 315 320

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
325 330 335

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
340 345 350

Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
355 360 365

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
370 375 380

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
385 390 395 400

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

405 410 415

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
420 425 430

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
435 440 445

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
450 455 460

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
465 470 475 480

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
485 490 495

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
500 505 510

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
515 520 525

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
530 535 540

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
545 550 555 560

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 77
<211> 566
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
            20                  25                  30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ala Ser Thr Lys Gly
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
        115                 120                 125

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn
    130                 135                 140

Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
145                 150                 155                 160

Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr
                165                 170                 175

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys
            180                 185                 190
```

```
Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
        195                 200                 205

Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp
    210                 215                 220

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
                245                 250                 255

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
            260                 265                 270

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
        275                 280                 285

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
    290                 295                 300

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
305                 310                 315                 320

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
                325                 330                 335

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
            340                 345                 350

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
        355                 360                 365

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    370                 375                 380

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
405 410 415

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
420 425 430

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
435 440 445

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
450 455 460

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
465 470 475 480

Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
485 490 495

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
500 505 510

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys
515 520 525

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
530 535 540

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
545 550 555 560

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
565

<210> 78
<211> 331
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
            20                  25                  30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
        115                 120                 125

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln
    130                 135                 140

Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
145                 150                 155                 160

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro
                165                 170                 175

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
```

180 185 190

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
195 200 205

Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
210 215 220

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
225 230 235 240

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
245 250 255

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
260 265 270

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
275 280 285

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
290 295 300

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
305 310 315 320

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330

<210> 79
<211> 331
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 79
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
115 120 125

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
130 135 140

Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
145 150 155 160

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro
165 170 175

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
180 185 190

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His
195 200 205

Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
210 215 220

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
225 230 235 240

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
245 250 255

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
260 265 270

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
275 280 285

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
290 295 300

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
305 310 315 320

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
325 330

<210> 80
<211> 344
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 80
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
115 120 125

Phe Ile Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
130 135 140

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser
145 150 155 160

Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
165 170 175

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
180 185 190

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
195 200 205

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr
210 215 220

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val
225 230 235 240

Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys
245 250 255

Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg
260 265 270

Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
275 280 285

Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser
290 295 300

Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys
305 310 315 320

Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr
325 330 335

Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 81
<211> 343
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 81
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

```
Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Ile Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
    130                 135                 140

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
145                 150                 155                 160

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
                165                 170                 175

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
            180                 185                 190

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
        195                 200                 205

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
    210                 215                 220

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
225                 230                 235                 240

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
                245                 250                 255
```

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
260 265 270

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
275 280 285

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
290 295 300

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
305 310 315 320

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
325 330 335

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
340

<210> 82
<211> 580
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
450 455 460

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
465 470 475 480

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp
485 490 495

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr
500 505 510

Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
515 520 525

Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn
530 535 540

Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly
545 550 555 560

Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
565 570 575

Thr Val Ser Ser
580

<210> 83
<211> 586
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240
```

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
465 470 475 480

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
485 490 495

Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
500 505 510

Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp
515 520 525

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr
530 535 540

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
545 550 555 560

Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 84
<211> 586
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys

405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
465 470 475 480

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
485 490 495

Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
500 505 510

Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp
515 520 525

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr
530 535 540

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
545 550 555 560

Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 85
<211> 586
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 85

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175
```

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
465 470 475 480

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys
485 490 495

Asp Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
500 505 510

Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp
515 520 525

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr
530 535 540

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
545 550 555 560

Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 86
<211> 579
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 86
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
450 455 460

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
465 470 475 480

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val
485 490 495

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro
500 505 510

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
515 520 525

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
530 535 540

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly

545 550 555 560

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
565 570 575

Val Ser Ser

<210> 87
<211> 579
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 87
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

```
Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305                 310                 315                 320
```

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
450 455 460

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
465 470 475 480

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr Ile His Trp Val
485 490 495

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Tyr Pro
500 505 510

Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
515 520 525

Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser
530 535 540

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Arg Trp Gly Gly
545 550 555 560

Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
565 570 575

Val Ser Ser

<210> 88
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
```

290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
465 470 475 480

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp
485 490 495

Thr Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
500 505 510

Val Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser
515 520 525

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala
530 535 540

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
545 550 555 560

Cys Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
565 570 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 89
<211> 580
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 89
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
450 455 460

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
465 470 475 480

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp
485 490 495

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val
500 505 510

Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg
515 520 525

Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
530 535 540

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn
545 550 555 560

Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
565 570 575

Thr Val Ser Ser
580

<210> 90
<211> 585
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 90
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr Tyr
20 25 30

Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

35 40 45

Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
65 70 75 80

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

Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
465 470 475 480

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr
485 490 495

Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
500 505 510

Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln
515 520 525

Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr
530 535 540

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
545 550 555 560

Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly
565 570 575

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 91
<211> 586
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
465 470 475 480

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
485 490 495

Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
500 505 510

Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn
515 520 525

Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn
530 535 540

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 92
<211> 586
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 92

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
```

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
465 470 475 480

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
485 490 495

Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
500 505 510

Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn
515 520 525

Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn
530 535 540

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

580 585

<210> 93
<211> 586
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 93

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

```
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350
```

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
465 470 475 480

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
485 490 495

Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
500 505 510

Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn
515 520 525

Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn
530 535 540

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 94
<211> 586
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

```
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
    210                 215                 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
```

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
465 470 475 480

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
485 490 495

Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
500 505 510

Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn
515 520 525

Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn
530 535 540

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
580 585

<210> 95
<211> 567
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

```
Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
            260                 265                 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
        275                 280                 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
    290                 295                 300
```

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
450 455 460

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
465 470 475 480

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr
485 490 495

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
500 505 510

Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly
515 520 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
530 535 540

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565

<210> 96
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 96
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
465 470 475 480

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn

485 490 495

Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
500 505 510

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
515 520 525

Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
530 535 540

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr
545 550 555 560

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565 570

<210> 97
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 97
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys
405 410 415

Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
465 470 475 480

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn
485 490 495

Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
500 505 510

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
515 520 525

Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
530 535 540

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr
545 550 555 560

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565 570

<210> 98
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 98
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
465 470 475 480

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn
485 490 495

Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
500 505 510

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
515 520 525

Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
530 535 540

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr
545 550 555 560

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565 570

<210> 99
<211> 566
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 99
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

```
Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225                 230                 235                 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
                245                 250                 255
```

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
450 455 460

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
465 470 475 480

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
485 490 495

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
500 505 510

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
515 520 525

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
530 535 540

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
545 550 555 560

Thr Lys Val Glu Ile Lys
565

<210> 100
<211> 566
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
450 455 460

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
465 470 475 480

Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln
485 490 495

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe
500 505 510

Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Arg Ser Gly Thr
515 520 525

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
530 535 540

Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly
545 550 555 560

Thr Lys Val Glu Ile Lys
565

<210> 101
<211> 572
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 101
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

```
Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
        115                 120                 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
    130                 135                 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145                 150                 155                 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
                165                 170                 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
            180                 185                 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
        195                 200                 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
    210                 215                 220
```

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
355 360 365

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
465 470 475 480

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr
485 490 495

Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
500 505 510

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
515 520 525

Gly Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
530 535 540

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro
545 550 555 560

Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565 570

<210> 102
<211> 568
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 102
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
450 455 460

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
465 470 475 480

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp
485 490 495

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
500 505 510

Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
515 520 525

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
530 535 540

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
545 550 555 560

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565

<210> 103
<211> 568
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 103

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
        195                 200                 205
```

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser
405 410 415

Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
450 455 460

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
465 470 475 480

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp
485 490 495

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
500 505 510

Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
515 520 525

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
530 535 540

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
545 550 555 560

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565

<210> 104
<211> 568
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 104

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
                165                 170                 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
            180                 185                 190
```

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
450 455 460

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
465 470 475 480

Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp
485 490 495

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala
500 505 510

Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
515 520 525

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
530 535 540

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
545 550 555 560

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565

<210> 105
<211> 567
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 105

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Glu | Val | Gln | Leu | Val | Glu | Ser | Gly | Gly | Gly | Leu | Val | Gln | Pro | Gly | Gly |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | 15 | | |
| Ser | Leu | Arg | Leu | Ser | Cys | Ala | Ala | Ser | Gly | Phe | Asn | Ile | Lys | Asp | Thr |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
| Tyr | Ile | His | Trp | Val | Arg | Gln | Ala | Pro | Gly | Lys | Gly | Leu | Glu | Trp | Val |
| | | 35 | | | | | 40 | | | | | 45 | | | |
| Ala | Arg | Ile | Tyr | Pro | Thr | Asn | Gly | Tyr | Thr | Arg | Tyr | Ala | Asp | Ser | Val |
| | 50 | | | | | 55 | | | | | 60 | | | | |
| Lys | Gly | Arg | Phe | Thr | Ile | Ser | Ala | Asp | Thr | Ser | Lys | Asn | Thr | Ala | Tyr |
| 65 | | | | 70 | | | | | 75 | | | | | 80 | |
| Leu | Gln | Met | Asn | Ser | Leu | Arg | Ala | Glu | Asp | Thr | Ala | Val | Tyr | Tyr | Cys |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Ser | Arg | Trp | Gly | Gly | Asp | Gly | Phe | Tyr | Ala | Met | Asp | Tyr | Trp | Gly | Gln |
| | | | 100 | | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Gly | Thr | Leu | Val | Thr | Val | Ser | Ser | Ala | Ser | Thr | Lys | Gly | Pro | Ser | Val |
| | | 115 | | | | | 120 | | | | | 125 | | | |
| Phe | Pro | Leu | Ala | Pro | Ser | Ser | Lys | Ser | Thr | Ser | Gly | Gly | Thr | Ala | Ala |
| | 130 | | | | | 135 | | | | | 140 | | | | |
| Leu | Gly | Cys | Leu | Val | Lys | Asp | Tyr | Phe | Pro | Glu | Pro | Val | Thr | Val | Ser |
| 145 | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 | |
| Trp | Asn | Ser | Gly | Ala | Leu | Thr | Ser | Gly | Val | His | Thr | Phe | Pro | Ala | Val |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
450 455 460

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
465 470 475 480

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr
485 490 495

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
500 505 510

Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
530 535 540

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565

<210> 106
<211> 567
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 106
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

```
Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
    450                 455                 460

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
465                 470                 475                 480

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr
                485                 490                 495

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
            500                 505                 510

Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
        515                 520                 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
    530                 535                 540

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
545                 550                 555                 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
```

565

<210> 107
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 107

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
            20                  25                  30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
        115                 120                 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
    130                 135                 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145                 150                 155                 160
```

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

```
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
            420                 425                 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
        435                 440                 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    450                 455                 460

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
465                 470                 475                 480

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser
                485                 490                 495

Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
            500                 505                 510

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
        515                 520                 525

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
    530                 535                 540

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr
545                 550                 555                 560
```

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565 570

<210> 108
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 109
<211> 120
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 109
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 110
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 110
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 111
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 112
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 112
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 113
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 114
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 115
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 115
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 116
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 116
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly
20

<210> 117
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 117
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 118
<211> 10

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 118
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 119
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 119
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 120
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 120
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 121
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 121
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10

<210> 122
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 122
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 123
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 123
Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser

<210> 124
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 124
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser
1 5 10

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 125
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
1 5

<210> 126
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 126
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile
1 5 10

<210> 127
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 127
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 128
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 129
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 130
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 130
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 131
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 132
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 133
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 133

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190
```

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 134
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 134
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 135
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 135
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 136
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 136
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 137
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 137
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 138
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 138
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 139
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 139
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 140

<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 140

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175
```

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 141
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 141
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 142
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 142
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 143
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 143

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

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
            180                 185                 190
```

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 144
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 144
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 145
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 145
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 146
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 146
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 147
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 147
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 148
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 148
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 149
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 149
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 150

<211> 760
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 150

```
Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1               5                  10                  15

Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp
            20                  25                  30

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Glu Glu Glu Asn Ala
        35                  40                  45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Val Thr Lys Pro Lys Arg Cys Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Val Phe Phe Leu Ile Gly
65                  70                  75                  80

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
                85                  90                  95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Val Arg Glu Glu Pro
            100                 105                 110

Gly Glu Asp Phe Pro Ala Ala Arg Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys
        115                 120                 125

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Ser Thr Asp Phe Thr Gly Thr Ile
    130                 135                 140

Lys Leu Leu Asn Glu Asn Ser Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145                 150                 155                 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Val Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
                165                 170                 175

Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
```

180 185 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg
195 200 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
210 215 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225 230 235 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
245 250 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
260 265 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
275 280 285

Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
290 295 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305 310 315 320

Phe Pro Pro Ser Arg Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
340 345 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser
355 360 365

Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Ile
370 375 380

Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385 390 395 400

His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
405 410 415

Ala Lys Ser Gly Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
420 425 430

Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
435 440 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
450 455 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465 470 475 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
485 490 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asn
500 505 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Gln Phe Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp
515 520 525

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
530 535 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545 550 555 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
565 570 575

Ile Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu

580 585 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Val Glu Leu Asn
595 600 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Ser Phe Val Arg Asp
610 615 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Ile Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625 630 635 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
645 650 655

Thr Thr Asp Phe Gly Asn Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Val Met Lys
660 665 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro
675 680 685

Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
690 695 700

Gly Ser His Thr Leu Pro Ala Leu Leu Glu Asn Leu Lys Leu Arg Lys
705 710 715 720

Gln Asn Asn Gly Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
725 730 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
740 745 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
755 760

<210> 151
<211> 4
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 151
Gly Gly Ser Gly
1

<210> 152
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 152
Gly Ser Gly Gly
1

<210> 153
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 153
Ser Gly Gly Gly
1

<210> 154
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 154
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr

20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

```
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225                 230                 235                 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
                245                 250                 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
            260                 265                 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
        275                 280                 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
    290                 295                 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305                 310                 315                 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
                325                 330                 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
            340                 345                 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
        355                 360                 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
    370                 375                 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385                 390                 395                 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
                405                 410                 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
```

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 155
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 155
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 156
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 156
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr

20 25 30

Thr Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln
165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr
180 185 190

Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
195 200 205

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly
225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
260 265 270

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
275 280 285

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
325 330 335

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
340 345 350

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
370 375 380

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
385 390 395 400

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
405 410 415

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

420 425 430

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
435 440 445

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
450 455 460

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
465 470 475 480

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
485 490 495

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
500 505 510

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
515 520 525

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
530 535 540

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
545 550 555 560

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
565 570 575

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
580 585 590

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
595 600 605

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
610 615 620

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
625 630 635 640

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
645 650 655

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
660 665 670

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
675 680 685

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Lys
705

<210> 157
<211> 706
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 157
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
450 455 460

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
465 470 475 480

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr
485 490 495

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
500 505 510

Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
530 535 540

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
565 570 575

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Glu Val Gln Leu Val
580 585 590

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
595 600 605

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Asp Trp Val
610 615 620

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Asp Val Asn Pro
625 630 635 640

Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys Gly Arg Phe Thr
645 650 655

Leu Ser Val Asp Arg Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
660 665 670

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asn Leu Gly
675 680 685

Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
690 695 700

Ser Ser
705

<210> 158
<211> 573
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 158
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser
465 470 475 480

Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser
485 490 495

Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
500 505 510

Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe
515 520 525

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu
530 535 540

Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr
545 550 555 560

Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
565 570

# 【發明申請專利範圍】

【請求項1】　一種蛋白質，其包含：

(a)　第一Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合；

(b)　第二Fc多肽，其在N端與單鏈可變片段(scFv)融合，其中該第一及該第二Fc多肽形成Fc二聚體；及

(c)　輕鏈多肽，其與(a)中所列舉之該Fd部分配對以形成Fab，

其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該scFv結合至人類HER2之亞結構域IV，或其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該scFv結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項2】　如請求項1之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該scFv結合至人類HER2之亞結構域IV。

【請求項3】　如請求項1之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該scFv結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項4】　如請求項1至3中任一項之蛋白質，其中該第二Fc多肽經由第一連接體與該scFv融合。

【請求項5】　如請求項4之蛋白質，其中該第一連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項6】　如請求項4或5之蛋白質，其中該第一連接體包含序列GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118)。

【請求項7】　如請求項1至6中任一項之蛋白質，其中該scFv包含經由第二連接體連結之$V_L$區及$V_H$區。

【請求項8】　如請求項7之蛋白質，其中該第二連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項9】　如請求項7或8之蛋白質，其中該第二連接體包含以下中之任一

者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122) 及GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【請求項10】 如請求項1至9中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體。

【請求項11】 如請求項1至10中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及該第二Fc多肽各自包含促進異二聚化之修飾。

【請求項12】 如請求項11之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366W取代，且該第二Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代。

【請求項13】 如請求項11之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代，且該第二Fc多肽包含T366W取代。

【請求項14】 如請求項1至13中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。

【請求項15】 如請求項14之蛋白質，其中根據EU編號，該等降低效應功能之修飾為L234A及L235A取代。

【請求項16】 如請求項1至15中任一項之蛋白質，其中鉸鏈區或其一部分連接至該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽之N端。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自由SEQ ID NO:131-149組成之群之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項18】 如請求項1至17中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該

第二Fc多肽獨立地包含與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項19】 如請求項1至18中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項20】 如請求項1至19中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項21】 如請求項1至19中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項22】 如請求項1至21中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:21之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:20之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:19之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:18之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:15或17之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vi) (a)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:14之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vii) (a)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:13之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(viii) (a)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:11或12之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ

ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ix) (a)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:22之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(x) (a)包含與SEQ ID NO:5之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:18之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項23】 如請求項22之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項24】 如請求項22或23之蛋白質，其中根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項25】 一種蛋白質，其包含：

(a) 第一Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合；

(b) 第二Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合，其中該第一及該第二Fc多肽形成Fc二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一Fd部分配對以形成Fab；

其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽在C端與scFv融合，或

其中(a)及/或(b)中之該Fd部分在N端與scFv融合，或

其中該第一Fc多肽或該第二Fc多肽在C端與scFv融合且(a)或(b)中之該Fd部分在N端與scFv融合，且

其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該scFv結合至人類HER2之亞結構域IV，或其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該scFv結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項26】 如請求項25之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽在C端與該scFv融合。

【請求項27】 如請求項25之蛋白質，其中(a)及/或(b)中之該Fd部分在N端與該scFv融合。

【請求項28】 如請求項25之蛋白質，其中該第一Fc多肽或該第二Fc多肽在C端與該scFv融合且(a)或(b)中之該Fd部分在N端與該scFv融合。

【請求項29】 如請求項25至28中任一項之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該scFv結合至人類HER2之亞結構域IV。

【請求項30】 如請求項25至28中任一項之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該scFv結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項31】 如請求項25至30中任一項之蛋白質，其中與該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽融合之該scFv包含一致的序列。

【請求項32】 如請求項25至30中任一項之蛋白質，其中與(a)及/或(b)中之該Fd部分融合之該scFv包含一致的序列。

【請求項33】 如請求項25至32中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽經由第一連接體與該scFv融合。

【請求項34】 如請求項25至33中任一項之蛋白質，其中(a)及/或(b)中之該Fd部分經由第一連接體與該scFv融合。

【請求項35】 如請求項33或34之蛋白質，其中該第一連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項36】 如請求項33至35中任一項之蛋白質，其中該第一連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、

GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【請求項37】 如請求項25至36中任一項之蛋白質，其中該scFv包含經由第二連接體連結之$V_L$區及$V_H$區。

【請求項38】 如請求項37之蛋白質，其中該第二連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項39】 如請求項37或38之蛋白質，其中該第二連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【請求項40】 如請求項25至39中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體。

【請求項41】 如請求項25至40中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及該第二Fc多肽各自包含促進異二聚化之修飾。

【請求項42】 如請求項41之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366W取代，且該第二Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代。

【請求項43】 如請求項41之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代，且該第二Fc多肽包含T366W取代。

【請求項44】 如請求項25至43中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。

【請求項45】 如請求項44之蛋白質，其中根據EU編號，該等降低效應功能之修飾為L234A及L235A取代。

【請求項46】 如請求項25至45中任一項之蛋白質，其中鉸鏈區或其一部分連接至該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽之N端。

【請求項47】 如請求項25至46中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自由SEQ ID NO:131-149組成之群之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項48】 如請求項25至47中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項49】 如請求項25至48中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項50】 如請求項25至49中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項51】 如請求項25至49中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項52】 如請求項25至51中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:27或28之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:29之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:30之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:31之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:33或34之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vi) (a)包含與SEQ ID NO:35之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vii) (a)包含與SEQ ID NO:36之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(viii) (a)包含與SEQ ID NO:37或39之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ix) (a)包含與SEQ ID NO:37之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(x) (a)包含與SEQ ID NO:157之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項53】 如請求項25至51中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:27或28之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:31之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:29之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:30之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:33或34之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:37或39之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該

兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:35之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:36之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:33之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:38之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項54】 如請求項25至51中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:40之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:41之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:42之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:43之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:45或46之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vi) (a)包含與SEQ ID NO:47之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vii) (a)包含與SEQ ID NO:48之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(viii) (a)包含與SEQ ID NO:49之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ix) (a)包含與SEQ ID NO:44之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(x) (a)包含與SEQ ID NO:50之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(xi) (a)包含與SEQ ID NO:156之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項55】 如請求項25至51中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:40之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:43之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:41之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:42之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多

肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:45之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:49之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:47之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:48之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:45之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:50之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vi) (a)包含與SEQ ID NO:46之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:156之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項56】 如請求項25至51中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽或該第二Fc多肽在C端與該scFv融合且(a)或(b)中之該Fd部分在N端與該scFv融合，且其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:40之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:31之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:41之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:30之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:42之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:29之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈

多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:43之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:27或28之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:45之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:37或39之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vi) (a)包含與SEQ ID NO:47之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:36之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vii) (a)包含與SEQ ID NO:48之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:35之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(viii) (a)包含與SEQ ID NO:49之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:33或34之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈多肽各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項57】 如請求項52至56中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項58】 如請求項52至57中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項59】 一種蛋白質，其包含：

(a) 第一Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合；

(b) 第二Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合，其中該第一及該第二Fc多肽形成Fc二聚體；及

(c)　兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一Fd部分配對以形成Fab；

其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在N端與scFv融合，或

其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在C端與scFv融合，或

其中第一輕鏈多肽在N端與scFv融合且第二輕鏈多肽在C端與scFv融合，且

其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該scFv結合至人類HER2之亞結構域IV，或其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該scFv結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項60】　如請求項59之蛋白質，其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在N端與該scFv融合。

【請求項61】　如請求項59之蛋白質，其中該等輕鏈多肽中之一者或兩者在C端與該scFv融合。

【請求項62】　如請求項59之蛋白質，其中第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且第二輕鏈多肽在C端與該scFv融合。

【請求項63】　如請求項59至62中任一項之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該scFv結合至人類HER2之亞結構域IV。

【請求項64】　如請求項59至62中任一項之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該scFv結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項65】　如請求項59至64中任一項之蛋白質，其中與該等輕鏈多肽中之一者或兩者融合之該scFv包含一致的序列。

【請求項66】　如請求項59至65中任一項之蛋白質，其中該等輕鏈多肽中之該一者或兩者經由第一連接體與該scFv融合。

【請求項67】　如請求項66之蛋白質，其中該第一連接體之長度為1至20個胺基

酸。

【請求項68】 如請求項66或67之蛋白質，其中該第一連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122) 及GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【請求項69】 如請求項59至68中任一項之蛋白質，其中該scFv包含經由第二連接體連結之$V_L$區及$V_H$區。

【請求項70】 如請求項69之蛋白質，其中該第二連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項71】 如請求項69或70之蛋白質，其中該第二連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG (SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122) 及GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【請求項72】 如請求項59至71中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體。

【請求項73】 如請求項59至72中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及該第二Fc多肽各自包含促進異二聚化之修飾。

【請求項74】 如請求項73之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含

T366W取代，且該第二Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代。

【請求項75】 如請求項73之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代，且該第二Fc多肽包含T366W取代。

【請求項76】 如請求項59至75中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。

【請求項77】 如請求項76之蛋白質，其中根據EU編號，該等降低效應功能之修飾為L234A及L235A取代。

【請求項78】 如請求項59至77中任一項之蛋白質，其中鉸鏈區或其一部分連接至該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽之N端。

【請求項79】 如請求項59至78中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自由SEQ ID NO:131-149組成之群之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項80】 如請求項59至79中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自SEQ ID NO: 135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項81】 如請求項59至80中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項82】 如請求項59至81中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位

置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項83】 如請求項59至81中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項84】 如請求項59至83中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:52之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:52之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在C端與該

scFv融合且包含與SEQ ID NO:53或54之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:53或54之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項85】 如請求項59至83中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:52之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:52之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:53或54之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:53或54之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項86】 如請求項59至83中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:55之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:55之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:56或57之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:56或57之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項87】 如請求項59至83中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:55之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與

SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:55之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:56或57之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，且該兩個輕鏈多肽各自在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:56或57之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項88】 如請求項59至83中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:1之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:4之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:55之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:52之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:2之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:3之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:55之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:52之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:6之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:9之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該

scFv融合且包含與SEQ ID NO:56或57之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:53或54之序列具有至少90%一致性之序列，包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:7之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:8之序列具有至少90%一致性之序列，第一輕鏈多肽在N端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:56或57之序列具有至少90%一致性之序列，且第二輕鏈多肽在C端與該scFv融合且包含與SEQ ID NO:53或54之序列具有至少90%一致性之序列，包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項89】 如請求項84至88中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項90】 如請求項84至88中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項91】 一種蛋白質，其包含：

(a) 第一Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合；

(b) 第二Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合，其中該第一及該第二Fc多肽形成Fc二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一Fd部分配對以形成Fab；

其中(a)及(b)中之該等Fd部分各自在N端與Fv片段之$V_H$區或$V_L$區融合，且

其中該兩個輕鏈多肽各自在N端與該Fv片段之$V_H$區或$V_L$區中之另一者融合，且

其中該$V_H$區及該$V_L$區一起形成該Fv片段，且

其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域IV，或其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項92】 如請求項91之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域IV。

【請求項93】 如請求項91之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項94】 如請求項91至93中任一項之蛋白質，其中(a)及(b)中之該等Fd部分各自在N端經由第一連接體與$V_H$區或$V_L$區融合。

【請求項95】 如請求項94之蛋白質，其中該第一連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項96】 如請求項94或95之蛋白質，其中該第一連接體包含ASTKGPSVF (SEQ ID NO:125)之序列。

【請求項97】 如請求項91至96中任一項之蛋白質，其中該兩個輕鏈多肽各自在N端經由第二連接體與$V_H$區或$V_L$區融合。

【請求項98】 如請求項97之蛋白質，其中該第二連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項99】 如請求項97或98之蛋白質，其中該第二連接體包含RTVAAPSVFI (SEQ ID NO:126)之序列。

【請求項100】 如請求項91至99中任一項之蛋白質，其中(a)及(b)中之該等Fd部分各自在N端與Fv片段之$V_H$區融合，且該兩個輕鏈多肽各自在N端與該Fv片段之$V_L$區融合。

【請求項101】 如請求項91至99中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體。

【請求項102】 如請求項91至101中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及該第二Fc多肽各自包含促進異二聚化之修飾。

【請求項103】 如請求項102之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366W取代，且該第二Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代。

【請求項104】 如請求項102之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代，且該第二Fc多肽包含T366W取代。

【請求項105】 如請求項91至104中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。

【請求項106】 如請求項105之蛋白質，其中根據EU編號，該等降低效應功能之修飾為L234A及L235A取代。

【請求項107】 如請求項91至106中任一項之蛋白質，其中鉸鏈區或其一部分連接至該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽之N端。

【請求項108】 如請求項91至107中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自由SEQ ID NO:131-149組成之群之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項109】 如請求項91至108中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自SEQ ID NO: 135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項110】 如請求項91至109中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項111】 如請求項91至110中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第

一Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項112】 如請求項91至110中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項113】 如請求項91至112中任一項之蛋白質，其中該蛋白質包含：

(i) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(a)及與SEQ ID NO:58之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(b)及與SEQ ID NO:61之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:78之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(a)及與SEQ ID NO:59之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv

片段之$V_H$區融合之(b)及與SEQ ID NO:60之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:78之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(a)及與SEQ ID NO:63之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(b)及與SEQ ID NO:66之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:79之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(a)及與SEQ ID NO:64之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(b)及與SEQ ID NO:65之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:79之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(a)及與SEQ ID NO:63之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之(b)及與SEQ ID NO:67之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:79之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項114】 如請求項91至112中任一項之蛋白質，其中該蛋白質包含：

(i) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(a)及與SEQ ID NO:68之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(b)及與SEQ ID NO:71之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:80之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(a)及與SEQ ID NO:69之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(b)及與SEQ ID NO:70之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:80之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(a)及與SEQ ID NO:73之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(b)及與SEQ ID NO:76之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:81之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) 第一多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(a)及與SEQ ID NO:74之序列具有至少90%一致性之序列；第二多肽，其包含在N端與該Fv片段之$V_L$區融合之(b)及與SEQ ID NO:75之序列具有至少90%一致性之序列；以及第三及第四多肽，其各自包含在N端與該Fv片段之$V_H$區融合之輕鏈多肽且各自包含與SEQ ID NO:81之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項115】 如請求項113之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項116】 如請求項113之蛋白質，其中根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項117】 一種蛋白質，其包含：

(a) 第一Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合，且在C端與Fv片段之$V_H$區或$V_L$區融合；

(b) 第二Fc多肽，其在N端與Fab之Fd部分融合，且在C端與(a)中所列舉之$V_H$區或$V_L$區中之另一者融合，

其中該$V_H$區及該$V_L$區一起形成該Fv片段，且其中該第一及該第二Fc多肽形成Fc二聚體；及

(c) 兩個輕鏈多肽，其各自與(a)及(b)中所列舉之每一Fd部分配對以形成Fab；

其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域IV，或其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項118】 如請求項117之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域II且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域IV。

【請求項119】 如請求項117之蛋白質，其中該Fab結合至人類HER2之亞結構域IV且該Fv片段結合至人類HER2之亞結構域II。

【請求項120】 如請求項117至119中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽與該Fv片段之$V_H$區融合且該第二Fc多肽與該Fv片段之$V_L$區融合。

【請求項121】 如請求項117至119中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽與該Fv片段之$V_L$區融合且該第二Fc多肽與該Fv片段之$V_H$區融合。

【請求項122】 如請求項117至121中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽在C端經由第一連接體與該$V_H$區或該$V_L$區融合。

【請求項123】 如請求項122之蛋白質，其中該第一連接體之長度為1至20個胺基酸。

【請求項124】 如請求項122或123之蛋白質，其中該第一連接體包含以下中之任一者之序列：GGSGGGSGGGSGGGSGGGSG (SEQ ID NO:116；$(GGSG)_5$)、GGGGS (SEQ ID NO:117；$G_4S$)、GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:118；$(G_4S)_2$)、GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:119；$(G_4S)_3$)、GGGGSGGGGSGGGG (SEQ ID NO:120；$(G_4S)_2$-$G_4$)、GGGGSGGGGSGG

(SEQ ID NO:121)、GGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:122)及GGGGGSGGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:123)。

【請求項125】 如請求項117至124中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽特異性地結合至運鐵蛋白受體。

【請求項126】 如請求項117至125中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及該第二Fc多肽各自包含促進異二聚化之修飾。

【請求項127】 如請求項126之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366W取代，且該第二Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代。

【請求項128】 如請求項126之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含T366S、L368A及Y407V取代，且該第二Fc多肽包含T366W取代。

【請求項129】 如請求項117至128中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含降低效應功能之修飾。

【請求項130】 如請求項129之蛋白質，其中根據EU編號，該等降低效應功能之修飾為L234A及L235A取代。

【請求項131】 如請求項117至130中任一項之蛋白質，其中鉸鏈區或其一部分連接至該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽之N端。

【請求項132】 如請求項117至131中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自由SEQ ID NO:131-149組成之群之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項133】 如請求項117至132中任一項之蛋白質，其中該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項134】 如請求項117至133中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽及/或該第二Fc多肽獨立地包含在位置384處之Tyr、在位置386處

之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與選自SEQ ID NO:135-139之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項135】 如請求項117至134中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項136】 如請求項117至134中任一項之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置366處之Ser、在位置368處之Ala及在位置407處之Val，以及與SEQ ID NO:133之序列具有至少90%一致性之序列，且

根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234處之Ala、在位置235處之Ala、在位置366處之Trp、在位置384處之Tyr、在位置386處之Thr、在位置387處之Glu、在位置388處之Trp、在位置389處之Ser、在位置413處之Ser、在位置415處之Glu、在位置416處之Glu及在位置421處之Phe，以及與SEQ ID NO:137之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項137】 如請求項117至136中任一項之蛋白質，其中：

(i) (a)包含與SEQ ID NO:82或83之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:99或100之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ii) (a)包含與SEQ ID NO:84之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:98之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iii) (a)包含與SEQ ID NO:85之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:97之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(iv) (a)包含與SEQ ID NO:86或88之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:95或96之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(v) (a)包含與SEQ ID NO:89或90之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:105或107之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vi) (a)包含與SEQ ID NO:91之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:104之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(vii) (a)包含與SEQ ID NO:92之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:103之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(viii) (a)包含與SEQ ID NO:93之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:102之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(ix) (a)包含與SEQ ID NO:82之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:99之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(x) (a)包含與SEQ ID NO:82之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:100之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:25之序列具有至少90%一致性之序列；或

(xi) (a)包含與SEQ ID NO:90之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:107之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列；或

(xii} (a)包含與SEQ ID NO:90之序列具有至少90%一致性之序列，(b)包含與SEQ ID NO:158之序列具有至少90%一致性之序列，且(c)中之該兩個輕鏈各自包含與SEQ ID NO:26之序列具有至少90%一致性之序列。

【請求項138】 如請求項137之蛋白質，其中根據EU編號，該第一Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項139】 如請求項137之蛋白質，其中根據EU編號，該第二Fc多肽包含在位置234及235處之Leu。

【請求項140】 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至139中任一項之蛋白質及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項141】 一種經分離之多核苷酸，其包含編碼如請求項1至139中任一項之蛋白質之核苷酸序列。

【請求項142】 一種載體，其包含如請求項141之多核苷酸。

【請求項143】 一種宿主細胞，其包含如請求項141之多核苷酸或如請求項142之載體。

【請求項144】 一種治療個體之癌症或治療癌症之腦轉移之方法，該方法包括向該個體投與治療有效量之如請求項1至139中任一項之蛋白質或如請求項140之醫藥組合物。

【請求項145】 如請求項144之方法，其中該蛋白質係與化學療法或放射療法組

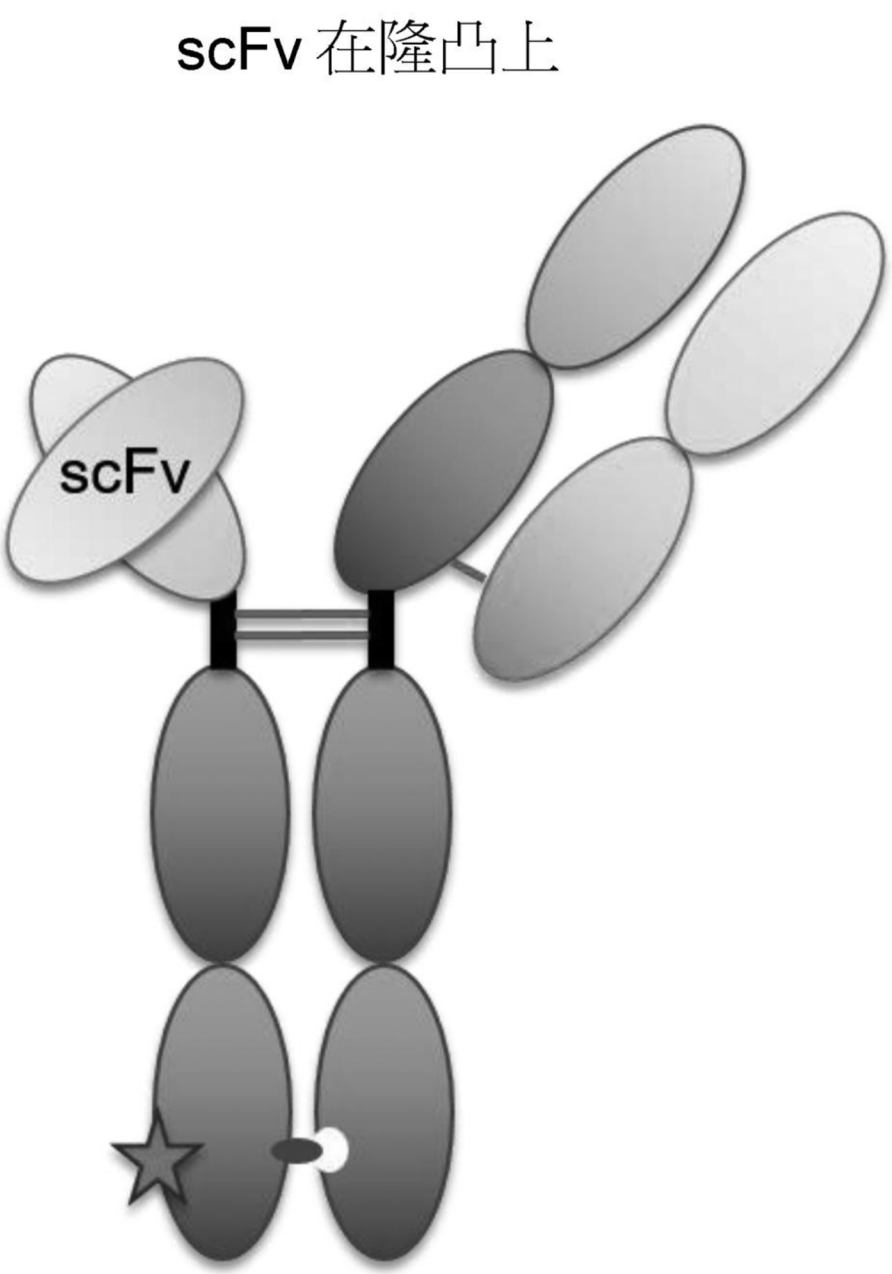
合投與。

【請求項146】 如請求項144或145之方法，其中該癌症係轉移性癌症。

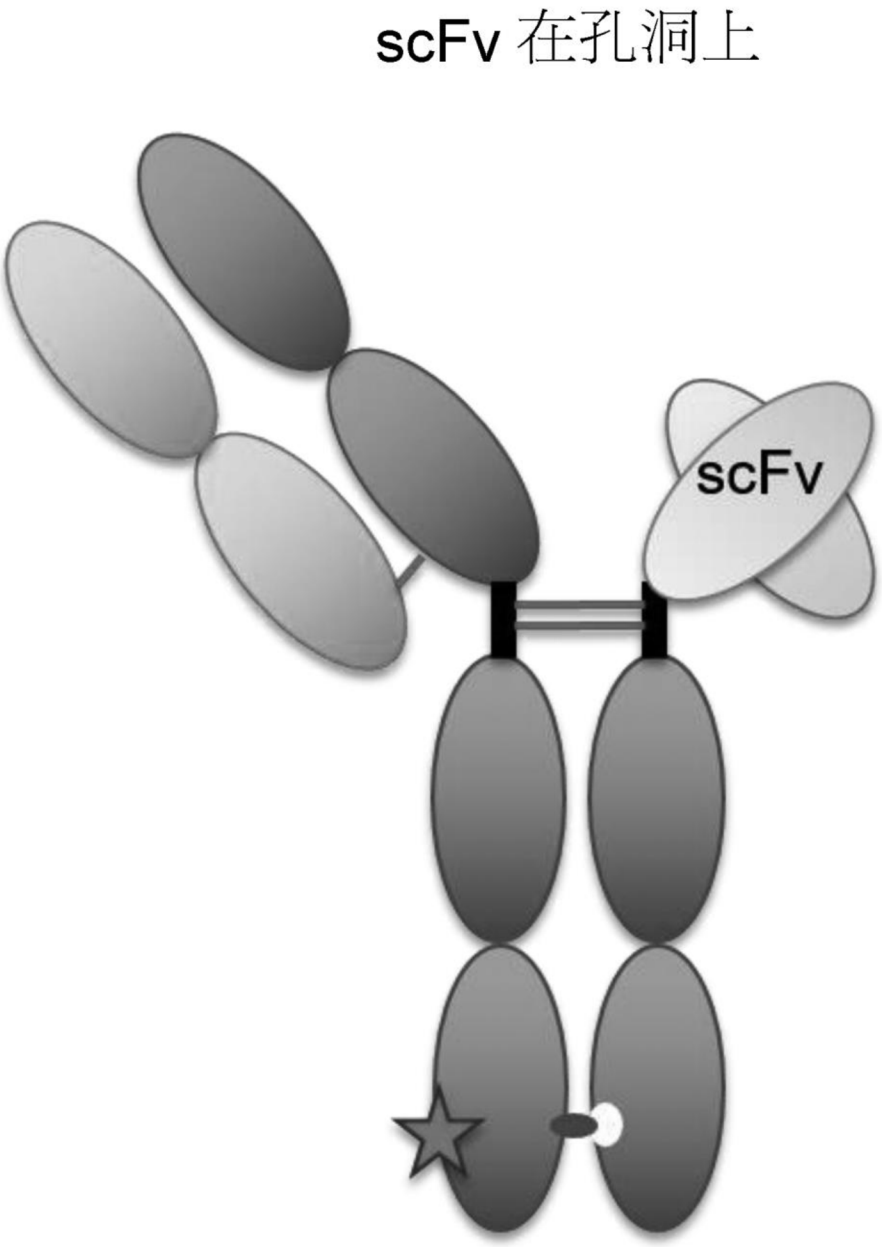
【請求項147】 如請求項144至146中任一項之方法，其中該癌症係乳癌。

【請求項148】 如請求項144至147中任一項之方法，其中該癌症係HER2陽性癌症。

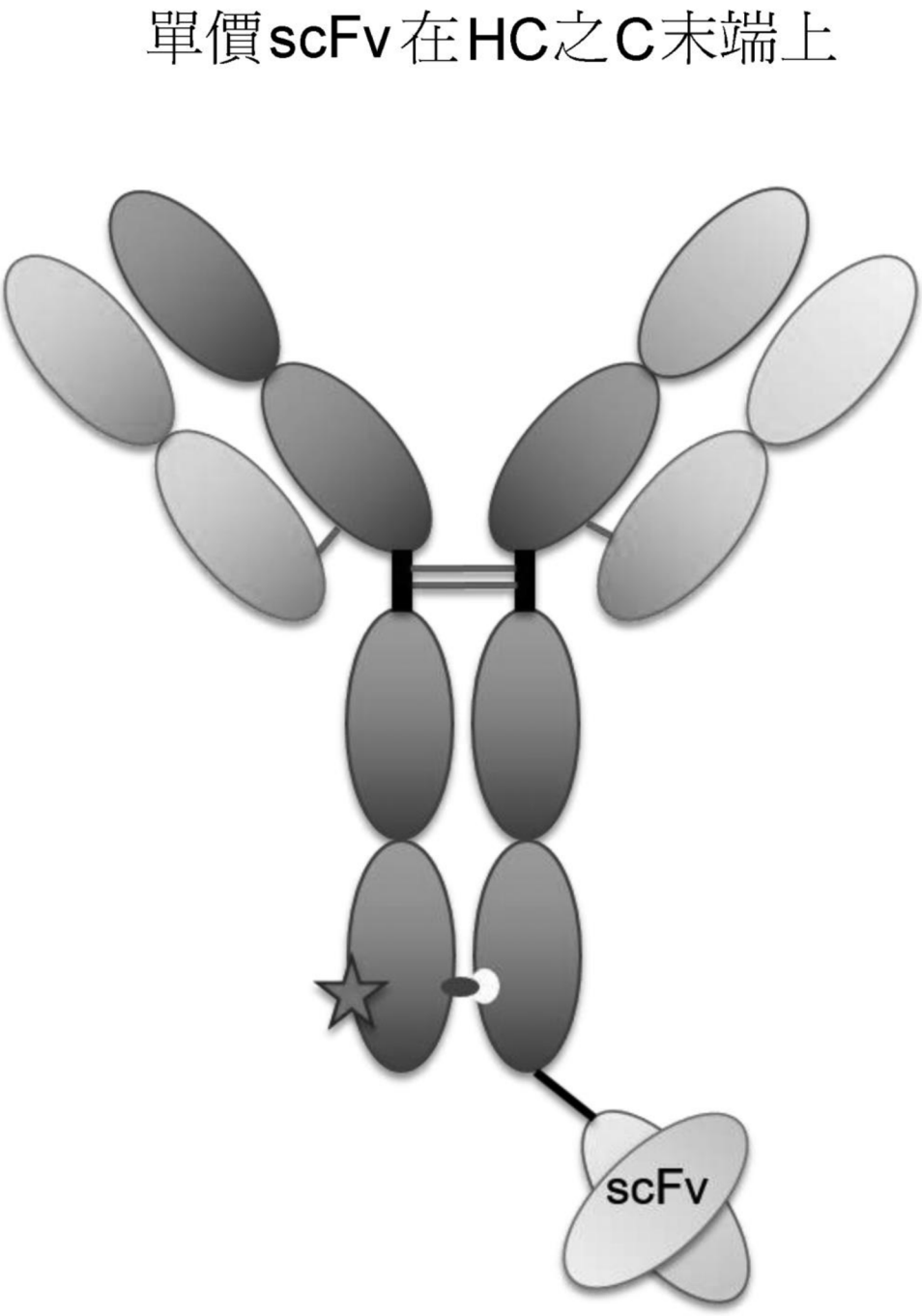
# 【發明圖式】



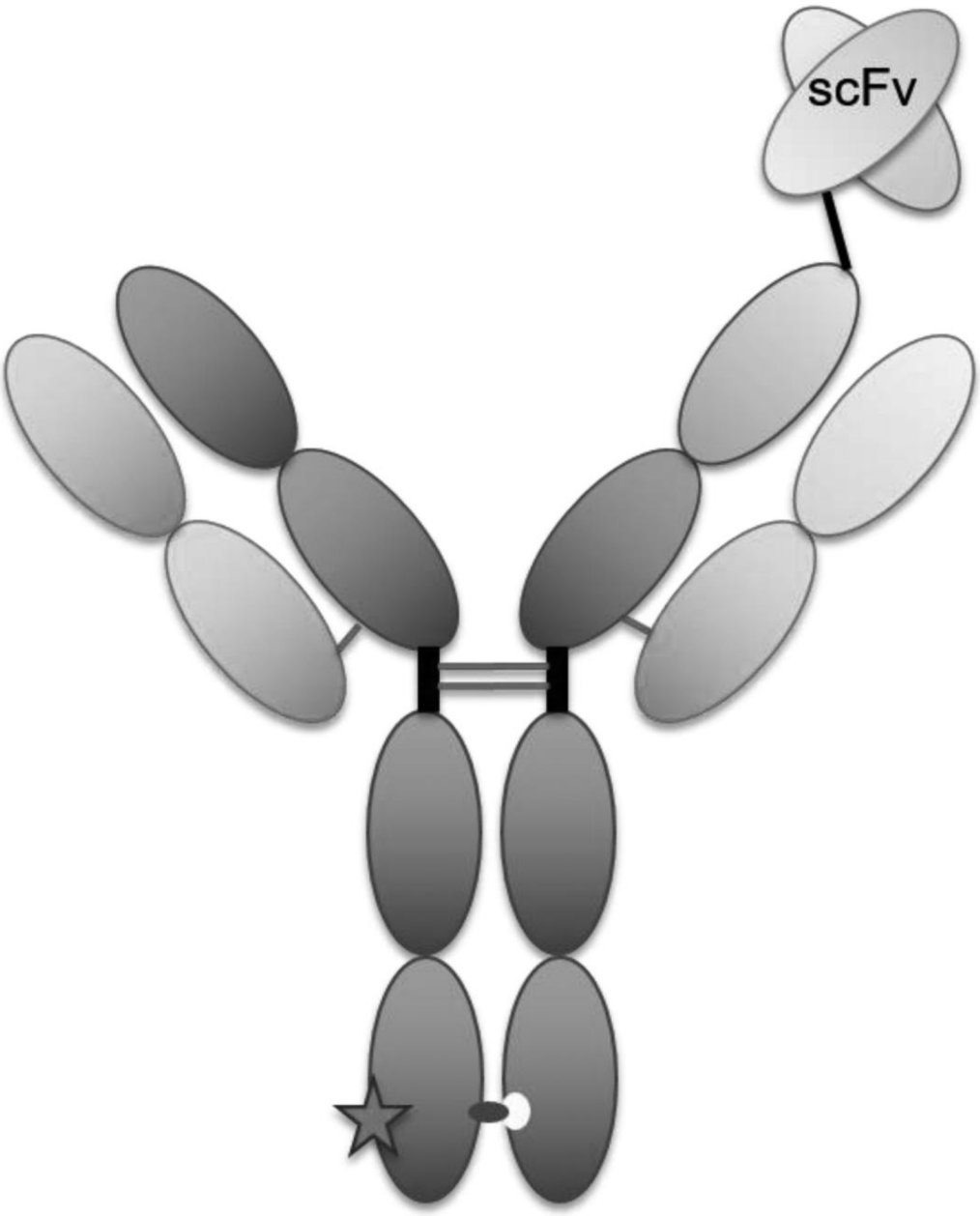

【圖 1A】




【圖 1B】

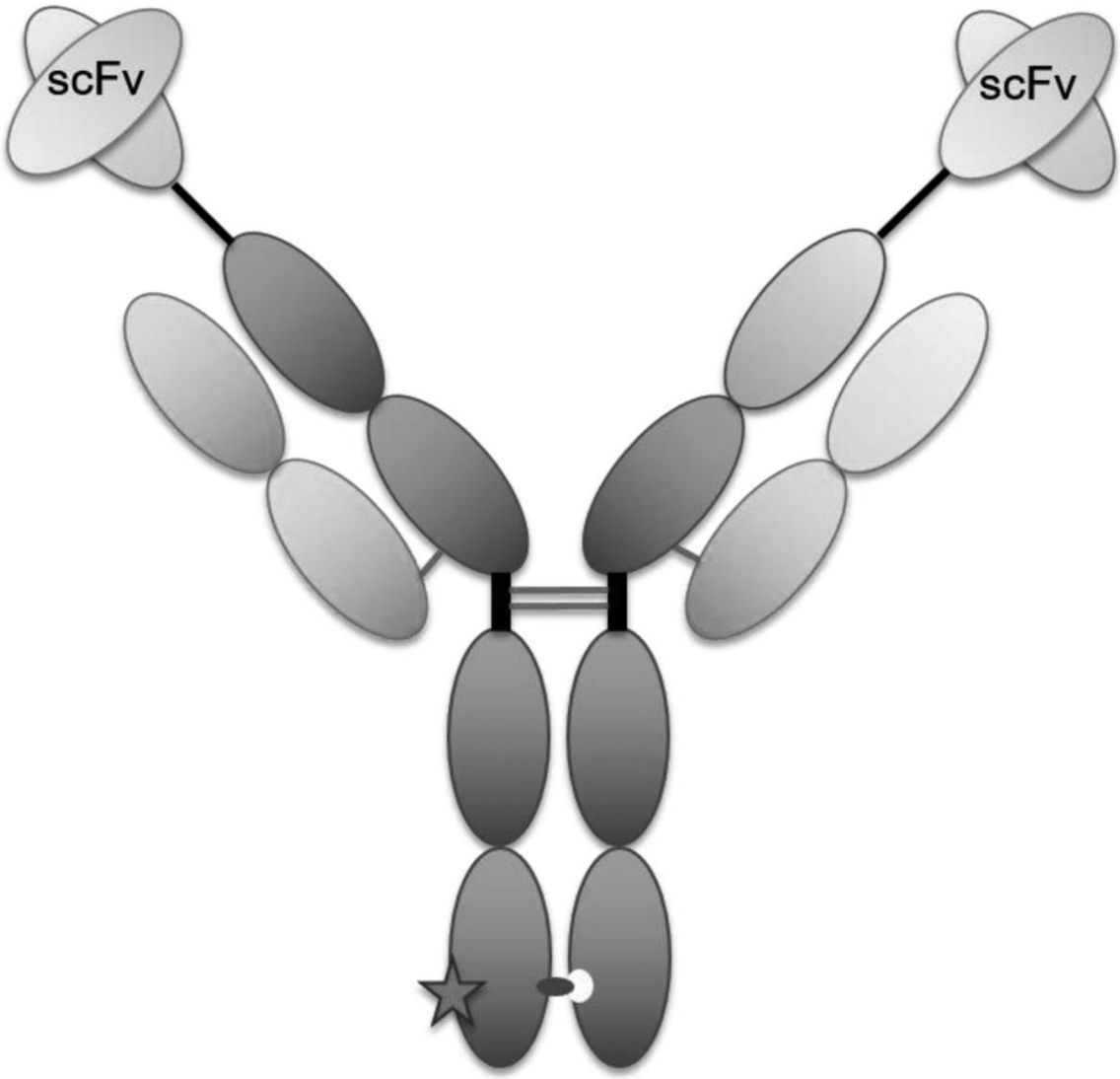



【圖 2A】

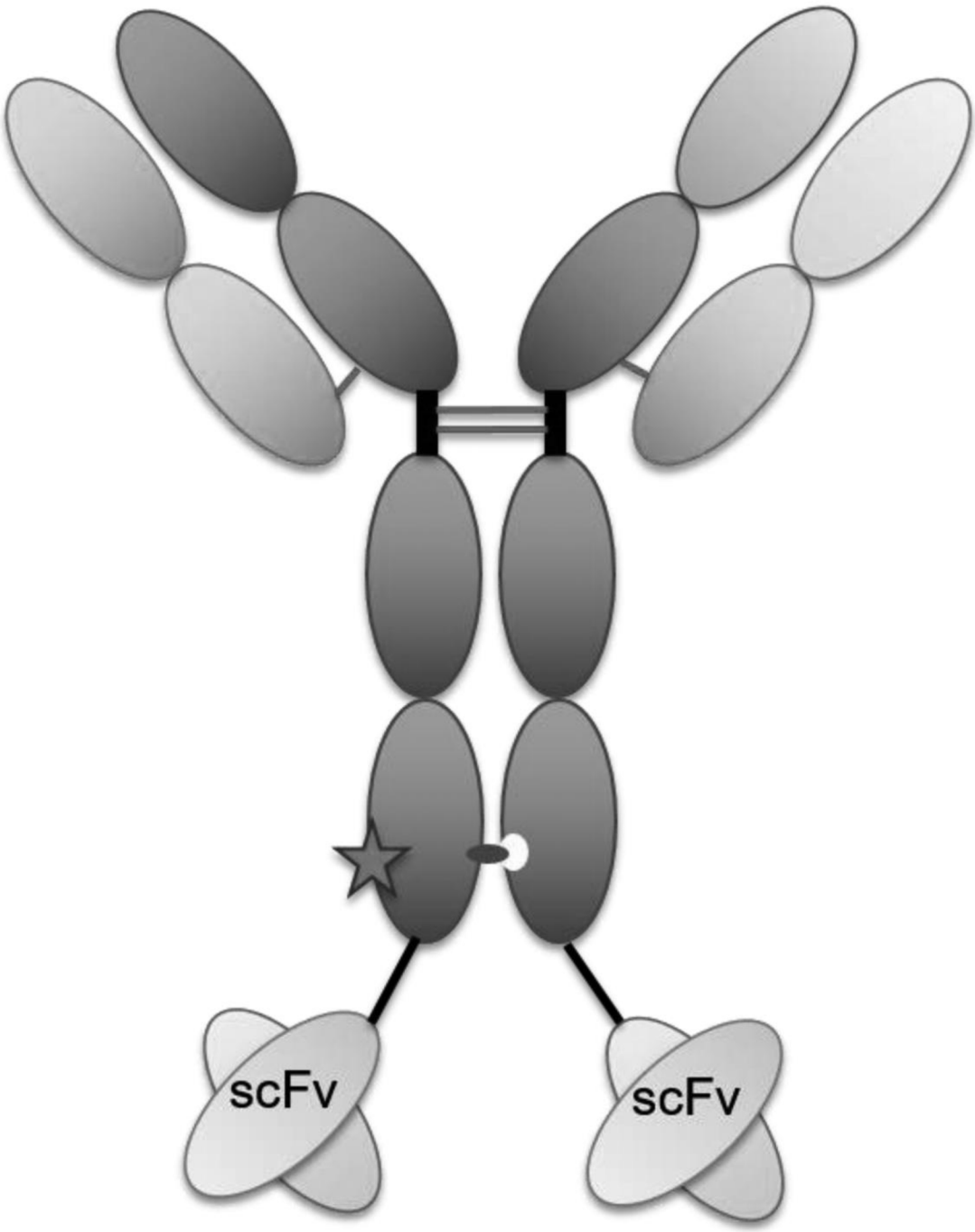



【圖 2B】

二價 scFv 在HC 之N末端上

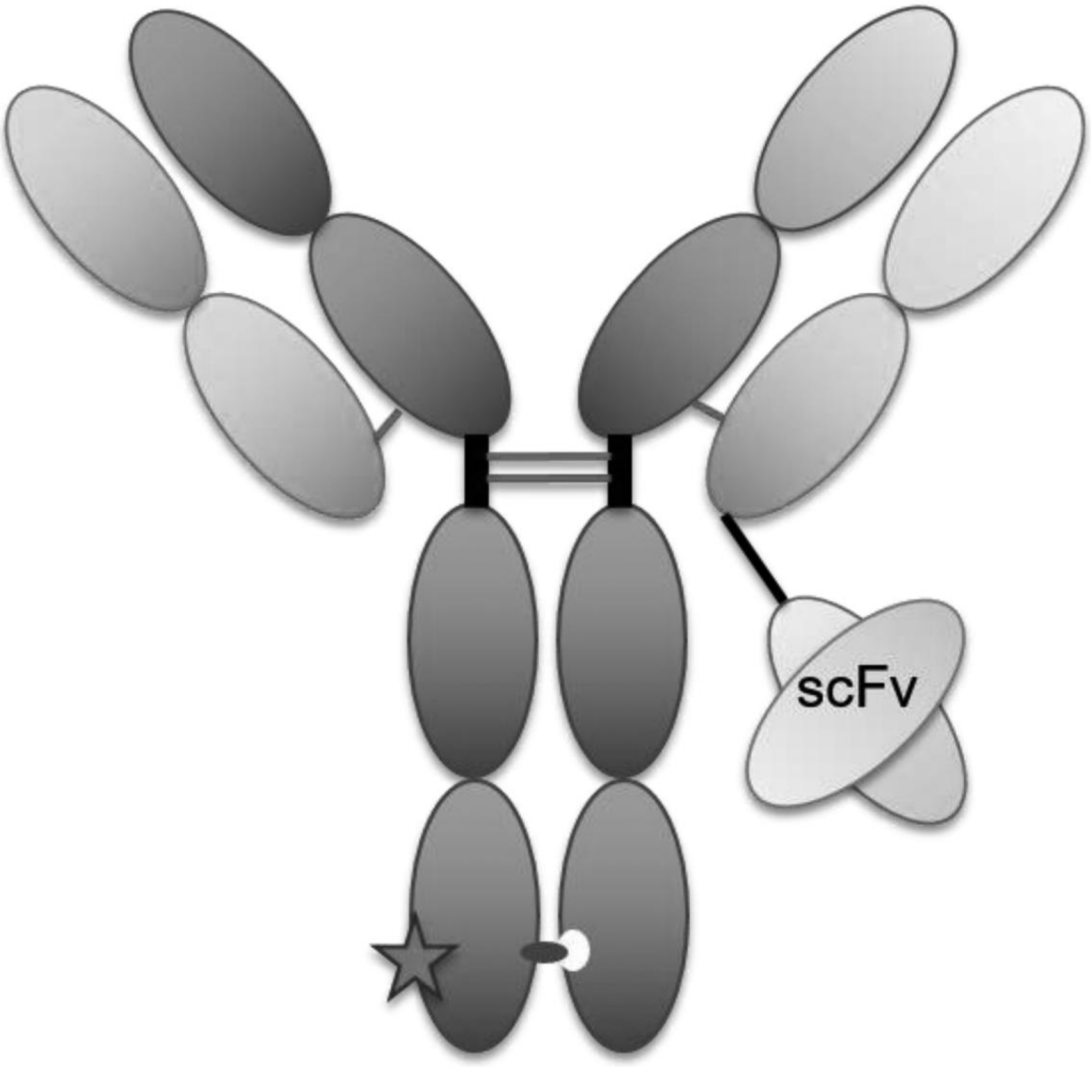



【圖 2C】

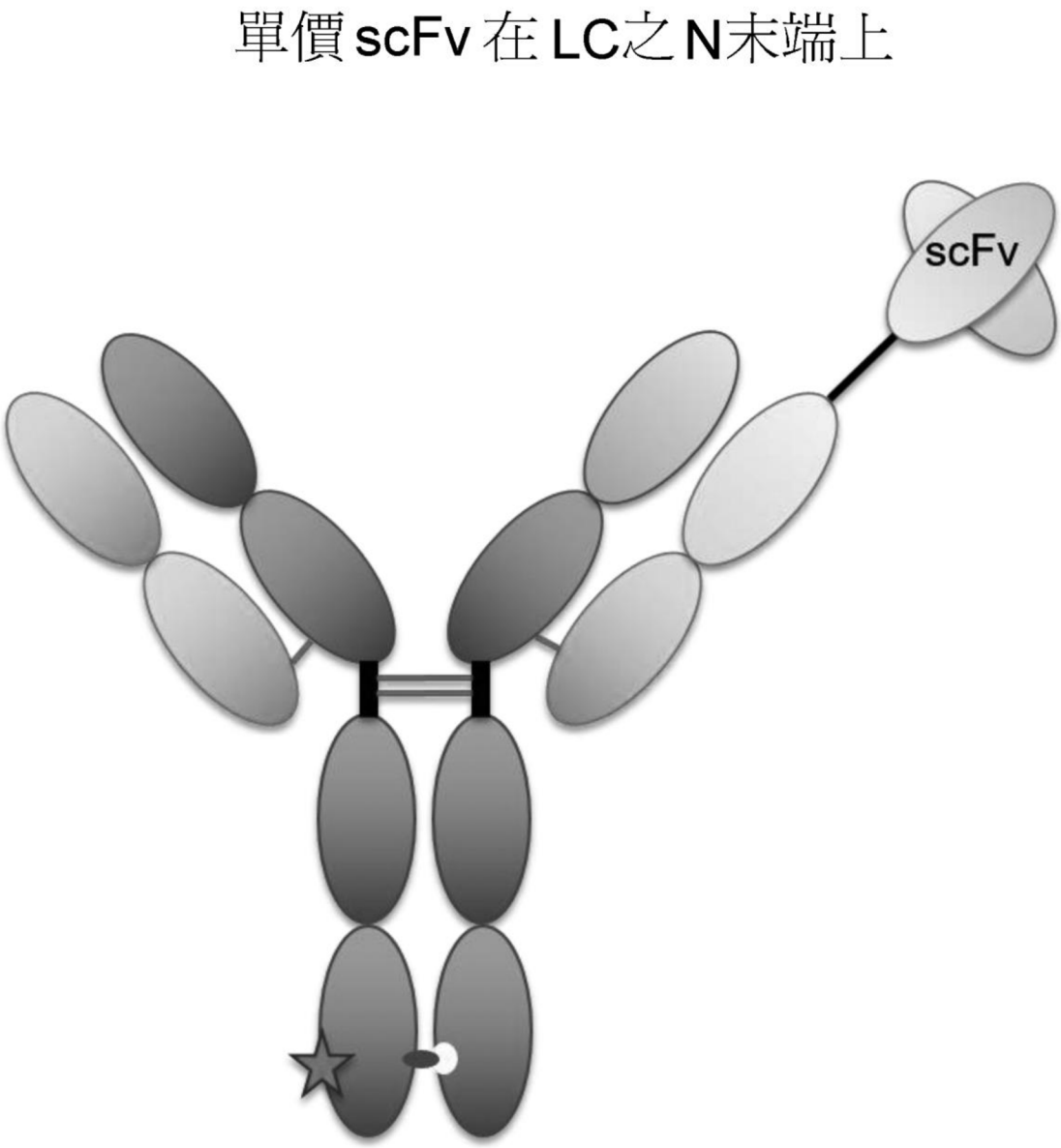



【圖 2D】

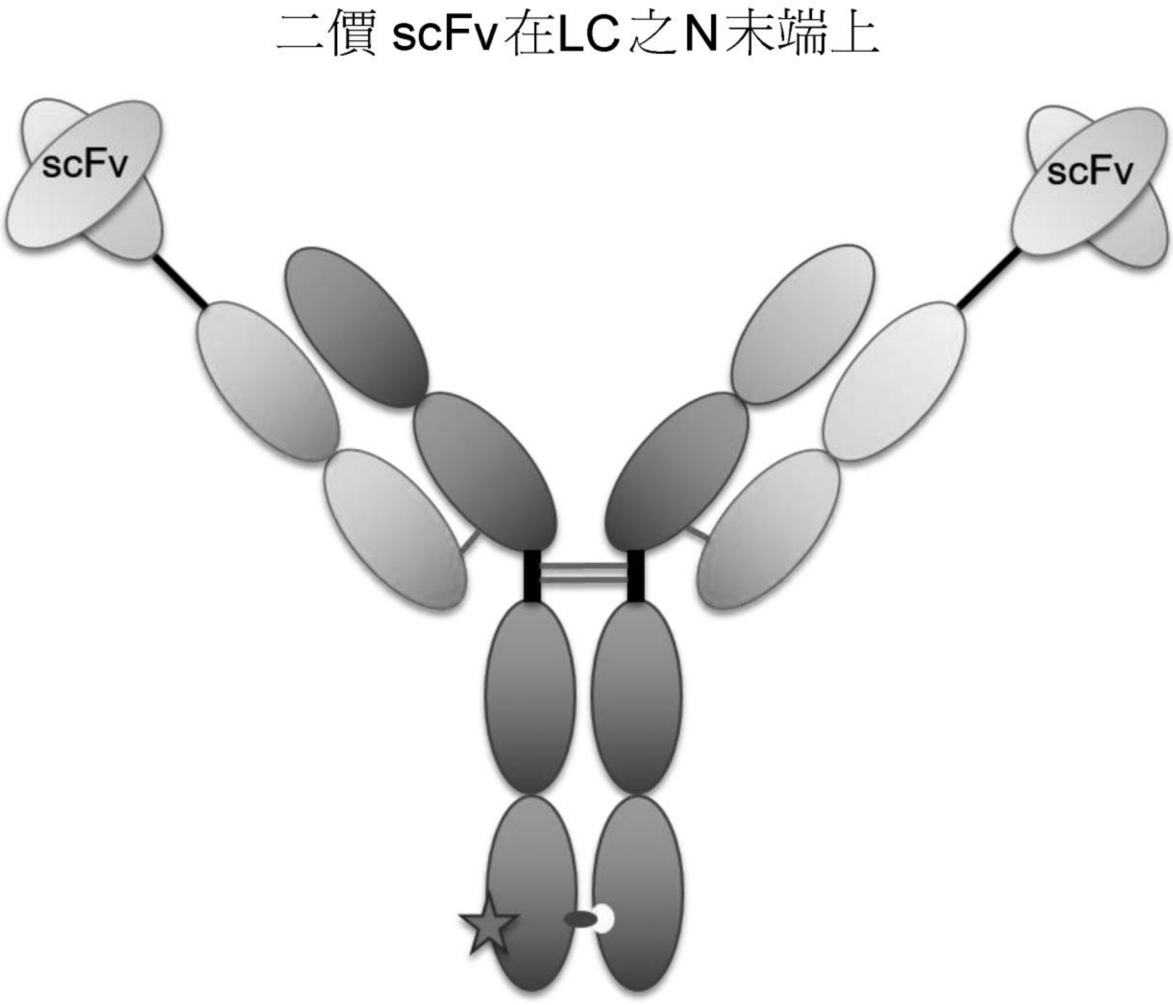
單價 scFv 在 LC 之 C 末端上




【圖 3A】

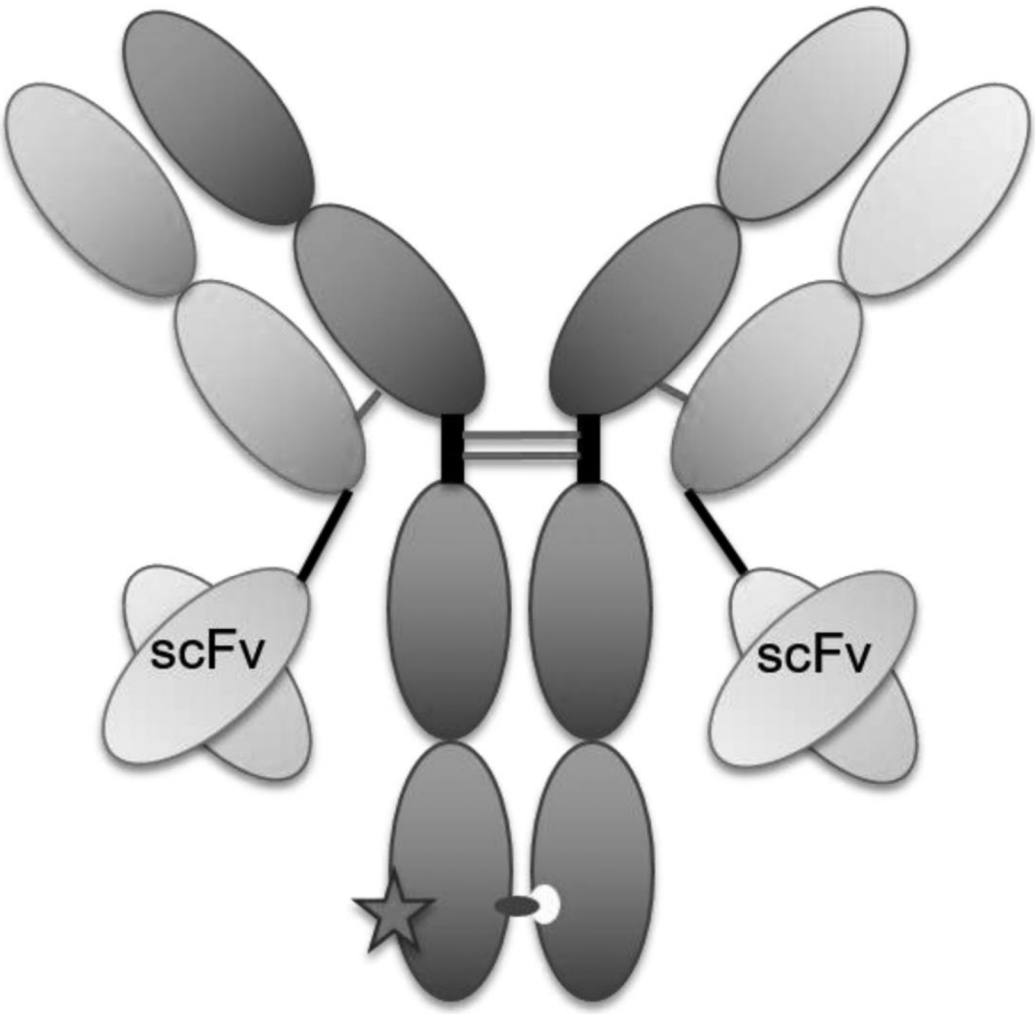



【圖 3B】

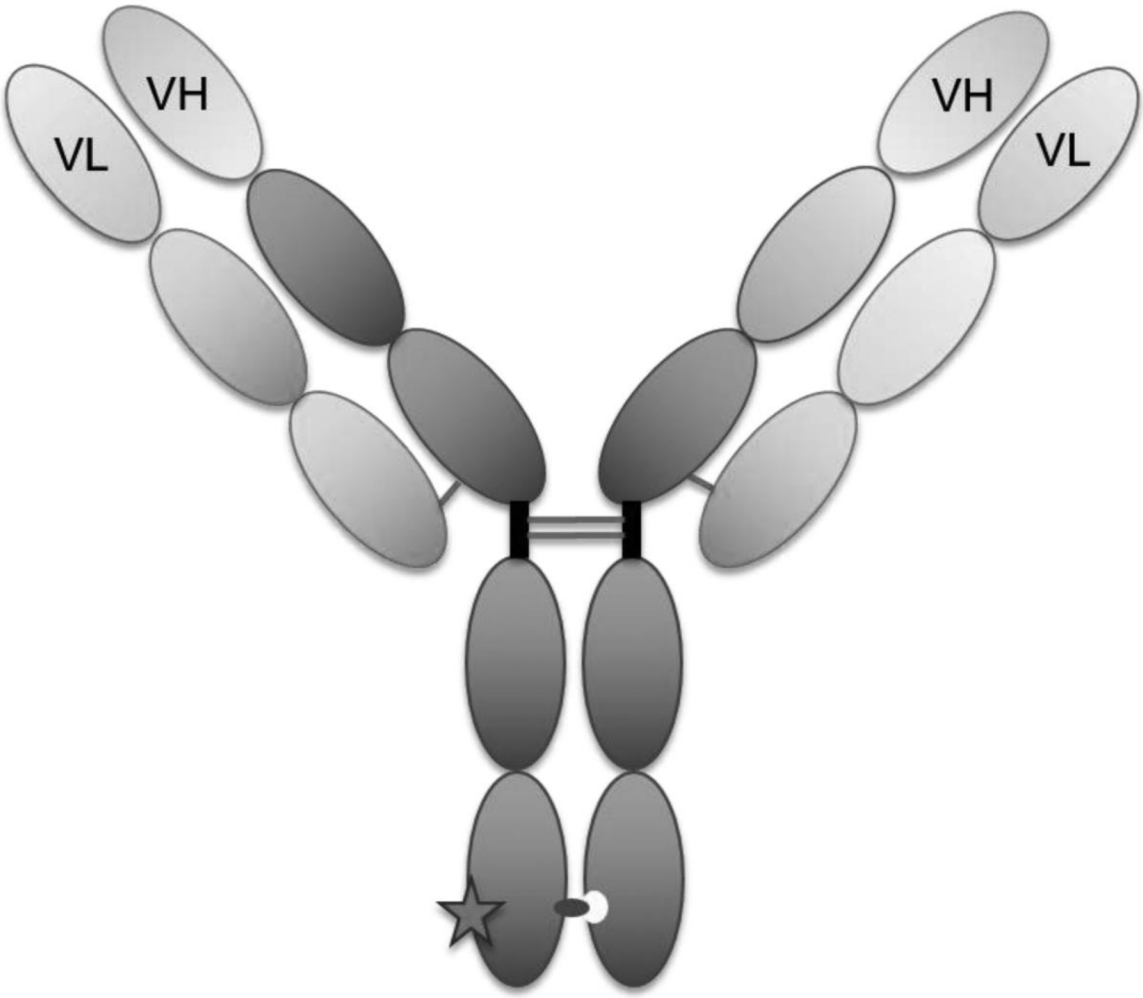



【圖 3C】

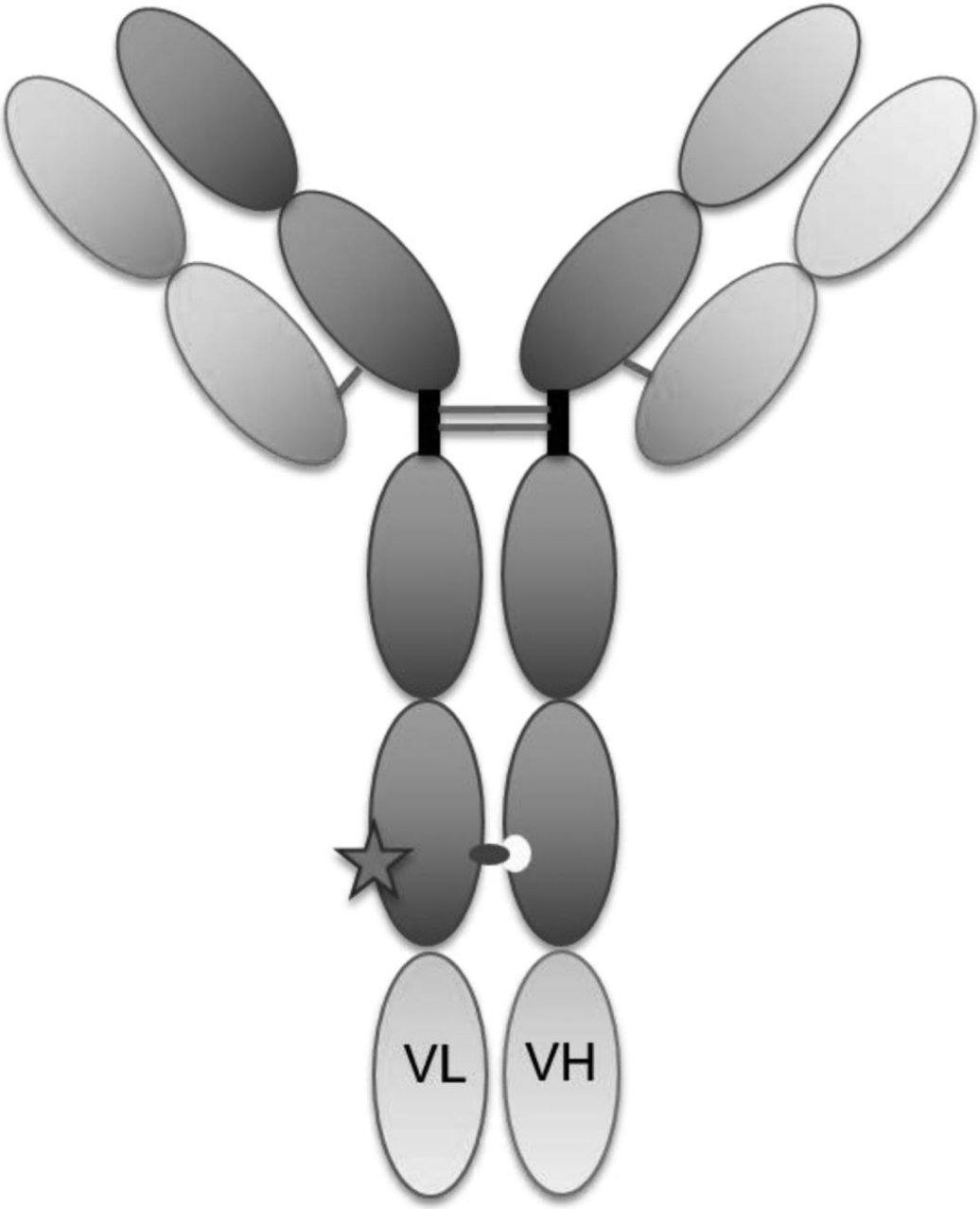
二價 scFv 在LC之C末端上



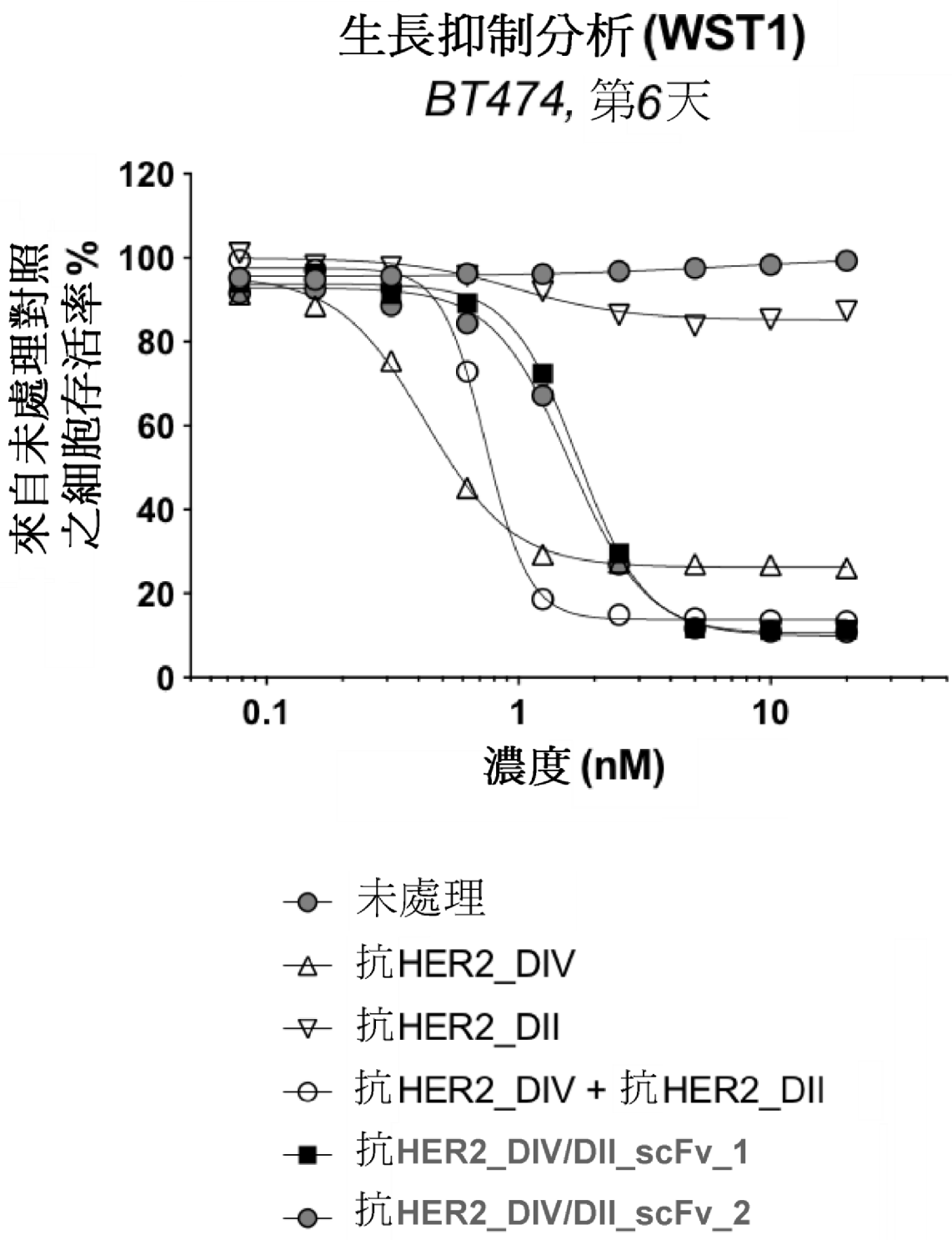

【圖 3D】



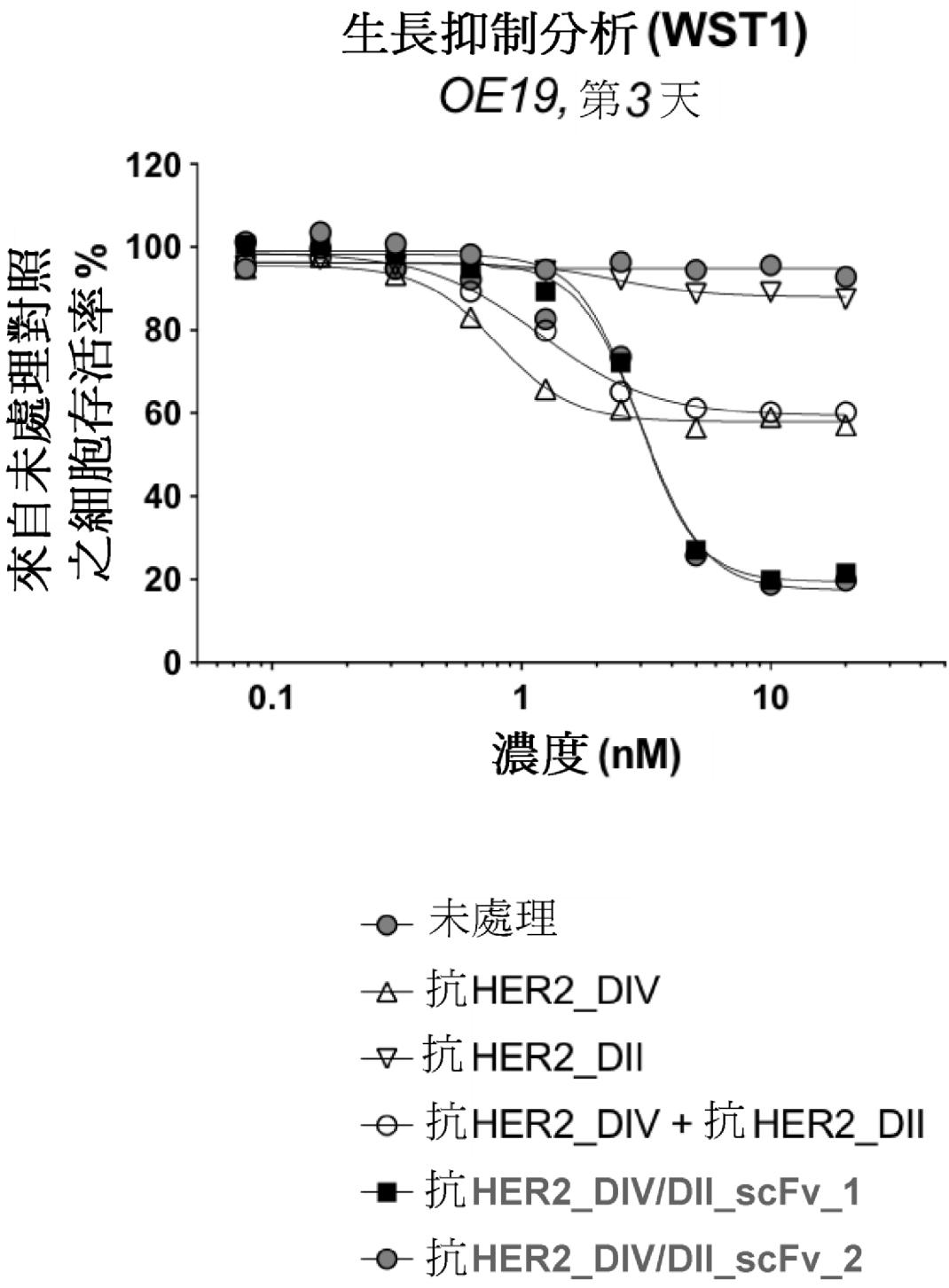

【圖 4】



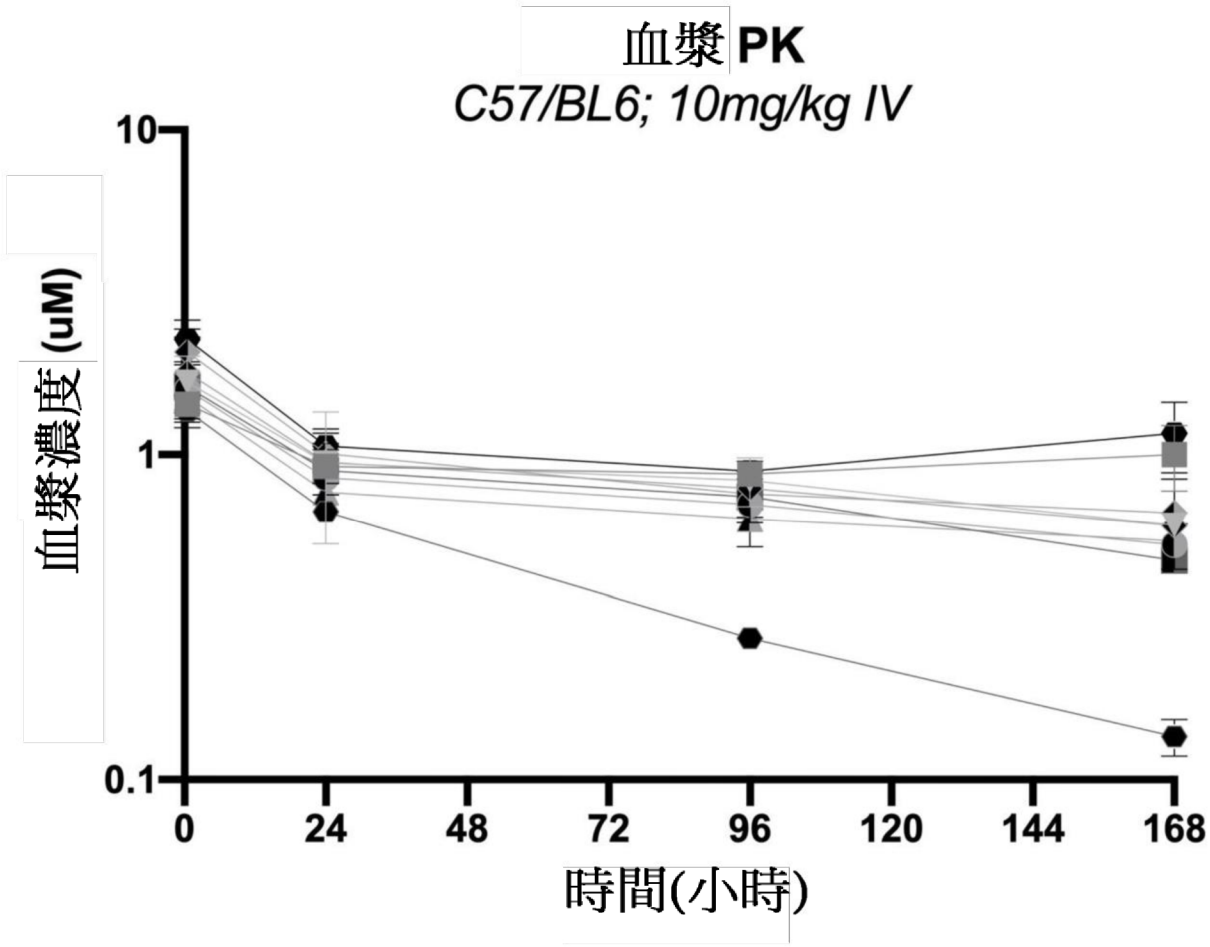

【圖 5】


生長抑制分析 (WST1)
BT474, 第6天
來自未處理對照之細胞存活率 %
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
濃度 (nM)
未處理
抗HER2_DIV
抗HER2_DII
抗HER2_DIV + 抗HER2_DII
抗HER2_DIV/DII_scFv_1
抗HER2_DIV/DII_scFv_2

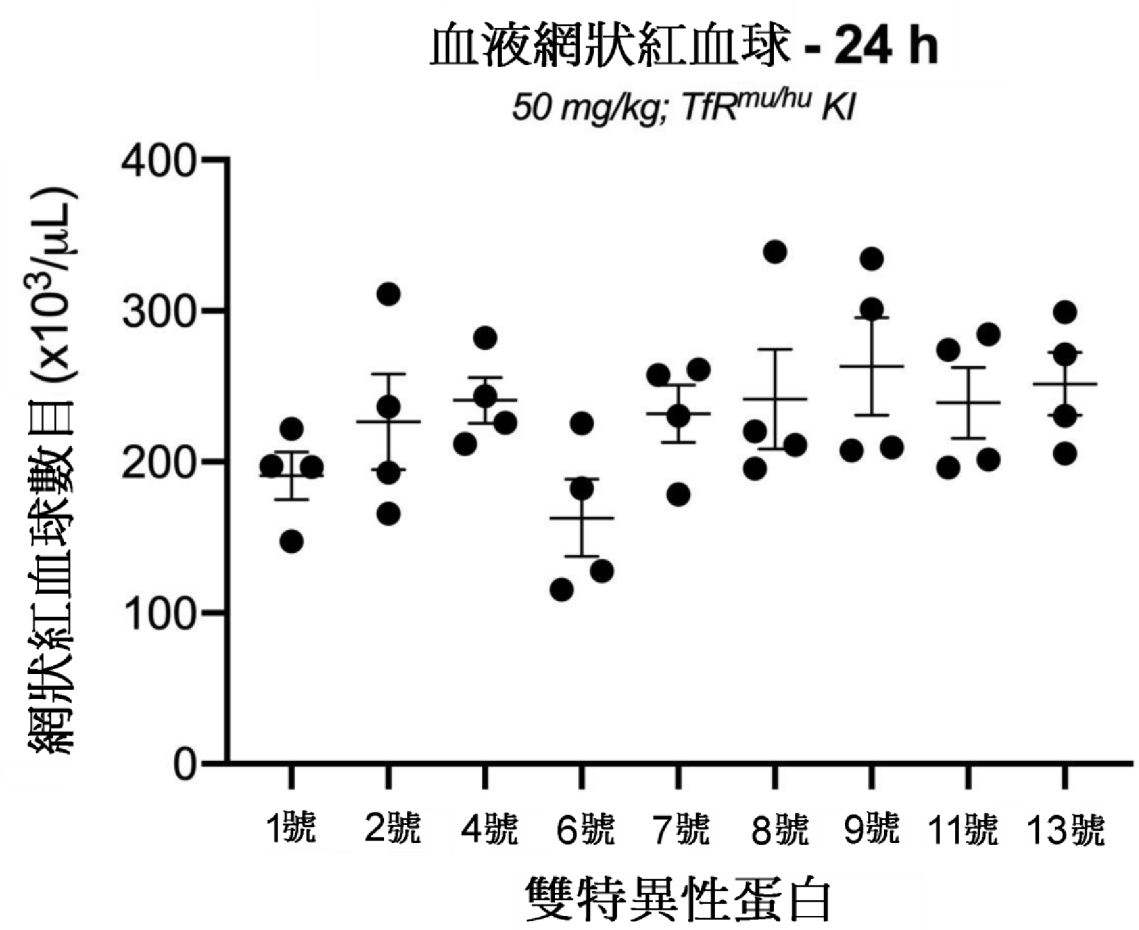
【圖 6A】


生長抑制分析 (WST1)
OE19, 第3天
來自未處理對照之細胞存活率 %
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
濃度 (nM)
未處理
抗HER2_DIV
抗HER2_DII
抗HER2_DIV + 抗HER2_DII
抗HER2_DIV/DII_scFv_1
抗HER2_DIV/DII_scFv_2

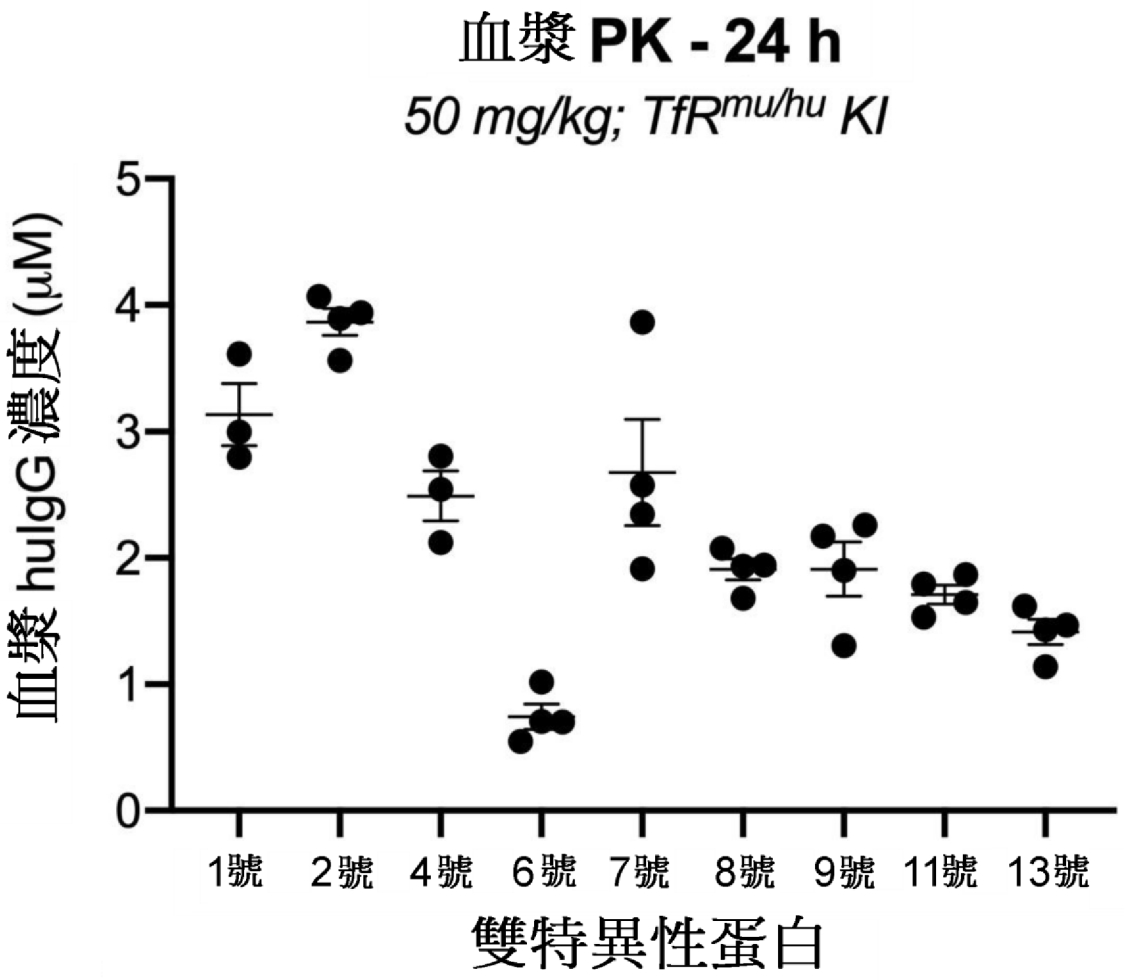
【圖 6B】


血漿 PK
C57/BL6; 10mg/kg IV
血漿濃度 (uM)
10
1
0.1
0
24
48
72
96
120
144
168
時間(小時)
1號雙特異性蛋白
2號雙特異性蛋白
4號雙特異性蛋白
6號雙特異性蛋白
7號雙特異性蛋白
8號雙特異性蛋白
9號雙特異性蛋白
11號雙特異性蛋白
13號雙特異性蛋白

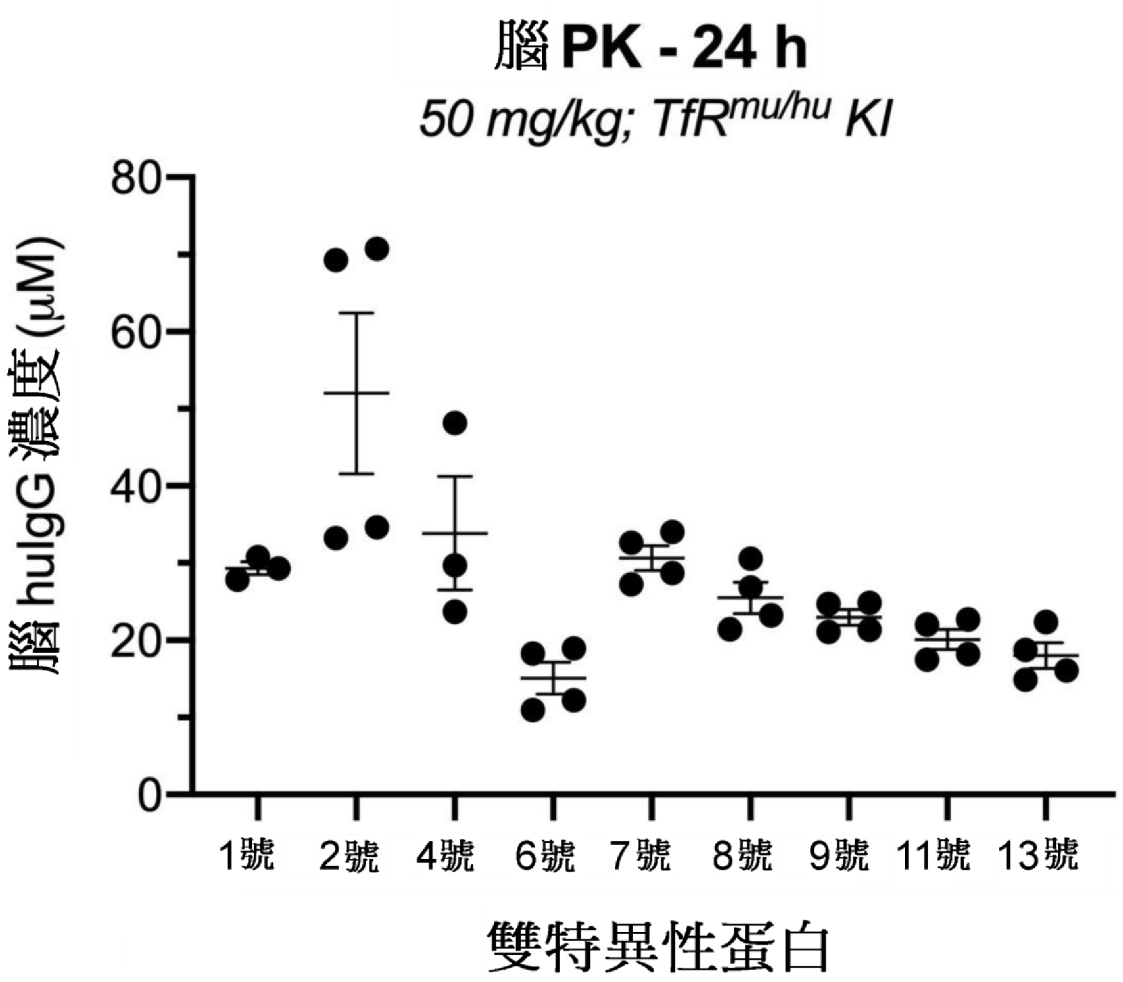
【圖 7】


血液網狀紅血球 - 24 h
50 mg/kg; TfR^mu/hu KI
網狀紅血球數目 (x10^3/μL)
400
300
200
100
0
1號
2號
4號
6號
7號
8號
9號
11號
13號
雙特異性蛋白

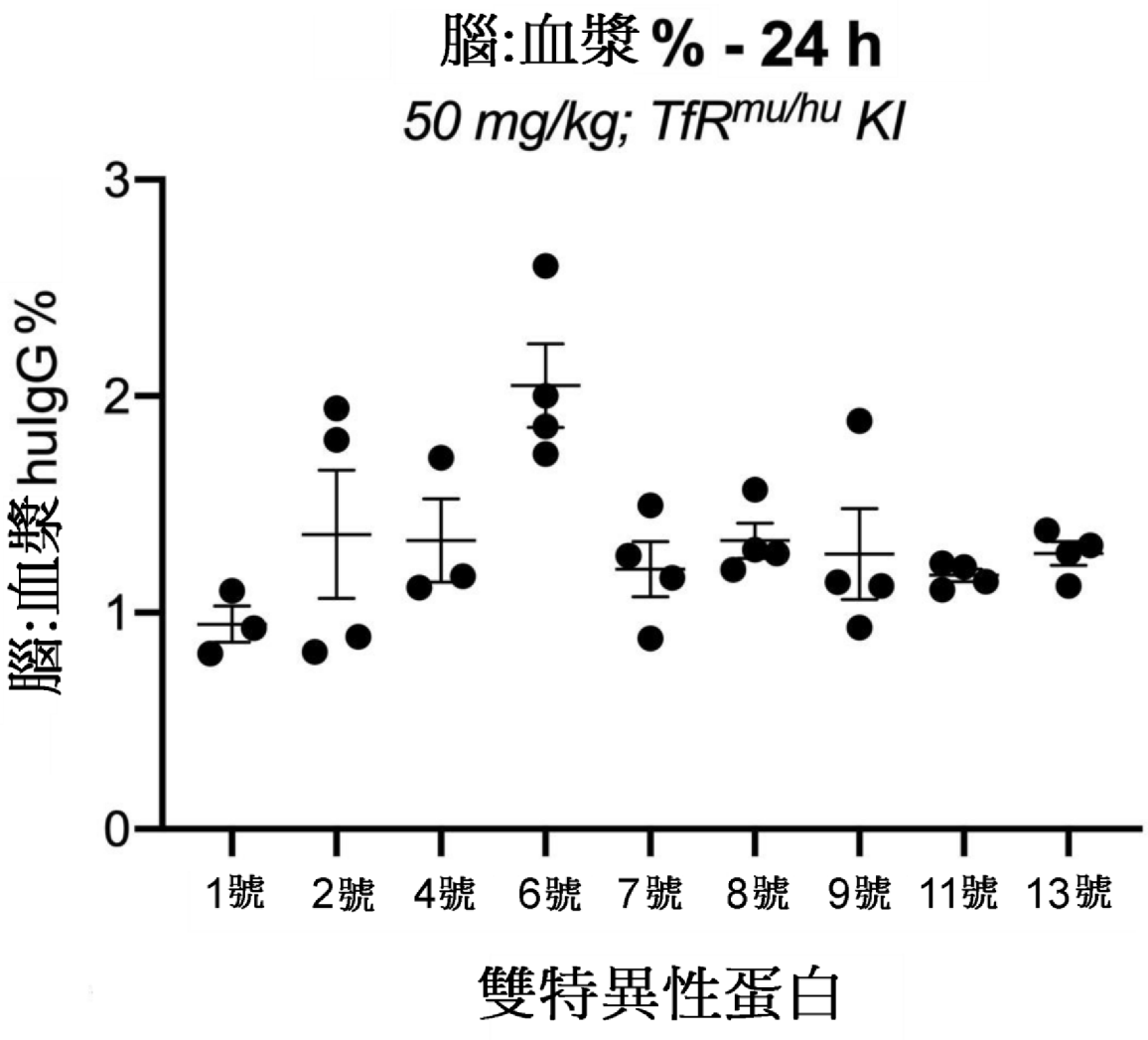
【圖 8A】


血漿 PK - 24 h
50 mg/kg; TfRmu/hu KI
血漿 hulgG 濃度 (μM)
0
1
2
3
4
5
1號
2號
4號
6號
7號
8號
9號
11號
13號
雙特異性蛋白

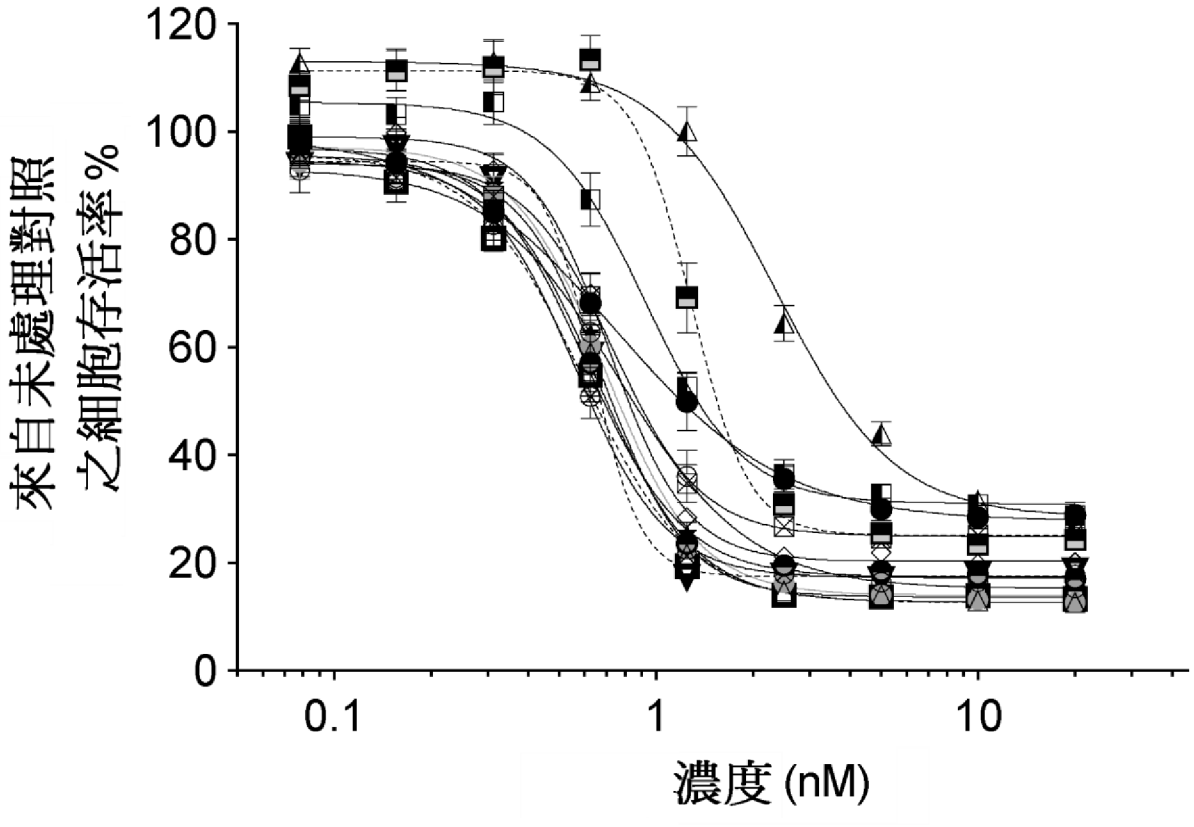
【圖 8B】


腦 PK - 24 h
50 mg/kg; TfRmu/hu KI
腦 hulgG 濃度 (μM)
80
60
40
20
0
1號
2號
4號
6號
7號
8號
9號
11號
13號
雙特異性蛋白

【圖 8C】

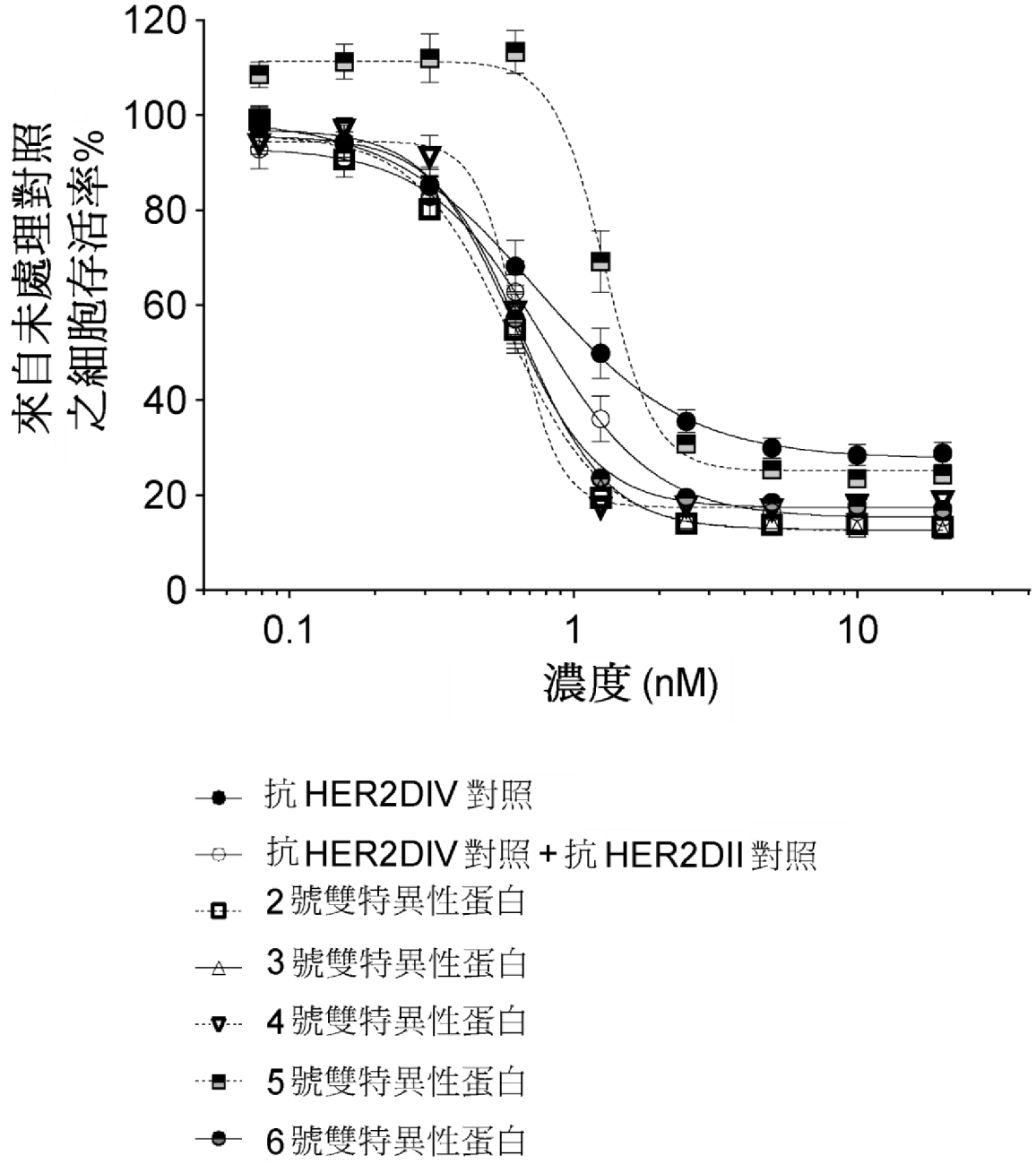

腦:血漿 % - 24 h
50 mg/kg; TfRmu/hu KI
腦:血漿 huIgG %
3
2
1
0
1號
2號
4號
6號
7號
8號
9號
11號
13號
雙特異性蛋白

【圖 8D】

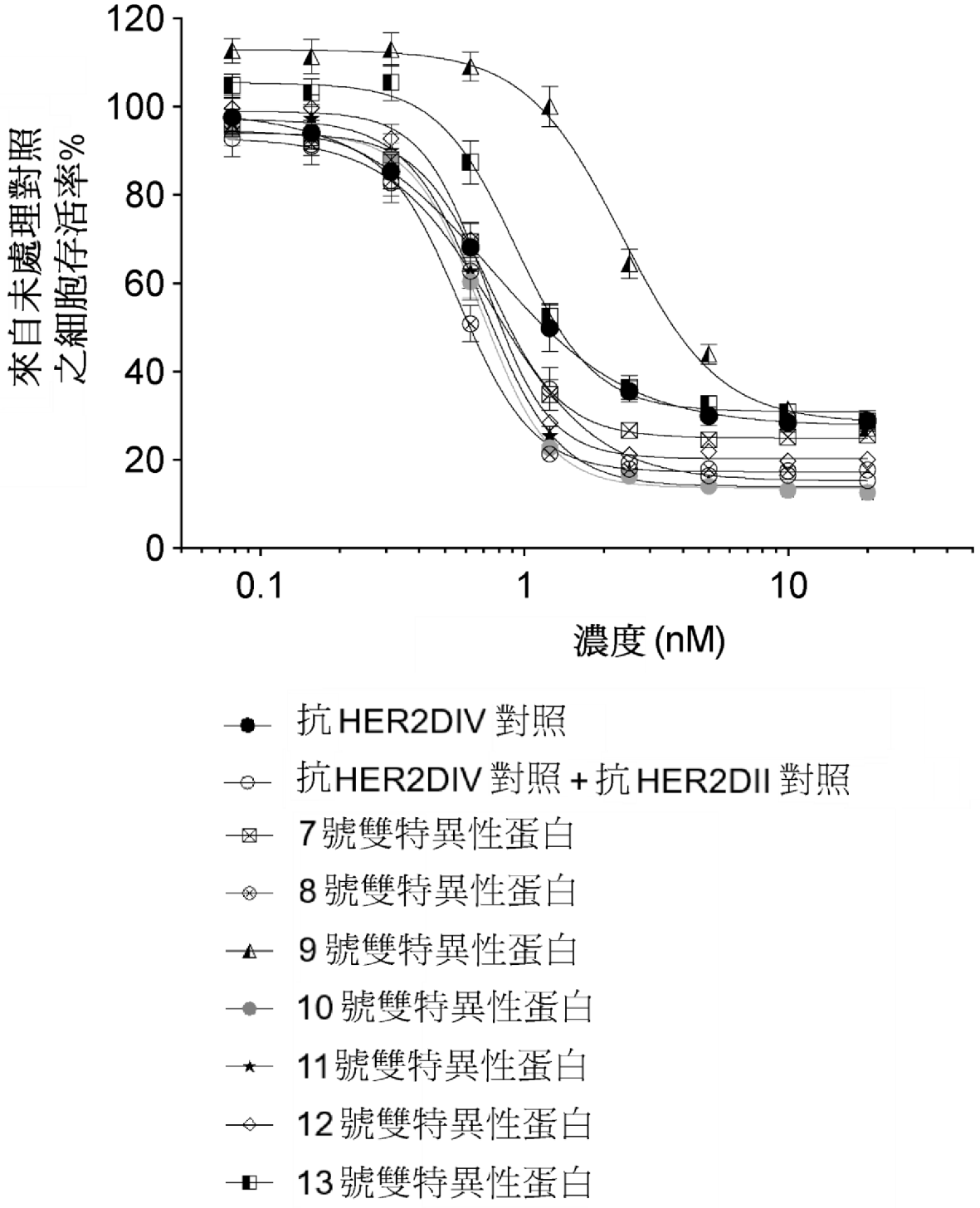



抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11 號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

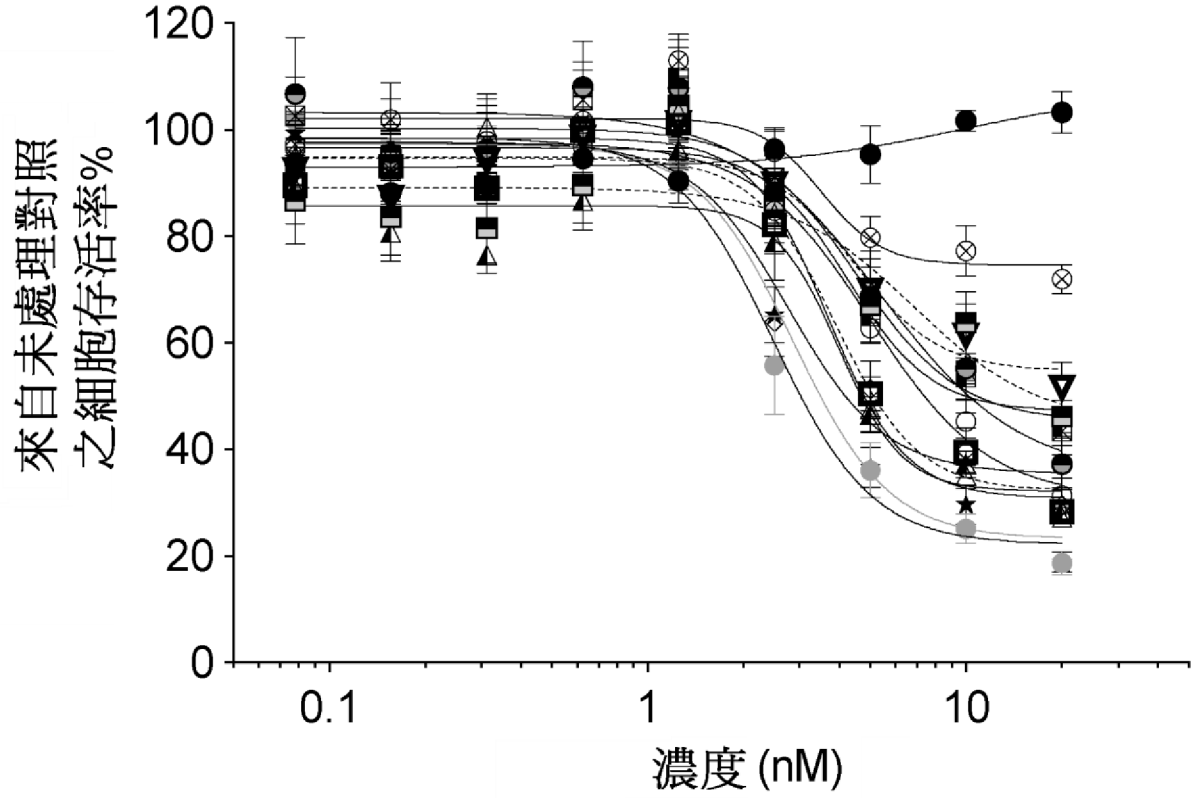
【圖 9A】


來自未處理對照之細胞存活率%
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
濃度 (nM)
抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白

【圖 9B】

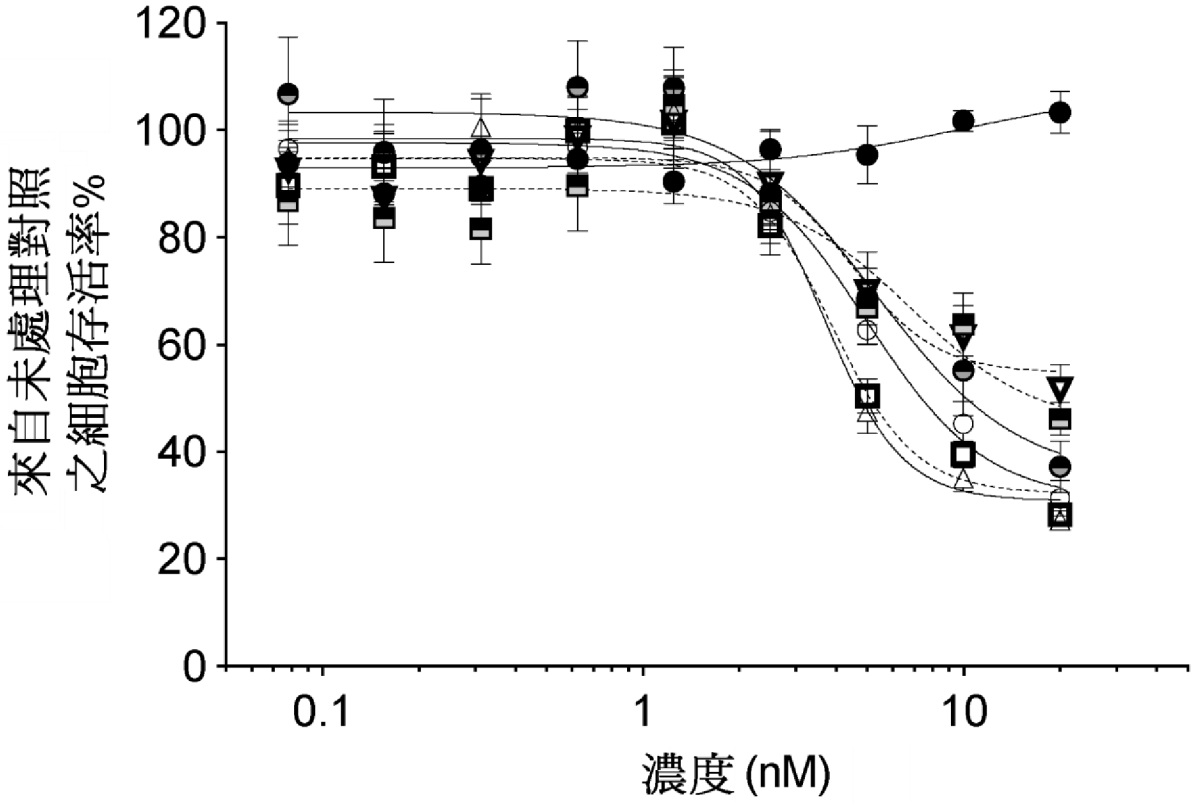

來自未處理對照之細胞存活率%
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
濃度 (nM)
抗 HER2DIV 對照
抗HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11 號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

【圖 9C】

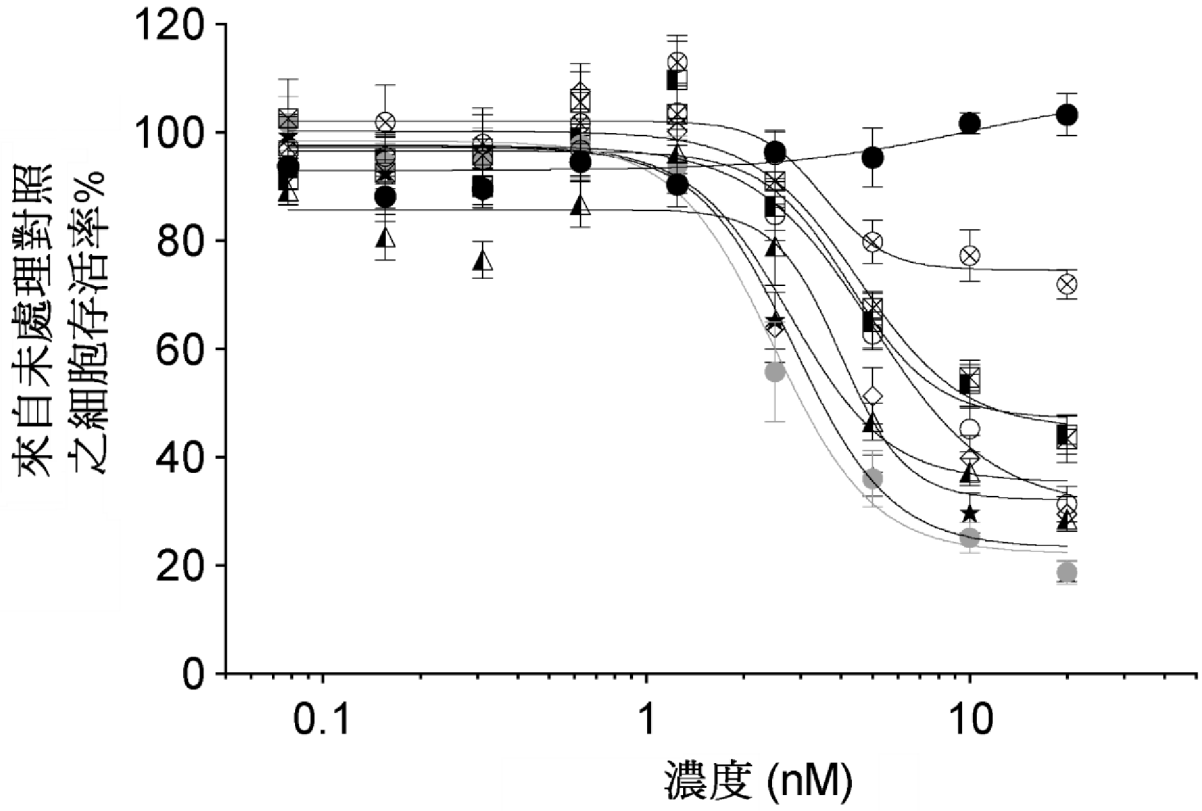



抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11 號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

【圖 9D】

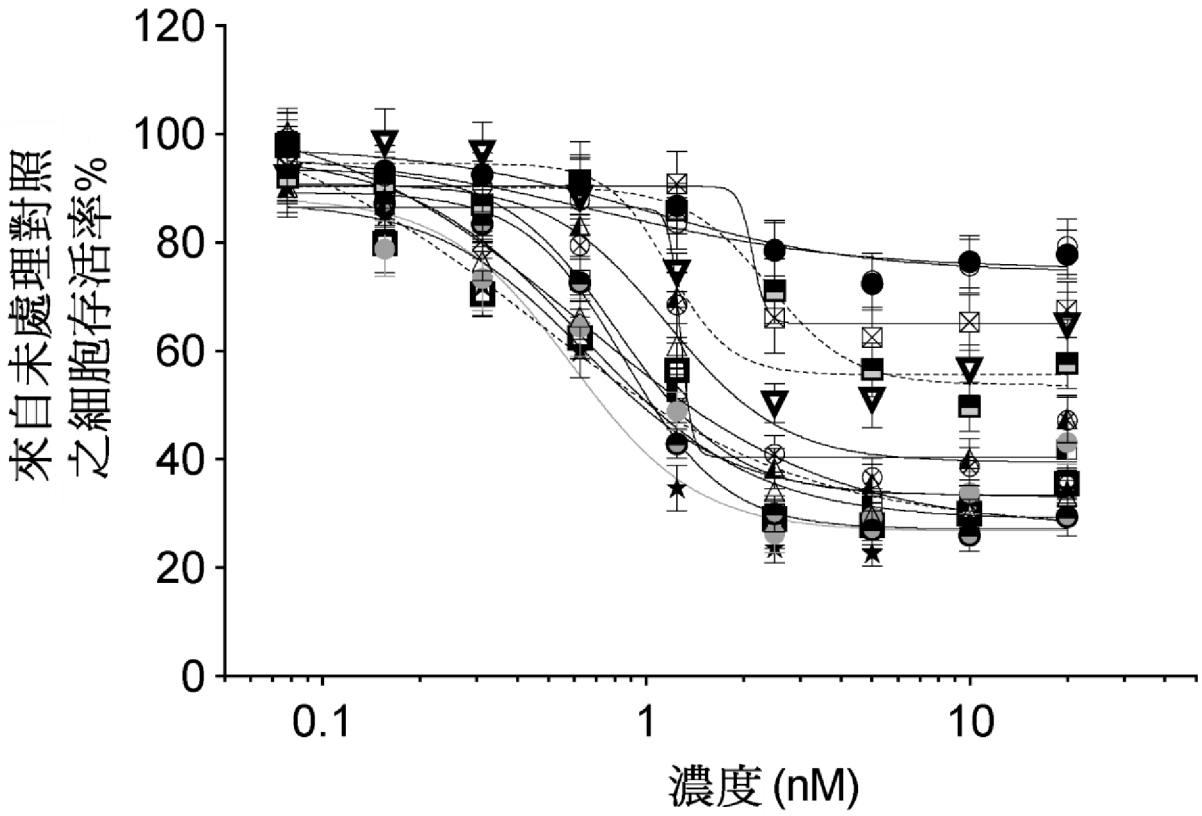

來自未處理對照之細胞存活率%
120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
濃度 (nM)
抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白

【圖 9E】



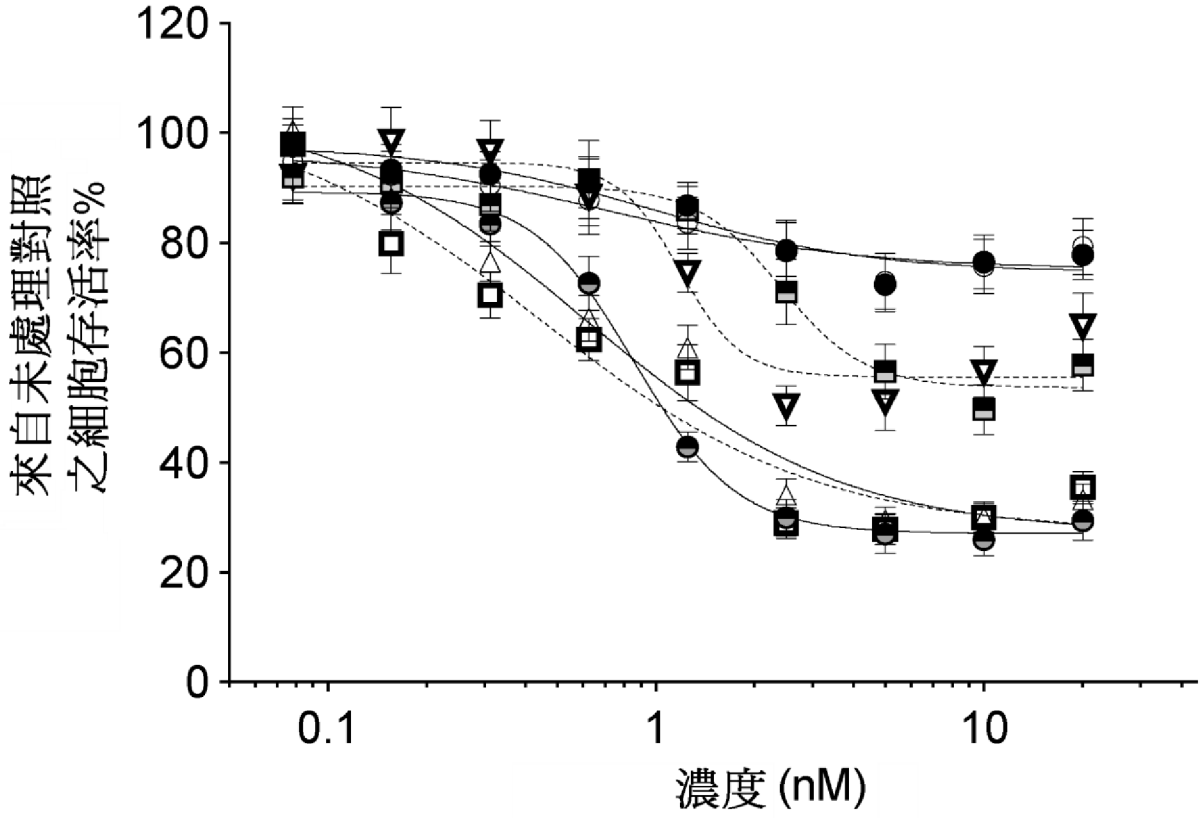

抗 HER2DIV 對照
抗HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11 號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

【圖 9F】



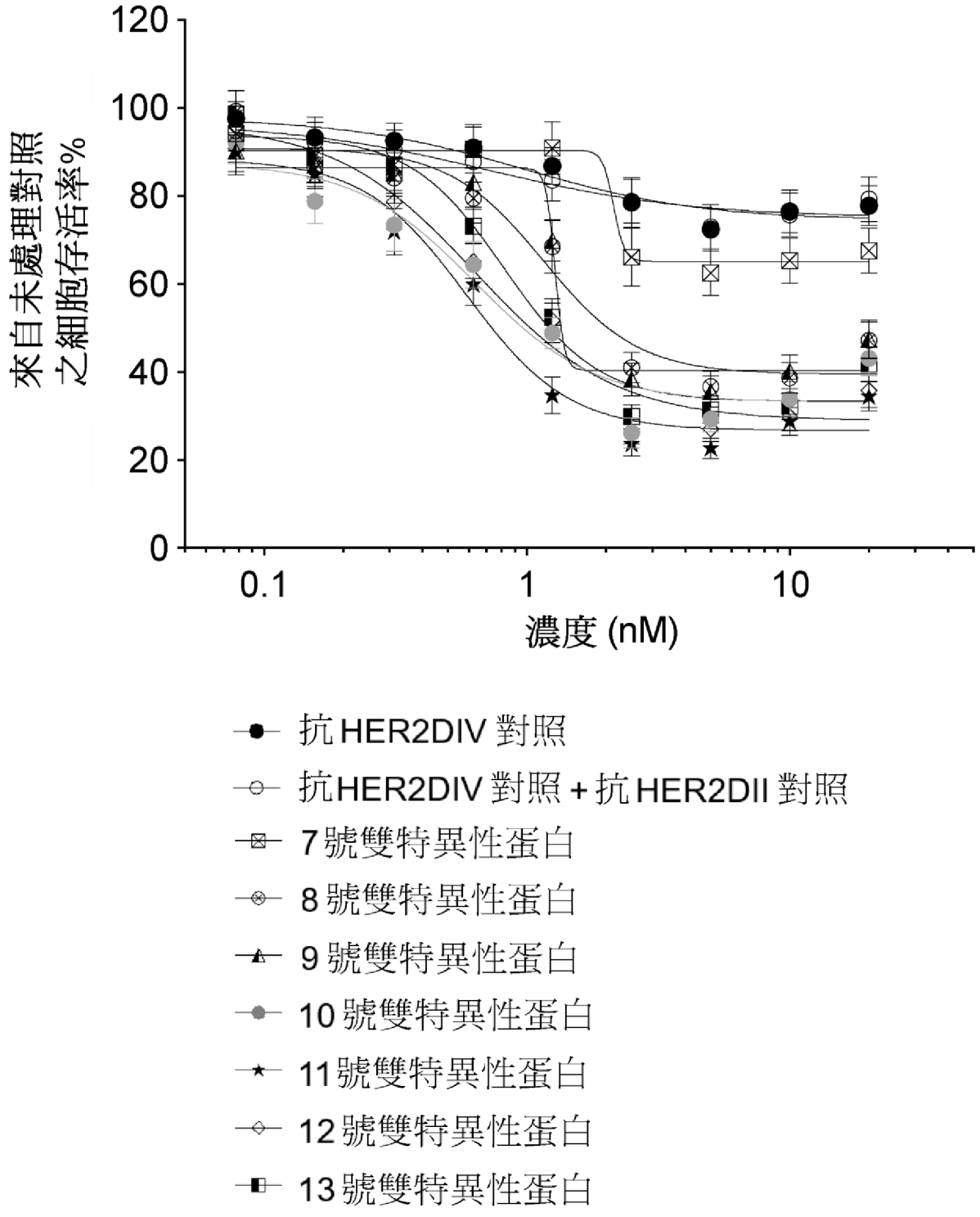

抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11 號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

【圖 9G】

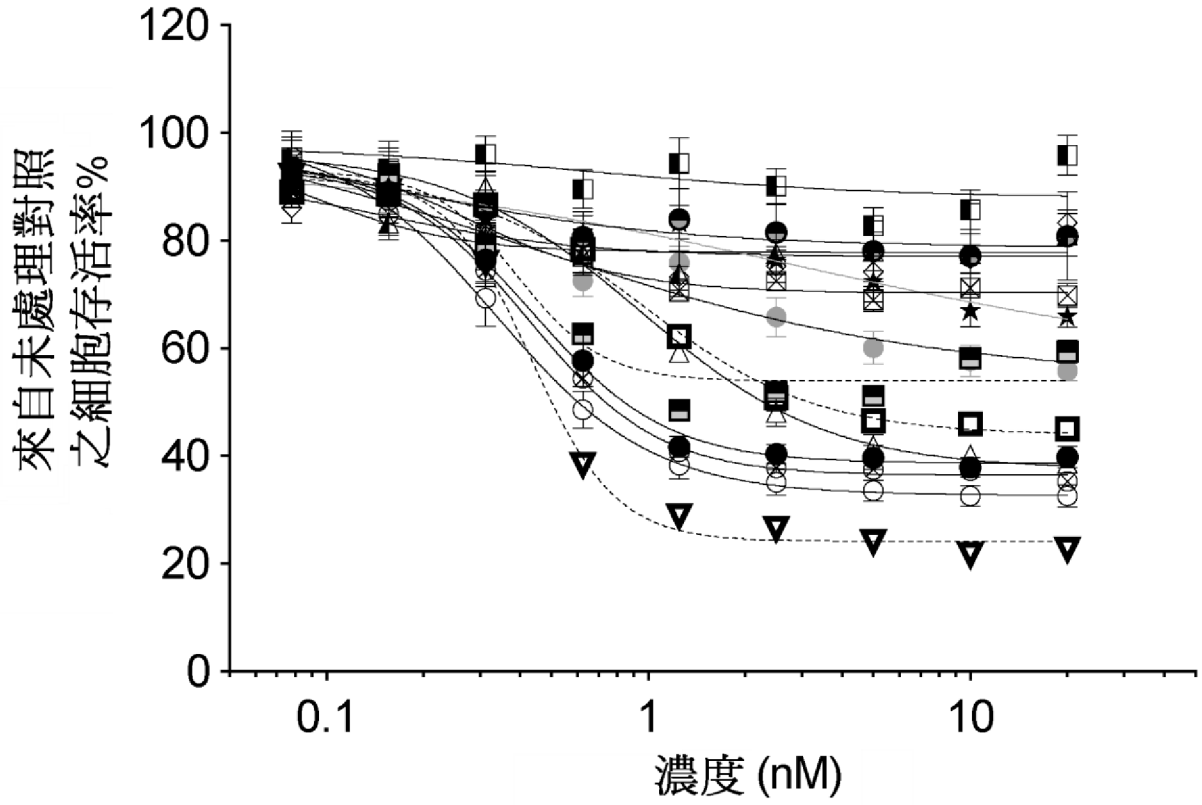



抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白

【圖 9H】

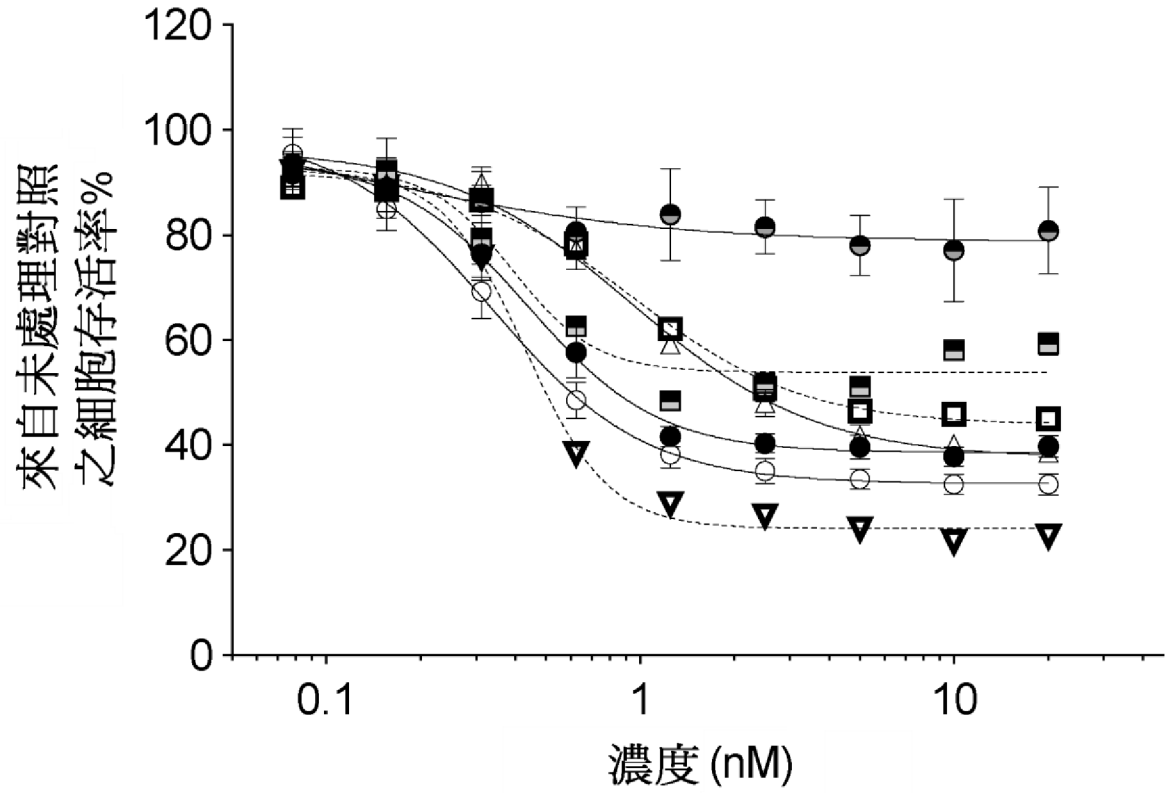

120
100
80
60
40
20
0
來自未處理對照
之細胞存活率%
0.1
1
10
濃度 (nM)
抗 HER2DIV 對照
抗HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11 號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

【圖 9I】

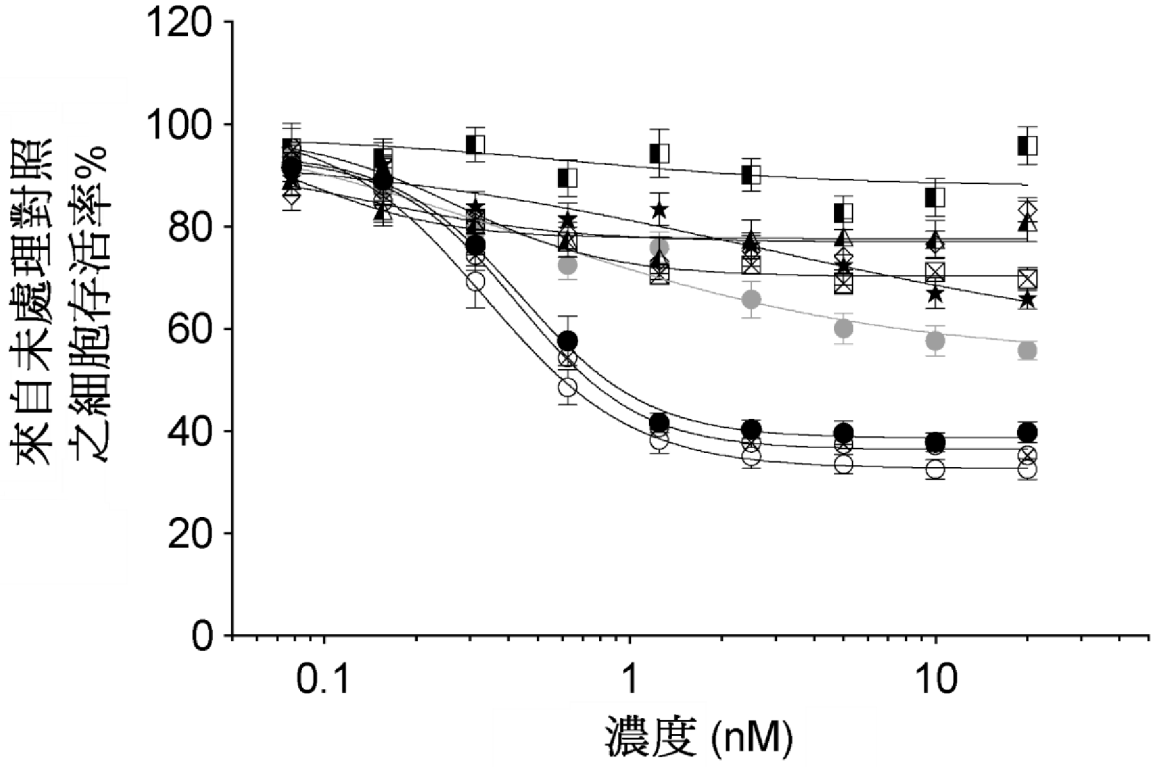



抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11 號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

【圖 9J】


120
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
來自未處理對照之細胞存活率%
濃度 (nM)
抗 HER2DIV 對照
抗 HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
2 號雙特異性蛋白
3 號雙特異性蛋白
4 號雙特異性蛋白
5 號雙特異性蛋白
6 號雙特異性蛋白

【圖 9K】




抗 HER2DIV 對照
抗HER2DIV 對照 + 抗 HER2DII 對照
7 號雙特異性蛋白
8 號雙特異性蛋白
9 號雙特異性蛋白
10 號雙特異性蛋白
11號雙特異性蛋白
12 號雙特異性蛋白
13 號雙特異性蛋白

【圖 9L】