I851572

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本　**(11)證書號數：TW I851572 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：108113628　(22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 04 月 18 日

(51)Int. Cl.：　*A61K38/20 (2006.01)*　*A61K38/17 (2006.01)*
C07K16/28 (2006.01)　*A61K39/395 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/04/18　美國　62/659,563
2018/06/12　美國　62/684,143
2018/08/29　美國　62/724,396
2018/11/07　美國　62/756,800

(71)申請人：美商山可爾股份有限公司 (美國) XENCOR, INC.　(US)
美國

(72)發明人：柏奈特　馬修 BERNETT, MATTHEW (US)；拉喜德　魯曼那 RASHID, RUMANA (US)；狄絲雅萊斯　強恩 DESJARLAIS, JOHN (US)；芭瑪　拉雅特 VARMA, RAJAT (US)；邦宙　克里斯汀 BONZON, CHRISTINE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW　201609807A　CN　106659775A

US　2016/0355608A1

審查人員：張茜毓

申請專利範圍項數：31 項　圖式數：214　共 912 頁

(54)名稱

IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及其用途

(57)摘要

本發明係關於新型 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及其用途。該等 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白可投與至患者以治療癌症。在某些情況下，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白與檢查點阻斷抗體諸如 PD-1 抗體組合投與。

The present invention is directed to novel IL-15/IL-15Rα heterodimeric Fc fusion proteins and uses thereof. The IL-15/IL-15Rα heterodimeric Fc fusion proteins can be administered to a patient to treat cancer. In some cases, the IL-15/IL-15Rα heterodimeric Fc fusion protein is administered in combination with a checkpoint blockage antibody such as a PD-1 antibody.

公告本

I851572

【發明摘要】

【中文發明名稱】IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白及其用途

【英文發明名稱】IL-15/IL-15RA HETERODIMERIC FC FUSION PROTEINS AND USES THEREOF

【中文】

本發明係關於新型IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白及其用途。該等IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白可投與至患者以治療癌症。在某些情況下，該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白與檢查點阻斷抗體諸如PD-1抗體組合投與。

【英文】

The present invention is directed to novel IL-15/IL-15Rα heterodimeric Fc fusion proteins and uses thereof. The IL-15/IL-15Rα heterodimeric Fc fusion proteins can be administered to a patient to treat cancer. In some cases, the IL-15/IL-15Rα heterodimeric Fc fusion protein is administered in combination with a checkpoint blockage antibody such as a PD-1 antibody.

【指定代表圖】圖9A-9G

【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】IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白及其用途

【英文發明名稱】IL-15/IL-15RA HETERODIMERIC FC FUSION PROTEINS AND USES THEREOF

【技術領域】

無

【先前技術】

[0001] 癌症免疫療法中兩種非常有前途之方法包括基於細胞因子之治療及免疫檢查點蛋白諸如 PD-1 之阻斷。

[0002] 細胞因子諸如 IL-2 及 IL-15 在幫助 B 細胞、T 細胞及 NK 細胞之增殖及分化中起作用。兩種細胞因子經由與一種三聚體複合物結合而發揮其細胞信號傳導功能，該三聚體複合物由以下組成：兩種共有受體，亦即共同 γ 鏈(γc；CD132)及 IL-2 受體 β 鏈(IL-2Rβ；CD122)，以及每種細胞因子特有之 α 鏈受體：IL-2 受體 α (IL-2Rα；CD25)或 IL-15 受體 α (IL-15Rα；CD215)。兩種細胞因子皆視為腫瘤學中潛在有價值之治療劑，並且 IL-2 已批准用於患有轉移性腎細胞癌及惡性黑素瘤之患者。目前，儘管正在進行一些臨床試驗，但尚未批准使用重組 IL-15。然而，作為潛在藥物，兩種細胞因子皆具有非常快之清除，半衰期以分鐘計。當以高劑量投與以克服快速清除時，IL-2 免疫療法與全身毒性相關。近來之臨床試驗中亦已報導 IL-15 免疫療法之此種全身毒性(Guo 等, J Immunol, 2015, 195(5):2353-64)。

[0003] 免疫檢查點蛋白諸如 PD-1 在 T 細胞活化後上調，以藉由在結合免疫檢查點配位體諸如 PD-L1 時耗盡活化之 T 細胞來阻止自體免疫。然而，免疫檢查點蛋白亦於腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)中上調，且免疫檢查點配位體在腫瘤細胞上過度表現，從而有助於腫瘤細胞之免疫逃逸。藉由用藥物諸如 Opdivo® (納武

單抗(nivolumab))及 Keytruda® (派姆單抗(pembrolizumab))阻斷免疫檢查點相互作用對 TIL 之脫抑制已證明在癌症治療中非常有效。儘管諸如納武單抗及派姆單抗之檢查點阻斷療法有希望，但許多患者仍未能對單獨檢查點阻斷實現充分應答。

[0004] 因此，在腫瘤學治療中對於利用細胞因子之治療策略仍存在未滿足之需求，該等細胞因子不需要高劑量且靶向腫瘤以避免全身毒性。此外，需要鑒定額外治療方式以與檢查點阻斷疊加，這可增加患者應答率。本發明藉由提供降低效能之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白來解決此等需求及注意事項，該等融合蛋白具有增強之藥物動力學及藥效學，並且其與檢查點阻斷抗體協同組合。

【發明內容】

[0005] 本發明係關於投與新型 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白與檢查點阻斷抗體之組合。在一些實施方案中，該檢查點阻斷抗體選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

[0006] 在一些態樣中，本文提供一種治療有需要之患者中之癌症的方法，其包括投與：

治療有效量之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白，其包含：

a)第一單體，該第一單體自 N 端至 C 端包含：

i) IL-15 受體 α (IL-15Rα) sushi 結構域；

ii)第一結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第一變異體 Fc 結構域；及

b)第二單體，該第二單體自 N 端至 C 端包含：

i)變異體 IL-15 結構域，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及選自由 N4D/N65D、D30N/N65D 及 D30N/E64Q/N65D 組成之群之胺基酸取代中的任一者；

ii)第二結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第二變異體 Fc 結構域；

其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/S364K/E357Q；S364K/E357Q：L368D/K370S；L368D/K370S：S364K；L368E/K370S：S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L及K370S：S364K/E357Q，根據EU編號；及

治療有效量之檢查點阻斷抗體，其選自由以下組成之群：抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗TIM3抗體、抗TIGIT抗體、抗LAG3抗體及抗CTLA-4抗體。

[0007] 在一些實施方案中，該變異體IL-15結構域包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列及胺基酸取代D30N/E64Q/N65D。在一些實施方案中，該變異體IL-15結構域包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列及胺基酸取代D30N/N65D。在一些實施方案中，該變異體IL-15結構域包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列及胺基酸取代N4D/N65D。

[0008] 在一些實施方案中，該IL-15Rα sushi結構域包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列。

[0009] 在一些實施方案中，該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域具有S364K/E357Q：L368D/K370S取代。在一些實施方案中，該第一變異體Fc結構域具有S364K/E357Q取代且該第二變異體Fc結構域具有L368D/K370S取代。

[0010] 在一些實施方案中，該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域各自包含M428L/N434S取代。

[0011] 在一些實施方案中，該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域各自包含E233P/L234V/L235A/G236del/S267K取代。

[0012] 在一些實施方案中，該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白及該檢查點阻斷抗體係同時或依序投與。

[0013] 在一些實施方案中，該抗PD-1抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗(pidilizumab)。

[0014] 在一些實施方案中，該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含XENP24306或XENP24045之胺基酸序列。

[0015] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

[0016] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

[0017] 在一些實施方案中，該癌症為轉移性癌症。在一些實施方案中，該癌症選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、黑素瘤癌、膀胱癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、頭頸部癌、結直腸癌、黑素瘤、胰腺癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

[0018] 在一些實施方案中，本文概述之癌症治療方法導致患者之血管滲漏程度最低。

[0019] 在一些實施方案中，該血管滲漏程度範圍為投藥後患者中之血清白蛋白減少 20%或 20%以下。

[0020] 在一些態樣中，本文提供一種治療患者中之癌症之方法，該方法包括投與包含 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及檢查點阻斷抗體之組合療法至該患者，其中該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含：

a)第一單體，其自 N 端至 C 端包含：

i) IL-15 受體 α (IL-15Rα) sushi 結構域；

ii)第一結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第一變異體 Fc 結構域；及

b)第二單體，其自 N 端至 C 端包含：

i)變異體 IL-15 結構域，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及選自由 N4D/N65D、D30N/N65D 及 D30N/E64Q/N65D 組成之群之胺基酸取代中的任一者；

ii)第二結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第二變異體 Fc 結構域；

其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/S364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S：S364K/E357Q，根據 EU 編號；且該檢查點阻斷抗體選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

[0021] 在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D。在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/N65D。在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 N4D/N65D。

[0022] 在一些實施方案中，該 IL-15Rα sushi 結構域包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

[0023] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域具有 S364K/E357Q：L368D/K370S 取代。在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域具有 S364K/E357Q 取代且該第二變異體 Fc 結構域具有 L368D/K370S 取代。

[0024] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域各自包含 M428L/N434S 取代。

[0025] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域各自包含 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 取代。

[0026] 在一些實施方案中，該抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。

[0027] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)或 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列。

[0028] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

[0029] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

[0030] 在一些實施方案中，該癌症為轉移性癌症。在一些實施方案中，該癌症選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、黑素瘤癌、膀胱癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、頭頸部癌、結直腸癌、黑素瘤、胰腺癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

[0031] 在一些實施方案中，本文所述之癌症治療方法導致患者中之血管滲漏程度最低。

[0032] 在一些實施方案中，該血管滲漏程度範圍為投藥後患者中之血清白蛋白減少 20%或 20%以下。

[0033] 在一些態樣中，本文提供一種誘導患者中之 T 細胞擴增之方法，其包括投與：

治療有效量之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白，其包含：

a)第一單體，其自 N 端至 C 端包含：

i) IL-15 受體 α (IL-15Rα) sushi 結構域；

ii)第一結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第一變異體 Fc 結構域；及

b)第二單體，其自 N 端至 C 端包含：

i)變異體 IL-15 結構域，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及選自由 N4D/N65D、D30N/N65D 及 D30N/E64Q/N65D 組成之群之胺基酸取代中的任一者；

ii)第二結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第二變異體 Fc 結構域；其中該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E : D401K；L368D/K370S : S364K/E357L 及 K370S : S364K/E357Q，根據 EU 編號；及

治療有效量之檢查點阻斷抗體，其選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

[0034] 在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D。在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/N65D。在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 N4D/N65D。

[0035] 在一些實施方案中，該 IL-15Rα sushi 結構域包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

[0036] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域具有 S364K/E357Q：L368D/K370S 取代。在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域具有 S364K/E357Q 取代且該第二變異體 Fc 結構域具有 L368D/K370S 取代。

[0037] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域各自包含 M428L/N434S 取代。

[0038] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域各自包含 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 取代。

[0039] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及該檢查點阻斷抗體係同時或依序投與。

[0040] 在一些實施方案中，該抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)或 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列。

[0041] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

[0042] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

[0043] 在一些實施方案中，該患者患有癌症。在一些實施方案中，該癌症為轉移性癌症。在一些實施方案中，該癌症選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、黑素瘤癌、膀胱癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、頭頸部癌、結直腸癌、黑素瘤、胰腺癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

[0044] 在一些實施方案中，該 T 細胞擴增為 T 細胞增加至少 2 倍。在一些實施方案中，該 T 細胞擴增範圍為 T 細胞增加 2 倍至 15 倍。

[0045] 在一些實施方案中，該方法不增加誘發低白蛋白血症之可能性。

[0046] 在一些實施方案中，該等 T 細胞包含腫瘤浸潤淋巴細胞。

[0047] 在一些態樣中，本發明提供一種組合療法，其包含 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及檢查點阻斷抗體，該檢查點阻斷抗體選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含：

a)第一單體，其自 N 端至 C 端包含：

i) IL-15 受體 α (IL-15Rα) sushi 結構域；

ii)第一結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第一變異體 Fc 結構域；及

b)第二單體，其自 N 端至 C 端包含：

i)變異體 IL-15 結構域，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及選自由 N4D/N65D、D30N/N65D 及 D30N/E64Q/N65D 組成之群之胺基酸取代中的任一者；

ii)第二結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第二變異體 Fc 結構域；

其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/S364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S：S364K/E357Q，根據 EU 編號。

[0048] 在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D。在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/N65D。在一些實施方案中，該變異體 IL-15 結構域包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 N4D/N65D。

[0049] 在一些實施方案中，該 IL-15Rα sushi 結構域包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列。

[0050] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域具有 S364K/E357Q：L368D/K370S 取代。在一些實施方案中，該第一變異體

Fc 結構域具有 S364K/E357Q 取代且該第二變異體 Fc 結構域具有 L368D/K370S 取代。

[0051] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域各自包含 M428L/N434S 取代。

[0052] 在一些實施方案中，該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域各自包含 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 取代。

[0053] 在一些實施方案中，該抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。

[0054] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)或 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列。

[0055] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。

[0056] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。

[0057] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24306 (SEQ ID NO: 253 及 254)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

[0058] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為納武單抗。

[0059] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。

[0060] 在一些實施方案中，該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含 XENP24045 (SEQ ID NO: 204 及 205)之胺基酸序列且該抗 PD-1 抗體為匹地單抗。

【圖式簡單說明】

[0061] 圖 1 描繪 IL-15 與其受體 IL-15Rα (CD215)、IL-15Rβ (CD122)及共同 γ 鏈(CD132)之複合物的結構。

[0062] 圖 2A 及圖 2B 描繪 IL-15 及其受體之序列。

[0063] 圖 3A-圖 3E 描繪有效對之 Fc 異二聚化變異體組(包括偏態(skew)及 pI 變異體)。在圖 3D 及圖 3E 中，存在沒有相應「單體 2」變異體之變異體；此等為可以單獨用於任一單體之 pI 變異體。

[0064] 圖 4 描繪等排變異體抗體恒定區及其相應取代之列表。pI_( )指示較低 pI 變異體，而 pI_(+)指示較高 pI 變異體。此等可以視情況且獨立地與本發明之其他異二聚化變異體(以及如本文所述之其他變異體類型)組合。

[0065] 圖 5 描繪消除 FcγR 結合之有用消除變異體(有時稱為「敲除」或「KO」變異體)。通常，兩種單體上皆存在消除變異體，但在某些情況下其可能僅在一種單體上。

[0066] 圖 6A-圖 6E 顯示本發明之「非細胞因子」組份之特別有用的實施方案。

[0067] 圖 7 描繪許多例示性可變長度連接子。在一些實施方案中，此等連接子可用於將 IL-15 及/或 IL-15Rα(sushi)之 C 端連接至 Fc 區之 N 端。在一些實施方案中，此等連接子可用於融合 IL-15 與 IL-15Rα(sushi)。

[0068] 圖 8A-圖 8D 顯示基於人類 IgG1 之若干有用 IL-15/Rα-Fc 形式骨架之序列，無細胞因子序列(例如，Il-15 及/或 IL-15Rα(sushi))。骨架 1 係基於人類 IgG1 (356E/358M 同種異型物)，且包括兩個鏈上之 C220S，S364K/E357Q：L368D/K370S 偏態變異體，具有 L368D/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體及兩個鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體。骨架 2 係基於人類 IgG1 (356E/358M 同種異型物)，且包括兩個鏈上之 C220S，S364K：L368D/K370S 偏態變異體，具有 L368D/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體及兩個鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體。骨架 3 係基於人類 IgG1 (356E/358M 同種異型物)，且包括兩個鏈上之 C220S，S364K：L368E/K370S 偏態變異體，具有 L368E/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體及兩個鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體。骨架 4 係基於人類 IgG1 (356E/358M 同種異型物)，且包括兩個鏈上之 C220S，D401K：

K360E/Q362E/T411E 偏態變異體，具有 K360E/Q362E/T411E 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體及兩個鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體。骨架 5 係基於人類 IgG1 (356D/358L 同種異型物)，且包括兩個鏈上之 C220S，S364K/E357Q : L368D/K370S 偏態變異體，具有 L368D/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體及兩個鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體。骨架 6 係基於人類 IgG1 (356E/358M 同種異型物)，且包括兩個鏈上之 C220S，S364K/E357Q : L368D/K370S 偏態變異體，具有 L368D/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體及兩個鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體，以及兩個鏈上之 N297A 變異體。骨架 7 與 6 相同，區別在於突變為 N297S。骨架 6 及 7 之替代形式可以排除兩個鏈中之消除變異體 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。骨架 8 係基於人類 IgG4，且包括 S364K/E357Q : L368D/K370S 偏態變異體，具有 L368D/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體，以及兩個鏈上之 S228P (EU 編號，其在 Kabat 中為 S241P)變異體，其如此項技術中已知消除 Fab 臂交換。骨架 9 係基於人類 IgG2，且包括 S364K/E357Q : L368D/K370S 偏態變異體，在具有 L368D/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體。骨架 10 係基於人類 IgG2，且包括 S364K/E357Q : L368D/K370S 偏態變異體，在具有 L368D/K370S 偏態變異體之鏈上之 Q295E/N384D/Q418E/N421D pI 變異體以及兩個鏈上之 S267K 變異體。骨架 11 與骨架 1 相同，區別在於其包括 M428L/N434S Xtend 突變。骨架 12 係基於人類 IgG1 (356E/358M 同種異型物)，且包括兩個相同鏈上之 C220S，兩個相同鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體。骨架 13 係基於人類 IgG1 (356E/358M 同種異型物)，且包括兩個鏈上之 C220S，S364K/E357Q : L368D/K370S 偏態變異體，在具有 S364K/E357Q 偏態變異體之鏈上之 P217R/P229R/N276K pI 變異體及兩個鏈上之 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 消除變異體。

[0069] 如熟習此項技術者所理解及下文所概述，此等序列可與本文概述之任何 IL-15 及 IL-15Rα(sushi)對一起使用，包括但不限於如圖 9A-9G 及圖 39 中示意性描繪之 IL-15/Rα-異 Fc、ncIL-15/Rα、scIL-15/Rα 及 dsIL-15/Rα。另外，任何 IL-15 及/或 IL-15Rα(sushi)變異體均可以任何組合併入此等圖 8A-8D 骨架中。

[0070] 在此等骨架中之每一者中包括與所述序列具有 90%、95%、98%及 99%同一性(如本文所定義)及/或含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個額外胺基酸取代之序列(與圖中之「親本」相比，如熟習此項技術者所理解，其與親本人類 IgG1 (或 IgG2 或 IgG4，取決於骨架)相比已含有許多胺基酸修飾)。亦即，除該圖之骨架內所含的偏態、pI 及消除變異體之外，所述骨架亦可含有額外胺基酸修飾(通常為胺基酸取代)。

[0071] 圖 9A-圖 9G 描繪本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之若干形式。IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合體或「IL-15/Rα-異 Fc」(圖 9A)包含與異二聚體 Fc 之一側重組融合之 IL-15 及與異二聚體 Fc 之另一側重組融合之 IL-15Rα(sushi)。該 IL-15 及 IL-15Rα(sushi)可具有在 Fc 區之 C 端與 N 端之間的可變長度 Gly-Ser 連接子。單鏈 IL-15/Rα-Fc 融合體或「scIL-15/Rα-Fc」(圖 9B)包含藉由可變長度連接子與 IL-15 融合之 IL-15Rα(sushi)(稱為「單鏈」IL-15/IL-15Rα(sushi)複合物或「scIL-15/Rα」)，其然後與異二聚體 Fc 區之 N 端融合，該分子之另一側為「僅 Fc」或「空 Fc」。非共價 IL-15/Rα-Fc 或「ncIL-15/Rα-Fc」(圖 9C)包含與異二聚體 Fc 區融合之 IL-15Rα(sushi)，而 IL-15 獨立轉染以使得形成非共價 IL-15/Rα 複合物，該分子之另一側為「僅 Fc」或「空 Fc」。二價非共價 IL-15/Rα-Fc 融合體或「二價 ncIL-15/Rα-Fc」(圖 9D)包含與同二聚體 Fc 區之 N 端融合之 IL-15Rα(sushi)，而 IL-15 獨立轉染以使得形成非共價 IL-15/Rα 複合物。二價單鏈 IL-15/Rα-Fc 融合體或「二價 scIL-15/Rα-Fc」(圖 9E)包含藉由可變長度連接子與 IL-15Rα(sushi)融合之 IL-15(稱為「單鏈」IL-15/IL-15Rα(sushi)複合物或「scIL-15/Rα」)，其然後與同二聚體 Fc 區之 N 端融合。Fc-非共價 IL-15/Rα 融合體或「Fc-ncIL-15/Rα」(圖 9F)包含與異二聚體 Fc 區之 C 端融合之 IL-15Rα(sushi)，而 IL-15 獨立轉染以使得形成非共價 IL-15/Rα 複合物，該分子之另一側為「僅 Fc」或「空 Fc」。Fc-單鏈 IL-15/Rα 融合體或「Fc-scIL-15/Rα」(圖 9G)包含藉由

可變長度連接子與 IL-15Rα(sushi)融合之 IL-15 (稱為「單鏈」IL-15/IL-15Rα(sushi)複合物或「scIL-15/Rα」)，其然後與異二聚體 Fc 區之 C 端融合，該分子之另一側為「僅 Fc」或「空 Fc」。

[0072] 圖 10 描繪「IL-15/Rα-異 Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP20818 及 XENP21475 之序列，其中額外序列 XENP20819、XENP21471、XENP21472、XENP21473、XENP21474、XENP21476、XENP21477 分別列於 WO2018071919 中之圖 104A-104D 中，且分別為 SEQ ID NO: 418-423、424-429、430-435、436-441、442-447、454-459 及 460-465。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[0073] 圖 11 描繪「scIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP21478 之序列，其中額外序列 XENP21993、XENP21994、XENP21995、XENP23174、XENP23175、XENP24477 及 XENP24480 分別列於 WO2018071919 中之圖 104G、104H、104AG、104AU 及 104AV 中，且分別為 SEQ ID NO: 514-518、519-523、524-528、849-853、1063-1067 及 1078-1082。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[0074] 圖 12A-圖 12B 描繪「ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP21479、XENP22366 及 XENP24348 之序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[0075] 圖 13 描繪「二價 ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP21978 之序列，其中額外序列 XENP21979 列於 WO2018071919 中之圖 104E 中且為 SEQ ID NO: 480-483。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，

其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[0076] 圖 14 描繪「二價 scIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[0077] 圖 15 描繪「Fc-ncIL-15/Rα」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP22637 之序列，其中額外序列 XENP22638 列於 WO2018071919 中之圖 104T 中且為 SEQ ID NO: 668-672。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[0078] 圖 16 描繪「Fc-scIL-15/Rα」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[0079] 圖 17A-圖 17E 提供說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白形式 XENP20818 之資料。圖 17A 描繪 XENP20818 之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白形式。圖 17B 描繪如藉由 SEC 所測定之 XENP20818 之純度及均質性。圖 17C 描繪如藉由 CEF 所測定之 XENP20818 之純度及均質性。圖 17D 描繪如藉由 Octet 所測定之 XENP20818 對 IL-2Rβ 之親和力。圖 17E 描繪如藉由 DSF 所測定之 XENP20818 之穩定性。

[0080] 圖 18A-圖 18E 提供說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白形式 XENP21478 之資料。圖 18A 描繪 XENP21478 之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白形式。圖 18B 描繪如藉由 SEC 所測定之 XENP21478 之純度及均質性。圖 18C 描繪如藉由 CEF 所測定之 XENP21478 之純度及均質性。圖 18D 描繪如藉由 Octet 所測定之 XENP21478 對 IL-2Rβ 之親和力。圖 18E 描繪如藉由 DSF 所測定之 XENP21478 之穩定性。

[0081] 圖 19A-圖 19E 提供說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白形式 XENP21479 之資料。圖 19A 描繪 XENP21479 之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白形式。圖 19B 描繪如藉由 SEC 所測定之 XENP21479 之純度及均質性。圖 19C 描繪如藉由 CEF 所測定

之 XENP21479 之純度及均質性。圖 19D 描繪如藉由 Octet 所測定之 XENP21479 對 IL-2Rβ 之親和力。圖 19E 描繪如藉由 DSF 所測定之 XENP21479 之穩定性。

[0082] 圖 20A-圖 20C 描繪具有不同連接子長度之 IL-15/Rα-異 Fc 形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白對 NK ($CD56^+/CD16^+$)細胞(圖 20A)、$CD4^+$ T 細胞(圖 20B)及 $CD8^+$ T 細胞(圖 20C)增殖之誘導，其基於如藉由 FACS 所量測之 Ki67 表現。

[0083] 圖 21A-圖 21C 描繪 scIL-15/Rα-Fc 形式(XENP21478)及 ncIL-15/Rα-Fc 形式(XENP21479)之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白對 NK ($CD56^+/CD16^+$)細胞(圖 21A)、$CD4^+$ T 細胞(圖 21B)及 $CD8^+$ T 細胞(圖 21C)增殖之誘導，其基於如藉由 FACS 所量測之 Ki67 表現。

[0084] 圖 22 描繪在 SEB 刺激之 PBMC 檢定中，藉由說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白、同種型對照及二價抗 PD-1 抗體相比於 PBS 對照增強 IL-2 分泌。

[0085] 圖 23 描繪在用 XENP20818 及重組 IL-15 處理後 PBMC 植入 NSG 小鼠之存活曲線。

[0086] 圖 24 描繪在植入人類 PBMC 且用指定濃度之 XENP20818 處理後第 7 天 NSG 小鼠血清中之 IFNγ 濃度。

[0087] 圖 25A-25C 描繪在用指定濃度之 XENP20818 處理後 7 天人類 PBMC 植入 NSG 小鼠之全血中的 $CD4^+$ T 細胞(圖 25A)、$CD8^+$ T 細胞(圖 25B)及 $CD45^+$ 細胞(圖 25C)計數。

[0088] 圖 26 描繪 IL-15/Rα 異二聚體之結構模型，其顯示工程化二硫鍵對之位置。

[0089] 圖 27 描繪經工程化在 C 端具有額外殘基以充當工程半胱胺酸殘基骨架之說明性 IL-15Rα(sushi)變異體的序列。

[0090] 圖 28 描繪經工程化具有半胱胺酸以與經工程化具有半胱胺酸之 IL-15Rα(sushi)變異體形成共價二硫鍵之說明性 IL-15 變異體的序列。

[0091] 圖 29 描繪經工程化具有半胱胺酸以與經工程化具有半胱胺酸之 IL-15 變異體形成共價二硫鍵之說明性 IL-15Rα(sushi)變異體的序列。

[0092] 圖 30A-圖 30C 描繪在 IL-15 與 IL-15Rα(sushi)之間具有及不具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα 異二聚體。非共價 IL-15/Rα 異二聚體或「ncIL-15/Rα 異二聚體」(圖 30A)包含獨立轉染且非共價連接之 IL-15Rα(sushi)及 IL-15。二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα 異二聚體或「dsIL-15/Rα 異二聚體」(圖 30B)包含獨立轉染且由於工程化半胱胺酸而共價連接之 IL-15Rα(sushi)及 IL-15。單鏈 IL-15/Rα 異二聚體或「scIL-15/Rα 異二聚體」(圖 30C)包含藉由可變長度 Gly-Ser 連接子與 IL-15 融合之 IL-15Rα(sushi)。

[0093] 圖 31 描繪說明性 ncIL-15/Rα 異二聚體 XENP21996 之序列。重要的是應注意，此等序列係在 IL-15Rα(sushi)之 C 端使用聚組胺酸(Hisx6 或 HHHHHH (SEQ ID NO:10)) C 端標籤而產生。

[0094] 圖 32 描繪說明性 dsIL-15/Rα 異二聚體 XENP22004、XENP22005、XENP22006、XENP22008 及 XENP22494 之序列，額外序列 XENP22007、XENP22009、XENP22010、XENP22011、XENP22012 及 XENP22493 分別描繪於 WO2018071919 中之圖 104J、104K 及 104I 中且分別為 SEQ ID NO: 543-544、545-546、547-548、551-552、553-554 及 647-648。重要的是應注意，此等序列係在 IL-15Rα(sushi)之 C 端使用聚組胺酸(Hisx6 或 HHHHHH) C 端標籤而產生。

[0095] 圖 33 描繪說明性 scIL-15/Rα 異二聚體 XENP22049 之序列。重要的是應注意，此等序列係在 IL-15 之 C 端使用聚組胺酸(Hisx6 或 HHHHHH) C 端標籤而產生。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα 及連接子之間的邊界。

[0096] 圖 34 描繪如藉由 CEF 所測定之具有及不具有工程化二硫鍵之說明性 IL-15/Rα 異二聚體的純度及均質性。

[0097] 圖 35 描繪如藉由 CEF 所測定之具有及不具有工程化二硫鍵之說明性 IL-15/Rα 異二聚體的純度及均質性。

[0098] 圖 36 描繪如由 DSF 熔融曲線所示具有及不具有工程化二硫鍵之說明性 IL-15/Rα 異二聚體的穩定性及熔融溫度。

[0099] 圖 37 描繪如由 DSF 熔融曲線所示具有及不具有工程化二硫鍵之說明性 IL-15/Rα 異二聚體的穩定性及熔融溫度。

[00100] 圖 38 描繪具有及不具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα 異二聚體之表現產率、分子量、如藉由 MOE 軟體計算之 IL-15 與 IL-15Rα(sushi)之間的預測親和力變化、熔融溫度及對 IL-2Rβ 之親和力。在相關單體後之括弧中指示突變。

[00101] 圖 39A-圖 39D 描繪具有工程化二硫鍵之本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的額外形式。二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合體或「dsIL-15/Rα-異 Fc」(圖 39A)與「IL-15/Rα-異 Fc」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸而進一步共價連接。二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα Fc 融合體或「dsIL-15/Rα-Fc」(圖 39B)與「ncIL-15/Rα-Fc」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸而進一步共價連接。二價二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα-Fc 或「二價 dsIL-15/Rα-Fc」(圖 39C)與「二價 ncIL-15/Rα-Fc」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸而進一步共價連接。Fc 二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα 融合體或「Fc-dsIL-15/Rα」(圖 39D)與「Fc-ncIL-15/Rα」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸而進一步共價連接。

[00102] 圖 40A-圖 40B 描繪「dsIL-15/Rα-異 Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP22013、XENP22014、XENP22015 及 XENP22017 之序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00103] 圖 41A-圖 41B 描繪「dsIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP22357、XENP22358、XENP22359、XENP22684 及 XENP22361 的序列。額外序列 XENP 22360、22362、22363、22364、22365、22366 分別描繪於 WO2018/071919 中之圖 104O、104P、104Q 及 104R 中，且分別為 SEQ ID NO:612-616、622-626、627-631、632-636、637-641 及 642-646，其以引用之方式全部併入本文中。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00104] 圖 42 描繪「二價 dsIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP22634、XENP22635 及 XENP22636 的序列。額外序列 XENP22687 描繪於 WO2018/071919 中之圖 104V 中且為 SEQ ID NO:685-688，其以引用之方式全部併入本文中。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00105] 圖 43 描繪「Fc-dsIL-15/Rα」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP22639 及 XENP22640 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00106] 圖 44 描繪如藉由 CEF 所測定之具有及不具有工程化二硫鍵之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的純度及均質性。

[00107] 圖 45A-圖 45C 描繪具有及不具有工程化二硫鍵之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白對 NK (CD56+/CD16+)細胞(圖 45A)、$CD8^+$ T 細胞(圖 45B)及 $CD4^+$ T 細胞(圖 45C)增殖的誘導，其基於如藉由 FACS 所量測之 Ki67 表現。

[00108] 圖 46 描繪與 IL-15Rα、IL-2Rβ 及共用 γ 鏈複合之 IL-15 的結構。示出設計用於降低效能之取代位置。

[00109] 圖 47A-圖 47C 描繪經工程化以降低效能之說明性 IL-15 變異體的序列。此等變異體 IL-15 序列中之每一者中包括與所述序列具有 90%、95%、98%及 99%同一性(如本文所定義)及/或含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個額外胺基酸取代之序列。在一個非限制性實例中，所述序列可含有額外胺基酸修飾，諸如對實施例 2 中所述之共價二硫鍵形成有貢獻者。

[00110] 圖 48A-圖 48H 描繪經工程化以降低效能之「IL-15/Rα-異 Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP22816、XENP22819、XENP22820、XENP22821、XENP22822、XENP22829、XENP22834、XENP23554、XENP23557、XENP23561、XENP24018、XENP24019、XENP24045、XENP24051 及 XENP24052 的序列。額外序列 XENP 22815、22817、22818、22823、22824、22825、22826、

22827、22828、22830、22831、22832、22833、23555、23559、23560、24017、24020、24043及24048分別描繪於WO2018071919中之圖104Z、104AA、104AC、104AD、104AE、104AF、104AJ、104AK、104AM、104AN及104AO中，且分別為SEQ ID NO: 729-734、741-746、747-752、777-782、783-788、789-794、795-800、801-806、807-812、819-824、825-830、831-836、837-842、887-892、899-904、905-910、937-942、955-960、961-966及979-984。IL-15及IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖7中)，且斜線(/)指示IL-15、IL-15Rα、連接子及Fc區之間的邊界。

[00111] 圖49A-圖49D描繪經工程化以降低效能之「scIL-15/Rα-Fc」形式之說明性IL-15/Rα-Fc融合蛋白XENP24015、XENP24050、XENP24475、XENP24476、XENP24478、XENP24479及XENP24481的序列。額外序列XENP24013、24014、24016描繪於WO2018071919中之圖104AK及104AL中且為SEQ ID NO: 914-921、922-926及932-936。IL-15及IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖7中)，且斜線(/)指示IL-15、IL-15Rα、連接子及Fc區之間的邊界。

[00112] 圖50A-圖50B描繪經工程化以降低效能之「ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性IL-15/Rα-Fc融合蛋白XENP24349、XENP24890及XENP25138的序列。IL-15及IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖7中)，且斜線(/)指示IL-15、IL-15Rα、連接子及Fc區之間的邊界。

[00113] 圖51描繪經工程化以降低效能之說明性ncIL-15/Rα異二聚體XENP22801及XENP22802的序列。額外序列XENP 22791、22792、22793、22794、22795、22796、22803、22804、22805、22806、22807、22808、22809、22810、22811、22812、22813、22814分別描繪於WO2018071919中之圖104V、104W、104X、104Y及104Z中且分別為SEQ ID NO: 689-690、691-692、693-694、695-696、697-698、699-700、705-706、707-708、709-710、711-712、713-714、715-716、

717-718、719-720、721-722、723-724、725-726 及 727-728。重要的是應注意，此等序列係在 IL-15Rα(sushi)之 C 端使用聚組胺酸(Hisx6 或 HHHHHH) C 端標籤而產生。

[00114] 圖 52 描繪經工程化以降低效能之「二價 ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP24342 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00115] 圖 53 描繪經工程化以降低效能之「dsIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP23472 及 XENP23473 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00116] 圖 54A-圖 54C 描繪變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白對 NK 細胞(圖 54A)、$CD8^+$ (CD45RA-) T 細胞(圖 54B)及 $CD4^+$ (CD45RA-) T 細胞(圖 54C)增殖之誘導，其基於如藉由 FACS 所量測之 Ki67 表現。

[00117] 圖 55 描繪由變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白對 NK 及 $CD8^+$ T 細胞增殖之誘導的 EC50，以及相對於 XENP20818 之 EC50 減少倍數。

[00118] 圖 56A-圖 56C 描繪用於圖 59A-59D 中所描繪之實驗之淋巴細胞及亞群的門控。圖 56A 顯示門控之淋巴細胞群。圖 56B 顯示 CD3 陰性及 CD3 陽性亞群。圖 56C 示出 CD3 陰性細胞之 CD16 陰性及 CD16 陽性亞群。

[00119] 圖 57A-圖 57C 描繪用於圖 59A-59D 中所描繪之實驗之 $CD3^+$淋巴細胞亞群之門控。圖 57A 顯示 $CD3^+$ T 細胞之 $CD4^+$、$CD8^+$及 γδ T 細胞亞群。圖 57B 顯示 $CD4^+$ T 細胞之 CD45RA(-)及 CD45RA(+)亞群。圖 57C 顯示 $CD8^+$ T 細胞之 CD45RA(-)及 CD45RA(+)亞群。

[00120] 圖 58A-圖 58B 描繪在用 XENP22821 溫育人類 PBMC 之前(圖 58A)及之後(圖 58B)的 CD69 及 CD25 表現。

[00121] 圖59A-圖59D描繪用指定變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白溫育四天之人類PBMC中的細胞增殖。圖59A-C顯示增殖NK細胞(CD3-CD16+) (圖59A)、CD8+ T細胞(CD3+CD8+CD45RA-) (圖59B)及CD4+ T細胞(CD3+CD4+CD45RA-) (圖59C)之百分比。圖59D顯示各種IL-15/IL-15Rα Fc異二聚體相對於對照(XENP20818)之EC50變化倍數。

[00122] 圖60A-圖60D描繪用指定變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白溫育三天之人類PBMC中的細胞增殖。圖60A-C顯示增殖$CD8^+$ (CD45RA-) T細胞(圖60A)、$CD4^+$ (CD45RA-) T細胞(圖60B)、γδ T細胞(圖60C)及NK細胞(圖60D)之百分比。

[00123] 圖61A-圖61C描繪用額外IL-15/Rα變異體處理後之CD8+ T細胞(圖61A)、CD4+ T細胞(圖61B)及NK細胞(圖61C)上的Ki67表現百分比。

[00124] 圖62A-圖62E描繪用IL-15/Rα變異體處理後之(圖62A) CD8+ (CD45RA-) T細胞、(圖62B) CD4+ (CD45RA-) T細胞、(圖62C) γδ T細胞、(圖62D) NK (CD16+CD8α-)細胞及(圖62E) NK (CD56+CD8α-)細胞上的Ki67表現百分比。

[00125] 圖63A-圖63E描繪用IL-15/Rα變異體處理後之$CD8^+$ (CD45RA-) T細胞(圖63A)、$CD4^+$ (CD45RA-) T細胞(圖63B)、γδ T細胞(圖63C)、NK (CD16+CD8α-)細胞(圖63D)及NK (CD56+CD8α-)細胞(圖63E)上的Ki67表現百分比。

[00126] 圖64A-圖64D描繪用具有不同連接子長度之經工程化以降低效能之額外IL-15/Rα變異體處理後之(圖64A) CD8+ T細胞、(圖64B) CD4+ T細胞、(圖64C) γδ T細胞及(圖64D) NK (CD16+)細胞上的Ki67表現百分比。

[00127] 圖65A-圖65D描繪用額外IL-15/Rα變異體處理後之(圖65A) $CD8^+$ T細胞、(圖65B) $CD4^+$ T細胞、(圖65C) γδ T細胞及(圖65D) NK (CD16+)細胞上的Ki67表現百分比。

[00128] 圖66A-圖66D描繪用於圖67A-67C中所描繪之實驗之淋巴細胞及其亞群的門控。圖66A顯示淋巴細胞群之門控。圖66B顯示CD4+及CD8+ T

細胞。圖 66C 顯示 CD4+ T 細胞之 CD45RA 及 CD27 表現亞群。圖 66D 顯示 CD8+ T 細胞之 CD45RA 及 CD27 表現亞群。

[00129] 圖 67A-圖 67C 描繪用指定濃度之指定變異體 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白將 PBMC 溫育 4 天后之 $CD8^+$ T 細胞(CD45RA-CD27-) (圖 67A)及 $CD4^+$ T 細胞(CD45RA-CD27-) (圖 67B)上的 STAT5 磷酸化。圖 67C 顯示各種 IL-15/IL-15Rα Fc 異二聚體相對於對照(XENP20818)的 EC50 變化倍數。

[00130] 圖 68A-圖 68B 描繪用指定測試物溫育後之小鼠脾細胞中之 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞(圖 68A)及 $CD4^+CD45RA^-$ T 細胞(圖 68B)上的 STAT5 磷酸化。

[00131] 圖 69 描繪各種 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白或對照在 C57BL/6 小鼠中在 0.1 mg/kg 單次劑量下的 IV-TV 給藥 PK。

[00132] 圖 70 描繪半衰期相對於 NK 細胞效能之相關性。

[00133] 圖 71 描繪對於 IL-15/Rα-Fc 親和變異體之半衰期相對於小鼠 STAT5 信號傳導之相關性。

[00134] 圖 72 描繪在 C57BL/6 albino 小鼠給藥後 8 天之測試物血清濃度。

[00135] 圖 73 描繪在用指定測試物給藥後 8 天在 C57BL/6 albino 小鼠脾臟中之 $CD8^+$ T 細胞計數。

[00136] 圖 74 顯示 $CD45^+$細胞含量可預測疾病。

[00137] 圖 75A-圖 75B 描繪在第 4 天(圖 75A)及第 8 天(圖 75B)如由 $CD45^+$ 細胞計數所示之變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白植入的增強。

[00138] 圖 76A-圖 76C 描繪在用指定變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白或對照處理植入有人類 PBMC 之 NSG 小鼠後在第 4 天(圖 76A)、第 7 天(圖 76B)及第 11 天(圖 76C)的 IFNγ 含量。

[00139] 圖 77A-圖 77C 描繪在用指定變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白或對照處理植入有人類 PBMC 之 NSG 小鼠後在第 4 天(圖 77A)、第 7 天(圖 77B)及第 11 天(圖 77C)的 $CD45^+$淋巴細胞計數。

[00140] 圖78A-圖78C描繪在用指定IL-15/Rα-Fc融合蛋白或對照處理植入有人類PBMC之NSG小鼠後在第4天(圖78A)、第7天(圖78B)及第11天(圖78C)的NK細胞(CD16+CD56+CD45RA+)計數。

[00141] 圖79A-圖79B描繪在用指定IL-15/Rα-Fc融合蛋白或對照處理植入有人類PBMC之NSG小鼠後在第7天(圖79A)及第11天(圖79B)的$CD8^+$ T細胞(CD8+CD45RA+)計數。

[00142] 圖80A-圖80B描繪在用指定IL-15/Rα-Fc融合蛋白或對照處理植入有人類PBMC之NSG小鼠後在第7天(圖80A)及第11天(圖80B)的CD4+ T細胞(CD4+CD45RA+)計數。

[00143] 圖81描繪在用額外變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白處理後huPBMC植入小鼠之血清中第4天、第7天及第11天的IFNγ含量。

[00144] 圖82A-圖82C描繪在用額外變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白處理後huPBMC植入小鼠之全血中第4天(圖82A)、第7天(圖82B)及第11天(圖82C)的CD8+ T細胞計數。

[00145] 圖83A-圖83C描繪在用額外變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白處理後huPBMC植入小鼠之全血中第4天(圖83A)、第7天(圖83B)及第11天(圖83C)的CD4+ T細胞計數。

[00146] 圖84A-圖84C描繪在用額外變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白處理後huPBMC植入小鼠之全血中第4天(圖84A)、第7天(圖84B)及第11天(圖84C)的CD45+細胞計數。

[00147] 圖85A-圖85C描繪在用額外IL-15/Rα變異體處理後第4天(圖85A)、第7天(圖85B)及第11天(圖85C)之huPBMC植入小鼠的體重(作為初始體重之百分比)。每個點代表單個NSG小鼠。對體重降至初始體重70%以下之小鼠實施安樂死。死小鼠佔70%。

[00148] 圖86A-圖86B描繪在用指定測試物溫育後表現Ki67之食蟹猴$CD8^+$ T細胞(圖86A)及食蟹猴NK細胞(圖86B)的百分比。

[00149] 圖87A-圖87E描繪在向食蟹猴給與XENP20818後之淋巴細胞計數。圖87A-E分別顯示CD56+ NK細胞(圖87A)、CD16+ NK細胞(圖87B)、γδ T

細胞(CD45RA+CD3+CD4-CD8-) (圖 87C)、CD8+ T 細胞(圖 87D)及 CD4+ T 細胞(圖 87E)之絕對計數的變化倍數。

[00150] 圖 88A-圖 88E 描繪在向食蟹猴給與 XENP20818 後之 CD56+ NK 細胞(圖 88A)、CD16+ NK 細胞(圖 88B)、CD8+ T 細胞(CD45RA+) (圖 88C)、CD8+ T 細胞(CD45RA-) (圖 88D)及 CD4+ T 細胞(CD45RA-) (圖 88E)的增殖。

[00151] 圖 89A-圖 89E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22819 後之淋巴細胞計數。圖 89A-89E 顯示 CD56+ NK 細胞(圖 89A)、CD16+ NK 細胞(圖 89B)、γδ T 細胞(CD45RA+CD3+CD4-CD8-) (圖 89C)、CD8+ T 細胞(圖 89D)及 CD4+ T 細胞(圖 89E)之絕對計數的變化倍數。

[00152] 圖 90A-圖 90E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22819 後之 CD56+ NK 細胞(圖 90A)、CD16+ NK 細胞(圖 90B)、CD8+ T 細胞(CD45RA+) (圖 90C)、CD8+ T 細胞(CD45RA-) (圖 90D)及 CD4+ T 細胞(CD45RA-) (圖 90E)的增殖。

[00153] 圖 91A-圖 91E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22821 後之淋巴細胞計數。圖 91A-91E 顯示 CD56+ NK 細胞(圖 91A)、CD16+ NK 細胞(圖 91B)、γδ T 細胞(CD45RA+CD3+CD4-CD8-) (圖 91C)、CD8+ T 細胞(圖 91D)及 CD4+ T 細胞(圖 91E)之絕對計數的變化倍數。

[00154] 圖 92A-圖 92E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22821 後之 CD56+ NK 細胞(圖 92A)、CD16+ NK 細胞(圖 92B)、CD8+ T 細胞(CD45RA+) (圖 92C)、CD8+ T 細胞(CD45RA-) (圖 92D)及 CD4+ T 細胞(CD45RA-) (圖 92E)的增殖。

[00155] 圖 93A-圖 93E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22822 後之淋巴細胞計數。圖 93A-E 分別顯示 CD56+ NK 細胞(圖 93A)、CD16+ NK 細胞(圖 93B)、γδ T 細胞(CD45RA+CD3+CD4-CD8-) (圖 93C)、CD8+ T 細胞(圖 93D)及 CD4+ T 細胞(圖 93E)之絕對計數的變化倍數。

[00156] 圖 94A-圖 94E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22822 後之 CD56+ NK 細胞(圖 94A)、CD16+ NK 細胞(圖 94B)、$CD8^+$ T 細胞(CD45RA+) (圖 94C)、$CD8^+$ T 細胞(CD45RA-) (圖 94D)及 $CD4^+$ T 細胞(CD45RA-) (圖 94E)的增殖。

[00157] 圖 95A-圖 95E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22834 後之淋巴細胞計數。圖 95A-E 分別顯示 CD56+ NK 細胞(圖 95A)、CD16+ NK 細胞(圖 95B)、γδ T

細胞(CD45RA+CD3+CD4-CD8-) (圖 95C)、CD8+ T 細胞(圖 95D)及 CD4+ T 細胞(圖 95E)之絕對計數的變化倍數。

[00158] 圖 96A-圖 96E 描繪在向食蟹猴給與 XENP22834 後之 CD56+ NK 細胞(圖 96A)、CD16+ NK 細胞(圖 96B)、CD8+ T 細胞(CD45RA+) (圖 96C)、CD8+ T 細胞(CD45RA-) (圖 96D)及 CD4+ T 細胞(CD45RA-) (圖 96E)的增殖。

[00159] 圖 97A-圖 97E 描繪在向食蟹猴給與 XENP23343 後之淋巴細胞計數。圖 97A-E 分別顯示 $CD56^+$ NK 細胞(圖 97A)、$CD16^+$ NK 細胞(圖 97B)、γδ T 細胞(CD45RA+CD3+CD4-CD8-) (圖 97C)、$CD8^+$ T 細胞(圖 97D)及 $CD4^+$ T 細胞(圖 97E)之絕對計數的變化倍數。

[00160] 圖 98A-圖 98E 描繪在向食蟹猴給與 XENP23343 後之 CD56+ NK 細胞(圖 98A)、CD16+ NK 細胞(圖 98B)、CD8+ T 細胞(CD45RA+) (圖 98C)、CD8+ T 細胞(CD45RA-) (圖 98D)及 CD4+ T 細胞(CD45RA-) (圖 98E)的增殖。

[00161] 圖 99A-圖 99C 描繪具有 M428L/N434S 取代之「IL-15/Rα-異 Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP23343、XENP23504、XENP24113、XENP24301、XENP24306 及 XENP24341 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00162] 圖 100 描繪具有 M428L/N434S 取代之「scIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP25938 (亦稱為 XENP24294)的序列。

[00163] 圖 101 描繪具有 M428L/N434S 取代之「ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP24383 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖 7 中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00164] 圖 102 描繪具有 M428L/N434S 取代之「二價 ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP24346 及 XENP24351 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，

該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於圖7中)，且斜線(/)指示IL-15、IL-15Rα、連接子及 Fc 區之間的邊界。

[00165] 圖103A-圖103C描繪在用具有M428L/N434S Fc突變之IL-15/Rα變異體處理後人類 $CD8^+$ T細胞(圖 103A)、人類 $CD4^+$ T細胞(圖 103B)及人類 NK 細胞(圖 103C)上之 Ki67 表現的百分比。

[00166] 圖 104A-圖 104D 描繪在用 XmAb24306 (亦稱為 XENP24306)處理後人類 $CD8^+$ T細胞(圖 104A)、人類 $CD4^+$ T細胞(圖 104B)、人類 NK 細胞(圖 104C)及人類 γδ T 細胞(圖 104D)上之 Ki67 表現的百分比。

[00167] 圖105A-圖105C描繪在用WT IL-15/Rα-Fc及具有M428L/N434S Fc突變之效能降低 IL-15/Rα 變異體處理後食蟹猴 $CD8^+$ T細胞(圖 105A)、食蟹猴 $CD4^+$ T細胞(圖 105B)及食蟹猴 NK 細胞(圖 105C)上之 Ki67 表現的百分比。

[00168] 圖 106 描繪在用 XENP20818 或 XmAb24306 處理後食蟹猴 $CD8\alpha^+CD45RA^-$ T細胞上之 Ki67 表現的百分比。

[00169] 圖107A-圖107C描繪在用額外變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白處理後 huPBMC 植入小鼠之全血中第 4 天(圖 107A)及第 7 天(圖 107B)的 CD4+ T 細胞計數及脾臟中第 8 天(圖 107C)的 CD4+ T 細胞計數。

[00170] 圖108A-圖108C描繪在用額外變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白處理後huPBMC植入小鼠之全血中(圖108A)第4天及(圖108B)第7天的$CD8^+$ T細胞計數及脾臟中(圖 108C)第 8 天的 $CD8^+$ T 細胞計數。

[00171] 圖109A-圖109C描繪在用額外變異體IL-15/Rα-Fc融合蛋白處理後 huPBMC 植入小鼠之全血中第 4 天(圖 109A)及第 7 天(圖 109B)的 CD8+ T 細胞計數及脾臟中第 8 天(圖 109C)的 CD8+ T 細胞計數。

[00172] 圖 110A-圖 110F 描繪在用額外 IL-15/Rα 變異體處理後 huPBMC 植入小鼠在第-2 天(圖 110A)、第 1 天(圖 110B)、第 5 天(圖 110C)、第 8 天(圖 110D)及第11天(圖110E)的體重(作為初始體重之百分比)。每個點代表單個NSG小鼠。圖 110F 描繪在用 IL-15/Rα 變異體處理後 huPBMC 植入小鼠中之體重時程。

[00173] 圖 111A-圖 111D 描繪在用指定測試物溫育後表現 Ki67 之 CD8+CD45RA- T 細胞(圖 111A)、CD4+CD45RA- T 細胞(圖 111B)、γδ T 細胞(圖 111C)及 CD16+ NK 細胞(圖 111D)之百分比。

[00174] 圖 112A-圖 112D 描繪用 IL-15/Rα 變異體處理後食蟹猴中之 CD8+ T 細胞(圖 112A)、CD4+ T 細胞(圖 112B)、NK 細胞(圖 112C)及 γδ T 細胞(圖 112D)計數。

[00175] 圖 113A-113H 描繪指定測試物在食蟹猴中之血清濃度隨時間的變化及半衰期。

[00176] 圖 114A-圖 114F 描繪在新鮮及活化 PBMC 中 AF647 標記測試物(WT IL-15/Rα-Fc 及具有 Xtend 且不具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體)與 CD8+CD45RA- T 細胞(圖 114A)、CD8+CD45RA+ T 細胞(圖 114B)、CD4+CD45RA- T 細胞(圖 114C)、CD4+CD45RA+ T 細胞(圖 114D)、CD16+ NK 細胞(圖 114E)及 γδ T 細胞(圖 114F)的結合。

[00177] 圖 115A-圖 115F 描繪在新鮮及活化 PBMC 中 AF647 標記測試物(WT IL-15/Rα-Fc 及具有 Xtend 且具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體)與(圖 115A) $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞、(圖 115B) $CD8^+CD45RA^+$ T 細胞、(圖 115C) $CD4^+CD45RA^-$ T 細胞、(圖 115D) $CD4^+CD45RA^+$ T 細胞、(圖 115E) $CD16^+$ NK 細胞及(圖 115F) γδ T 細胞的結合。

[00178] 圖 116A-圖 116F 描繪在新鮮及活化 PBMC 中 AF647 標記測試物(WT IL-15/Rα-Fc 及具有 Xtend 變異體諸如 FcRn 變異體之其他形式之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白)與(圖 116A) $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞、(圖 116B) $CD8^+CD45RA^+$ T 細胞、(圖 116C) $CD4^+CD45RA^-$ T 細胞、(圖 116D) $CD4^+CD45RA^+$ T 細胞、(圖 116E) $CD16^+$ NK 細胞及(圖 116F) γδ T 細胞的結合。

[00179] 圖 117 描繪在活化 PBMC 中 AF647 標記測試物(包括 XENP24341 及 XENP24113)與 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞的結合。

[00180] 圖 118A-圖 118B 描繪(圖 118A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 118B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中之 $CD8^+$ T 細胞上的 CD25 表現。

[00181] 圖 119A-圖 119B 描繪(圖 119A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 119B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中之 $CD4^+$ T 細胞上的 CD25 表現。

[00182] 圖 120A-圖 120B 描繪(圖 120A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 120B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中之 $CD8^+$ T 細胞上的 CD69 表現。

[00183] 圖 121A-圖 121B 描繪(圖 121A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 121B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中之 $CD4^+$ T 細胞上的 CD69 表現。

[00184] 圖 122A-圖 122B 描繪(圖 122A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 122B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中之 $CD8^+$ T 細胞中的細胞內 IFNγ 表現。

[00185] 圖 123A-圖 123B 描繪(圖 123A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 123B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中之 $CD4^+$ T 細胞中的細胞內 IFNγ 表現。

[00186] 圖 124A-圖 124C 描繪第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中 $CD8^+$ T 細胞之(圖 124A) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^-$、(圖 124B) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^+$及(圖 124C) $Ki\text{-}67^-/IFN\gamma^+$分數的百分比。

[00187] 圖 125A-圖 125C 描繪第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中 $CD4^+$ T 細胞之(圖 125A) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^-$、(圖 125B) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^+$及(圖 125C) $Ki\text{-}67^-/IFN\gamma^+$分數的百分比。

[00188] 圖 126A-圖 126C 描繪第 1 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化T細胞)中 $CD8^+$ T細胞之(圖 126A) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^-$、(圖 126B) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^+$及(圖 126C) $Ki\text{-}67^-/IFN\gamma^+$分數的百分比。

[00189] 圖 127A-圖 127C 描繪第 1 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化T細胞)中 $CD4^+$ T細胞之(圖 127A) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^-$、(圖 127B) $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^+$及(圖 127C) $Ki\text{-}67^-/IFN\gamma^+$分數的百分比。

[00190] 圖 128A-圖 128B 描繪(圖 128A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 128B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中 $CD8^+$ T 細胞上之 CD107a 表現。

[00191] 圖 129A-圖 129B 描繪(圖 129A)第 1 組(用親本 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)及(圖 129B)第 2 組(用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育之純化 T 細胞)中 $CD4^+$ T 細胞上之 CD107a 表現。

[00192] 圖 130A-圖 130B 描繪在用純化 T 細胞及指定測試物溫育後之剩餘靶細胞[圖 130A：親本 MCF-7 腫瘤細胞；圖 130B：表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞]。

[00193] 圖 131A-圖 131B 描繪在用純化 T 細胞及指定測試物溫育後之死細胞[圖 131A：親本 MCF-7 腫瘤細胞；圖 131B：表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞]的數目。

[00194] 圖 132 描繪在存在或不存在抗 HLA-A 抗體下用親本 MCF-7 腫瘤細胞或表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞溫育純化 T 細胞後 $CD8^+$ T 細胞之 $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^+$分數的百分比。

[00195] 圖 133 描繪在存在或不存在抗 HLA-A 抗體下用親本 MCF-7 腫瘤細胞或表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞溫育純化 T 細胞後之靶細胞(亦即親本 MCF-7 腫瘤細胞或表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞)的數目。

[00196] 圖 134A-圖 134B 描繪在用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育純化 T 細胞後(圖 134A) $CD8^+$ T 細胞及(圖 134B) $CD4^+$ T 細胞上的 CD25 表現。

[00197] 圖 135A-圖 135B 描繪在用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育純化 T 細胞後(圖 135A) $CD8^+$ T 細胞及(圖 135B) $CD4^+$ T 細胞上的 CD69 表現。

[00198] 圖 136A-圖 136B 描繪在用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育純化 T 細胞後(圖 136A) $CD8^+$ T 細胞及(圖 136B) $CD4^+$ T 細胞上的 Ki67 表現。

[00199] 圖 137A-圖 137B 描繪在用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育純化 T 細胞後(圖 137A) $CD8^+$ T 細胞及(圖 137B) $CD4^+$ T 細胞之 $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^+$分數的百分比。

[00200] 圖 138A-圖 138B 描繪在用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育純化 T 細胞後(圖 138A) $CD8^+$ T 細胞及(圖 138B) $CD4^+$ T 細胞之 $CD69^+/IFN\gamma^+$分數的百分比。

[00201] 圖 139A-圖 139B 描繪在用表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及指定測試物溫育純化 T 細胞後(圖 139A) CD8+ T 細胞及(圖 139B) CD4+ T 細胞之 CD69+/Ki67+分數的百分比。

[00202] 圖 140 描繪在用純化 T 細胞及指定測試物溫育後之剩餘靶細胞(表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞)。

[00203] 圖 141 描繪在用純化 T 細胞及指定測試物溫育後之死細胞 (表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞)的數目。

[00204] 圖 142A-圖 142B 描繪在用 XmAb24306 之非 Xtend 類似物 XENP24045 處理後植入有表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及 pp65 反應性人類 PBMC 之小鼠中的平均腫瘤體積(圖 142A)及腫瘤體積變化(圖 142B)。

[00205] 圖 143A-圖 143D 描繪在用 XmAb24306 之非 Xtend 類似物 XENP24045 處理後植入有表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞及 pp65 反應性人類 PBMC 之小鼠全血中的 $CD45^+$細胞(圖 143A)、$CD4^+$細胞(圖 143B)、$CD8^+$細胞(圖 143C)及 NK 細胞(圖 143D)計數。

[00206] 圖 144 描繪各種濃度之各種測試物在食蟹猴中之血清濃度隨時間的變化及半衰期。

[00207] 圖 145 描繪 1X 及 3X 劑量之 XENP22821 在食蟹猴中的 Cmax 正規化血清濃度隨時間的變化。

[00208] 圖 146A-圖 146E 描繪在給與指定測試物後食蟹猴中之 $CD8^+$ T 細胞(圖 146A)、$CD4^+$ T 細胞(圖 146B)、$CD16^+$ NK 細胞(圖 146C)、$CD56^+$ NK 細胞(圖 146D)及 γδ T 細胞(圖 146E)計數的平均變化倍數。

[00209] 圖 147A-圖 147B 描繪在給與 3X 劑量或 0.6X 劑量之 XENP24306 後食蟹猴全血中之 $CD8^+$ T 細胞(圖 147A)及 γδ T 細胞(圖 147B)隨時間的變化倍數。

[00210] 圖 148 描繪在給與 0.3X 劑量 XENP22821 及 0.6X 劑量 XENP24306 後表現 Ki67 之食蟹猴淋巴結中之 $CD8\alpha^+CD45RA^+$ T 細胞的百分比。

[00211] 圖 149 描繪在給與 0.3X 劑量 XENP22821 及 0.6X 劑量 XENP24306 後表現 Ki67 之食蟹猴全血中之 $CD8\alpha^+CD45RA^+$ T 細胞的百分比(左軸)及細胞計數變化倍數(右軸)。

[00212] 圖 150 描繪在給與 0.3X 劑量 XENP22821 後表現 Ki67 之食蟹猴 PBMC 中之各種淋巴細胞群的百分比。

[00213] 圖 151 描繪在給與 0.6X 劑量 XmAb24306 後表現 Ki67 之食蟹猴 PBMC 中之各種淋巴細胞群的百分比。

[00214] 圖 152 描繪在給與 0.6X 劑量 XmAb24306 後表現 Ki67 之食蟹猴全血中之 CD8α+CD45RA+ T 細胞百分比及 XmAb24306 之血清濃度隨時間變化的覆蓋圖。

[00215] 圖 153 描繪在給與 0.6X 劑量 XmAb24306 後食蟹猴全血中之 $CD8^+$ T 細胞、$CD4^+$ T 細胞、$CD56^+CD8\alpha^+$ NK 細胞及 γδ T 細胞隨時間的計數變化倍數。

[00216] 圖 154 描繪在給與 0.6X 劑量 XmAb24306 後食蟹猴全血中之 $CD8^+$ T 細胞及 Treg 隨時間的計數變化倍數。

[00217] 圖 155A-圖 155C 描繪在給與 XENP20818 或 XmAb24306 後食蟹猴全血中之 $CD8^+$ T 細胞(圖 155A)、$CD4^+$ T 細胞(圖 155B)及 $CD16^+$ NK 細胞(圖 155C)計數隨時間變化的覆蓋圖。

[00218] 圖 156A-圖 156C 描繪在用 EC_{50} 濃度之 XENP20818 或 XmAb24306 處理 24 小時後之(圖 156A)全 PBMC、(圖 156B)純化 NK 細胞及(圖 156C)純化 $CD8^+$ T 細胞中的免疫相關基因表現相比於未處理物的變化倍數。

[00219] 圖 157A-圖 157C 描繪在用 EC_{50} 濃度之 XENP20818 或 XmAb24306 處理 48 小時後之(圖 157A)全 PBMC、(圖 157B)純化 NK 細胞及(圖 157C)純化 $CD8^+$ T 細胞中的基因表現相比於未處理物的變化倍數。

[00220] 圖 158A-圖 158B 描繪在用 EC50 濃度之(圖 158A) XmAb24306 或 IL-15 及(圖 158B) XmAb24306 或 IL-2 處理 48 小時後之全 PBMC 中的基因表現相比於未處理物的變化倍數。

[00221] 圖 159A-圖 159B 描繪在 XmAb24306 及各種濃度之雷帕黴素擴增 Treg 存在下(圖 159A) CD8+及(圖 159B) CD4+應答 T 細胞的增殖。

[00222] 圖 160 描繪具有消除變異體(E233P/L234V/L235A/G236del/S267K,「IgG1_PVA_/S267k」)之二價抗 PD-1 mAb XENP16432 的序列。CDR 加有底線。如本文所述且對於本文中包含 CDR 之每個序列均是如此，CDR 位置之確切鑒定可能略有不同，這取決於如表 1 中所示使用之編號，因此本文不僅包括加底線之 CDR，而且包括使用其他編號系統在 VH 及 VL 結構域中包括之 CDR。另外，各 CDR 在序列表中具有其自身 SEQ ID NO:或序列識別符，且每個 VH 及 VL 結構域在序列表中具有其自身 SEQ ID NO:或序列識別符。

[00223] 圖 161A-圖 161B 描繪在指定測試物第一次給藥後(圖 161A)第 6 天及(圖 161B)第 10 天小鼠全血中之 $CD8^+$ T 細胞。

[00224] 圖 162A-圖 162B 描繪在指定測試物第一次給藥後(圖 162A)第 6 天及(圖 162B)第 10 天小鼠全血中之 $CD4^+$ T 細胞。

[00225] 圖 163A-圖 163B 描繪在指定測試物第一次給藥後(圖 163A)第 6 天及(圖 163B)第 10 天小鼠全血中之 $CD45^+$ T 細胞。

[00226] 圖 164A-圖 164B 描繪在指定測試物第一次給藥後(圖 164A)第 6 天及(圖 164B)第 10 天小鼠全血中之 NK 細胞。

[00227] 圖 165 描繪在指定測試物第一次給藥後第 7 天 NSG 小鼠血清中之 IFNγ。

[00228] 圖 166A-圖 166D 描繪在指定測試物第一次給藥後第 7 天(圖 166A)、第 11 天(圖 166B)、第 14 天(圖 166C)及第 18 天(圖 166D)之小鼠體重。

[00229] 圖 167 描繪在用 XENP20818 溫育後表現 Ki67 之指定淋巴細胞群之百分比。

[00230] 圖 168 描繪在用 XENP20818、XENP22821、XENP24050 及 XENP24306 溫育後 $CD8^+CD45RA^+$ T 細胞上之 STAT5 磷酸化。

[00231] 圖 169 描繪在用 XENP20818、XENP22819、XENP22821 及 XENP22834 溫育後 $CD8^+CD45RA^+$ T 細胞上之 STAT5 磷酸化。

[00232] 圖 170 描繪在用相應 EC50 之 XENP20818 或 XENP24306 溫育後表現 Ki67 之 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞隨時間的百分比。

[00233] 圖 171 描繪在用相應 EC50 之 XENP20818 或 XENP24306 溫育後 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞上之 BCL2 表現隨時間的變化。

[00234] 圖 172 描繪在用相應 EC50 之 XENP20818 或 XENP24306 溫育後 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞上之 CD25 表現隨時間的變化。

[00235] 圖 173 描繪在用 XENP24045 或 XENP20818 溫育後新鮮人類 PBMC 相對於刺激人類 PBMC 中之 $CD8^+$ T 細胞上的 STAT5 磷酸化。

[00236] 圖 174 描繪在用指定劑量之 XENP24306 及指定劑量之板結合抗 CD3 (OKT3)溫育人類 PBMC 後的增殖 $CD8^+CD45RA^-$百分比(如藉由 CFSE 稀釋所測定)。

[00237] 圖 175 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 10 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠中之血清 IFNγ 濃度。

[00238] 圖 176 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 17 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠中之血液中的 $CD45^+$細胞計數。

[00239] 圖 177 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 25 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠的體重(作為初始體重之百分比)。

[00240] 圖 178 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 7 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠中之血清 IFNγ 濃度。

[00241] 圖 179A、圖 179B、圖 179C 及圖 179D 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 10 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠之血液中的 A) $CD45^+$細胞、B) $CD3^+$ T 細胞、C) $CD4^+$ T 細胞、D) $CD8^+$ T 細胞計數。

[00242] 圖 180 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 11 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠的體重(作為初始體重之百分比)。

[00243] 圖 181 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後 huPBMC 植入 NSG 小鼠之體重(作為初始體重之百分比)的時程。

[00244] 圖 182 描繪用 XENP16432 及/或 XENP24045 給藥之 pp65-MCF7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠中第 21 天之 $CD45^+$細胞計數。

[00245] 圖 183 描繪用 XENP16432 及/或 XENP24045 給藥之 pp65-MCF7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠中第 31 天之腫瘤體積。

[00246] 圖 184 描繪用 XENP16432 及/或 XENP24045 給藥之 pp65-MCF7 及 huPBMC (1.5×10^6)植入 NSG 小鼠中之腫瘤體積隨時間的變化(huPBMC 植入後)。

[00247] 圖 185 描繪用 XENP16432 及/或 XENP24045 給藥之 pp65-MCF7 及 huPBMC (5×10^6)植入 NSG 小鼠中之腫瘤體積隨時間的變化(huPBMC 植入後)。

[00248] 圖 186 描繪包含野生型 IL-15 之 scIL-15/Rα-Fc 融合體 XENP21993 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於附圖中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及恒定/Fc 區之間的邊界。

[00249] 圖 187 描繪包含野生型 IL-15 及 Xtend Fc (M428L/N434S)變異體之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體 XENP22853 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於附圖中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及恒定/Fc 區之間的邊界。

[00250] 圖 188 描繪包含 IL-15(N4D/N65D) 變異體及 Xtend Fc (M428L/N434S)取代之 scIL-15/Rα-Fc 融合體 XENP24294 的序列。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於附圖中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及恒定/Fc 區之間的邊界。

[00251] 圖 189 描繪在指定相對濃度之第一次給藥後食蟹猴中之指定測試物隨時間的血清濃度。

[00252] 圖 190 描繪 XENP22853 及相應 WT 非 Xtend XENP20818 隨時間之相對血清濃度。

[00253] 圖 191 描繪經工程化以降低效能且包含 D30N 取代之說明性 IL-15 變異體的序列。此等變異體 IL-15 序列中之每一者中包括與所述序列具有 90%、95%、98%及 99%同一性(如本文所定義)及/或含有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個額外胺基酸取代之序列。在一個非限制性實例中，所述序列可含有額外胺基酸修飾，諸如如實施例 2 中所述有助於形成共價二硫鍵者。

[00254] 圖 192A-圖 192C 描繪具有包含 D30N 取代之 IL-15 變異體之說明性 scIL-15/Rα-Fc 融合體。IL-15 及 IL-15Rα(sushi)加有底線，連接子加有雙重底線(儘管如熟習此項技術者所理解，該等連接子可由其他連接子替代，其中一些描繪於附圖中)，且斜線(/)指示 IL-15、IL-15Rα、連接子及恒定/Fc 區之間的邊界。

[00255] 圖 193A、圖 193B、圖 193C、圖 193D、圖 193E、圖 193F 及圖 193G 描繪在用指定測試物溫育後表現 Ki67 之 A) CD4+CD45RA-、B) CD4+CD45RA+、C) CD8+CD45RA-、D) CD8+CD45RA+、E) CD16+ NK 細胞、F) CD56+ NK 細胞及 G) γδ 細胞的百分比。

[00256] 圖 194A、圖 194B、圖 194C、圖 194D 及圖 194E 顯示機械 PK/RO/TMDD 模型描繪如實施例 18 中所討論之相對 PD 效應。值得注意的是，所預測之 RO-AUC 值與用實驗確定之 PD-AUC (藥效學 AUC)非常相關，表明 RO-AUC 為優化目標值，允許預測最佳 Kd 值。

[00257] 圖 195 顯示說明受體介導之內化為影響各種 IL-15 之 PK/PD 關係之關鍵因素之假設的示意圖。$k_{增殖}$表示增殖速率。$k_{死亡\ CTL}$ 表示細胞死亡速率。K_d 表示解離常數。$k_{消除}$表示消除速率。$k_{輸注}$表示輸注至中樞血液中之速率。$k_{合成}$表示 IL-15 受體之合成速率。$k_{降解}$表示 IL-15 受體之降解速率。

[00258] 圖 196 描繪基於圖 195 中描繪之模型輸入模擬中之多種食蟹猴研究之 PK 資料覆蓋圖。

[00259] 圖 197 描繪基於圖 1 所描繪之模型之 KD 估計值與用實驗量測之結合 EC50 值線性相關。

[00260] 圖 198 描繪基於圖 195 中所描繪之模型之模擬 PK 曲線、受體佔用率(RO)曲線及藥效曲線。該模型表明，效能降低延長了暴露，且存在最大藥效(亦即 T 細胞擴增)之最佳 KD。

[00261] 圖 199A-圖 199F 描繪 A) RO-AUC 預測值與用實驗確定之 PD-AUC (藥效學 AUC)，B) RO-AUC 預測值與用實驗確定之 PD-Max (CD8+ T 細胞計數峰值)，C) RO-AUC 預測值與用實驗確定之 ALB-min (最低血清白蛋白濃度)，D) RO-Max (最大受體佔用率)預測值與用實驗確定之 PD-AUC，E) RO-Max 預測值與用實驗確定之 PD-Max 以及 F) RO-Max 預測值與用實驗確定之 ALB-Min 之間的相關性。值得注意的是，RO-AUC 預測值與用實驗確定之 PD-AUC 及 PD-max 非常相關，而 RO-Max 預測值與用實驗確定之 ALB-Min 非常相關。

[00262] 圖 200 描繪對於 Xtend 或非 Xtend 形式之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體之多種 K_D 值進行模擬掃描(基於圖 195 中描繪之模型)，揭示預測之最佳 K_D 為約 200 nM，類似於 XmAb24306 之估計 K_D 值。

[00263] 圖 201A 及圖 201B 描繪用 XENP16432 及/或 XENP24045 給藥之 pp65-MCF7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠中的 A)人類 CD8+ T 細胞計數及 B)人類 CD8+ T 細胞上之 CD25 表現。***表示 $p \leq 0.001$，且**表示 $p \leq 0.01$，如藉由非配對 t 檢驗所確定。發現用 XENP24045 與抗 PD-1 mAb 之組合處理在後期顯著增強 CD8+ T 細胞擴增，且誘導 CD8+ T 細胞之早期活化。

[00264] 圖 202A-圖 202C 描繪在用 0.3X 劑量 XENP20818、0.3X 劑量 XmAb24306 及 0.6X 劑量 XmAb24306 給藥後食蟹猴中之 A) CD8+ T 細胞、B) CD16+ NK 細胞及 C)淋巴細胞的擴增。資料顯示藉由降低效能之 XmAb24306 賦予增強之藥效學。

[00265] 圖 203 描繪在用 0.3X 劑量 XENP20818、0.3X 劑量 XmAb24306 及 0.6X 劑量 XmAb24306 給藥後食蟹猴中之血清白蛋白(作為血管滲漏之指標)

的變化百分比。資料顯示藉由降低效能之 XmAb24306 賦予增強之耐受性(如白蛋白下降之減少所示)。

[00266] 圖 204A-圖 204F 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 7 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠之血液中的 A) $CD45^+$細胞、B) $CD3^+$ T 細胞、C) $CD4^+$ T 細胞、D) $CD8^+$ T 細胞、E) $CD16^+CD56^+$ NK 細胞計數及 F) CD4/CD8 比率。

[00267] 圖 205A-圖 205F 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 14 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠之血液中的 A) CD45+細胞、B) CD3+ T 細胞、C) CD4+ T 細胞、D) CD8+ T 細胞、E) CD16+CD56+ NK 細胞計數及 F) CD4/CD8 比率。資料顯示直至第 14 天，使用 0.3 mg/kg 或 0.1 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理顯著增強 CD3+ T 細胞擴增，超過單獨使用 3 mg/kg XENP16432 處理(使用非配對 t 檢驗對於對數轉換資料進行統計)。

[00268] 圖 206A-圖 206F 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 21 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠之血液中的 A) CD45+細胞、B) CD3+ T 細胞、C) CD4+ T 細胞、D) CD8+ T 細胞、E) CD16+CD56+ NK 細胞計數及 F) CD4/CD8 比率。

[00269] 圖 207A-207I 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後 A)第 3 天、B)第 6 天、C)第 10 天、D)第 13 天、E)第 17 天、F)第 20 天、G)第 25 天、H)第 28 天及 I)第 29 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠之體重變化(作為 GVHD 之指標)。資料顯示直至第 10 天，使用 0.3 mg/kg、0.1 mg/kg 或 0.01 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理顯著增強 GVHD，超過單獨使用 3 mg/kg XENP16432 處理(使用非配對 t 檢驗進行統計)。

[00270] 圖 208 描繪在用指定濃度之指定測試物給藥後 huPBMC 植入 NSG 小鼠隨時間之體重變化(作為 GVHD 之指標)。

[00271] 圖 209A-圖 209C 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後 A)第 7 天、B)第 14 天及 C)第 21 天 huPBMC 植入 NSG 小鼠中之血清 IFNγ 濃度。

[00272] 圖 210A-圖 201F 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 14 天 pp65-MCF-7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠之血液中的 A) CD45+細胞、B)

CD3+ T 細胞、C) CD4+ T 細胞、D) CD8+ T 細胞、E) CD16+CD56+ NK 細胞計數及 F) CD4/CD8 比率。*表示 $p < 0.05$，非配對 t 檢驗，與 PBS 處理組相比之指定組；†表示 $p < 0.04$，非配对 t 檢驗，與 XENP16432 處理組相比之指定組。在統計分析之前對資料進行對數轉換。資料顯示直至第 14 天，用單獨 XENP24306 或用 XENP24306 與 XENP16432 組合處理之各組顯著增強淋巴細胞擴增，超過 PBS 處理。值得注意的是，直至第 14 天，用 XENP24306 與 XENP16432 之組合處理之各組，不管 XENP24306 濃度如何，以及單獨更高濃度之 XENP24306，均顯著增強淋巴細胞擴增，超過 XENP16432 處理。

[00273] 圖 211A-圖 211F 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後第 21 天 pp65-MCF-7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠之血液中的 A) CD45+細胞、B) CD3+ T 細胞、C) CD4+ T 細胞、D) CD8+ T 細胞、E) CD16+CD56+ NK 細胞計數及 F) CD4/CD8 比率。*表示 $p < 0.05$，非配对 t 檢驗，與 PBS 處理組相比之指定組；†表示 $p < 0.04$，非配对 t 檢驗，與 XENP16432 處理組相比之指定組。在統計分析之前對資料進行對數轉換。

[00274] 圖 212A-圖 212I 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後 A)第 4 天、B)第 6 天、C)第 8 天、D)第 11 天、E)第 13 天、F)第 15 天、G)第 19 天、H)第 22 天及 I)第 25 天 pp65-MCF-7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠中的腫瘤體積(基線校正)變化。資料顯示直至第 11 天，用 1.0 mg/kg、0.3 mg/kg 或 0.1 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理相比於用單獨 XENP16432 處理顯著降低腫瘤體積(在基線校正之腫瘤量測中使用非配對 t 檢驗進行統計)。

[00275] 圖 213A-圖 213B 描繪在用指定濃度之指定測試物給藥後 pp65-MCF-7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠隨時間之 A)腫瘤體積變化及 B)體重變化(作為 GVHD 之指標)。資料表明儘管 C 組、F 組及 G 組中之所有小鼠均死亡，但這符合 GVHD (如體重變化所示)。

[00276] 圖 214A-圖 214C 描繪在用指定濃度之指定測試物第一次給藥後 A)第 7 天、B)第 14 天及 C)第 21 天 pp65-MCF-7 及 huPBMC 植入 NSG 小鼠中之血清 IFNγ 濃度。*表示 $p < 0.05$，非配对 t 檢驗，與 PBS 處理組相比之指定組；†表示 $p < 0.04$，非配对 t 檢驗，與 XENP16432 處理組相比之指定組。在統計分

析之前對資料進行對數轉換。資料顯示直至第 7 天，用 1.0 mg/kg、0.3 mg/kg 或 0.1 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理相比於用單獨 XENP16432 處理顯著增強 IFNγ 分泌。

【實施方式】

優先權主張

[00277] 本申請案主張 2018 年 4 月 18 日申請之美國臨時申請案第 62/659,563 號，2018 年 6 月 12 日申請之美國臨時申請案第 62/684,143 號，2018 年 8 月 29 日申請之美國臨時申請案第 62/724,396 號及 2018 年 11 月 7 日申請之美國臨時申請案第 62/756,800 號之優先權，該等文獻之揭示內容以引用之方式全部併入本文中。

I. 定義

[00278] 為了更完全地理解本申請案，下面闡述一些定義。該等定義意在涵蓋語法等效形式。

[00279] 在本文中「消除(ablation)」意指減少或去除結合及/或活性。因此，例如，「消除 FcγR 結合」意指 Fc 區胺基酸變異體與不含特異性變異體之 Fc 區相比具有小於 50%起始結合，其中小於 70-80-90-95-98%之結合損失為較佳的，且通常在 Biacore 檢定中結合低於可偵測結合水平。在消除 FcγR 結合中特別有用者為圖 5 中所示之彼等變異體。然而，除非另有說明，否則本發明之 Fc 單體保持與 FcRn 結合。

[00280] 如本文所用之「ADCC」或「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」意指其中表現 FcγR 之非特異性細胞毒性細胞識別靶細胞上結合之抗體且隨後引起靶細胞裂解之細胞介導反應。ADCC 與 FcγRIIIa 之結合相關；與 FcγRIIIa 之結合增加導致 ADCC 活性增加。如本文所討論，本發明之許多實施方案完全消除 ADCC 活性。

[00281] 如本文所用之「ADCP」或抗體依賴性細胞介導之吞噬作用意指其中表現 FcγR 之非特異性細胞毒性細胞識別靶細胞上結合之抗體且隨後引起靶細胞之吞噬作用之細胞介導反應。

[00282] 本文中之「修飾」意指多肽序列中之胺基酸取代、插入及/或缺失或對與蛋白質化學連接之部分的改變。舉例而言，修飾可為與蛋白質連接之改變的碳水化合物或 PEG 結構。「胺基酸修飾」在本文中意指多肽序列中之胺基酸取代、插入及/或缺失。為清楚起見，除非另有說明，否則胺基酸修飾始終係對於由 DNA 編碼之胺基酸，例如於 DNA 及 RNA 中具有密碼子之 20 種胺基酸。

[00283] 本文中「胺基酸取代」或「取代」意指用不同胺基酸替代親本多肽序列中特定位置之胺基酸。特定言之，在一些實施方案中，取代係對於在特定位置非天然存在之胺基酸，其非天然存在於生物體內或任何生物體中。舉例而言，取代 E272Y 或 272Y 係指變異體多肽，在該情況下為 Fc 變異體，其中第 272 位之麩胺酸由酪胺酸替代。為清楚起見，已經工程化以改變核酸編碼序列但未改變起始胺基酸之蛋白質(例如，將 CGG (編碼精胺酸)交換為 CGA (仍編碼精胺酸)以增加宿主生物體表現量)並非「胺基酸取代」；亦即，儘管產生編碼相同蛋白之新基因，但若該蛋白在其起始特定位置處具有相同之胺基酸，則其並非胺基酸取代。取代可包括天然存在之胺基酸，且在某些情況下可包括合成胺基酸。實例包括美國專利第 6,586,207 號；WO 98/48032；WO 03/073238；US2004-0214988A1；WO 05/35727A2；WO 05/74524A2；J. W. Chin 等, (2002), Journal of the American Chemical Society 124:9026-9027；J. W. Chin 及 P. G. Schultz, (2002), ChemBioChem 11:1135-1137；J. W. Chin 等, (2002), PICAS United States of America 99:11020-11024；以及 L. Wang 及 P. G. Schultz, (2002), Chem. 1-10，均以引用之方式全部併入。

[00284] 如本文所用之「胺基酸插入」或「插入」意指在親本多肽序列之特定位置添加胺基酸殘基或序列。舉例而言，-233E 表示在第 233 位之後且第 234 位之前插入麩胺酸。另外，-233ADE 或 A233ADE 表示在第 233 位之後且第 234 位之前插入 AlaAspGlu。

[00285] 如本文所用之「胺基酸缺失」或「缺失」意指在親本多肽序列中之特定位置去除胺基酸殘基或序列。舉例而言，E233、E233#、E233()或 E233del

表示在第 233 位缺失麩胺酸。另外，EDA233-或 EDA233#表示在第 233 位開始缺失序列 GluAspAla。

[00286] 如本文所用之「變異體蛋白質」、「蛋白質變異體」或「變異體」意指由於至少一個胺基酸修飾而不同於親本蛋白質之蛋白質。蛋白質變異體可指蛋白質本身，包含蛋白質之組合物，編碼其之胺基酸序列，或編碼其之 DNA 或核酸序列。較佳地，蛋白質變異體與親本蛋白質相比具有至少一個胺基酸修飾，例如，與親本相比，約 1 至約 70 個胺基酸修飾，且較佳約 1 至約 5 個胺基酸修飾。修飾可為添加、刪除或取代。如下所述，在一些實施方案中，親本多肽(例如 Fc 親本多肽)為人類野生型序列，諸如來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 之 Fc 區，但具有變異體之人類序列亦可用作「親本多肽」，例如可包括 IgG1/2 雜合體。本文中之蛋白質變異體序列較佳與親本蛋白質序列具有至少約 80%同一性，且最佳至少約 90%同一性，更佳至少約 95-98-99%同一性。

[00287] 因此，如本文所用之「抗體變異體」或「變異體抗體」意指由於至少一個胺基酸修飾而不同於親本抗體之抗體，如本文所用之術語「IgG 變異體」或「變異體 IgG」意指由於至少一個胺基酸修飾而不同於親本 IgG (此外，在許多情況下，不同於人類 IgG 序列)之抗體，且如本文所用之「免疫球蛋白變異體」或「變異體免疫球蛋白」意指由於至少一個胺基酸修飾而不同於親本免疫球蛋白序列之免疫球蛋白序列。如本文所用之「Fc 變異體」或「變異體 Fc」意指在 Fc 結構域中包含胺基酸修飾之蛋白質。修飾可為添加、缺失或取代。本發明之 Fc 變異體根據構成其之胺基酸修飾來定義。因此，例如，N434S 或 434S 為相對於親本 Fc 多肽在第 434 位具有絲胺酸殘基取代之 Fc 變異體，其中編號係根據 EU 索引。同樣地，M428L/N434S 限定相對於親本 Fc 多肽具有取代 M428L 及 N434S 之 Fc 變異體。WT 胺基酸之身份可能未指定，在此情況下，前述變異體被稱為 428L/434S。應注意，提供取代之順序為任意的，亦即，例如，428L/434S 為與 434S/428L 相同之 Fc 變異體，等等。對於本發明中討論之關於抗體或其衍生物及片段之所有位置，除非另有說明，否則胺基酸位置編號係根據 EU 索引。EU 索引或如 Kabat 或 EU 編號方案中之 EU 索引係指 EU 抗體之編號(Edelman 等, 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85，以引用之方式全部併入本文中)。修

飾可為添加、缺失或取代。取代可包括天然存在之胺基酸，且在某些情況下，可包括合成胺基酸。

[00288] 如本文所用，「蛋白質」意指至少兩個共價連接之胺基酸，其包括蛋白質、多肽、寡肽及肽。肽基可包含天然存在之胺基酸及肽鍵，或合成肽模擬物結構，亦即「類似物」，諸如擬肽(參見 Simon 等, PNAS USA 89(20):9367 (1992)，以引用之方式全部併入)。胺基酸可為天然存在或合成(例如並非由 DNA 編碼之胺基酸)；如熟習此項技術者所理解。舉例而言，同型苯丙胺酸、瓜胺酸、鳥胺酸及正白胺酸被視為用於本發明目的之合成胺基酸，且可利用 D-及 L- (R 或 S)組態之胺基酸。本發明之變異體可包含修飾，其包括使用利用例如 Schultz 及其同事開發之技術併入之合成胺基酸，包括但不限於由以下所述之方法：Cropp 及 Shultz, 2004, Trends Genet. 20(12):625-30；Anderson 等, 2004, Proc Natl Acad Sci USA 101 (2):7566-71；Zhang 等, 2003, 303(5656):371-3；及 Chin 等, 2003, Science 301(5635):964-7，全部以引用之方式併入。另外，多肽可包括一個或一個以上側鏈或末端之合成衍生，糖基化，聚乙二醇化，環狀排列，環化，與其他分子之連接子，與蛋白質或蛋白質結構域之融合，以及添加肽標籤或標記。其中生物功能分子包含兩種或兩種以上之蛋白質，每種蛋白質可被稱為「單體」或「亞基」或「結構域」；並且生物功能分子可被稱為「複合物」。

[00289] 如本文所用之「殘基」意指蛋白質中之位置及其相關胺基酸身份。舉例而言，天冬醯胺 297 (亦稱為 Asn297 或 N297)為人類抗體 IgG1 中第 297 位之殘基。

[00290] 如本文所用之「IgG 亞類修飾」或「同種型修飾」意指將一種 IgG 同種型之一個胺基酸轉化為另一種比對 IgG 同種型之相應胺基酸的胺基酸修飾。舉例而言，因為 IgG1 包含酪胺酸且 IgG2 包含在 EU 第 296 位之苯丙胺酸，所以 IgG2 中之 F296Y 取代被視為 IgG 亞類修飾。

[00291] 如本文所用之「非天然存在之修飾」意指並非同種型之胺基酸修飾。舉例而言，因為 IgG 均不包含第 434 位之絲胺酸，所以 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 (或其雜合體)中之取代 434S 視為非天然存在之修飾。

[00292] 如本文所用之「胺基酸」及「胺基酸身份」意指由 DNA 及 RNA 編碼之 20 種天然存在胺基酸中之一者。

[00293] 如本文所用之「效應功能」意指由抗體 Fc 區與 Fc 受體或配位體之相互作用產生之生物化學事件。效應功能包括但不限於 ADCC、ADCP 及 CDC。

[00294] 如本文所用之「IgG Fc 配位體」或「Fc 配位體」意指來自任何生物體之分子，較佳為多肽，其與 IgG 抗體之 Fc 區結合以形成 Fc/Fc 配位體複合物。Fc 配位體包括但不限於 FcγRI、FcγRII、FcγRIII、FcRn、C1q、C3、甘露聚糖結合凝集素、甘露糖受體、葡萄球菌蛋白 A、鏈球菌蛋白 G 及病毒 FcγR。Fc 配位體亦包括 Fc 受體同源物(FcRH)，其為與 FcγR 同源之 Fc 受體家族(Davis 等, 2002, Immunological Reviews 190:123-136，以引用之方式全部併入)。Fc 配位體可包括未發現之結合 Fc 之分子。特定 IgG Fc 配位體為 FcRn 及 Fcγ 受體。

[00295] 如本文所用之「Fcγ 受體」、「FcγR」或「FcgammaR」意指結合 IgG 抗體 Fc 區且由 FcγR 基因編碼之蛋白質家族之任何成員。在人類中，該家族包括但不限於 FcγRI (CD64)，包括同功異型物 FcγRIa、FcγRIb 及 FcγRIc；FcγRII (CD32)，包括同功異型物 FcγRIIa (包括同種異型物 H131 及 R131)、FcγRIIb (包括 FcγRIIb-1 及 FcγRIIb-2)，及 FcγRIIc；及 FcγRIII (CD16)，包括同功異型物 FcγRIIIa (包括同種異型物 V158 及 F158)及 FcγRIIIb (包括同種異型物 FcγRIIb-NA1 及 FcγRIIb-NA2) (Jefferis 等, 2002, Immunol Lett 82:57-65，以引用之方式全部併入)，以及任何未發現之人類 FcγR 或 FcγR 同功異型物或同種異型物。FcγR 可以來自任何生物體，包括但不限於人類、小鼠、大鼠、兔及猴。小鼠 FcγR 包括但不限於 FcγRI (CD64)、FcγRII (CD32)、FcγRIII (CD16)及 FcγRIII-2 (CD16-2)，以及任何未發現之小鼠 FcγR 或 FcγR 同功異型物或同種異型物。

[00296] 如本文所用之「FcRn」或「新生兒 Fc 受體」意指結合 IgG 抗體 Fc 區且至少部分由 FcRn 基因編碼之蛋白質。FcRn 可以來自任何生物體，包括但不限於人類、小鼠、大鼠、兔及猴。如此項技術中所知，功能性 FcRn 蛋白包含兩個多肽，通常稱為重鏈及輕鏈。輕鏈為 β-2-微球蛋白(β2-微球蛋白)，且重鏈由 FcRn 基因編碼。除非本文另有說明，否則 FcRn 或 FcRn 蛋白係指具有 β2-

微球蛋白之 FcRn 重鏈的複合物。多種 Fc 變異體可用於增加與 FcRn 之結合，並且在某些情況下，可增加血清半衰期。一般而言，除非另有說明，否則本發明之 Fc 單體保持與 FcRn 結合(並且如下所述，可包括胺基酸變異體以增加與 FcRn 之結合)。

[00297] 如本文所用之「親本多肽」意指隨後修飾以產生變異體之起始多肽。親本多肽可為天然存在之多肽，或天然存在之多肽之變異體或工程化形式。親本多肽可以指多肽本身，包含親本多肽之組合物，或編碼其之胺基酸序列。因此，如本文所用之「親本免疫球蛋白」意指經修飾以產生變異體之未修飾的免疫球蛋白多肽，且如本文所用之「親本抗體」意指經修飾以產生變異體抗體之未修飾的抗體。應注意，「親本抗體」包括如下概述之已知的商業化重組產生抗體。

[00298] 如本文所用之「Fc」或「Fc 區」或「Fc 結構域」意指包含抗體之恒定區之多肽，在某些情況下，不包括第一恒定區免疫球蛋白結構域(例如 CH1)或其一部分的全部或一部分，並且在某些情況下，進一步排除鉸鏈之全部或一部分。因此，Fc 可以指 IgA、IgD 及 IgG 之最後兩個恒定區免疫球蛋白結構域(例如，CH2 及 CH3)，IgE 及 IgM 之最後三個恒定區免疫球蛋白結構域，以及視情況，此等結構域之柔性鉸鏈 N 端之全部或一部分。對於 IgA 及 IgM，Fc 可包括 J 鏈。對於 IgG，Fc 結構域包含免疫球蛋白結構域 CH2 及 CH3 (Cγ2 及 Cγ3)以及 CH1 (Cγ1)與 CH2 (Cγ2)之間的下鉸鏈區。儘管 Fc 區之邊界可改變，但人類 IgG 重鏈 Fc 區通常定義為包括殘基 E216、C226 或 A231 至其羧基端，其中編號係根據如 Kabat 中之 EU 索引。在如下文更全面描述之一些實施方案中，對 Fc 區進行胺基酸修飾，例如以改變與一種或一種以上 FcγR 或與 FcRn 之結合。

[00299] 如熟習此項技術者所理解，重鏈恒定區結構域之確切編號及安置在不同編號系統中可以不同。根據 EU 及 Kabat 之重鏈恒定區編號之有用比較如下，參見 Edelman 等, 1969, Proc Natl Acad Sci USA 63:78-85；及 Kabat 等, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda，其以引用之方式全部併入。

表 1

	EU 編號	**Kabat 編號**
CH1	118-215	114-223
鉸鏈	216-230	226-243
CH2	231-340	244-360
CH3	341-447	361-478

[00300] 如本文所用之「融合蛋白」意指至少兩種蛋白質之共價接合。融合蛋白可包含人工序列，例如如本文所述之結構域連接子。「Fc 融合蛋白」或「免疫黏附素」在本文中意指包含 Fc 區之蛋白質，通常與一種或一種以上不同蛋白質諸如本文所述之 IL-15 及/或 IL-15R 連接(視情況經由如本文所述之結構域連接子)。在某些情況下，兩個 Fc 融合蛋白可以形成同二聚體 Fc 融合蛋白或異二聚體 Fc 融合蛋白，後者為較佳。在某些情況下，異二聚體 Fc 融合蛋白之一種單體僅包含 Fc 結構域(例如，空 Fc 結構域)，且另一種單體為 Fc 融合體，其包含變異體 Fc 結構域及蛋白質結構域，諸如受體、配位體或其他結合搭配物。

[00301] 如本文所用之「位置」意指蛋白質序列中之位置。位置可以按順序編號，或根據公認形式(例如用於抗體編號之 EU 索引)編號。

[00302] 在本文中本發明之異二聚體蛋白之單體上下文中的「鏈型」意指，與「匹配」之兩條 DNA 鏈相似，將異二聚化變異體併入每個單體中以保持、產生及/或增強「匹配」形成異二聚體之能力。舉例而言，若某些 pI 變異體經工程化為單體 A (例如，使 pI 更高)，則亦可以利用之「電荷對」之空間變異體不會干擾 pI 變異體，例如將使 pI 更高之電荷變異體置於相同「鏈」或「單體」上以保持兩種功能。類似地，對於下文更全面概述之一組成對出現之「偏態」變異體，熟習此項技術者將考慮 pI 以決定將哪一條鏈或單體併入一組對中，使得亦使用偏態之 pI 使 pI 分離最大化。

[00303] 「野生型或 WT」在本文中意指在自然界中存在之胺基酸序列或核苷酸序列，包括等位基因變異。WT 蛋白具有未經有意修飾之胺基酸序列或核苷酸序列。

[00304] 本發明之異二聚體蛋白通常為分離的或重組的。當用於描述本文揭示之各種多肽時，「分離的」意指已自其表現之細胞或細胞培養物中鑒定且分離及/或回收之多肽。通常，藉由至少一個純化步驟製備分離多肽。「分離蛋

白質」係指實質上不含來自細胞培養物諸如宿主細胞蛋白之其他蛋白質的蛋白質。「重組」意指使用重組核酸技術在外源宿主細胞中產生之蛋白質。

[00305] 關於蛋白質序列之「胺基酸序列同一性百分比(%)」定義為在比對序列且引入缺口(必要時)以實現最大序列同一性百分比並且不考慮任何保守取代作為序列同一性之一部分後，候選序列中之胺基酸殘基與特定(親本)序列中之胺基酸殘基相同的百分比。用於確定胺基酸序列同一性百分比之比對可以此項技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可用之電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR)軟體。熟習此項技術者可確定用於量測比對之適當參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何演算法。一種特定程式為在美國公開案第 20160244525 號之第[0279]至[0280]段中概述之 ALIGN-2 程式，其以引用之方式併入本文中。

[00306] 本發明之胺基酸序列(「本發明序列」)與親本胺基酸序列之間的同一性程度計算為兩個序列比對中之精確匹配數除以「本發明序列」之長度或親本序列之長度，以最短者為准。結果以同一性百分比表示。

[00307] 在一些實施方案中，兩種或兩種以上之胺基酸序列為至少 50%、60%、70%、80%或 90%同一性。在一些實施方案中，兩種或兩種以上之胺基酸序列為至少 95%、97%、98%、99%或甚至 100%同一性。

[00308] 「抗原結合結構域」或「ABD」在本文中意指抗原結合分子之一部分，其賦予抗原決定子以其結合特異性。

[00309] 如本文所用，術語「抗原結合分子」在其最廣泛意義上指任何特異性結合抗原決定子之分子。抗原結合分子可為蛋白質、碳水化合物、脂質或其他化合物。抗原結合分子之實例為免疫球蛋白及其衍生物或片段，例如 Fab 及 scFv。抗原結合分子之其他實例為受體及配位體。

[00310] 「特異性結合」或「特異性結合於」或對特定抗原或抗原決定基具「特異性」意指與非特異性相互作用可量測地不同的結合。例如，可以藉由測定與對照分子結合相比之分子結合來量測特異性結合，該對照分子通常為不具有結合活性之類似結構之分子。舉例而言，特異性結合可藉由與類似於靶標之對照分子競爭來確定。

[00311] 特異性結合之強度或親和力可以用相互作用之解離常數(K_D)表示，其中較小 K_D 表示較大親和力且較大 K_D 表示較低親和力。結合特性可藉由此項技術中熟知之方法確定，諸如生物層干涉量測法及基於表面電漿共振之方法。一種此方法需要量測抗原結合位點/抗原或受體/配位體複合物之結合及解離速率，其中速率取決於複合物搭配物之濃度，相互作用之親和力及同樣影響兩個方向之速率的幾何參數。因此，可確定結合速率(ka)及解離速率(kd)，且 kd/ka 比率等於解離常數 K_D (參見例如 Nature 361:186-187 (1993)及 Davies 等 (1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。

[00312] 特定分子或抗原決定基之特異性結合可以表現為，例如抗原結合分子對於抗原或抗原決定基之 K_D 為至少約 10^{-4} M、至少約 10^{-5} M、至少約 10^{-6} M、至少約 10^{-7} M、至少約 10^{-8} M、至少約 10^{-9} M、或者至少約 10^{-10} M、至少約 10^{-11} M、至少約 10^{-12} M 或 10^{-12} M 以上。通常，相對於抗原或抗原決定基，特異性結合抗原之抗原結合分子之 K_D 為對照分子之 20 倍、50 倍、100 倍、500 倍、1000 倍、5,000 倍、10,000 倍或 10,000 倍以上。

[00313] 此外，特定分子或抗原決定基之特異性結合可以表現為，例如相對於對照，抗原結合分子對於抗原或抗原決定基之 ka 或結合速率對於抗原決定基為至少 20 倍、50 倍、100 倍、500 倍、1000 倍、5,000 倍、10,000 倍或 10,000 倍以上。

[00314] 「抗原決定基」在本文中意指與特定抗原結合結構域相互作用之決定子，例如抗體分子之可變區，稱為互補位(paratope)。抗原決定基為分子諸如胺基酸或糖側鏈之分組，且通常具有特定結構特徵以及特定電荷特徵。單個分子可具有一個以上之抗原決定基。抗原決定基可包含直接參與結合之胺基酸殘基(亦稱為抗原決定基之免疫顯性成份)及其他不直接參與結合之胺基酸殘基，諸如由特異性抗原結合肽有效阻斷之胺基酸殘基；換言之，胺基酸殘基位於特異性抗原結合肽之足跡內。抗原決定基可為構形的或線性的。構形抗原決定基由線性多肽鏈之不同區段之空間並置胺基酸產生。線性抗原決定基為由多肽鏈中之相鄰胺基酸殘基所產生者。構形抗原決定基與非構形抗原決定基之區別在於，在變性溶劑之存在下，與前者而非後者之結合喪失。抗原決定基通常於獨

特空間構形中包括至少 3 個且更通常至少 5 或 8-10 個胺基酸。識別相同抗原決定基之抗原結合分子可於簡單免疫檢定中證實，該免疫檢定顯示一個抗原結合分子阻斷另一抗原結合分子與靶抗原結合之能力，例如「分級(binning)」。如下所述，本發明不僅包括本文列舉之抗原結合分子及抗原結合結構域，而且亦包括與列舉之抗原結合分子或抗原結合結構域結合之抗原決定基競爭結合。

[00315] 「融合」或「共價連接」在本文中意指組份(例如，IL-15 及 Fc 結構域)藉由肽鍵直接連接或經由本文概述之結構域連接子連接。

[00316] 如本文所用，術語「單鏈」係指包含藉由肽鍵線性連接之胺基酸單體之分子。

[00317] 在進一步描述本發明之前，應理解本發明不限於所描述之特定實施方案，因此當然可以改變。亦應理解，本文使用之術語僅用於描述特定實施方案，而非限制性，因為本發明之範疇僅受隨附申請專利範圍之限制。

II. 抗體

[00318] 如下文所討論，通常使用術語「抗體」。可用於本發明之抗體可呈現如本文所述之許多形式，包括本文描述且在附圖中描繪之傳統抗體以及抗體衍生物、片段及模擬物。

[00319] 傳統抗體結構單元通常包含四聚體。每個四聚體通常由兩對相同多肽鏈組成，各對具有一條「輕」鏈(通常具有約 25 kDa 之分子量)及一條「重」鏈(通常具有約 50-70 kDa 之分子量)。人類輕鏈分類為 κ 及 λ 輕鏈。本發明係針對通常基於 IgG 類之雙特異性抗體，其具有若干亞類，包括但不限於 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。一般而言，IgG1、IgG2 及 IgG4 比 IgG3 更頻繁使用。應當注意，IgG1 具有不同的同種異型物，其在 356 (D 或 E)及 358 (L 或 M)處具有多態性。本文描繪之序列使用 356E/358M 同種異型物，但本文包括其他同種異型物。亦即，包括本文包括之 IgG1 Fc 結構域之任何序列可具有 356D/358L，替代 356E/358M 同種異型物。

[00320] 此外，本文中之許多抗體在位置 220 處具有至少一個由絲胺酸替代之半胱胺酸；通常此為在本文描繪之大部分序列中之「scFv 單體」側，但其

亦可在「Fab 單體」側，或兩者，以減少二硫鍵形成。本文序列中特定包括此等半胱胺酸中之一者或兩者被替代(C220S)。

[00321] 因此，如本文所用之「同種型」意指由其恒定區之化學及抗原特徵限定之免疫球蛋白的任何亞類。應理解，治療性抗體亦可包含同種型及/或亞類之雜合體。舉例而言，如以引用之方式併入之美國公開案 2009/0163699 中所示，本發明使用人類 IgG1/G2 雜合體。

[00322] 高變區通常涵蓋以下胺基酸殘基：在輕鏈可變區中，大約胺基酸殘基 24-34 (LCDR1；「L」表示輕鏈)、50-56 (LCDR2)及 89-97 (LCDR3)；及在重鏈可變區中，大約 31-35B (HCDR1；「H」表示重鏈)、50-65 (HCDR2)及 95-102 (HCDR3)；Kabat 等, SEQUENCES OF PROTEINS OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 第 5 版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)；及/或形成高變環之彼等殘基(例如輕鏈可變區中之殘基 26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及 91-96 (LCDR3)以及重鏈可變區中之 26-32 (HCDR1)、53-55 (HCDR2)及 96-101 (HCDR3)；Chothia 及 Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917)。下文描述本發明之特定 CDR。

[00323] 如熟習此項技術者所理解，CDR 之確切編號及安置在不同編號系統中可能不同。然而，應理解，可變重鏈及/或可變輕鏈序列之揭示內容包括相關(固有)CDR 之揭示內容。因此，各可變重鏈區之揭示內容為 vhCDR (例如 vhCDR1、vhCDR2 及 vhCDR3)之揭示內容，且各可變輕鏈區之揭示內容為 vlCDR (例如 vlCDR1、vlCDR2 及 vlCDR3)之揭示內容。CDR 編號之有用比較如下，參見 Lafranc 等, Dev. Comp. Immunol. 27(1):55-77 (2003)：

表 2

	Kabat+ Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact	Xencor
vhCDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35	27-35
vhCDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58	54-61
vhCDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101	103-116
vlCDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36	27-38
vlCDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55	56-62
vlCDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96	97-105

[00324] 在整個本說明書中，當提及可變結構域中之殘基時，通常使用Kabat編號系統(大約，輕鏈可變區之殘基1-107及重鏈可變區之殘基1-113)以及Fc區之EU編號系統(例如，Kabat等, 同上(1991))。

[00325] 重鏈之另一種Ig結構域為鉸鏈區。「鉸鏈」或「鉸鏈區」或「抗體鉸鏈區」或「鉸鏈結構域」在本文中意指在抗體之第一恒定結構域與第二恒定結構域之間包含胺基酸之柔性多肽。在結構上，IgG CH1結構域終止於EU位置215，且IgG CH2結構域始於殘基EU位置231。因此對於IgG，抗體鉸鏈在本文中定義為包括位置216 (IgG1中之E216)至230 (IgG1中之p230)，其中編號係根據Kabat中之EU索引。在某些情況下，使用「鉸鏈片段」，其在鉸鏈結構域之N端及C端中之任一者或兩者上含有較少胺基酸。如本文所述，pI變異體亦可在鉸鏈區中形成。

[00326] 輕鏈通常包含兩個結構域，亦即輕鏈可變結構域(含有輕鏈CDR且與重鏈可變結構域一起形成Fv區)及輕鏈恒定區(通常稱為CL或Cκ)。

[00327] 下文概述之用於額外取代之另一個相關區域為Fc區。

[00328] 本發明提供大量不同之CDR組。在該情況下，「完全CDR組」包含三個可變輕鏈CDR及三個可變重鏈CDR，例如，vlCDR1、vlCDR2、vlCDR3、vhCDR1、vhCDR2及vhCDR3。此等可分別為較大的可變輕鏈結構域或可變重鏈結構域之一部分。此外，如本文中更全面概述，當使用重鏈及輕鏈時(例如當使用Fab時)，可變重鏈結構域及可變輕鏈結構域可在獨立多肽鏈上，或者在scFv序列之情況下在單個多肽鏈上。

[00329] CDR有助於抗原結合之形成，或者更具體言之，抗體之抗原決定基結合位點之形成。「抗原決定基」係指與抗體分子之可變區中之特定抗原結合位點相互作用的決定子，稱為互補位。抗原決定基為諸如胺基酸或糖側鏈之分子的分組，且通常具有特定結構特徵以及特定電荷特徵。單一抗原可具有一個以上之抗原決定基。

[00330] 抗原決定基可包含直接參與結合之胺基酸殘基(亦稱為抗原決定基之免疫顯性成份)及不直接參與結合之其他胺基酸殘基，諸如由特異性抗原結

合肽有效阻斷之胺基酸殘基；換言之，胺基酸殘基位於特異性抗原結合肽之足跡內。

[00331] 抗原決定基可為構形的或線性的。構形抗原決定基由線性多肽鏈之不同區段之空間並置胺基酸產生。線性抗原決定基為由多肽鏈中之相鄰胺基酸殘基所產生者。構形抗原決定基與非構形抗原決定基之區別可能在於，在變性溶劑之存在下，與前者而非後者之結合喪失。

[00332] 抗原決定基通常於獨特空間構形中包括至少 3 個且更通常至少 5 或 8-10 個胺基酸。識別相同抗原決定基之抗體可於簡單免疫檢定中證實，該免疫檢定顯示一種抗體阻斷另一抗體與靶抗原結合之能力，例如「分級」。如下所述，本發明不僅包括本文列舉之抗原結合結構域及抗體，而且亦包括與列舉之抗原結合結構域結合之抗原決定基競爭結合。

[00333] 因此，本發明提供了不同的抗體結構域。如本文所述及此項技術中已知，本發明之異二聚體抗體在重鏈及輕鏈內包含不同結構域，其亦可以重疊。此等結構域包括但不限於 Fc 結構域、CH1 結構域、CH2 結構域、CH3 結構域、鉸鏈結構域、重鏈恒定結構域(CH1-鉸鏈-Fc 結構域或 CH1-鉸鏈-CH2-CH3)、重鏈可變結構域、輕鏈可變結構域、輕鏈恒定結構域、Fab 結構域及 scFv 結構域。

[00334] 因此，「Fc 結構域」包括-CH2-CH3 結構域及視情況鉸鏈結構域(-H-CH2-CH3)。在本文之實施方案中，當 scFv 連接至 Fc 結構域時，scFv 構築體之 C 端連接至 Fc 結構域之鉸鏈的全部或一部分；例如，它通常連接至作為鉸鏈開端之序列 EPKS。重鏈包含重鏈可變結構域及恒定結構域，其包括 CH1-視情況選用之鉸鏈-包含 CH2-CH3 之 Fc 結構域。輕鏈包含輕鏈可變結構域及輕鏈恒定結構域。scFv 包含重鏈可變結構域、scFv 連接子及輕鏈可變結構域。在本文概述之大多數構築體及序列中，可變重鏈之 C 端連接至 scFv 連接子之 N 端，其 C 端連接至可變輕鏈之 N 端(N-vh-連接子-vl-C)，但可以切換(N-vl-連接子-vh-C)。

[00335] 本發明之一些實施方案包含至少一個 scFv 結構域，其儘管非天然存在，但通常包括藉由 scFv 連接子連接在一起的重鏈可變結構域及輕鏈可變

結構域。如本文所概述，雖然 scFv 結構域通常自 N 端至 C 端定向為 vh-scFv 連接子-vl，但對於任何 scFv 結構域(或使用來自 Fab 之 vh 及 vl 序列構築者)，此可以顛倒為 vl-scFv 連接子-vh，取決於形式在一端或兩端具有視情況選用之連接子。

[00336] 如本文所示，存在許多合適之連接子(用作結構域連接子或 scFv 連接子)，其可用於共價連接所述結構域，包括藉由重組技術產生之傳統肽鍵。在一些實施方案中，連接子肽可主要包括以下胺基酸殘基：Gly、Ser、Ala 或 Thr。連接子肽應具有足以連接兩個分子之長度，使得它們相對於彼此呈現適當構形，從而使其保持所需活性。在一個實施方案中，連接子之長度為約 1 至 50 個胺基酸，較佳長度為約 1 至 30 個胺基酸。在一個實施方案中，可使用長度為 1 至 20 個胺基酸之連接子，在一些實施方案中可使用約 5 至約 10 個胺基酸。有用之連接子包括甘胺酸-絲胺酸聚合物，包括例如(GS)n、(GSGGS)n、(GGGGS)n 及(GGGS)n，其中 n 為至少 1 (且通常為 3 至 4)之整數，甘胺酸-丙胺酸聚合物，丙胺酸-絲胺酸聚合物及其他柔性連接子。或者，各種非蛋白質聚合物，包括但不限於聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇、聚氧化烯，或聚乙二醇與聚丙二醇之共聚物，可用作連接子。

[00337] 其他連接子序列可包括任何長度之 CL/CH1 結構域之任何序列，但不包括 CL/CH1 結構域之所有殘基；例如 CL/CH1 結構域之前 5-12 個胺基酸殘基。連接子可源自免疫球蛋白輕鏈，例如 Cκ 或 Cλ。連接子可源自任何同種型之免疫球蛋白重鏈，包括例如 Cγ1、Cγ2、Cγ3、Cγ4、Cα1、Cα2、Cδ、Cε 及 Cμ。連接子序列亦可源自其他蛋白質，諸如 Ig 樣蛋白質(例如 TCR、FcR、KIR)，鉸鏈區衍生序列，以及來自其他蛋白質之其他天然序列。

[00338] 在一些實施方案中，連接子為「結構域連接子」，用於將如本文所概述之任何兩個結構域連接在一起。舉例而言，可存在將 Fab 之 CH1 結構域之 C 端連接至 scFv 之 N 端的結構域連接子，其中另一個視情況選用之結構域連接子將 scFv 之 C 端連接至 CH2 結構域(儘管在許多實施方案中，鉸鏈用作該結構域連接子)。雖然可以使用任何合適之連接子，但許多實施方案利用甘胺酸-絲胺酸聚合物作為結構域連接子，包括例如(GS)n、(GSGGS)n、(GGGGS)n 及

(GGGS)n，其中 n 為至少 1 (且通常 3 至 4 至 5)之整數，以及允許具有足夠長度及柔性之兩個結構域之重組連接以允許每個結構域保持其生物學功能之任何肽序列。在某些情況下，且注意到如下所述之「鏈型」，可以使用在 scFv 連接子之一些實施方案中使用的帶電結構域連接子。

[00339] 在一些實施方案中，連接子為 scFv 連接子，用於共價連接如本文所討論之 vh 及 vl 結構域。在許多情況下，scFv 連接子為帶電 scFv 連接子。

[00340] 因此，本發明進一步提供帶電 scFv 連接子，以便促進第一單體與第二單體之間的 pI 分離。亦即，藉由併入帶正電荷或負電荷之 scFv 連接子(或者在不同單體上使用 scFv 之骨架的情況下為兩者)，這允許包含帶電連接子之單體改變 pI 而對 Fc 結構域不作出進一步變化。此等帶電連接子可以取代至任何含有標準連接子之 scFv 中。同樣，如熟習此項技術者所理解，根據 pI 之所需變化，將帶電 scFv 連接子用於適當之「鏈」或單體上。舉例而言，如本文所討論，為製備三重F形式異二聚體抗體，計算每個所需抗原結合結構域之Fv區的原始pI，並選擇一個以製備 scFv，且取決於 pI，選擇正或負連接子。

[00341] 帶電結構域連接子亦可用於增加本發明單體之 pI 分離，因此本文包括之彼等可用於本文中利用連接子之任何實施方案中。

[00342] 特定言之，一些形式之抗體，通常稱為「異二聚體抗體」，意指該蛋白具有至少兩個自組裝成異二聚體 Fc 結構域之相關 Fc 序列及至少兩個 Fv 區，無論為 Fab 或 scFv。

III. 嵌合及人源化抗體

[00343] 在某些實施方案中，本發明之檢查點阻斷抗體包含來自特定生殖系重鏈免疫球蛋白基因之重鏈可變區及/或來自特定生殖系輕鏈免疫球蛋白基因之輕鏈可變區。舉例而言，此等抗體可包含以下或由以下組成：包含作為特定生殖系序列之「產物」或「源自」特定生殖系序列之重鏈或輕鏈可變區的人類抗體。藉由比較人類抗體之胺基酸序列與人類生殖系免疫球蛋白之胺基酸序列且選擇序列最接近於人類抗體序列(亦即最大同一性%)之人類生殖系免疫球蛋白序列(使用本文概述之方法)，因而可鑒定作為人類生殖系免疫球蛋白序列之「產物」或「源自」人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體。作為人類生殖系

免疫球蛋白序列之「產物」或「源自」人類生殖系免疫球蛋白序列之人類抗體可含有由於例如天然存在之體細胞突變或有意引入定點突變而與生殖系序列相比之胺基酸差異。然而，人源化抗體通常在胺基酸序列方面與由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少 90%相同，且與其他物種之生殖系免疫球蛋白胺基酸序列(例如，鼠類生殖系序列)相比含有將抗體鑒定為源自人類序列之胺基酸殘基。在某些情況下，人源化抗體在胺基酸序列方面可與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列至少 95%、96%、97%、98%或 99%，或甚至至少 96%、97%、98%或 99%相同。通常，源自特定人類生殖系序列之人源化抗體將顯示與由人類生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列相比不超過 10-20 個胺基酸差異(在引入本文中任何**偏態**、pI 及消除變異體之前；亦即，在引入本發明之變異體之前，變異體之數目通常較低)。在某些情況下，人源化抗體可顯示與由生殖系免疫球蛋白基因編碼之胺基酸序列相比不超過 5 個、或甚至不超過 4、3、2 或 1 個胺基酸差異(此外，在引入本文中任何**偏態**、pI 及消除變異體之前；亦即，在引入本發明之變異體之前，變異體之數目通常較低)。

[00344] 在一個實施方案中，如此項技術中已知，親本抗體已經親和力成熟。基於結構之方法可用於人源化及親和力成熟，例如如 USSN 11/004,590 中所述。基於選擇之方法可用於使抗體可變區人源化及/或親和力成熟，包括但不限於以下所述之方法：Wu 等, 1999, J. Mol. Biol. 294:151-162；Baca 等, 1997, J. Biol. Chem. 272(16):10678-10684；Rosok 等, 1996, J. Biol. Chem. 271(37): 22611-22618；Rader 等, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95: 8910-8915；Krauss 等, 2003, Protein Engineering 16(10):753-759，皆以引用之方式全部併入。其他人源化方法可涉及僅部分 CDR 之移植，包括但不限於以下所述之方法：USSN 09/810,510；Tan 等, 2002, J. Immunol. 169:1119-1125；De Pascalis 等, 2002, J. Immunol. 169:3076-3084，皆以引用之方式全部併入。

IV.異二聚體 Fc 融合蛋白

[00345] 本發明係關於異二聚體 Fc 融合蛋白，其包括不同取向之 IL-15 及 IL-15 受體 α (IL-15Rα)蛋白結構域。Fc 結構域可源自 IgG Fc 結構域，例如，IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 結構域，其中 IgG1 Fc 結構域特別用於本發明。

[00346] 每條鏈之羧基端部分限定主要負責效應功能之恒定區。Kabat 等集合重鏈及輕鏈之可變區之眾多一級序列。根據序列之保守程度，他們將個別一級序列分為 CDR 及構架且製成其清單(參見 SEQUENCES OF IMMUNOLOGICAL INTEREST, 第 5 版, NIH 出版, No. 91-3242, E.A. Kabat 等，以引用之方式全部併入)。在整個本說明書中，當提及可變結構域中之殘基(大約，輕鏈可變區之殘基 1-107 及重鏈可變區之殘基 1-113)時，通常使用 Kabat 編號系統，以及 Fc 區之 EU 編號系統(例如，Kabat 等, 同上(1991))。

[00347] 在免疫球蛋白之 IgG 亞類中，重鏈中存在若干免疫球蛋白結構域。「免疫球蛋白(Ig)結構域」在本文中意指具有不同三級結構之免疫球蛋白區域。在本發明中關注重鏈結構域，包括重鏈恒定(CH)結構域及鉸鏈結構域。在 IgG 抗體之情況下，IgG 同種型各自具有三個 CH 區。因此，在 IgG 情形下之「CH」結構域如下：「CH1」係指根據如 Kabat 中之 EU 索引之第 118-215 位。「鉸鏈」係指根據如 Kabat 中之 EU 索引之第 216-230 位。「CH2」係指根據如 Kabat 中之 EU 索引之第 231-340 位，且「CH3」係指根據如 Kabat 中之 EU 索引之第 341-447 位。如表 1 中所示，重鏈結構域之確切編號及安置在不同的編號系統中可能不同。如本文所示且下文所述，pI 變異體可在下文討論之一個或一個以上 CH 區以及鉸鏈區中。

[00348] 重鏈之另一種 Ig 結構域為鉸鏈區。「鉸鏈」或「鉸鏈區」或「抗體鉸鏈區」或「免疫球蛋白鉸鏈區」在本文中意指包含在抗體之第一重鏈恒定結構域與第二重鏈恒定結構域之間之胺基酸的柔性多肽。在結構上，IgG CH1 結構域終止於 EU 位置 215，且 IgG CH2 結構域始於殘基 EU 位置 237。因此對於 IgG，抗體鉸鏈在本文中定義為包括位置 216 (IgG1 中之 E216)至 230 (IgG1 中之 P230)，其中編號係根據如 Kabat 中之 EU 索引。在一些實施方案中，例如在 Fc 區之情形下，包括鉸鏈，通常係指位置 216-230。如本文所述，pI 變異體亦可在鉸鏈區中形成。

[00349] 因此，本發明提供不同的抗體結構域。如本文所述且此項技術中已知，本發明之異二聚體蛋白包含不同結構域，其亦可重疊。此等結構域包括

但不限於 Fc 結構域、CH1 結構域、CH2 結構域、CH3 結構域、鉸鏈結構域及重鏈恒定結構域(CH1-鉸鏈-Fc 結構域或 CH1-鉸鏈-CH2-CH3)。

[00350] 因此,「Fc 結構域」包括-CH2-CH3 結構域及視情況鉸鏈結構域。在一些實施方案中,Fc 結構域亦包括 CH1 結構域之一部分。在一些實施方案中,當蛋白質片段例如 IL-15 或 IL-15Rα 連接至 Fc 結構域時,IL-15 或 IL-15Rα 構築體之 C 端連接至 Fc 結構域之鉸鏈之全部或一部分;例如,其通常連接至作為鉸鏈開端之序列 EPKSC。在本文其他實施方案中,當蛋白質片段,例如 IL-15 或 IL-15Rα 連接至 Fc 結構域時,蛋白質片段之 N 端連接至 CH3 結構域之 C 端。

[00351] 在本文概述之 Fc 結構域蛋白之一些構築體及序列中,IL-15 或 IL-15Rα 蛋白質片段之 C 端連接至結構域連接子之 N 端,該結構域連接子之 C 端連接至恒定 Fc 結構域之 N 端(N-IL-15 或 IL-15Rα 蛋白質片段-連接子-Fc 結構域-C),但可以切換(N-Fc 結構域-連接子-IL-15 或 IL-15Rα 蛋白質片段-C)。在本文概述之其他構築體及序列中,第一蛋白質片段之 C 端視情況經由結構域連接子連接至第二蛋白質片段之 N 端,第二蛋白質片段之 C 端視情況經由結構域連接子連接至恒定 Fc 結構域之 N 端。在本文概述之其他構築體及序列中,提供不與第一蛋白質片段或第二蛋白質片段連接之恒定 Fc 結構域。異二聚體 Fc 融合蛋白可含有兩種或兩種以上之本文所述之示例性單體 Fc 結構域蛋白。在另一構築體中,第一蛋白質片段之 N 端視情況經由結構域連接子連接至第二蛋白質片段之 C 端,第二蛋白質片段之 N 端視情況經由結構域連接子連接至恒定 Fc 結構域之 C 端。

[00352] 在一些實施方案中,連接子為「結構域連接子」,用於將如本文所概述之任何兩個結構域連接在一起,其中一些描繪於圖 87 中。雖然可以使用任何合適之連接子,但許多實施方案利用甘胺酸-絲胺酸聚合物,包括例如(GS)n、(GSGGS)n、(GGGGS)n 及(GGGS)n,其中 n 為至少 1 (且通常為 0 至 1 至 2 至 3 至 4 至 5)之整數以及允許具有足夠長度及柔性之兩個結構域之重組連接以允許每個結構域保持其生物學功能的任何肽序列。在某些情況下,且注意到如下文所概述之「鏈型」,連接子為帶電結構域連接子。

[00353] 因此，在一些實施方案中，本發明提供異二聚體 Fc 融合蛋白，其依賴於使用兩種不同之重鏈變異體 Fc 序列，其將自組裝形成異二聚體 Fc 結構域融合多肽。

[00354] 在一個實施方案中，異二聚體 Fc 融合蛋白含有至少兩個恒定結構域，其可經工程化以產生異二聚體，諸如 pI 工程化。可以使用之其他 Fc 結構域包括含有已經 pI 工程化之本發明之 CH1、CH2、CH3 及鉸鏈結構域中之一者或一者以上的片段。特定言之，圖 9A-9G 及圖 39A-39D 中描繪之形式為異二聚體 Fc 融合蛋白，意味著蛋白質具有自組裝成異二聚體 Fc 結構域之兩個相關 Fc 序列及至少一個蛋白質片段(例如，1、2 個或 2 個以上之蛋白質片段)。在某些情況下，第一蛋白質片段與第一 Fc 序列連接，且第二蛋白質片段與第二 Fc 序列連接。在其他情況下，第一蛋白質片段與第一 Fc 序列連接，且第一蛋白質片段非共價連接至未與 Fc 序列連接之第二蛋白質片段。在某些情況下，異二聚體 Fc 融合蛋白含有第一蛋白質片段，該第一蛋白質片段與第二蛋白質片段連接，該第二蛋白質片段與第一 Fc 序列連接，及不與第一或第二蛋白質片段連接之第二 Fc 序列。

[00355] 本發明係關於新型構築體，以提供允許與一個或一個以上結合搭配物、配位體或受體結合之異二聚體 Fc 融合蛋白。異二聚體 Fc 融合構築體係基於抗體重鏈之兩個 Fc 結構域之自組裝性質，例如，組裝成「二聚體」之兩個「單體」。異二聚體 Fc 融合體藉由改變如下面更全面地討論之每個單體之胺基酸序列來製備。因此，本發明一般關於異二聚體 Fc 融合蛋白之產生，其可以若干方式共同接合結合搭配物或配位體或受體，依賴於在每個鏈上不同之恒定區中的胺基酸變異體，以促進異二聚體形成及/或允許異二聚體相比於同二聚體容易純化。

[00356] 存在許多可用於產生本發明之異二聚體之機制。另外，如熟習此項技術者所理解，此等機制可以組合以確保高度異二聚化。因此，導致異二聚體產生之胺基酸變異體被稱為「異二聚化變異體」。如下文所討論，異二聚化變異體可包括空間變異體(例如下文所述之「球/孔(knobs and holes)」或「偏態」變異體及下文所述之「電荷對」變異體)以及「pI 變異體」，其允許自異二聚體

中純化同二聚體。如以引用之方式全部併入本文之 WO2014/145806 中一般描述且特定如下文關於「異二聚化變異體」之討論，異二聚化之有用機制包括「球/孔」(「KIH」；有時在本文中描述為「偏態」變異體) (參見 WO2014/145806 中之討論)，如 WO2014/145806 中所述之「靜電轉向」或「電荷對」，如 WO2014/145806 中所述之 pI 變異體，及如 WO2014/145806 及以下所述之一般額外 Fc 變異體。

[00357] 在本發明中，存在若干可以導致異二聚體蛋白及抗體易於純化之基本機制；一種依賴於使用 pI 變異體，使得每個單體及隨後每個二聚體物質具有不同的 pI，從而允許 A-A、A-B 及 B-B 二聚體蛋白之等電純化。或者，某些形式也允許基於尺寸進行分離。如下面進一步概述，亦可相比於同二聚體「偏向」形成異二聚體。因此，空間異二聚化變異體與 pI 或電荷對變異體之組合在本發明中特別有用。

[00358] 一般而言，特別用於本發明之實施方案依賴於包括偏態變異體之變異體組，其與 pI 變異體相結合促進異二聚化形成優於同二聚體形成，這增加兩種單體及各二聚體物質之間的 pI 差異。

[00359] 另外，如下文更充分概述，取決於異二聚體 Fc 融合蛋白之形式，pI 變異體可包含在單體之恒定及/或 Fc 結構域內，或可以使用結構域連接子。亦即，本發明亦提供在單體及/或帶電結構域連接子中之一者或兩者上之 pI 變異體。另外，替代功能之其他胺基酸工程亦可賦予 pI 變化，諸如 Fc、FcRn 及 KO 變異體。

[00360] 在利用 pI 作為分離機制以允許異二聚體蛋白純化之本發明中，可以將胺基酸變異體引入單體多肽中之一者或兩者；亦即，一種單體(在本文中簡稱為「單體 A」)之 pI 可經工程化遠離單體 B，或者單體 A 和 B 皆可以改變，其中單體 A 之 pI 增加且單體 B 之 pI 降低。如所討論，任一個或兩個單體之 pI 變化可以藉由以下進行：去除或添加帶電殘基(例如，中性胺基酸由帶正電或帶負電之胺基酸殘基替代，例如，麩醯胺酸變為麩胺酸)，將帶電殘基自正或負變為相反電荷(例如，天冬胺酸變為離胺酸)或將帶電殘基變為中性殘基(例如，電荷損失；離胺酸變為絲胺酸)。許多此等變異體在附圖中示出。

[00361] 因此，本發明之該實施方案提供在至少一個單體中產生足夠的pI 變化，使得異二聚體可以與同二聚體分離。如熟習此項技術者所理解，且如下面進一步討論，此可以藉由使用「野生型」重鏈恒定區及已經工程化以增加或減少其 pI 之變異體區(wt A：B+或 wt A：B-)，或藉由增加一個區域且減少另一區域(A+：B-或 A-：B+)來進行。

[00362] 因此，一般而言，本發明之一些實施方案之組份為恒定區中之胺基酸變異體，其旨在藉由將胺基酸取代(「pI 變異體」或「pI 取代」)併入一種或兩種單體中而改變二聚體蛋白之至少一種單體(若非兩種)之等電點(pI)。若兩種單體之pI差異小至0.1個pH單位，則可以實現異二聚體與兩種同二聚體之分離，其中 0.2、0.3、0.4 及 0.5 或 0.5 以上均可用於本發明。

[00363] 如熟習此項技術者所理解，為了獲得良好分離，包括在每個或兩個單體上之 pI 變異體之數目將部分取決於組份之起始 pI。亦即，為了確定哪種單體工程化或哪個「方向」(例如，更正或更負)，計算 Fc 結構域之序列以及在某些情況下與 Fc 結構域連接之蛋白質結構域且自其作出決定。如此項技術中所知，不同的 Fc 結構域及/或蛋白質結構域將具有在本發明中利用之不同起始 pI。一般而言，如本文所概述，pI經工程化以導致每個單體之總pI差為至少約0.1 log，其中 0.2 至 0.5 如本文所述較佳。

[00364] 此外，如熟習此項技術者所理解且本文所概述，在一些實施方案中，可以基於尺寸將異二聚體與同二聚體分離。如附圖所示，例如，若干形式允許基於尺寸分離異二聚體與同二聚體。

[00365] 在使用 pI 變異體來實現異二聚化之情況下，藉由使用 Fc 結構域之恒定區，提供設計及純化異二聚體 Fc 融合蛋白之更模組化方法。因此，在一些實施方案中，必須工程化異二聚化變異體(包括偏態及純化異二聚化變異體)。另外，在一些實施方案中，藉由引入來自不同 IgG 同種型之 pI 變異體，顯著降低由pI變異體產生之免疫原性的可能性，使得pI改變而未引入顯著的免疫原性。因此，欲解決之另一問題為闡明具有高人類序列含量之低 pI 恒定結構域，例如在任何特定位置最小化或避免非人類殘基。

[00366] 該 pI 工程化可能發生之附帶益處亦為血清半衰期延長及 FcRn 結合增加。亦即，如 USSN 13/194,904 (以引用之方式全部併入)中所述，降低抗體恒定結構域之 pI (包括在抗體及 Fc 融合體中存在者)可導致活體內更長的血清保留。此等用於增加血清半衰期之 pI 變異體亦有助於 pI 變化以進行純化。

[00367] 另外，應注意，異二聚化變異體之 pI 變異體為 Fc 融合蛋白之分析及品質控制過程提供額外益處，因為當存在同二聚體時消除、最小化及區分之能力很顯著。類似地，可靠地測試異二聚體 Fc 融合蛋白產生之再現性的能力為重要的。

A. 異二聚化變異體

[00368] 本發明提供異二聚體單體，包括呈多種形式之異二聚體 Fc 融合蛋白，其利用異二聚體變異體以允許異二聚體形成及/或自同二聚體中純化。異二聚體融合構築體係基於兩個 Fc 結構域之自組裝性質，例如組裝成「二聚體」之兩個「單體」。

[00369] 存在許多合適的成對之異二聚化偏態變異體組。此等變異體以「成對」之「組」形式出現。亦即，該對之一組併入第一單體中，且該對之另一組併入第二單體中。應注意，此等組不一定表現為「球/孔」變異體，一個單體上之殘基與另一單體上之殘基之間一一對應；亦即，此等成對之組形成兩個單體之間的界面，其促進異二聚體形成且阻止同二聚體形成，從而允許在生物條件下自發形成之異二聚體的百分比超過 90%，而非預期 50% (25%同二聚體 A/A:50%異二聚體 A/B:25%同二聚體 B/B)。

B. 空間變異體

[00370] 在一些實施方案中，藉由添加空間變異體可促進異二聚體之形成。亦即，藉由改變每個重鏈中之胺基酸，不同重鏈更可能結合形成異二聚體結構，而非形成具有相同 Fc 胺基酸序列之同二聚體。合適之空間變異體包括於 USSN 15/141,350 之圖 29 中，其皆以引用之方式全部併入本文，以及在圖 84 中。

[00371] 一種機制在此項技術中通常稱為「球/孔」，係指產生空間影響以促進異二聚體形成且不利於同二聚體形成之胺基酸工程化，如 USSN 61/596,846；Ridgway 等, Protein Engineering 9(7):617 (1996)；Atwell 等, J. Mol. Biol.

1997 270:26；美國專利第 8,216,805 號中所述，該等文獻均以引用之方式全部併入本文中。附圖鑒定多種依賴於「球/孔」之「單體 A-單體 B」對。另外，如 Merchant 等, Nature Biotech. 16:677 (1998)中所述，此等「球/孔」突變可與二硫鍵組合，以偏向異二聚化形成。

[00372] 用於產生異二聚體之另一機制有時稱為「靜電轉向」，如 Gunasekaran 等, J. Biol. Chem. 285(25):19637 (2010)中所述，其以引用之方式全部併入本文中。這有時在本文中稱為「電荷對」。在該實施方案中，靜電用於偏向形成異二聚化。如熟習此項技術者所理解，此等亦可對 pI 有影響，因此對純化亦有影響，因此在某些情況下亦可視為 pI 變異體。然而，由於產生此等以迫使異二聚化且不用作純化工具，因此其歸類為「空間變異體」。此等包括但不限於與 D221R/P228R/K409R 配對之 D221E/P228E/L368E (例如，此等為單體對應組)及與 C220R/E224R/P228R/K409R 配對之 C220E/P228E/368E。

[00373] 額外單體 A 及單體 B 變異體可與其他變異體視情況且獨立地以任何量組合，諸如本文概述之 pI 變異體或 US 2012/0149876 之圖 37 中所示之其他空間變異體，其均以引用之方式明確地併入本文中。

[00374] 在一些實施方案中，本文概述之空間變異體可以視情況且獨立地與任何 pI 變異體(或其他變異體，諸如 Fc 變異體、FcRn 變異體等)合併至一個或兩個單體中，且可以獨立地且視情況包括或排除本發明之蛋白質。

[00375] 在圖 3A-3E 中可見合適偏態變異體之清單。在許多實施方案中特別有用的是成對之組，包括但不限於 S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E : D401K；L368D/K370S : S364K/E357L；K370S : S364K/E357Q；及 T366S/L368A/Y407V : T366W (視情況包括橋接二硫化物，T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C)。在命名方面，「S364K/E357Q : L368D/K370S」對意指一種單體具有雙變異體組 S364K/E357Q 且另一單體具有雙變異體組 L368D/K370S；如上所述，此等對之「鏈型」取決於起始 pI。

C. 異二聚體之 pI (等電點)變異體

[00376] 一般而言，如熟習此項技術者所理解，存在兩大類 pI 變異體：增加蛋白質 pI 者(鹼性變化)及降低蛋白質 pI 者(酸性變化)。如本文所述，可以使用此等變異體之所有組合：一種單體可以是野生型，或不顯示與野生型顯著不同之 pI 的變異體，且另一單體可以更具鹼性或更具酸性。或者，各單體可以改變，一者變為更鹼性且一者變為更酸性。

[00377] pI 變異體之較佳組合顯示於 USSN 15/141,350 之圖 30 中，其均以引用之方式全部併入本文中。如本文所概述且附圖中所示，此等變化相對於 IgG1 顯示，但所有同種型均可以這種方式改變，以及同種型雜合體。在重鏈恒定結構域來自 IgG2-4 之情況下，亦可使用 R133E 及 R133Q。pI 變異體描繪於圖 4 中。

[00378] 在一個實施方案中，若 Fc 單體之一包括 CH1 結構域，則 pI 變異體之較佳組合具有一個包含 208D/295E/384D/418E/421D 變異體之單體(當相對於人類 IgG1 時為 N208D/Q295E/N384D/Q418E/N421D)。在某些情況下，第二單體包含帶正電之結構域連接子，包括$(GKPGS)_4$。在某些情況下，第一單體包括 CH1 結構域，包括位置 208。因此，在不包括 CH1 結構域之構築體(例如對於不利用一個結構域上之 CH1 結構域之異二聚體 Fc 融合蛋白)中，較佳之負 pI 變異體 Fc 組包括 295E/384D/418E/421D 變異體(當相對於人類 IgG1 時為 Q295E/N384D/Q418E/N421D)。

[00379] 在一些實施方案中，在 Fc 結構域之鉸鏈結構域中進行突變，包括位置 216、217、218、219、220、221、222、223、224、225、226、227、228、229 及 230。因此，可以在位置 216-230 中之一者或一者以上中進行 pI 突變及特別是取代，其中 1、2、3、4 或 5 個突變可用於本發明。同樣，涵蓋單獨或與其他結構域中之其他 pI 變異體之所有可能組合。

[00380] 可用於降低鉸鏈結構域之 pI 之特定取代包括但不限於第 221 位之缺失，第 222 位之非天然纈胺酸或酥胺酸，第 223 位之缺失，第 224 位之非天然麩胺酸，第 225 位之缺失，第 235 位之缺失及第 236 位之缺失或非天然丙胺酸。在某些情況下，僅在鉸鏈結構域中進行 pI 取代，且在其他情況下，此等取代以任何組合添加至其他結構域中之其他 pI 變異體。

[00381] 在一些實施方案中，可在 CH2 區中進行突變，包括位置 233、234、235、236、274、296、300、309、320、322、326、327、334 及 339。此外，可以進行此 14 個位置之所有可能組合；例如，pI 抗體可具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個 CH2 pI 取代。

[00382] 可用於降低 CH2 結構域之 pI 之特定取代包括但不限於第 274 位之非天然麩醯胺酸或麩胺酸，第 296 位之非天然苯丙胺酸，第 300 位之非天然苯丙胺酸，第 309 位之非天然纈胺酸，第 320 位之非天然麩胺酸，第 322 位之非天然麩胺酸，第 326 位之非天然麩胺酸，第 327 位之非天然甘胺酸，第 334 位之非天然麩胺酸，第 339 位之非天然酥胺酸，以及 CH2 及其他結構域中之所有可能組合。

[00383] 在該實施方案中，突變可以獨立地且視情況選自位置 355、359、362、384、389、392、397、418、419、444 及 447。用於降低 CH3 結構域之 pI 之特定取代包括但不限於第 355 位之非天然麩醯胺酸或麩胺酸，第 384 位之非天然絲胺酸，第 392 位之非天然天冬醯胺酸或麩胺酸，第 397 位之非天然甲硫胺酸，第 419 位之非天然麩胺酸，第 359 位之非天然麩胺酸，第 362 位之非天然麩胺酸，第 389 位之非天然麩胺酸，第 418 位之非天然麩胺酸，第 444 位之非天然麩胺酸，以及第 447 位之缺失或非天然天冬胺酸。

D. 同種型變異體

[00384] 另外，本發明之許多實施方案依賴於將來自一個 IgG 同種型之特定位置之 pI 胺基酸「引入」另一者中，從而減少或消除將不需要之免疫原性引入變異體中之可能性。此等中之許多顯示於以引用之方式併入本文之美國公開申請案 No. 2014/0370013 之圖 21 中。亦即，出於多種原因，IgG1 為治療抗體之常見同種型，包括高效應功能。然而，IgG1 之重鏈恒定區具有比 IgG2 更高之 pI (8.10 對 7.31)。藉由在特定位置將 IgG2 殘基引入 IgG1 骨架中，所得單體之 pI 降低(或增加)且另外表現出更長的血清半衰期。舉例而言，IgG1 在第 137 位具有甘胺酸(pI 5.97)，且 IgG2 具有麩胺酸(pI 3.22)；引入麩胺酸將影響所得蛋白質之 pI。如下所述，通常需要許多胺基酸取代來顯著影響變異體 Fc 融合蛋白之 pI。然而，應注意如下文所討論，即使 IgG2 分子之變化亦允許血清半衰期增加。

[00385] 在其他實施方案中，進行非同種型之胺基酸改變，以減少所得蛋白質之總電荷狀態(例如，藉由將較高 pI 胺基酸改變為較低 pI 胺基酸)，或者允許結構容納穩定性等，如下面更進一步描述。

[00386] 另外，藉由 pI 工程化重及輕恒定結構域，可見異二聚體之各單體之顯著變化。如本文所討論，使兩種單體之 pI 相差至少 0.5 可以允許藉由離子交換色譜法或等電聚焦或對等電點敏感之其他方法進行分離。

E. 計算 pI

[00387] 每個單體之 pI 可以取決於變異體重鏈恒定結構域之 pI 及包括變異體重鏈恒定結構域及融合搭配物之總單體之 pI。因此，在一些實施方案中，使用美國公開申請案第 2014/0370013 號之圖 19 中的圖表，基於變異體重鏈恒定結構域計算 pI 之變化。如本文所討論，對何種單體進行工程化通常由各單體之固有 pI 決定。

F. 活體內結合中亦賦予更佳 FcRn 之 pI 變異體

[00388] 在 pI 變異體降低單體 pI 之情況下，它們可具有改善活體內血清保留之額外益處。

[00389] 儘管仍在研究中，但據信 Fc 區在活體內具有更長之半衰期，因為在內體中在 pH 6 下與 FcRn 之結合會隔離 Fc (Ghetie 及 Ward, 1997 Immunol Today. 18(12): 592-598，以引用之方式全部併入)。然後，內體隔室將 Fc 再循環至細胞表面。一旦隔室向細胞外空間開放，則較高之 pH (~7.4)誘導 Fc 釋放回血液中。在小鼠中，Dall' Acqua 等顯示，在 pH 6 及 pH 7.4 下 FcRn 結合增加之 Fc 突變體實際上具有降低之血清濃度及與野生型 Fc 相同之半衰期(Dall' Acqua 等, 2002, J. Immunol. 169:5171-5180，以引用之方式全部併入)。認為 Fc 在 pH 7.4 下對 FcRn 之親和力增加禁止 Fc 釋放回血液中。因此，將在活體內增加 Fc 半衰期之 Fc 突變理想地在較低 pH 下增加 FcRn 結合，同時仍允許在較高 pH 下釋放 Fc。胺基酸組胺酸在 6.0 至 7.4 之 pH 範圍內改變其電荷狀態。因此，在 Fc/FcRn 複合物中之重要位置發現 His 殘基並不奇怪。

G. 用於額外功能性之額外 Fc 變異體

[00390] 除了 pI 胺基酸變異體之外，亦存在許多有用之 Fc 胺基酸修飾，其可以出於多種原因製備，包括但不限於改變與一種或一種以上 FcγR 之結合，改變與 FcRn 之結合等。

[00391] 因此，本發明之蛋白質可包括胺基酸修飾，包括本文概述之異二聚化變異體，其包括 pI 變異體及空間變異體。每組變異體可以獨立地且視情況包括在任何特定異二聚體蛋白中或自任何特定異二聚體蛋白中排除。

H. FcγR 變異體

[00392] 因此，可以進行許多有用之 Fc 取代以改變與一種或一種以上 FcγR 之結合。導致結合增加以及結合減少之取代可為有用的。舉例而言，已知增加與 FcγRIIIa 之結合導致 ADCC 增加(抗體依賴性細胞介導之細胞毒性；細胞介導之反應，其中表現 FcγR 之非特異性細胞毒性細胞識別靶細胞上之結合抗體，隨後引起靶細胞裂解)。類似地，在某些情況下，與 FcγRIIb (抑制性受體)之結合降低亦可為有益的。在本發明中使用之胺基酸取代包括 USSN 11/124,620 (特別是圖 41)、11/174,287、11/396,495、11/538,406 中列出之彼等，該等文獻均以引用之方式全部地且特定地對於其中揭示之變異體明確併入本文中。可用之特定變異體包括但不限於 236A、239D、239E、332E、332D、239D/332E、267D、267E、328F、267E/328F、236A/332E、239D/332E/330Y、239D、332E/330L、243A、243L、264A、264V 及 299T。

[00393] 另外，增加對 FcγRIIc 之親和力的胺基酸取代亦可包括於本文概述之 Fc 結構域變異體中。於例如 USSN 11/124,620 及 14/578,305 中描述之取代為有用的。

[00394] 另外，亦存在額外之 Fc 取代，其可用於增加與 FcRn 之結合及增加血清半衰期，如以引用之方式全部併入本文之 USSN 12/341,769 中具體揭示，包括但不限於 434S、434A、428L、308F、259I、428L/434S、259I/308F、436I/428L、436I 或 V/434S、436V/428L 及 259I/308F/428L。

I. 消除變異體

[00395] 類似地，另一類功能變異體為「FcγR 消除變異體」或「Fc 敲除 (FcKO 或 KO)」變異體。在此等實施方案中，對於一些治療應用，期望減少或

去除Fc結構域與一個或一個以上或全部Fcγ受體(例如，FcγR1、FcγRIIa、FcγRIIb、FcγRIIIa等)之正常結合以避免額外作用機制。亦即，例如，在許多實施方案中，特別是在使用免疫調節蛋白時，希望消除FcγRIIIa結合以消除或顯著降低ADCC活性，使得Fc結構域之一包含一種或一種以上Fcγ受體消除變異體。此等消除變異體描繪於USSN 15/141,350之圖31中，其均以引用之方式全部併入本文中，且各自可以獨立地且視情況包括或排除，其中較佳之態樣利用選自由以下組成之群的消除變異體：G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G及E233P/L234V/L235A/G236del，根據EU索引。應注意，本文提及之消除變異體消除FcγR結合但通常不消除FcRn結合。消除FcγR結合之有用消除變異體(有時稱為「敲除」或「KO」變異體)描繪於圖5中。

J. 異二聚體與Fc變異體之組合

[00396] 如熟習此項技術者所理解，所有所述異二聚化變異體(包括偏態及/或pI變異體)可以視情況且獨立地以任何方式組合，只要它們保持其「鏈型」或「單體分區」即可。另外，所有此等變異體均可以組合成任何異二聚化形式。

[00397] 在pI變異體之情況下，儘管在附圖中示出可特定使用之實施方案，但可以遵循改變兩個單體之間的pI差異以促進純化之基本規則產生其他組合。

[00398] 另外，任何異二聚化變異體、偏態及pI亦可獨立地且視情況與如本文一般概述之Fc消除變異體、Fc變異體、FcRn變異體組合。

[00399] 另外，單體Fc結構域可包含一組胺基酸取代，其包括C220S/S267K/L368D/K370S或C220S/S267K/S364K/E357Q。

[00400] 另外，異二聚體Fc融合蛋白可包含偏態變異體(例如，如USSN 15/141,350之圖1A-1C中所示之一組胺基酸取代，其均以引用之方式全部併入本文中)，其中特別有用之偏態變異體選自由以下組成之群：S364K/E357Q：L368D/K370S；L368D/K370S：S364K；L368E/K370S：S364K；

T411E/K360E/Q362E : D401K ; L368D/K370S : S364K/E357L , K370S : S364K/E357Q，T366S/L368A/Y407V : T366W；及 T366S/L368A/Y407V : T366W (視情況包括橋接二硫化物，T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C)，視情況消除變異體，視情況帶電結構域連接子；及視情況 pI 變異體。

[00401] 在一些實施方案中，Fc結構域包含一個或一個以上胺基酸取代，其選自由以下組成之群：236R、S239D、S239E、F243L、M252Y、V259I、S267D、S267E、S67K、S298A、V308F、L328F、L328R、330L、I332D、I332E、M428L、N434A、N434S、236R/L328R、S239D/I332E、236R/L328F、V259I/V308F、S267E/L328F、M428L/N43S、Y436I/M428L、N436V/M428L、V436I/N434S、Y436V/N434S、S239D/I332E/330L、M252Y/S54T/T256E、V259I/V308F/M428L、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236_ 及 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K，根據 EU 索引。

[00402] 在一個實施方案中，在本發明中使用之偏態及 pI 變異體之特定組合為 T366S/L368A/Y407V : T366W (視情況包括橋接二硫化物，T366S/L368A/Y407V/Y349C : T366W/S354C)，其中一種單體包含 Q295E/N384D/Q418E/N481D 且另一單體包含帶正電之結構域連接子。如此項技術中所理解，「球/孔」變異體不會改變 pI，因此可用於任一單體上。

[00403] 在某些實施方案中，Fc 結構域包含包括 M428L/N434S 之胺基酸取代。在一些實施方案中，未靶向 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白之各 Fc 結構域包含包括 M428L/N434S 之胺基酸取代。

[00404] 含有本文所述之 IL-15 及 IL-15Rα 蛋白之異二聚體 Fc 融合蛋白之 Fc 結構域的有用實施方案提供於圖 6A-6E 中。

V. IL-15 及 IL-15Rα 蛋白結構域

[00405] 本發明提供含有 IL-15 及 IL-15Rα 蛋白之異二聚體 Fc 融合蛋白。如附圖中所示，IL-15 複合物可呈現若干形式。如上所述，IL-15 蛋白本身之穩定性低於與 IL-15Rα 蛋白複合時之穩定性。如此項技術中已知，IL-15Rα 蛋白含

有「sushi 結構域」，其為保留 IL-15 結合活性之受體的最短區域。因此，儘管可以製備包含整個 IL-15Rα 蛋白之異二聚體融合蛋白，但本文之較佳實施方案包括僅使用 sushi 結構域之複合物，其序列如附圖所示。

[00406] 因此，IL-15 複合物通常包含 IL-15 蛋白及 IL-15Rα 之 sushi 結構域(除非另有說明，否則使用全長序列，「IL-15Rα」、「IL-15Rα(sushi)」及「sushi」在本文中可互換使用)。該複合物可以三種不同形式使用。如圖 9A、9C、9D 及 9F 所示，IL-15 蛋白及 IL-15Rα(sushi)並非共價連接，而是經由規則之配位體-配位體相互作用自組裝。如本文更全面描述，其可為與 Fc 結構域共價連接之 IL-15 結構域或 sushi 結構域(通常使用視情況選用之結構域連接子)。或者，它們可以使用如圖 9B、9E 及 9G 中一般所示之結構域連接子共價連接。圖 9B 描繪 sushi 結構域作為 N 端結構域，但這可以顛倒。最後，IL-15 及 sushi 結構域各自可經工程化以含有半胱胺酸胺基酸，其形成二硫鍵以形成複合物，如圖 39A-39D 中通常所示，同樣，IL-15 結構域或 sushi 結構域與 Fc 結構域共價連接(使用視情況選用之結構域連接子)。

[00407] 在一些實施方案中，人類 IL-15 蛋白具有 NCBI 參考序列 No. NP_000576.1 或 SEQ ID NO:1 中所示之胺基酸序列。在某些情況下，人類 IL-15 之編碼序列以 NCBI 參考序列 No. NM_000585 示出。本文概述之 Fc 融合異二聚體蛋白之例示性 IL-15 蛋白可具有 SEQ ID NO:2 (成熟 IL-15)之胺基酸序列或 SEQ ID NO:1 之胺基酸 49-162。在一些實施方案中，IL-15 蛋白與 SEQ ID NO:2 具有至少 90%，例如，90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 99%以上之序列同一性。在一些實施方案中，IL-15 蛋白具有 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及選自由 C42S、L45C、Q48C、V49C、L52C、E53C、E87C 及 E89C 組成之群的一個或一個以上胺基酸取代。Fc 融合蛋白之 IL-15 蛋白可具有 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 個胺基酸取代。

[00408] 胺基酸取代可為 IL-15:IL-2β 及 IL-15:共同γ鏈界面處之等排取代。在一些實施方案中，人類 IL-15 蛋白諸如人類成熟 IL-15 蛋白具有一個或一個以上胺基酸取代，其選自由以下組成之群：N1D、N4D、D8N、D30N、D61N、E64Q、N65D、Q108E 及其任何組合。在一些實施方案中，Fc 融合蛋白之人類 IL-15 蛋

白具有 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 N4D/N65D。在某些情況下，Fc 融合蛋白之人類 IL-15 蛋白與包括 N4D/N65D 取代之 SEQ ID NO:2 具有至少 97%或 98%序列同一性。在一些實施方案中，Fc 融合蛋白之人類 IL-15 蛋白具有 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/N65D。在某些情況下，Fc 融合蛋白之人類 IL-15 蛋白與包括 D30N/N65D 取代之 SEQ ID NO:2 具有至少 97%或 98%序列同一性。在一些實施方案中，Fc 融合蛋白之人類 IL-15 蛋白具有 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D。在某些情況下，Fc 融合蛋白之人類 IL-15 蛋白與包括 D30N/E64Q/N65D 取代之 SEQ ID NO:2 具有至少 96%或 97%序列同一性。

[00409] 在一些實施方案中，Fc 融合蛋白之人類 IL-15 蛋白諸如人類成熟 IL-15 蛋白與 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列相同。在某些情況下，人類 IL-15 蛋白諸如人類成熟 IL-15 蛋白不具有胺基酸取代。

[00410] 在一些實施方案中，人類成熟 IL-15 變異體蛋白具有一個或一個以上胺基酸突變(例如，取代、插入及/或缺失)。在某些情況下，突變引入半胱胺酸殘基，其可與人類 IL-15 受體 α (IL-15Rα)蛋白形成二硫鍵。

[00411] 在一些實施方案中，人類 IL-15 受體 α (IL-15Rα)蛋白具有以 NCBI 參考序列 No. NP_002180.1 或 SEQ ID NO:3 示出之胺基酸序列。在某些情況下，人類 IL-15Rα 之編碼序列以 NCBI 參考序列 No. NM_002189.3 示出。本文概述之 Fc 融合異二聚體蛋白之例示性 IL-15Rα 蛋白可包含 SEQ ID NO:3 之 sushi 結構域(例如，SEQ ID NO:3 之胺基酸 31-95)或換言之 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列，或者由 SEQ ID NO:3 之 sushi 結構域(例如，SEQ ID NO:3 之胺基酸 31-95)或換言之 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列組成。在一些實施方案中，IL-15Rα 蛋白具有 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列及選自由 D96、P97、A98、D96/P97、D96/C97、D96/P97/A98、D96/P97/C98 及 D96/C97/A98 組成之群的胺基酸插入，其中該胺基酸位置係相對於全長人類 IL-15Rα 蛋白或 SEQ ID NO:3。例如，胺基酸諸如 D (例如 Asp)、P (例如 Pro)、A (例如 Ala)、DP (例如 Asp-Pro)、DC (例如 Asp-Cys)、DPA (例如 Asp-Pro-Ala)、DPC (例如 Asp-Pro-Cys)或 DCA (例如 Asp-Cys-Ala)可以添加至 SEQ ID NO:4 之 IL-15Rα 蛋白之 C 端。在一些實施方案中，IL-15Rα 蛋白具有 SEQ

ID NO:4之胺基酸序列及選自由K34C、A37C、G38C、S40C及L42C組成之群的一個或一個以上胺基酸取代，其中該胺基酸位置係相對於SEQ ID NO:4。SEQ ID NO:4之IL-15Rα(sushi)蛋白可具有1、2、3、4、5、6、7、8個或8個以上之胺基酸突變(例如，取代、插入及/或缺失)。

[00412] SEQ ID NO:1為MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS。

[00413] SEQ ID NO:2為NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS。

[00414] SEQ ID NO:3為MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLENCSHHL。

[00415] SEQ ID NO:4為ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR。

[00416] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸變異體D30N之人類IL-15變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列及D30N取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列及至少D30N取代。

[00417] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸變異體N1D之人類IL-15變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含SEQ ID NO:2

之胺基酸序列及 N1D 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 N1D 取代。

[00418] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸變異體 N4D 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 N4D 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 N4D 取代。

[00419] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸變異體 E64Q 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 E64Q 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 E64Q 取代。

[00420] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸變異體 N65D 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 N65D 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 N65D 取代。

[00421] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸取代 N1D/D30N 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 N1D/D30N 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 N1D/D30N 取代。

[00422] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸取代 N4D/D30N 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 N4D/D30N 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 N4D/D30N 取代。

[00423] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸取代 D30N/E64Q 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 D30N/E64Q 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 D30N/E64Q 取代。

[00424] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸取代 D30N/N65D 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含

SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 D30N/N65D 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 D30N/N65D 取代。

[00425] 在一些實施方案中，本發明提供包含具有胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D 之人類 IL-15 變異體之蛋白質。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及 D30N/E64Q/N65D 取代。在一些實施方案中，該蛋白質包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列及至少 D30N/E64Q/N65D 取代。

VI. 結構域連接子

[00426] 在一些實施方案中，IL-15 蛋白及 IL-15Rα 蛋白經由連接子連接在一起。視情況，該等蛋白質並非經由連接子連接。在其他實施方案中，IL-15 蛋白及 IL-15Rα 蛋白係非共價連接。

[00427] 在一些實施方案中，IL-15 蛋白經由連接子與 Fc 結構域連接。在某些實施方案中，IL-15 蛋白直接與 Fc 結構域連接，諸如不存在連接子。在特定實施方案中，IL-15 蛋白經由鉸鏈區或其片段與 Fc 結構域連接。在一些實施方案中，IL-15Rα 蛋白經由連接子與 Fc 結構域連接。在其他實施方案中，IL-15Rα 蛋白直接與 Fc 結構域連接，諸如不存在連接子。在特定實施方案中，IL-15Rα 蛋白經由鉸鏈區或其片段與 Fc 結構域連接。在某些情況下，連接子不用於將 IL-15 蛋白或 IL-15Rα 蛋白與 Fc 結構域連接。

[00428] 在一些實施方案中，該連接子為「結構域連接子」，用於將如本文所概述之任何兩個結構域連接在一起。儘管可使用任何合適之連接子，但許多實施方案利用甘胺酸-絲胺酸聚合物，包括例如(GS)n、(GSGGS)n、(GGGGS)n 及(GGGS)n，其中 n 為至少 0 (且通常 0 至 1 至 2 至 3 至 4 至 5)之整數，以及允許具有足夠長度及柔性之兩個結構域重組連接以允許每個結構域保留其生物學功能的任何肽序列。在某些情況下，有用之連接子包括$(GGGGS)_0$ 或$(GGGGS)_1$ 或$(GGGGS)_2$。有用之結構域連接子示於圖 7 中。在某些情況下，且注意到如下文所概述之「鏈型」，帶電結構域連接子可以如本文所討論且於圖 7 及本文中所示使用。

VII. 本發明之有用形式

[00429] 如圖 9A-9G 及圖 39A-39D 中所示，本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白存在許多有用形式。通常，本發明之異二聚體融合蛋白具有兩種功能組份：IL-15/IL-15Rα(sushi)組份及 Fc 組份，兩者皆可採用如本文所概述之不同形式，且兩者皆可以任何組態與其他組份組合。

[00430] 第一 Fc 結構域及第二 Fc 結構域可具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：a) S267K/L368D/K370S : S267K/LS364K/E357Q ; b) S364K/E357Q : L368D/K370S ; c) L368D/K370S : S364K ; d) L368E/K370S : S364K ; e) T411E/K360E/Q362E : D401K ; f) L368D/K370S : S364K/E357L 及 g) K370S : S364K/E357Q，根據 EU 編號。在一些實施方案中，第一 Fc 結構域具有 L368D/K370S 取代且第二 Fc 結構域具有 S364K/E357Q 取代。在一些實施方案中，第一 Fc 結構域具有 S364K/E357Q 取代且第二 Fc 結構域具有 L368D/K370S 取代。

[00431] 在一些實施方案中，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有另一組胺基酸取代，其包含 Q295E/N384D/Q418E/N421D，根據 EU 編號。

[00432] 視情況，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有另一組胺基酸取代，其由以下組成：G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 及 E233P/L234V/L235A/G236del，根據 EU 編號。

[00433] 視情況，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有 428L/434S 變異體以延長半衰期。在某些情況下，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有 M428L/N434S 變異體以延長半衰期。在一些實施方案中，第一 Fc 結構域具有 M428L/N434S 取代且第二 Fc 結構域具有 M428L/N434S 取代。

A. IL-15/Rα-異 Fc 形式

[00434] 在該實施方案中，如圖 9A 中所示，異二聚體融合蛋白包含兩種單體(兩種 Fc 單體)。第一單體包含(自 N 端至 C 端) IL-15-視情況選用之結構域連接子-CH2-CH3，其中該結構域連接子有時包含鉸鏈之全部或部分。第二單體

包含 IL-15/Rα(sushi)結構域-視情況選用之結構域連接子-CH2-CH3，其中該結構域連接子有時包含鉸鏈之全部或部分。

[00435] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在某些情況下，L368D/K370S 變異體在第一單體上且 S354K/E357Q 變異體在第二單體上。

[00436] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體。

[00437] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00438] 在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體、IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代的 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00439] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體。

[00440] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00441] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。在一些實施方案中， IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域，包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00442] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體。

[00443] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S

及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D 變異體、IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域，包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00444] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00445] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體、IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代

E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體;及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體;人類 IL-15Rα(sushi)結構域,包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00446] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體。

[00447] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00448] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中,較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體、IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域,包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代

E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00449] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體。

[00450] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00451] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體、IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域，包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00452] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體。

[00453] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00454] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及兩種單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00455] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體、IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域，包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00456] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體。

[00457] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00458] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體，IL-15Rα(sushi)結構域，及包含圖 6A 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域，包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00459] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案示於 WO2018/071919 中之圖 48A (包括鏈 1 (17693)及鏈 2 (15908)之 XENP22822)，圖 94A (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP23504)，圖 104AO (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24045)，圖 104AQ (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24306)，圖 48A (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP22821)，圖 94A (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP23343)，圖 104AJ (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP23557)，圖 104AP (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24113)，圖 104AP (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24051)，圖 104AR (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24341)，圖 104AP (包括鏈 1

及鏈 2 之 XENP24052)，及圖 104AP (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24301)，其均以引用之方式全部併入本文中。

[00460] 在 IL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案示於圖 10 (包括鏈 1 (15902)及鏈 2 (15908)之 XENP22822)及(包括鏈 1 (16479)及鏈 2 (16481)之 XENP21475)。

B. scIL-15-Rα-Fc

[00461] 在該實施方案中，如圖 9B 中所示，異二聚體融合蛋白包含兩種單體。第一單體包含(自 N 端至 C 端) IL-15/Rα(sushi)結構域連接子-IL-15-視情況選用之結構域連接子-CH2-CH3，其中該結構域連接子有時包含鉸鏈之全部或部分。第二單體包含「空」Fc，其包含鉸鏈-CH2-CH3 之全部或部分。此係稱為「scIL-15/Rα-Fc」，其中「sc」代表(例如 IL-15/Rα sushi 複合物之)「單鏈」。

[00462] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體。

[00463] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00464] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S，及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S，及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00465] 在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；及包含圖 6B 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體。在一些實施方案

中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc 單體。

[00466] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體。

[00467] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00468] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00469] 在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；及包含圖 6B 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之

scIL-15/Rα-Fc 單體;及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc 單體。

[00470] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體。

[00471] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00472] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00473] 在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；及包含圖 6B 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈;包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 scIL-15/Rα-Fc 單體;及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc 單體。

[00474] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體。

[00475] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00476] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00477] 在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；及包含圖 6B 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc 單體。

[00478] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體。

[00479] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00480] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S

變異體。在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00481] 在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；及包含圖 6B 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體。在一些實施方案中，scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體及 IL-15Rα(sushi)結構域之單鏈；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 scIL-15/Rα-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc 單體。

[00482] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案包括包含鏈 1 (16478)及鏈 2 (8924)之 XENP21478 且示於圖 11 中。該形式之其他實施方案包括 XENP21993、XENP21994、XENP21995、XENP23174、XENP23175、XENP24477 及 XENP24480 且示於 WO2018071919 中之圖 104G、104H、104AG、104AU 及 104AV 中並且胺基酸序列分別見於 SEQ ID NO: 514-518、519-523、524-528、849-853、1063-1067 及 1078-1082。

C. ncIL-15/Rα-Fc

[00483] 在該實施方案中，如圖 9C 中所示，異二聚體融合蛋白包含三種單體。第一單體包含(自 N 端至 C 端) IL-15/Rα(sushi)-結構域連接子-CH2-CH3，其中該結構域連接子有時包含鉸鏈之全部或部分。第二單體包含「空」Fc，其

包含鉸鏈-CH2-CH3 之全部或部分。第三單體為 IL-15。此係稱為「ncIL-15/Rα-Fc」，其中「nc」代表「非共價」。

[00484] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00485] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體。

[00486] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00487] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00488] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體之單鏈；IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00489] 在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D變異體。

[00490] 在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D變異體，及偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S。在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D變異體、偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S及各Fc單體上之428L/434S變異體。在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D變異體、偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S及各Fc單體上之M428L/N434S變異體。

[00491] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc融合蛋白包含人類成熟IL-15 N4D變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖6C中所描繪之胺基酸取代之Fc單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc融合蛋白包含人類成熟IL-15 N4D變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代C220S、異二聚體pI取代L368D/K370S、等排pI取代Q295E/N384D/Q418E/N421D及消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K之空-Fc單體；及包含胺基酸取代C220S、異二聚體pI取代S364K/E357Q及消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K之IL-15Rα(sushi)-Fc單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc融合蛋白包含含有人類成熟IL-15 N4D變異體之單鏈；IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代C220S、異二聚體pI取代L368D/K370S、等排pI取代Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K及FcRn取代M428L/N434S之空-Fc；及包含胺基酸取代C220S、異二聚體pI取代S364K/E357Q、消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K及FcRn取代M428L/N434S之IL-15Rα(sushi)-Fc單體。

[00492] 在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利用IL-15 N65D變異體。

[00493] 在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利用IL-15 N65D變異體，及偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S。在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利用IL-15 N65D變異體、偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S及各Fc單體上之428L/434S變異體。在ncIL-15/Rα-Fc形式中，較佳實施方案利

用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00494] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N65D 變異體之單鏈；IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00495] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體。

[00496] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00497] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體

pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體之單鏈；IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00498] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體。

[00499] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 ncIL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 ncIL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00500] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體之單鏈；IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代

Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00501] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 變異體 Q108E。

[00502] 在 nIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 變異體 Q108E 及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00503] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 變異體 Q108E 及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 變異體 Q108E 及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及兩種單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00504] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 Q108E 變異體之單鏈；IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00505] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體。

[00506] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在 ncIL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 ncIL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00507] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之空-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含含有人類成熟 IL-15 野生型變異體之單鏈；IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之空-Fc；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00508] 在 ncIL-15/Rα-異 Fc 形式中，較佳實施方案示於 WO2018071919 中之圖 104AS (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24349)及圖 104AT (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP24383)，其均以引用之方式全部併入本文中。

[00509] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案示於圖 12A 及圖 12B 中，諸如包括鏈 1 (16484)及鏈 2 (8793)及鏈 3 (16481)之 XENP21479；包括鏈 1 (16478)及鏈 2 (8924)及鏈 3 ()之 XENP22366；及包括鏈 1 (16484)及鏈 2 (8793)及鏈 3 (15908)之 XENP22366；及 XENP24348。

D. 二價 ncIL-15/Rα-Fc

[00510] 在該實施方案中，如圖 9D 中所示，同二聚體融合蛋白包含四種單體。第一單體及第二單體包含(自 N 端至 C 端) IL-15/Rα(sushi)-結構域連接子-CH2-CH3，其中該結構域連接子有時包含鉸鏈之全部或部分。第三單體及第四單體包含 IL-15。此係稱為「二價 ncIL-15/Rα-Fc」，其中「nc」代表「非共價」。

[00511] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00512] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體。

[00513] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00514] 在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體。

[00515] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體。

[00516] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00517] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體。

[00518] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00519] 在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 N65D 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 N65D 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc

單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代C220S 及消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及FcRn取代M428L/N434S 之 Fc 單體。

[00520] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體。

[00521] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00522] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體。

[00523] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00524] 在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體；包含人類

IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代C220S 及消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體。

[00525] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體。

[00526] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00527] 在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 Q108E 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL- Q108E 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代C220S 及消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體。

[00528] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體。

[00529] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00530] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00531] 在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6C 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 野生型變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-野生型變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之第一 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體；以及包含人類 IL-15Rα(消除)結構域之第二 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體及包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體。

[00532] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案示於 WO2018071919 中之圖 104E (包括鏈 1 及鏈 2 之 XENP21979)以及序列表中示為 SEQ ID NO: 480-483，其均以引用之方式全部併入本文中。

[00533] 在二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案示於圖 13 中，諸如包括鏈 1 (17023)及鏈 2 (16484)之 XENP21978。

E. 二價 scIL-15/Rα-Fc

[00534] 在該實施方案中，如圖 9e 中所示，同二聚體融合蛋白包含兩種單體。第一單體及第二單體包含(自 N 端至 C 端) IL-15/Rα(sushi)-結構域連接子-IL-15-視情況選用之結構域連接子-CH2-CH3，其中該結構域連接子有時包含鉸鏈之全部或部分。此係稱為「二價 scIL-15/Rα-Fc」，其中「sc」代表(例如 IL-15/Rα sushi 複合物之)「單鏈」。

[00535] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00536] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體。

[00537] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。

[00538] 在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，兩種 IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6D 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類

成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接。

在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體。

[00539] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00540] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00541] 在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，兩種 IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6D 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代

E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接。

[00542] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體。

[00543] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00544] 在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 N65D 變異體，兩種 IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6D 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接。

[00545] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體。

[00546] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00547] 在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，兩種 IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6D 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接。

[00548] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體。

[00549] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00550] 在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，兩種 IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6D 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接。

[00551] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。

[00552] 在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，兩種 IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6D 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接。

[00553] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體。

[00554] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00555] 在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含兩種人類成熟 IL-15 野生型變異體，兩種 IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6D 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包

含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體連接。在一些實施方案中，二價 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含第一 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接；及第二 IL-15/Rα(sushi)-Fc 單體，其包含與人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接之人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，該人類 IL-15Rα(sushi)結構域與包含胺基酸取代 C220S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 Fc 單體連接。

[00556] 在二價 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案示於圖 14 中。

F. Fc- ncIL-15/Rα

[00557] 在該實施方案中，如圖 9F 中所示，異二聚體融合蛋白包含三種單體。第一單體包含(自 N 端至 C 端) CH2-CH3-結構域連接子-IL-15/Rα(sushi)，其中該 Fc 包含鉸鏈之全部或部分。第二單體包含「空」Fc，其包含鉸鏈-CH2-CH3 之全部或部分。第三單體為 IL-15。此係稱為「ncIL-15/Rα-Fc」，其中「nc」代表「非共價」。

[00558] 在 ncIL-15/Rα-Fc (或 Fc-ncIL-15/Rα)形式中，較佳實施方案利用偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00559] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體。

[00560] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q :

L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00561] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 D30N/N65D 變異體;包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 D30N/N65D 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00562] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體。

[00563] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc-ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00564] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基

酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體；包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00565] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體。

[00566] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00567] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N4D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代

P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N4D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00568] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體。

[00569] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體，及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00570] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N65D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N65D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基

酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00571] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體。

[00572] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N4D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00573] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體, IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N4D/N65D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N4D/N65D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00574] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體。

[00575] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00576] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00577] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N1D/N65D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 N1D/N65D 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00578] 在 ncIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案利用偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00579] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體。

[00580] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較

佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 Q108E 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00581] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 Q108E 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 Q108E 變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00582] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體。

[00583] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00584] 在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 野生型變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白包含人類 IL-15 野生型變異體，包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域之 Fc- IL-15/Rα(sushi)單體，其與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體之 C 端連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00585] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，包括 XENP22638 之較佳實施方案示於 WO2018071919 中之圖 104T 以及序列表中示為 SEQ ID NO: 668-672，其均以引用之方式全部併入本文中。

[00586] 在 Fc- ncIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案包括 XENP22637 作為鏈 1 (17603)及鏈 2 (8927)及鏈 3 (16484)且示於圖 15 中。

G. Fc-scIL-15/Rα

[00587] 在該實施方案中，如圖 9G 中所示，異二聚體融合蛋白包含兩種單體。第一單體包含(自 N 端至 C 端) CH2-CH3-視情況選用之結構域連接子-IL-15/Rα(sushi)-結構域連接子-IL-15，其中該 Fc 包含鉸鏈之全部或部分。第二單體包含「空」Fc，其包含鉸鏈-CH2-CH3 之全部或部分。此係稱為「Fc-scIL-15/Rα」或「scIL-15/Rα-Fc」，其中「sc」代表(例如 IL-15/Rα sushi 複合物之)「單鏈」。

[00588] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc

單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00589]

[00590] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。

[00591] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體。

[00592] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及在兩種單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及在兩種單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00593] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體

L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至與人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體連接之人類 IL-15Rα(sushi)結構域；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00594] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體。

[00595] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00596] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋

白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00597] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體。

[00598] 在Fc-scIL-15/Rα形式中，較佳實施方案利用IL-15 N65D變異體，及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00599] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 N65D 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 N65D 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代C220S、異二聚體pI變異體S364K/E357Q、

等排pI取代P217R/P228R/N276K、消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K及FcRn取代M428L/N343S。

[00600] 在Fc-scIL-15/Rα形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D/N65D變異體。

[00601] 在Fc-scIL-15/Rα形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D/N65D變異體及偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S。在Fc-scIL-15/Rα形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D/N65D變異體、偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S及各Fc單體上之428L/434S變異體。在Fc-scIL-15/Rα形式中，較佳實施方案利用IL-15 N4D/N65D變異體、偏態變異體對S364K/E357Q：L368D/K370S及各Fc單體上之M428L/N434S變異體。

[00602] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα融合蛋白包含人類成熟IL-15 N4D/N65D變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖6E中所描繪之胺基酸取代之兩種Fc單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα融合蛋白包含Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代C220S、異二聚體pI變異體L368D/K370S及消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K之Fc單體，使得Fc結構域與連接至人類成熟IL-15 N4D/N65D變異體之人類IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc單體，其包含胺基酸取代C220S、異二聚體pI變異體S364K/E357Q、等排pI取代P217R/P228R/N276K及消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα融合蛋白包含Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代C220S、異二聚體pI變異體L368D/K370S、消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K及FcRn取代M428L/N343S之Fc單體，使得Fc結構域與連接至人類成熟IL-15 N4D/N65D變異體之人類IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc單體，其包含胺基酸取代C220S、異二聚體pI變異體S364K/E357Q、等排pI取代P217R/P228R/N276K、消除取代E233P/L234V/L235A/G236del/S267K及FcRn取代M428L/N343S。

[00603] 在Fc-scIL-15/Rα形式中，較佳實施方案利用IL-15 N1D/N65D變異體。

[00604] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 N1D/N65D 變異體、偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00605] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 N1D/N65D 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00606] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 變異體 Q108E。

[00607] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 變異體 Q108E 及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 變異體 Q108E 及偏態變異體對 S364K/E357Q : L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利

用 IL-15 變異體 Q108E 及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00608] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 Q108E 變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 Q108E 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 Q108E 變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00609] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體。

[00610] 在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 428L/434S 變異體。在 Fc-scIL-15/Rα 形式中，較佳實施方案利用 IL-15 野生型變異體及偏態變異體對 S364K/E357Q：L368D/K370S 及兩種單體上之 M428L/N434S 變異體。

[00611] 在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 野生型變異體，IL-15Rα(sushi)結構域；及包含圖 6E 中所描繪之胺基酸取代之兩種 Fc 單體。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)

單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 野生型變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K。在一些實施方案中，Fc-scIL-15/Rα 融合蛋白包含 Fc-IL-15/Rα(sushi)單體，其包含含有胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S 之 Fc 單體，使得 Fc 結構域與連接至人類成熟 IL-15 野生型變異體之人類 IL-15Rα(sushi)結構域連接；及空-Fc 單體，其包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q、等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N343S。

[00612] 在 scIL-15/Rα-Fc 形式中，較佳實施方案示於圖 16 中。

VIII. 本發明之特定實施方案

[00613] 本文提供包含不同形式之未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白及檢查點阻斷抗體之組合物。此外提供包括向受試者(例如人類受試者)投與未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白及檢查點阻斷抗體之方法。

[00614] 在一些實施方案中，本文所述組合物之檢查點阻斷抗體選自由抗 PD-1 抗體組成之群。在一些實施方案中，該抗 PD-1 抗體選自由納武單抗、派姆單抗或匹地單抗組成之群。

[00615] 在一些實施方案中，本文所述組合物之未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白以本文所述之形式組織，諸如 IL-15/IL-15Rα-異 Fc 形式、scIL-15/Rα-Fc 形式、ncIL-15/Rα-Fc 形式、二價 ncIL-15/Rα-Fc 形式、二價 scIL-15/Rα-Fc 形式、Fc-ncIL-15/Rα 形式或 Fc-scIL-15/Rα 形式。在一些實施方案中，未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白具有 IL-15/IL-15Rα-異 Fc 形式。

[00616] 在一些實施方案中，該組合物之未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白具有 IL-15/IL-15Rα-異 Fc 形式且包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體；人類 IL-15Rα(sushi)結構域；包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代

L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體;及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。在一些實施方案中，IL-15/Rα-異 Fc 融合蛋白包含人類成熟 IL-15 N65D 變異體;人類 IL-15Rα(sushi)結構域,包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體；及包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體。

[00617] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含抗 PD-1 抗體及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI0 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，組合物包含抗 PD-1 抗體及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00618] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含納武單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含納武單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00619] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含派姆單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，組合物包含派姆單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取

代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00620] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含匹地單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含匹地單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/E64Q/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00621] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含抗 PD-1 抗體及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI0 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之

IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，組合物包含抗 PD-1 抗體及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00622] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含納武單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含納武單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代

E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00623] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含派姆單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含派姆單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00624] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含匹地單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含匹地單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc

融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 N4D/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00625] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含抗 PD-1 抗體及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI0 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含抗 PD-1 抗體及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00626] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含納武單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代

C220S、異二聚體pI取代L368D/K370S、等排pI取代Q295E/N384D/Q418E/N421D及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含納武單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00627] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含派姆單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體pI取代L368D/K370S、等排pI取代Q295E/N384D/Q418E/N421D及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含派姆單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該

結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00628] 在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含匹地單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q 及消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。在一些實施方案中，本文所述之組合物或方法包含匹地單抗及未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)第一單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類成熟 IL-15 D30N/N65D 變異體，該變異體與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 L368D/K370S、等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15-Fc 單體連接；及(b)第二單體，其(自 N 端至 C 端)包含人類 IL-15Rα(sushi)結構域，該結構域與包含胺基酸取代 C220S、異二聚體 pI 取代 S364K/E357Q、消除取代 E233P/L234V/L235A/G236del/S267K 及 FcRn 取代 M428L/N434S 之 IL-15Rα(sushi)-Fc 單體連接。

[00629] 在一些實施方案中，組合物包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24306 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，組合物包含納武單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，組合物包含派姆單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，組合物包含匹地單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，組合物包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24045 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，組合物包含納武單抗及

XENP24045。在一些實施方案中，組合物包含派姆單抗及 XENP24045。在一些實施方案中，組合物包含匹地單抗及 XENP24045。

[00630] 在一些實施方案中，組合療法或治療包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24306 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，組合療法或治療包含納武單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，組合療法或治療包含派姆單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，組合療法或治療包含匹地單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，組合療法或治療包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24045 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，組合療法或治療包含納武單抗及 XENP24045。在一些實施方案中，組合療法或治療包含派姆單抗及 XENP24045。在一些實施方案中，組合療法或治療包含匹地單抗及 XENP24045。在某些情況下，組合療法可用於治療癌症，誘導 T 細胞擴增，及/或導致受試者之血管滲漏最低。在一些實施方案中，將組合療法投與至受試者且在受試者中誘導 T 細胞擴增。在某些情況下，擴增之 T 細胞群體，例如，TIL 群體大於當受試者單獨投與抗 PD-1 抗體或未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白時。在一些實施方案中，將組合療法投與至受試者且與僅投與抗 PD-1 抗體或未靶向之 IL-15/IL-15Rα-Fc 融合蛋白相比導致最小程度之血管滲漏。

[00631] 在一些實施方案中，治療癌症之方法包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24306 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，治療癌症之方法包含納武單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，治療癌症之方法包含派姆單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，治療癌症之方法包含匹地單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，治療癌症之方法包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24045 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，治療癌症之方法包含納武單抗及 XENP24045。在一些實施方案中，治療癌症之方法包含派姆單抗及 XENP24045。在一些實施方案中，治療癌症之方法包含匹地單抗及 XENP24045。

[00632] 在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24306 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含納武單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含派姆單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含匹地單抗及 XENP24306。在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含選自由納武單抗、派姆單抗及匹地單抗組成之群之抗 PD-1 抗體及 XENP24045 (如熟習此項技術者所理解，包括其序列識別符)。在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含納武單抗及 XENP24045。在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含派姆單抗及 XENP24045。在一些實施方案中，擴增受試者中之 T 細胞之方法包含匹地單抗及 XENP24045。

[00633] 投與抗 PD-1 抗體及例示性 IL-15/Rα-Fc 融合變異體之治療誘導受試者中之 T 細胞(包括活化 T 細胞)之增殖。如實施例 22 中所示，抗 PD-1 抗體(例如，XENP16432)及 IL-15/Rα-Fc 融合變異體(例如，XENP24306)之組合與單獨抗 PD-1 抗體相比可以表現出淋巴細胞在活體內之擴增延長。在一些實施方案中，投與抗 PD-1 抗體及例示性 IL-15/Rα-Fc 融合變異體可誘導 IFNγ 產生。在某些情況下，藉由投與抗 PD-1 抗體及 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白來增加 IFNγ 產生量。與單獨抗 PD-1 抗體或 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白相比，在投與包含抗 PD-1 抗體及 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之治療後，IFNγ 量較高。

[00634] 在一些實施方案中，投與抗 PD-1 抗體及例示性 IL-15/Rα-Fc 融合變異體可減小腫瘤尺寸。在某些情況下，與單獨抗 PD-1 抗體或 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白相比，在投與包含抗 PD-1 抗體及 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之治療後，腫瘤尺寸較小。

[00635] 在一些實施方案中，組合物或方法包括抗 PD-1 抗體及本發明之異二聚體融合蛋白中之任一者。如熟習此項技術者所理解及下文更全面討論，本發明之異二聚體融合蛋白可呈現多種組態，如圖 9A-9G 及圖 39A-39D 中一般描繪。例示性融合蛋白之胺基酸序列提供於圖 12A、12B、13、14、15、16、40A、

40B、41A、41B、42、43、48A-48H、49A-49D、50A-50B、51、52、53、99A-99C、100、101 及 102 中，如根據序列識別符所顯而易見的。

[00636] 在一些實施方案中，組合物或方法包括抗 PD-1 抗體及任何例示性「IL-15/Rα 異 Fc」及「dsIL-15/Rα 異 Fc」蛋白。本文概述之許多實施方案通常依賴於以下形式，其包含第一單體(第一融合蛋白)，該第一單體(第一融合蛋白)包含使用第一結構域連接子將 IL-15 蛋白結構域共價連接至第一 Fc 結構域之 N 端，及第二單體(第二融合蛋白)，該第二單體(第二融合蛋白)包含使用第二結構域連接子將 IL-15Rα 蛋白結構域共價連接至第二 Fc 結構域之 N 端。該形式(「IL-15/Rα 異 Fc」及「dsIL-15/Rα 異 Fc」)之例示性實施方案包括但不限於 XENP20818、XENP20819、XENP21471、XENP21472、XENP21473、XENP21474、XENP21475、XENP21476、XENP21477、XENP22013、XENP22815、XENP22816、XENP22817、XENP22818、XENP22819、XENP22820、XENP22821、XENP22822、XENP22823、XENP22824、XENP22825、XENP22826、XENP22827、XENP22828、XENP22829、XENP22830、XENP22831、XENP22832、XENP22833、XENP22834、XENP22815、XENP22816、XENP22817、XENP22818、XENP22819、XENP22820、XENP22821、XENP23343、XENP23554、XENP23555、XENP23557、XENP23559、XENP23561、XENP24018、XENP24019、XENP24020、XENP24051、XENP24052、XENP23504、XENP24306、XENP24306、XENP23343、XENO24113、XENP24341 及 XENP24301 (包括相應序列識別符)。

[00637] 在一些實施方案中，組合物或方法包含抗 PD-1 抗體及 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白，該融合蛋白具有以下「IL-15/Rα 異 Fc」及「dsIL-15/Rα 異 Fc」形式：XENP22357、XENP22358、XENP22359、XENP22360、XENP22362、XENP22363、XENP22364、XENP22365、XENP22366、XENP22684、XENP22361、XENP22816、XENP22819、XENP22820、XENP22821、XENP22822、XENP22829、XENP22834、XENP23554、XENP23557、XENP23561、XENP24018、XENP24019、XENP24045、XENP24051、XENP24052、XENP23343、XENP23504、XENP24113、XENP24301、XENP24306、XENP24341、XENP23472、XENP23473、XENP22815、XENP22817、XENP22818、XENP22823、XENP22824、XENP22825、XENP22826、

XENP22827、XENP22828、XENP22830、XENP22831、XENP22832、XENP22833、XENP23555、XENP23559、XENP23560、XENP24017、XENP24020、XENP24043 或 XENP24048 (包括相應序列識別符)。該等形式之例示性胺基酸序列示於圖 41A、41B、48A、48B、48C、48D、48E、48F、48G、48H、53、90A、99B 及 99C 中，如根據序列識別符所顯而易見的。

[00638] 在一些實施方案中，組合物或方法包括抗 PD-1 抗體及 scIL-15/ Rα-Fc 異二聚體融合蛋白，該 scIL-15/ Rα-Fc 異二聚體融合蛋白包含如下融合蛋白，其包含第一蛋白結構域，該第一蛋白結構域經由第一結構域連接子共價連接至第二蛋白結構域之 N 端，該第二蛋白結構域經由第二結構域連接子共價連接至第一 Fc 結構域之 N 端，及第二 Fc 結構域(例如，空 Fc 結構域)。在某些情況下，第一蛋白結構域為 IL-15Rα 蛋白結構域且第二蛋白結構域為 IL-15 蛋白結構域。該形式(「scIL-15/ Rα-Fc」)之例示性實施方案包括但不限於 XENP21478 (包括相應序列識別符)。

[00639] 在一些實施方案中，組合物或方法包含抗 PD-1 抗體及 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白，該融合蛋白具有以下「scIL-15/Rα-Fc」形式：XENP24013、XENP24014、XENP24016、XENP24015、XENP24050、XENP24475、XENP24476、XENP24478、XENP24479、XENP24481 及 XENP25938 (包括相應序列識別符)。該等形式之例示性胺基酸序列示於圖 49A、49B、49C、49D 及 100 中，如根據序列識別符所顯而易見。

[00640] 在一些實施方案中，組合物或方法包括抗 PD-1 抗體及 ncIL-15/ Rα-Fc 或 dsIL-15/ Rα-Fc 異二聚體融合蛋白，該融合蛋白包含經由結構域連接子共價連接至第一 Fc 結構域之 N 端之第一蛋白結構域，第二 Fc 結構域(例如，空 Fc 結構域)，及非共價連接至第一蛋白結構域之第二蛋白結構域。在某些情況下，第一蛋白結構域為 IL-15 蛋白結構域且第二蛋白結構域為 IL-15Rα 蛋白結構域。該形式(「ncIL-15/ Rα-Fc」或「dsIL-15/ Rα-Fc」)之例示性實施方案包括但不限於 XENP21479、XENP22357、XENP22354、XENP22355、XENP22356、XENP22357、XENP22358、XENP22359、XENP22360、XENP22361、XENP22362、XENP22363、

XENP22364、XENP22365、XENP22366、XENP22637、XENP24348、XENP24349及 XENP24383 (包括相應序列識別符)。

[00641] 在一些實施方案中，具有「ncIL-15/Rα-Fc」形式之 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白為 XENP21479、XENP22366、XENP24348、XENP24383、XENP24349、XENP24890 及 XENP25138 (包括相應序列識別符)。該等形式之例示性胺基酸序列示於圖 12A、12B、50A、50B 及 101 中，如根據序列識別符所顯而易見。

[00642] 在一些實施方案中，組合物或方法包括抗 PD-1 抗體及二價 ncIL-15/ Rα-Fc 或二價 dsIL-15/ Rα-Fc 融合蛋白，該融合蛋白包含第一融合蛋白，其包含經由第一結構域連接子共價連接至第一 Fc 結構域之 N 端之第一蛋白結構域；第二融合蛋白，其包含經由第二結構域連接子共價連接至第二 Fc 結構域之 N 端之第二蛋白結構域，非共價連接至該第一融合蛋白之該第一蛋白結構域之第三蛋白結構域，及非共價連接至該第二融合蛋白之該第二蛋白結構域之第四蛋白結構域。在某些情況下，第一蛋白結構域及第二蛋白結構域為 IL-15 Rα 蛋白結構域，且第三蛋白結構域及第四蛋白結構域為 IL-15 蛋白結構域。該形式(「二價 ncIL-15/ Rα-Fc」或「二價 dsIL-15/ Rα-Fc」)之例示性實施方案包括但不限於 XENP21978、XENP22634、XENP24342 及 XENP24346 (包括相應序列識別符)。

[00643] 在一些實施方案中，具有「二價 ncIL-15/Rα-Fc」形式之 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白為 XENP21978、XENP24342、XENP24346 及 XENP24351 (包括相應序列識別符)。該等形式之例示性胺基酸序列示於圖 13、52 及 102 中，如根據序列識別符所顯而易見。

[00644] 另一種有用之形式(「二價 scIL-15/ Rα-Fc」)在本文中概述於圖 14 中，如根據序列識別符所顯而易見。

[00645] 在一些實施方案中，組合物或方法包括抗 PD-1 抗體及 Fc-ncIL-15/Rα 融合蛋白或 Fc-dsIL-15/Rα 融合蛋白，該融合蛋白包含第一融合蛋白，其包含使用結構域連接子共價連接至第一蛋白結構域之 N 端之第一 Fc 結構域，第二 Fc 結構域(例如，空 Fc 結構域)，及非共價連接至該第一蛋白結構域之第二蛋白結構域。該形式(「Fc-ncIL-15/Rα」或「Fc-dsIL-15/Rα」)之例示性實施

方案包括但不限於 XENP22637 及 XENP22639，以及圖 15 中所描繪之彼等，如根據序列識別符所顯而易見。在一些實施方案中，第一蛋白質及第二蛋白質係經由連接子連接(圖 9G)。

[00646] 在一些實施方案中，具有「Fc-ncIL-15/Rα」形式之 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白為 XENP22637 及 XENP22638。該等形式之例示性胺基酸序列示於圖 15 中，如根據序列識別符所顯而易見。

[00647] 在一些實施方案中，具有「Fc-scIL-15/Rα」形式之 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白示於圖 16 中，如根據序列識別符所顯而易見。

[00648] 在一些實施方案中，具有「Fc-dsIL-15/Rα」形式之 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白為 XENP22639 及 XENP22640。該等形式之例示性胺基酸序列示於圖 42 中，如根據序列識別符所顯而易見。

[00649] 對於本文概述之任何異二聚體 Fc 融合蛋白，第一結構域連接子與第二結構域連接子可以相同或不同。另外，異二聚體蛋白之第一 Fc 結構域及第二 Fc 結構域可具有不同之胺基酸序列。

[00650] 本發明之 Fc 結構域包含 IgG Fc 結構域，例如，IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 結構域，其中 IgG1、IgG2 及 IgG4 Fc 結構域特定用於一些實施方案中。在一些實施方案中，該第一 Fc 結構域及第二 Fc 結構域包含一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：L368D/K370S 及 S364K；L368D/K370S 及 S364K/E357L；L368D/K370S 及 S364K/E357Q；T411E/K360E/Q362E 及 D401K；L368E/K370S 及 S364K；K370S 及 S364K/E357Q；K370S 及 S364K/E357Q；S267K/L368D/K370S 及 S267K/S364K/E357Q，根據 EU 編號。在某些情況下，本文概述之任何異二聚體 Fc 融合形式之第一及/或第二 Fc 結構域可具有另一組胺基酸取代，其包含 Q295E/N384D/Q418E/N421D，根據 EU 編號。在一些實施方案中，第一及/或第二 Fc 結構域具有另一組胺基酸取代，其由 G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 及 E233P/L234V/L235A/G236del 組成，根據 EU 編號。

[00651] 其他異二聚化變異體可以獨立地且視情況包括附圖中概述之變異體及選自附圖中概述之變異體。該等組合物可進一步包含消除變異體、pI 變異體、帶電變異體、同種型變異體等。

[00652] 本文提供組合物，其包含抗 PD-1 抗體及在 IL-15/Rα 界面處具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα-Fc 異二聚體融合蛋白(參見例如實施例 2)。該等 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可誘導或促進免疫細胞(包括 NK 細胞、$CD8^+$ T 細胞及 $CD4^+$ T 細胞)之增殖。

[00653] 本文亦提供組合物，其包含抗 PD-1 抗體及經工程化以降低效能之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白(亦稱為「IL-15/Rα-Fc 親和變異體」；參見例如實施例 3)。在某些情況下，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白變異體顯示改進之藥物動力學，降低之效能及延長之(例如，增加之)半衰期。

[00654] 在一些實施方案中，包含抗 PD-1 抗體及經工程化以降低效能之 IL-15/Rα-Fc 融合變異體之組合物亦經工程化以具有 Xtend (FcRn) Fc 取代，使得各 Fc 單體包含胺基酸取代 M428L/N434S。該等 IL-15/Rα-Xtend Fc 變異體之例示性實施方案描繪於圖 99A-99C、100、101 及 102 中(亦參見表 6)。投與 IL-15/Rα-Xtend Fc 變異體可誘導受試者中之 T 細胞(包括活化 T 細胞)增殖。如實施例 4D 中所示，具有結構域連接子(例如 XENP24113)之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體相比於不具有連接子之相應 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(僅鉸鏈；例如 XENP24341)可展現淋巴細胞在活體內之擴增延長。IL-15/Rα-Fc 親和變異體可提供延長之 T 細胞藥理學。

[00655] 本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可以優先結合 T 細胞及 NK 細胞，並且在某些情況下，在受試者之癌症環境中選擇性地靶向活化 T 細胞。值得注意的是，不具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 融合變異體(例如，IL-15/Rα-Fc 親和變異體) (僅鉸鏈；例如 XENP24341)相比於具有結構域連接子之相應 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(例如 XENP24113)表現出與各種淋巴細胞群之結合減少(參見圖 117)。

[00656] 本文所述之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可增強活化 T 細胞之抗腫瘤作用(參見實施例 5B 及 5C)。在一個實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋

白可誘導 $CD8^+$ T 細胞(例如，活化 $CD8^+$ T 細胞)及 $CD4^+$ T 細胞(例如，活化 $CD4^+$ T 細胞)之增殖。在某些情況下，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可誘導 $CD8^+$ T 細胞之增殖，優於 $CD4^+$ T 細胞之增殖。在某些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可誘導 $CD8^+$ T 細胞(例如，$CD8^+$ T 細胞之 $CD69^+/IFN\gamma^+$分數及/或 $CD69^{+/}Ki\text{-}67^+$分數)及 $CD4^+$ T 細胞(例如，$CD4^+$ T 細胞之 $CD69^+/IFN\gamma^+$分數及/或 $CD69^{+/}Ki\text{-}67^+$分數)之增殖。本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可促進腫瘤細胞之殺傷，且可選擇性地擴增活化淋巴細胞(包括腫瘤浸潤淋巴細胞)。值得注意的是，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可優先誘導 $CD8^+$及 $CD4^+$ T 細胞之增殖。

[00657] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可增強投與該等蛋白質之受試者中的抗腫瘤作用。如下述實施例(參見實施例 5D)中所說明，用 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白治療相比於不用該等 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白治療顯著降低具有腫瘤之受試者中的腫瘤生長。

[00658] 在一些實施方案中，在存在及不存在本文所述之 Xtend-Fc 取代之情況下 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的效能降低可增強投與該等蛋白質之受試者中的藥效學及藥物動力學。如下述實施例(參見實施例 6)中所說明，具有本發明之 Xtend (FcRn)取代(例如，各 Fc 單體上之 M428L/N434S 變異體)之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白諸如 XmAb24306 及 XENP23343 相比於不具有 Xtend 取代之相應 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白在受試者中展現較長的血清半衰期。在某些情況下，Xtend 取代顯著改善暴露，如由增加之半衰期所示。

[00659] 下文(參見實施例 7)顯示，效能降低之 IL-15/Rα-Fc 變異體如 XENP22821 相比於本文所述之野生型 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白如 XENP20818 可以擴增淋巴細胞計數持續更長的持續時間。值得注意的是，XENP23343 (XENP22821 之 Xtend 類似物)相比於 XENP22821 進一步增強淋巴細胞擴增之持續時間。

[00660] 如下述實施例(參見實施例 8)中所說明，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白諸如但不限於 XmAb24306 (亦稱為 XENP24306)可克服 Treg 抑制抗 CD3 誘導效應 T 細胞增殖。

[00661] 如本文(參見實施例 9)所述，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白諸如但不限於 XENP24045 可在一定範圍之劑量水平內促進白細胞擴增且加劇異種 GVHD。值得注意的是，XENP24045 與抗 PD-1 抗體諸如 XENP13432 之組合療法顯示協同效應(例如，協同作用)，特別是在低劑量下。

[00662] 在一些實施方案中，本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白為 XENP23557 (參見圖 48E)。XENP23557 包含鏈 1 (人類_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (18786)) 及鏈 2 (人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908))。

[00663] 在一些實施方案中，本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白為 XENP24045 (參見圖 48E)。XENP24045 包含鏈 1 (人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S)及鏈 2 (人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q)。

[00664] 在一些實施方案中，本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白為 XENP24113 (參見圖 99B)。XENP24113 包含鏈 1 (人類_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S) 及鏈 2 (人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S)。

[00665] 在一些實施方案中，本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白為 XENP24306 (參見圖 99C)。XENP24306 包含鏈 1 (人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S) 及鏈 2 (人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S)。

[00666] 因此，在一個態樣中，本發明提供異二聚體蛋白，其包含 a)包含第一蛋白結構域及第一 Fc 結構域之第一融合蛋白，其中使用第一結構域連接子將該第一蛋白結構域共價連接至該第一 Fc 結構域之 N 端；b)包含第二蛋白結構域及第二 Fc 結構域之第二融合蛋白，其中使用第二結構域連接子將該第二蛋白結構域共價連接至該 Fc 結構域之 N 端；其中該第一 Fc 結構域及該第二 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/LS364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S：S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S : S364K/E357Q，根據 EU 編號，且其中該第一蛋白結構域包含 IL-15 蛋白且該第二蛋白結構域包含 IL-15Rα 蛋白。在一些實施方案中，第一蛋白結構域直接地且不使用第一結構域連接子共價連接至第一 Fc 結構域之 N 端，及/或第二蛋白結構域直接地且不使用第二結構域連接子共價連接至第二 Fc 結構域之 N 端。在一些實施方案中，本發明亦提供檢查點阻斷抗體，諸如抗 PD-1 抗體。

[00667] 在某些情況下，該異二聚體蛋白選自由以下組成之群：XENP20818、XENP20819、XENP21471、XENP21472、XENP21473、XENP21474、XENP21475、XENP21476、XENP21477、XENP22013、XENP22815、XENP22816、XENP22817、XENP22818、XENP22819、XENP22820、XENP22821、XENP22822、XENP22823、XENP22824、XENP22825、XENP22826、XENP22827、XENP22828、XENP22829、XENP22830、XENP22831、XENP22832、XENP22833、XENP22834、XENP23343、XENP23554、XENP23555、XENP23557、XENP23559、XENP24019 及 XENP24020 (包括相應序列識別符)。

[00668] 在另一態樣中，本發明提供異二聚體蛋白，其包含：a)包含第一蛋白結構域、第二蛋白結構域及第一 Fc 結構域之融合蛋白，其中使用第一結構域連接子將該第一蛋白結構域共價連接至該第二蛋白結構域之 N 端，且其中使用第二結構域連接子將該第二蛋白結構域共價連接至該第一 Fc 結構域之 N 端；b)第二 Fc 結構域；其中該第一 Fc 結構域及該第二 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/LS364K/E357Q；

S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E : D401K；L368D/K370S : S364K/E357L 及 K370S : S364K/E357Q，根據 EU 編號，且其中該第一蛋白結構域包含 IL-15Rα 蛋白且該第二蛋白結構域包含 IL-15 蛋白。在某些情況下，亦提供檢查點阻斷抗體，諸如抗 PD-1 抗體。

[00669] 在一些實施方案中，該異二聚體蛋白可為 XENP21478。

[00670] 在另一態樣中，本發明提供異二聚體蛋白，其包含：a)包含第一蛋白結構域及第一 Fc 結構域之融合蛋白，其中使用結構域連接子將該第一蛋白結構域共價連接至該第一 Fc 結構域之 N 端；b)第二 Fc 結構域；及 c)非共價連接至該第一蛋白結構域之第二蛋白結構域；其中該第一 Fc 結構域及該第二 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S : S267K/LS364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E : D401K；L368D/K370S : S364K/E357L 及 K370S : S364K/E357Q，根據 EU 編號，且其中該第一蛋白結構域包含 IL-15Rα 且該第二蛋白結構域包含 IL-15 蛋白。在某些情況下，亦提供檢查點阻斷抗體，諸如抗 PD-1 抗體。

[00671] 在一些實施方案中，該異二聚體蛋白可選自由以下組成之群：XENP21479、XENP22357、XENP22354、XENP22355、XENP22356、XENP22357、XENP22358、XENP22359、XENP22360、XENP22361、XENP22362、XENP22363、XENP22364、XENP22365、XENP22366 及 XENP22637 (包括相應序列識別符)。

[00672] 在另一態樣中，本發明提供異二聚體蛋白，其包含：a)包含第一蛋白結構域及第一 Fc 結構域之第一融合蛋白，其中使用結構域連接子將該第一蛋白結構域共價連接至該第一 Fc 結構域之 N 端；b)第二融合蛋白，其包含含有第二蛋白結構域之第二重鏈及包含第二 Fc 結構域之第一第二重鏈，其中使用結構域連接子將該第二蛋白結構域共價連接至該第二 Fc 結構域之 C 端；c)非共價連接至該第一融合蛋白之該第一蛋白結構域之第三蛋白結構域；及 d)非共價連接至該第二融合蛋白之該第二蛋白結構域之第四蛋白結構域，其中該第一 Fc 結構域及該第二 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：

S267K/L368D/K370S：S267K/LS364K/E357Q；S364K/E357Q：L368D/K370S；L368D/K370S：S364K；L368E/K370S：S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S：S364K/E357Q，根據 EU 編號，且其中該第一蛋白結構域及該第二蛋白結構域包含 IL-15Rα 蛋白，且其中該第三蛋白結構域及該第四蛋白結構域包含 IL-15 蛋白。在一些實施方案中，該異二聚體蛋白可為 XENP21978 或 XENP22634。在某些情況下，亦提供檢查點阻斷抗體，諸如抗 PD-1 抗體。

[00673] 在另一態樣中，本發明提供異二聚體蛋白，其包含：a)包含第一 Fc 結構域及第一蛋白結構域之第一融合蛋白，其中使用結構域連接子將該第一 Fc 結構域共價連接至該第一蛋白結構域之 N 端；b)第二 Fc 結構域，及 c)非共價連接至該第一融合蛋白之該第一蛋白結構域之第二蛋白結構域；其中該第一 Fc 結構域及該第二 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/LS364K/E357Q；S364K/E357Q：L368D/K370S；L368D/K370S：S364K；L368E/K370S：S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S：S364K/E357Q，根據 EU 編號，且其中該第一蛋白結構域包含 IL-15Rα 蛋白且該第二蛋白結構域包含 IL-15 蛋白。在某些情況下，亦提供檢查點阻斷抗體，諸如抗 PD-1 抗體。

[00674] 在本發明之實施方案中之任一者中，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域可具有另一組胺基酸取代，其包含 Q295E/N384D/Q418E/N421D，根據 EU 編號。在某些情況下，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有另一組胺基酸取代，其由以下組成：G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 及 E233P/L234V/L235A/G236del，根據 EU 編號。

[00675] 在本發明之實施方案中之任一者中，IL-15 蛋白具有選自由全長人類 IL-15 及截短人類 IL-15 組成之群的多肽序列，且 IL-15Rα 蛋白具有選自由全長人類 IL-15Rα 及人類 IL-15Rα 之 sushi 結構域組成之群的多肽序列。在某些

情況下，IL-15 蛋白及 IL1-5Rα 蛋白具有一組胺基酸取代或添加，其分別選自由以下組成之群：E87C : D96/P97/C98；E87C : D96/C97/A98；V49C : S40C；L52C : S40C；E89C : K34C；Q48C : G38C；E53C : L42C；C42S : A37C；及 L45C : A37C。

[00676] 在另一態樣中，本發明提供檢查點阻斷抗體及異二聚體蛋白，該異二聚體蛋白選自由以下組成之群：XENP20818、XENP20819、XENP21471、XENP21472、XENP21473、XENP21474、XENP21475、XENP21476、XENP21477、XENP21478、XENP21479、XENP21978、XENP22013、XENP22015、XENP22017、XENP22354、XENP22355、XENP22356、XENP22357、XENP22358、XENP22359、XENP22360、XENP22361、XENP22362、XENP22363、XENP22364、XENP22365、XENP22366、XENP22637 及 XENP22639 (包括相應序列識別符)。在一些態樣中，本發明提供異二聚體蛋白，其選自由以下組成之群：XENP20818、XENP20819、XENP21471、XENP21472、XENP21473、XENP21474、XENP21475、XENP21476、XENP21477、XENP22013、XENP22815、XENP22816、XENP22817、XENP22818、XENP22819、XENP22820、XENP22821、XENP22822、XENP22823、XENP22824、XENP22825、XENP22826、XENP22827、XENP22828、XENP22829、XENP22830、XENP22831、XENP22832、XENP22833、XENP22834、XENP23343、XENP23554、XENP23555、XENP23557、XENP23559、XENP24019 及 XENP24020 (包括相應序列識別符)。除了製備該等蛋白質及用其治療患者的方法之外，亦提供核酸、表現載體及宿主細胞。

[00677] 在一些態樣中，本文提供治療有需要之患者中之癌症且最小化該患者中之血管滲漏程度的方法。該方法包括向該患者投與治療有效量之檢查點阻斷抗體例如抗 PD-1 抗體，及治療有效量之本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。

[00678] 在一些實施方案中，該方法亦包括投與治療有效量之檢查點阻斷抗體。在一些實施方案中，該檢查點阻斷抗體選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。在一些實施方案中，抗

PD-L1 抗體為阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)或杜巴魯單抗(durbalumab)。

[00679] 在一些實施方案中，在投與 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及抗 PD-1 抗體之後，患者中之血清白蛋白中的血管滲漏程度範圍為減少 20%或 20%以下，例如，減少 20%、減少 19%、減少 18%、減少 17%、減少 16%、減少 20%、減少 20%、減少 20%、減少 20%、減少 20%、減少 15%、減少 14%、減少 13%、減少 12%、減少 11%、減少 10%或減少 10%以下。在某些情況下，在投藥後第 1 天至第 15 天出現血清白蛋白中之該種減少。在一些實施方案中，在投與 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及抗 PD-1 抗體後第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天、第 8 天、第 9 天、第 10 天、第 11 天、第 12 天、第 13 天、第 14 天、第 15 天或第 15 天后出現(或可偵測到)減少。

[00680] 在一些實施方案中，在投與 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及抗 PD-1 抗體後，患者展現淋巴細胞增加 2 倍至 15 倍，例如，增加 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、11 倍、12 倍、13 倍、14 倍或 15 倍。在某些情況下，在投藥後第 1 天至第 15 天出現淋巴細胞之該種增加。在一些實施方案中，在投藥後第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天、第 8 天、第 9 天、第 10 天、第 11 天、第 12 天、第 13 天、第 14 天、第 15 天或第 15 天后出現(或可偵測到)淋巴細胞增加。

[00681] 在一些實施方案中，在投與 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及抗 PD-1 抗體後，患者展現外周 CD8+ T 細胞增加 2 倍至 13 倍，例如，增加 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、11 倍、12 倍或 13 倍。在某些情況下，在投藥後第 1 天至第 15 天出現外周 CD8+ T 細胞之該種增加。在一些實施方案中，在投藥後第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天、第 8 天、第 9 天、第 10 天、第 11 天、第 12 天、第 13 天、第 14 天、第 15 天或第 15 天后出現(或可偵測到)外周 CD8+ T 細胞增加。

[00682] 在一些態樣中，本文提供在有需要之患者中誘導 T 細胞擴增且未增加誘發低白蛋白血症之可能性的方法，其包括向該患者投與治療有效量之本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。在一

些實施方案中，該方法亦包括投與治療有效量之檢查點阻斷抗體。在一些實施方案中，檢查點阻斷抗體選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。

[00683] 在一些實施方案中，T 細胞擴增為 T 細胞增加至少 2 倍，例如，2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、11 倍、12 倍、13 倍、14 倍、15 倍、16 倍、17 倍、18 倍、19 倍、20 倍、21 倍或 21 倍以上。在一些實施方案中，T 細胞擴增範圍為 T 細胞增加 2 倍至 15 倍，例如，增加 2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、11 倍、12 倍、13 倍、14 倍或 15 倍。在某些情況下，在投與 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合體及檢查點阻斷抗體例如抗 PD-1 抗體後第 1 天至第 15 天出現 T 細胞之該種擴增。在一些實施方案中，在投與 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合體及檢查點阻斷抗體例如抗 PD-1 抗體後第 1 天、第 2 天、第 3 天、第 4 天、第 5 天、第 6 天、第 7 天、第 8 天、第 9 天、第 10 天、第 11 天、第 12 天、第 13 天、第 14 天、第 15 天或第 15 天后出現(或可偵測到) T 細胞擴增。

[00684] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白與抗 PD-1 抗體組合與含 IL-15 或 IL-15Rα 之對照蛋白相比可增強淋巴細胞擴增，以及導致白蛋白下降減少(圖 203 中描繪之資料)。白蛋白下降減少指示 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及抗 PD-1 抗體之優異治療指數。在一些實施方案中，IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白與抗 PD-1 抗體組合促進外周 $CD8^+$ T 細胞增加至少 3 倍(200%)。在一些實施方案中，IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白與抗 PD-1 抗體組合介導或促進白蛋白下降程度不超過 15%減少。在某些情況下，IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白與抗 PD-1 抗體組合引起或誘導白蛋白水平下降低於含 IL-15 或 IL-15Ra 之對照蛋白。在一些實施方案中，向本文所述之患者投與 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白及抗 PD-1 抗體，其促進外周 $CD8^+$ T 細胞增加至少 11 倍 (1000%)，同時維持白蛋白水平高於 20%下降。

[00685] 本發明提供誘導患者中之 T 細胞擴增之方法，其藉由投與檢查點阻斷抗體及 IL-15 蛋白與 IL-15Rα 蛋白之複合物，該改進包括向該患者投與抗 PD-1 抗體及 IL-15 變異體蛋白與 IL-15Rα 蛋白之複合物，其中該 IL-15 變異體蛋白具有降低之親和力，使得患者具有低白蛋白血症之可能性降低。

[00686] 在本文所述方法之一些實施方案中，變異體 IL-15 具有一個或一個以上胺基酸取代，其選自由 N1D、N4D、D8N、D30N、D61N、E64Q、N65D 及 Q108E 組成之群。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 N1D 取代或至少 N1D 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 N4D 取代或至少 N4D 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 N1D 取代或至少 D8N 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 D30N 取代或至少 D30N 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 D61N 取代或至少 D61N 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 E64Q 取代或至少 E64Q 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 N65D 取代或至少 N65D 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 Q108E 取代或至少 Q108E 取代。

[00687] 在本文所述方法之一些實施方案中，IL-15 變異體蛋白具有選自由 N4D、N65D、N4D/N65D、D30N/N65D 及 D30N/E64Q/N65D 組成之群的胺基酸取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 N4D 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 N65D 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 N4D/N65D 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 D30N/N65D 取代。在一些實施方案中，變異體 IL-15 具有 D30N/E64Q/N65D 取代。

[00688] 在本文所述方法之一些實施方案中，IL-15 變異體蛋白與 IL-15Rα 蛋白之複合物為本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白中之任一者。

[00689] 因此，在一個態樣中，本發明提供 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白，其包含：(a)第一融合蛋白，其包含第一蛋白結構域及第一 Fc 結構域，其中使用第一結構域連接子將該第一蛋白結構域共價連接至該第一 Fc 結構域之 N 端；(b)第二融合蛋白，其包含第二蛋白結構域及第二 Fc 結構域，其中使用第二結構域連接子將該第二蛋白結構域共價連接至該 Fc 結構域之 N 端；其中該第一 Fc 結構域及該第二 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：

S267K/L368D/K370S：S267K/LS364K/E357Q；S364K/E357Q：L368D/K370S；L368D/K370S：S364K；L368E/K370S：S364K；T411T/E360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S：S364K/E357Q，根據 EU 編號，且其中該第一蛋白結構域包含 IL-15 蛋白且該第二蛋白結構域包含 IL-15Rα 蛋白。在一些實施方案中，第一蛋白結構域直接地且不使用第一結構域連接子共價連接至第一 Fc 結構域之 N 端及/或第二蛋白結構域直接地且不使用第二結構域連接子共價連接至第二 Fc 結構域之 N 端。

[00690] 在一些實施方案中，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有另一組胺基酸取代，其包含 Q295E/N384D/Q418E/N421D，根據 EU 編號。在一些實施方案中，其中第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有另一組胺基酸取代，其由以下組成：G236R/L328R、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K、E233P/L234V/L235A/G236del/S239K/A327G、E233P/L234V/L235A/G236del/S267K/A327G 及 E233P/L234V/L235A/G236del，根據 EU 編號。在一些實施方案中，第一 Fc 結構域及/或第二 Fc 結構域具有另一胺基酸取代 M428L/N434S，根據 EU 編號。

[00691] 在一些實施方案中，IL-15 蛋白具有選自由全長人類 IL-15 蛋白及截短人類 IL-15 蛋白組成之群的多肽序列，且該 IL-15Rα 蛋白具有選自由全長人類 IL-15Rα 蛋白及人類 IL-15Rα 蛋白之 sushi 結構域組成之群的多肽序列。在某些實施方案中，IL-15 蛋白具有一個或一個以上胺基酸取代，其選自由 N1D、N4D、D8N、D30N、D61N、E64Q、N65D 及 Q108E 組成之群。在特定實施方案中，IL-15 蛋白具有選自由 N4D、N65D、N4D/N65D 及 D30N/E64Q/N65D 組成之群的胺基酸取代。

[00692] 在一些實施方案中，IL-15 蛋白及 IL-15Rα 蛋白具有一組胺基酸取代或添加，其分別選自由以下組成之群：E87C：D96/P97/C98；E87C：D96/C97/A98；V49C：S40C；L52C：S40C；E89C：K34C；Q48C：G38C；E53C：L42C；C42S：A37C；及 L45C：A37C。

[00693] 在一些實施方案中，第一蛋白結構域直接地且不使用第一結構域連接子共價連接至第一 Fc 結構域之 N 端，及/或第二蛋白結構域直接地且不使用第二結構域連接子共價連接至第二 Fc 結構域之 N 端。

[00694] 在一些實施方案中，IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白選自由以下組成之群：XENP20818、XENP22013、XENP22014、XENP22015、XENP22017、XENP23343、XENP23504、XENP23557、XENP24045、XENP24113、XENP24301、XENP24306 及 XENP24341。

[00695] 除了製備該等蛋白質及用其治療患者的方法之外，亦提供核酸、表現載體及宿主細胞。

[00696] 在一個態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含本文所述之 IL-15/IL-15Rα Fc 融合異二聚體蛋白中之任一者及醫藥學上可接受之載劑。在另一態樣中，本發明提供醫藥組合物，其包含 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白，該融合蛋白選自由以下組成之群：XENP20818、XENP22013、XENP22014、XENP22015、XENP22017、XENP23343、XENP23504、XENP23557、XENP24045、XENP24113、XENP24301、XENP24306 及 XENP24341；及醫藥學上可接受之載劑。

[00697] 在另一態樣中，本發明提供治療有需要之患者中之癌症的方法，其包括向該患者投與治療有效量之本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白中的任一者或其醫藥組合物。在一些實施方案中，該方法亦包括投與治療有效量之檢查點阻斷抗體。在某些實施方案中，該檢查點阻斷抗體選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。在某些情況下，抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。在某些情況下，抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗、阿維魯單抗或杜巴魯單抗。

[00698] 其他 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白詳細描述於例如 2016 年 10 月 14 日申請之美國 Ser. No. 62/408,655、2016 年 11 月 1 日申請之美國 Ser. No. 62/416,087、2017 年 1 月 6 日申請之美國 Ser. No. 62/443,465、2017 年 3 月 28 日申請之美國 Ser. No. 62/477,926、2017 年 10 月 16 日申請之美國專利申請第

15/785,401 號及 WO2018071919 中，該等文獻以全文引用之方式明確併入本文中，特定參考其中之附圖、圖例及申請專利範圍。

[00699] 在一個態樣中，本發明提供治療有需要之患者中之癌症且最小化該患者中之血管滲漏程度的方法。在一些實施方案中，該方法包括向患者投與治療有效量之本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。

[00700] 在一些實施方案中，該方法亦包括投與治療有效量之檢查點阻斷抗體。在一些實施方案中，該檢查點阻斷抗體選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。在一些實施方案中，該抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。在一些實施方案中，該抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗、阿維魯單抗或杜巴魯單抗。

[00701] 在一些實施方案中，在投藥後患者中之血清白蛋白中的血管滲漏程度範圍為減少 20%或 20%以下。

[00702] 在一些實施方案中，在投藥後患者展現淋巴細胞增加 2 倍至 15 倍。

[00703] 在一些實施方案中，在投藥後患者展現外周 CD8+ T 細胞增加 2 倍至 13 倍。

[00704] 在一個態樣中，本發明提供誘導有需要之患者中之 T 細胞擴增且不增加誘發低白蛋白血症之可能性的方法，其包括向該患者投與治療有效量之本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。

[00705] 在一些實施方案中，該方法亦包括投與治療有效量之檢查點阻斷抗體。

[00706] 在一些實施方案中，該檢查點阻斷抗體選自抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。在一些實施方案中，該抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗或匹地單抗。在一些實施方案中，該抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗、阿維魯單抗或杜巴魯單抗。

[00707] 在一些實施方案中，T 細胞擴增為 T 細胞增加至少 2 倍。在一些實施方案中，T 細胞擴增範圍為 T 細胞增加 2 倍至 15 倍。

[00708] 在一些態樣中，本發明提供誘導患者中之 T 細胞擴增之方法，其藉由投與 IL-15 蛋白與 IL-15Rα 蛋白之複合物，該改進包括向該患者投與 IL-15 變異體蛋白與 IL-15Rα 蛋白之複合物，其中 IL-15 變異體蛋白具有降低之親和力，使得患者患上低白蛋白血症之可能性降低。

[00709] 在本文所述方法之一些實施方案中，變異體 IL-15 具有一個或一個以上胺基酸取代，其選自由以下組成之群：N1D、N4D、D8N、D30N、D61N、E64Q、N65D 及 Q108E。

[00710] 在本文所述方法之一些實施方案中，IL-15 變異體蛋白具有選自由 N4D、N65D、N4D/N65D 及 D30N/E64Q/N65D 組成之群的胺基酸取代。

在本文所述方法之一些實施方案中，IL-15 變異體蛋白與 IL-15Rα 蛋白之複合物為本文所述之 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白中之任一者。

IX. 本發明之核酸

[00711] 本發明進一步提供編碼本發明之異二聚體 Fc 融合蛋白之核酸組合物(或者，在單體 Fc 結構域蛋白之情況下，以及編碼其之核酸)。

[00712] 如熟習此項技術者所理解，核酸組合物將取決於異二聚體蛋白之形式。因此，例如，當該形式需要三種胺基酸序列時，可以將三種核酸序列併入到一個或一個以上表現載體中用於表現。類似地，對於某些形式，僅需要兩種核酸；同樣，它們可以置於一個或兩個表現載體中。

[00713] 如此項技術中已知，編碼本發明組份之核酸可以如此項技術中已知併入表現載體中，且取決於用於產生本發明之異二聚體 Fc 融合蛋白之宿主細胞。通常，核酸與任何數量之調節元件(啟動子、複製起點、選擇標記、核糖體結合位點、誘導物等)可操作地連接。表現載體可為染色體外或整合載體。

[00714] 隨後將本發明之核酸及/或表現載體轉化至此項技術中眾所周知之任何數目之不同類型的宿主細胞，包括哺乳動物、細菌、酵母、昆蟲及/或真菌細胞，其中哺乳動物細胞(例如，CHO 細胞)用於許多實施方案。

[00715] 在一些實施方案中，編碼每個單體之核酸(視情況而定，取決於形式)各自包含在單個表現載體內，通常在不同或相同的啟動子控制下。在本發

明中特別有用之實施方案中，該兩種或三種核酸中的每一者皆包含於不同表現載體上。

[00716] 本發明之異二聚體 Fc 融合蛋白係藉由如此項技術中眾所周知培養包含表現載體之宿主細胞來製備。一旦產生，即進行傳統之融合蛋白或抗體純化步驟，包括離子交換層析步驟。如本文所討論，使兩種單體之 pI 相差至少 0.5 可以藉由離子交換層析法或等電聚焦或對等電點敏感之其他方法進行分離。亦即，包括改變每個單體之等電點(pI)之 pI 取代使得每個單體具有不同之 pI 且異二聚體亦具有不同之 pI，因此促進異二聚體之等電純化(例如，陰離子交換層析法、陽離子交換層析法)。該等取代亦有助於確定及監測純化後之任何污染同二聚體(例如，IEF 凝膠、cIEF 及分析 IEX 管柱)。

X. IL-15/IL-15Rα 異二聚體免疫調節 Fc 融合蛋白之生物學及生物化學功能

[00717] 通常，將本發明之異二聚體 Fc 融合蛋白投與至癌症患者，且以如本文所述之多種方法評估功效。因此，儘管可以進行標準之功效檢定，諸如癌症負荷、腫瘤大小、轉移之存在或程度之評估等，但亦可基於免疫狀態評估來評估免疫腫瘤學治療。這可以多種方式進行，包括活體外及活體內檢定。舉例而言，可以進行免疫狀態變化評估(例如，ipi 治療後存在 ICOS+ CD4+ T 細胞)以及「老式」量測，諸如腫瘤負荷、大小、侵襲性、LN 受累、轉移等。因此，可以評估以下中之任一者或全部：PVRIG 對 $CD4^+$ T 細胞活化或增殖、$CD8^+$ T (CTL)細胞活化或增殖、$CD8^+$ T 細胞介導之細胞毒性活性及/或 CTL 介導之細胞耗竭、NK 細胞活性及 NK 介導之細胞耗竭的抑制作用，PVRIG 對 Treg 細胞分化及增殖以及 Treg-或髓源抑制細胞(MDSC)介導之免疫抑制或免疫耐受的增強作用，及/或 PVRIG 對免疫細胞之促炎性細胞因子產生(例如，T 或其他免疫細胞之 IL-2、IFN-γ 或 TNF-α 產生)的影響。

[00718] 在一些實施方案中，藉由使用例如 CFSE 稀釋法、免疫效應細胞之 Ki67 細胞內染色及 ^3H-胸苷併入方法評估免疫細胞增殖來進行治療評估。

[00719] 在一些實施方案中，藉由評估基因表現增加或活化相關標誌物(包括 CD25、CD69、CD137、ICOS、PD1、GITR、OX40 中之一者或一者以上)

之蛋白質水平增加及藉由 CD107A 之表面表現量測之細胞脫粒來進行治療評估。

[00720] 一般而言，如此項技術中已知進行基因表現檢定。

[00721] 一般而言，亦如此項技術中已知類似地進行蛋白質表現量測。

[00722] 在一些實施方案中，藉由評估由靶細胞活力偵測量測之細胞毒性活性來進行治療評估，其經由估計眾多細胞參數，諸如酶活性(包括蛋白酶活性)、細胞膜通透性、細胞黏附、ATP 產生、輔酶產生及核苷酸攝取活性。此等檢定之特定實例包括但不限於台盼藍或 PI 染色、^{51}Cr 或 ^{35}S 釋放方法、LDH 活性、MTT 及/或 WST 檢定、鈣黃綠素-AM 檢定、基於發光之檢定等。

[00723] 在一些實施方案中，藉由評估由細胞因子產生量測之 T 細胞活性來進行治療評估，其中使用眾所周知之技術使用包括但不限於 IFNγ、TNFα、GM-CSF、IL2、IL6、IL4、IL5、IL10、IL13 之細胞因子在細胞內量測培養上清液。

[00724] 因此，可以使用評估以下中之一者或一者以上之檢定來進行治療評估：(i)免疫應答增加，(ii) αβ 及/或 γδ T 細胞活化增加，(iii)細胞毒性 T 細胞活性增加，(iv) NK 及/或 NKT 細胞活性增加，(v) αβ 及/或 γδ T 細胞抑制減輕，(vi)促炎性細胞因子分泌增加，(vii) IL-2 分泌增加，(viii)干擾素-γ 產生增加，(ix) Th1 應答增加，(x) Th2 應答減少，(xi)減少或消除調節性 T 細胞(Treg)中之至少一者之細胞數目及/或活性。

A. 量測功效及效能之檢定

[00725] 在一些實施方案中，使用如此項技術中已知之混合淋巴細胞反應(MLR)檢定評估 T 細胞活化。活性增加表明免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00726] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測免疫應答之增加或減少，如例如藉由不同因子之磷酸化或去磷酸化或藉由量測其他轉譯後修飾來量測。IL-15 經由 STAT5 之磷酸化介導 IFNγ 表現及分泌。因此，在一些實施方案中，信號傳導路徑檢定量測免疫應答之增加或減少，如由 STAT5 之磷酸化所示。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00727] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 αβ 及/或 γδ T 細胞活化之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD137、CD107a、PD1 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00728] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測細胞毒性 T 細胞活性之增加或減少，如例如藉由直接殺傷靶細胞如例如癌細胞或藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD137、CD107a、PD1 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00729] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 NK 及/或 NKT 細胞活性之增加或減少，如例如藉由直接殺傷靶細胞如例如癌細胞或藉由細胞因子分泌或藉由活化標誌物如例如 CD107a 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00730] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 αβ 及/或 γδ T 細胞抑制之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD137、CD107a、PD1 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00731] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測促炎性細胞因子分泌之增加或減少，如例如藉由 ELISA 或藉由 Luminex 或藉由基於多重珠粒之方法或藉由細胞內染色及 FACS 分析或藉由 Alispot 等所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00732] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 IL-2 分泌之增加或減少，如例如藉由 ELISA 或藉由 Luminex 或藉由基於多重珠粒之方法或藉由細胞內染色及 FACS 分析或藉由 Alispot 等所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00733] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測干擾素-γ 產生之增加或減少，如例如藉由 ELISA 或藉由 Luminex 或藉由基於多重珠粒之方法或藉由細胞內染色及 FACS 分析或藉由 Alispot 等所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00734] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 Th1 應答之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由活化標誌物表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00735] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 Th2 應答之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由活化標誌物表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00736] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測細胞數目及/或至少一種調節 T 細胞(Treg)活性之增加或減少，如例如藉由流式細胞術或藉由 IHC 所量測。應答降低指示免疫刺激活性。適當降低與下文概述之增加相同。

[00737] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 M2 巨噬細胞數目之增加或減少，如例如藉由流式細胞術或藉由 IHC 所量測。應答降低指示免疫刺激活性。適當降低與下文概述之增加相同。

[00738] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 M2 巨噬細胞促腫瘤發生活性之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由活化標誌物之表現變化所量測。應答降低指示免疫刺激活性。適當降低與下文概述之增加相同。

[00739] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 N2 嗜中性白細胞增加之增加或減少，如例如藉由流式細胞術或藉由 IHC 所量測。應答降低指示免疫刺激活性。適當降低與下文概述之增加相同。

[00740] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 N2 嗜中性白細胞促腫瘤發生活性之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由活化標誌物之表現變化所量測。應答降低指示免疫刺激活性。適當降低與下文概述之增加相同。

[00741] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 T 細胞活化抑制之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD137、CD107a、PD1 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00742] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 CTL 活化抑制之增加或減少，如例如藉由直接殺傷靶細胞如例如癌細胞或藉由細胞因子分泌或藉

由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD137、CD107a、PD1 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00743] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 αβ 及/或 γδ T 細胞耗竭之增加或減少，如例如藉由活化標誌物之表現變化所量測。應答降低指示免疫刺激活性。適當降低與下文概述之增加相同。

[00744] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 αβ 及/或 γδ T 細胞應答之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD137、CD107a、PD1 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00745] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測抗原特異性記憶應答刺激之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD45RA、CCR7 等之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00746] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測癌細胞凋亡或裂解之增加或減少，如例如藉由細胞毒性檢定例如 MTT、Cr 釋放、Calcine AM 或藉由基於流式細胞術之檢定如例如 CFSE 稀釋或碘化丙啶染色等所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00747] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測對癌細胞之細胞毒性或細胞抑制作用刺激之增加或減少，如例如藉由細胞毒性檢定例如 MTT、Cr 釋放、Calcine AM 或藉由基於流式細胞術之檢定如例如 CFSE 稀釋或碘化丙啶染色等所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00748] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測直接殺傷癌細胞之增加或減少，如例如藉由細胞毒性檢定例如 MTT、Cr 釋放、Calcine AM 或藉由基於流式細胞術之檢定如例如 CFSE 稀釋或碘化丙啶染色等所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00749] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測 Th17 活性之增加或減少，如例如藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物之表現變化所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00750] 在一個實施方案中，信號傳導路徑檢定量測補體依賴性細胞毒性及/或抗體依賴性細胞介導細胞毒性誘導之增加或減少，如例如藉由細胞毒性檢定例如 MTT、Cr 釋放、Calcine AM 或藉由基於流式細胞術之檢定如例如 CFSE 稀釋或碘化丙啶染色等所量測。活性增加指示免疫刺激活性。適當之活性增加概述如下。

[00751] 在一個實施方案中，例如藉由直接殺傷靶細胞如例如癌細胞或藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物如例如 CD137、CD107a、PD1 等之表現變化量測 T 細胞活化。對於 T 細胞，增殖、活化細胞表面標誌物(例如，CD25、CD69、CD137、PD1)、細胞毒性(殺傷靶細胞之能力)及細胞因子產生(例如，IL-2、IL-4、IL-6、IFNγ、TNF-a、IL-10、IL-17A)之增加將指示與增強之癌細胞殺傷一致之免疫調節。

[00752] 在一個實施方案中，例如藉由直接殺傷靶細胞如例如癌細胞或藉由細胞因子分泌或藉由活化標誌物如例如 CD107a 等之表現變化量測 NK 細胞活化。對於 NK 細胞，增殖、細胞毒性(殺傷靶細胞且增加 CD107a、顆粒酶及穿孔素表現之能力)、細胞因子產生(例如，IFNγ 及 TNF)及細胞表面受體表現(例如 CD25)的增加將指示與增強之癌細胞殺傷一致之免疫調節。

[00753] 在一個實施方案中，例如藉由細胞因子分泌或藉由增殖或藉由活化標誌物之表現變化量測 γδ T 細胞活化。

[00754] 在一個實施方案中，例如藉由細胞因子分泌或藉由活化標誌物之表現變化量測 Th1 細胞活化。

[00755] 活性或應答之適當增加(或減少，適當時如上所述)為相比於參考樣品或對照樣品(例如不含本發明之抗 PVRIG 抗體之測試樣品)中之信號增加 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%或 98%至 99%。類似地，與參考或對照樣品相比，至少一倍、兩倍、三倍、四倍或五倍之增加顯示功效。

XI. 檢查點阻斷抗體

[00756] 在一些實施方案中，本文所述之含有 IL-15 及 IL-15Rα 蛋白之異二聚體 Fc 融合蛋白與其他治療劑組合，該等其他治療劑包括檢查點阻斷抗體，

諸如但不限於 PD-1 抑制劑、TIM3 抑制劑、CTLA4 抑制劑、PD-L1 抑制劑、TIGIT 抑制劑、LAG3 抑制劑或其組合。

A. 抗 PD1 抗體

[00757] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可與檢查點阻斷抗體例如抗 PD-1 抗體組合投與至具有癌症之受試者。在某些情況下，該抗 PD-1 抗體包括 XENP13432 (二價抗 PD-1 mAb，基於具有消除效應功能之納武單抗；XENP13432 之胺基酸序列描繪於圖 160 中)。

[00758] 例示性非限制性抗 PD-1 抗體分子揭示於 2015 年 7 月 30 日公開之名稱為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」之 US 2015/0210769 中，其以引用之方式全部併入。

[00759] 在一個實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括至少一個或兩個重鏈可變結構域(視情況包括恒定區)、至少一個或兩個輕鏈可變結構域(視情況包括恒定區)或兩者，其包含 BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D 或 BAP049-純系-E 之胺基酸序列；或如 US 2015/0210769 之表 1 中所述，或由表 1 中之核苷酸序列編碼；或與前述序列中之任一者實質上相同(例如，至少 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。抗 PD-1 抗體分子視情況包含來自重鏈、輕鏈或兩者之前導序列，如 US 2015/0210769 之表 4 中所示；或實質上與其相同之序列。

[00760] 在另一實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自本文所述抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區之三個互補判定區(CDR)，所述抗體例如為選自以下中之任一者之抗體：BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-純系-A、BAP049-純系-B、BAP049-純系-C、BAP049-純系-D 或 BAP049-純系-E；或如表 1 中所述，或由表 1 中之核苷酸序列編碼；或與任何前述序列實質上相同(例如，至少 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。

[00761] 在另一實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自包含 US 2015/0210769 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。

[00762] 在另一實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括來自包含 US 2015/0210769 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之輕鏈可變區的至少一個、兩個或三個 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。在某些實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括輕鏈 CDR 中之取代，例如，輕鏈之 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 中之一個或一個以上取代。在一個實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括在輕鏈可變區之第 102 位之輕鏈 CDR3 中的取代，例如，在根據表 1 之輕鏈可變區之第 102 位，半胱胺酸取代為酪胺酸，或半胱胺酸取代為絲胺酸殘基(例如，對於未修飾之鼠類或嵌合序列為 SEQ ID NO: 16 或 24；或對於修飾序列為 SEQ ID NO: 34、42、46、54、58、62、66、70、74 或 78 中之任一者)。

[00763] 在另一實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括來自包含 US 2015/0210769 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈及輕鏈可變區的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。

[00764] 在一個實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包括：

[00765] (a)重鏈可變區(VH)，其包含 SEQ ID NO: 4 之 VHCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 5 之 VHCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含 SEQ ID NO: 13 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ

ID NO: 14 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 33 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0210769 之表 1 中；

[00766] (b) VH，其包含選自 SEQ ID NO: 1 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 2 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 10 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 11 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 32 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0210769 之表 1 中；

[00767] (c) VH，其包含 SEQ ID NO: 224 之 VHCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 5 之 VHCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 13 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 14 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 33 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0210769 之表 1 中；或

[00768] (d) VH，其包含 SEQ ID NO: 224 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 2 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 10 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 11 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 32 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0210769 之表 1 中。

[00769] 在另一實施方案中，抗 PD-1 抗體分子包含(i)重鏈可變區(VH)，其包含選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 224 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 5 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列；及(ii)輕鏈可變區(VL)，其包含 SEQ ID NO: 10 或 SEQ ID NO: 13 之 VLCDR1 胺基酸序列，SEQ ID NO: 11 或 SEQ ID NO: 14 之 VLCDR2 胺基酸序列，及 SEQ ID NO: 32 或 SEQ ID NO: 33 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0210769 之表 1 中。

[00770] 在其他實施方案中，PD-1 抑制劑為選自納武單抗、派姆單抗或匹地單抗之抗 PD-1 抗體。

[00771] 在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體為納武單抗。納武單抗之替代名稱包括 MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538 或 BMS-936558。在一些實施

方案中，抗 PD-1 抗體為納武單抗(CAS 登記號：946414-94-4)。納武單抗為特異性阻斷 PD1 之完全人類 IgG4 單株抗體。納武單抗(純系 5C4)及特異性結合 PD1 之其他人類單株抗體揭示於 US 8,008,449 及 WO2006/121168 中。在一個實施方案中，PD-1 抑制劑為納武單抗，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體為派姆單抗。派姆單抗(亦稱為蘭利珠單抗(lambrolizumab)、MK-3475、MK03475、SCH-900475 或 KEYTRUDA®；Merck)為結合 PD-1 之人源化 IgG4 單株抗體。派姆單抗及其他人源化抗 PD-1 抗體揭示於 Hamid, O.等, (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44；US 8,354,509 及 WO2009/114335 中。

[00772] 在一個實施方案中，PD-1 抑制劑為揭示於例如 US 8,354,509 及 WO 2009/114335 中且具有本文揭示序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)之派姆單抗。

[00773] 在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體為匹地單抗。匹地單抗(CT-011；Cure Tech)為結合 PD1 之人源化 IgG1k 單株抗體。匹地單抗及其他人源化抗 PD-1 單株抗體揭示於 US 8,747,847 及 WO2009/101611 中。

[00774] 其他抗 PD1 抗體包括 AMP 514 (Amplimmune)，尤其例如於 US 8,609,089、US 2010028330 及/或 US 20120114649 中揭示之抗 PD1 抗體。

[00775] 在一些實施方案中，PD-1 抑制劑為免疫黏附素(例如，包含與恒定區(例如，免疫球蛋白序列之 Fc 區)融合之 PD-L1 或 PD-L2 之細胞外或 PD-1 結合部分的免疫黏附素)。在一些實施方案中，PD-1 抑制劑為 AMP-224 (B7-DCIg；Amplimmune；例如揭示於 WO2010/027827 及 WO2011/066342 中)，為阻斷 PD-1 與 B7-H1 之間之相互作用的 PD-L2 Fc 融合可溶性受體。

[00776] 在一些實施方案中，抗 PD-1 抗體可與本發明之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白組合使用。存在若干抗 PD-1 抗體，包括但不限於兩種目前 FDA 批准之抗體派姆單抗及尼夫珠單抗(nivolizumab)，以及目前臨床試驗中之彼等，包括但不限於替雷利珠單抗(tislelizumab)、Sym021、REGN2810 (由 Rengeneron 開發)、JNJ-63723283(由 J and J 開發)、SHR-1210、匹地單抗、AMP-224、MEDIo680、

PDR001 及 CT-001，以及 Liu 等, J. Hemat. & Oncol. (2017)10:136 中概述之其他，其中之抗體以引用之方式明確併入。

[00777] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白可與 PD-1 抑制劑(例如，抗 PD-1 抗體)組合使用。在某些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)與抗 PD-1 抗體組合投與。

B. 抗 TIM3 抗體

[00778] 例示性非限制性抗 TIM-3 抗體分子揭示於 2015 年 8 月 6 日公開之名稱為「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」之 US 2015/0218274 中，其以引用之方式全部併入。

[00779] 在一個實施方案中，抗 TIM-3 抗體分子包括至少一個或兩個重鏈可變結構域(視情況包括恒定區)，至少一個或兩個輕鏈可變結構域(視情況包括恒定區)或兩者，其包含 ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23 之胺基酸序列；或如 US 2015/0218274 之表 1-4 中所述；或由表 1-4 中之核苷酸序列編碼；或與任何前述序列實質上相同(例如，至少 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。抗 TIM-3 抗體分子視情況包含來自如 US 2015/0218274 中所示之重鏈、輕鏈或兩者之前導序列；或與其實質上相同之序列。

[00780] 在另一實施方案中，抗 TIM-3 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自本文所述抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區之互補判定區(CDR)，所述抗體為例如選自以下中之任一者之抗體：ABTIM3、ABTIM3-hum01、ABTIM3-hum02、ABTIM3-hum03、ABTIM3-hum04、ABTIM3-hum05、ABTIM3-hum06、ABTIM3-hum07、ABTIM3-hum08、ABTIM3-hum09、

ABTIM3-hum10、ABTIM3-hum11、ABTIM3-hum12、ABTIM3-hum13、ABTIM3-hum14、ABTIM3-hum15、ABTIM3-hum16、ABTIM3-hum17、ABTIM3-hum18、ABTIM3-hum19、ABTIM3-hum20、ABTIM3-hum21、ABTIM3-hum22、ABTIM3-hum23；或如 US 2015/0218274 之表 1-4 中所述；或由表 1-4 中之核苷酸序列編碼；或與任何前述序列實質上相同(例如，至少 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。

[00781] 在另一實施方案中，抗 TIM-3 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自包含 US 2015/0218274 之表 1-4 中所示或由表 1-4 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1-4 中所示或由表 1-4 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。

[00782] 在另一實施方案中，抗 TIM-3 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自包含 US 2015/0218274 之表 1-4 中所示或由表 1-4 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之輕鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1-4 中所示或由表 1-4 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。在某些實施方案中，抗 TIM-3 抗體分子包括輕鏈 CDR 中之取代，例如，輕鏈之 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 中之一個或一個以上取代。

[00783] 在另一實施方案中，抗 TIM-3 抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個來自包含 US 2015/0218274 之表 1-4 中所示或由表 1-4 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈及輕鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1-4 中所示或由表 1-4 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。

[00784] 在一個實施方案中，抗 TIM-3 抗體分子包括：

(a)重鏈可變區(VH)，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 10 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 5 之 VHCDR3 胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含 SEQ ID NO: 12 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 13 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 14 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0218274 之表 1-4 中；

(b) VH，其包含選自 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 4 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 5 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 6 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 7 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 8 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0218274 之表 1-4 中；

(c) VH，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 25 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 5 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 12 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 13 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 14 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0218274 之表 1-4 中；

(d) VH，其包含選自 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 24 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 5 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 6 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 7 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 8 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0218274 之表 1-4 中；

(e) VH，其包含選自 SEQ ID NO: 9 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 31 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 5 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 12 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 13 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 14 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0218274 之表 1-4 中；或

(f) VH，其包含選自 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 30 之 VHCDR2 胺基酸序列；及 SEQ ID NO: 5 之 VHCDR3 胺基酸序列；及 VL，其包含 SEQ ID NO: 6 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 7 之 VLCDR2 胺基酸

序列，及 SEQ ID NO: 8 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0218274 之表 1-4 中。

[00785] 例示性抗 TIM-3 抗體揭示於美國專利第 8,552,156 號、WO 2011/155607、EP 2581113 及美國公開案第 2014/044728 號中，且包括 Sym023 (Symphogen 在臨床開發中)、TSR-22 (Tesaro 在臨床開發中)、LY3321367 (Eli Lilly 在臨床開發中)、BGTB-A425 (BeiGene 在臨床開發中)、MBG453 (Novartis 在臨床開發中)及 INCAGN02390 (Incyte 在臨床開發中)。

[00786] 在一些實施方案中，抗 TIM-3 抗體可與本發明之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白組合使用。存在若干臨床開發中之 TIM-3 抗體，包括但不限於 MBG453 及 TSR-022。

[00787] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白可與 TIM-3 抑制劑(例如，抗 TIM3 抗體)組合使用。在某些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)與抗 TIM3 抗體組合投與。

C. 抗 CTLA4 抗體

[00788] 例示性抗 CTLA4 抗體包括曲美木單抗(tremelimumab) (IgG2 單株抗體，可獲自 Pfizer，以前稱為替西木單抗(ticilimumab)、CP-675,206)；及伊匹單抗(ipilimumab) (CTLA-4 抗體，亦稱為 MDX-010，CAS No. 477202-00-9)。其他例示性抗 CTLA-4 抗體揭示於例如美國專利第 5,811,097 號中。

[00789] 在一個實施方案中，抗 CTLA4 抗體為揭示於例如 US 5,811,097、US 7,605,238、WO00/32231 及 WO97/20574 中且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)的伊匹單抗。

[00790] 在一個實施方案中，抗 CTLA4 抗體為揭示於例如 US 6,682,736 及 WO00/37504 中且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)的曲美木單抗。

[00791] 在一些實施方案中，抗 CTLA-4 抗體可與本發明之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白組合使用。因此，用於如本文概述之組合療法中之合適的抗 CTLA-4

抗體包括但不限於一種目前 FDA 批准之抗體伊匹單抗及開發中之若干種，包括 CP-675,206 及 AGEN-1884。

[00792] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白可與 CTLA-4 抑制劑(例如，抗 CTLA-4 抗體)組合使用。在某些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)與抗 CTLA-4 抗體組合投與。

D. 抗 PD-L1 抗體

[00793] 例示性非限制性抗 PD-L1 抗體分子揭示於 2016 年 4 月 21 日公開之名稱為「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」之 US 2016/0108123 中，其以引用之方式全部併入。

[00794] 在一個實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括至少一個或兩個重鏈可變結構域(視情況包括恒定區)、至少一個或兩個輕鏈可變結構域(視情況包括恒定區)或兩者，其包含 BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-純系-K、BAP058-純系-L、BAP058-純系-M、BAP058-純系-N 或 BAP058-純系-O 中之任一者之胺基酸序列；或如 US 2016/0108123 之表 1 中所述，或由表 1 中之核苷酸序列編碼；或與任何前述序列實質上相同(例如，至少 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。

[00795] 在另一實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自本文所述抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區之互補判定區(CDR)，所述抗體為例如選自以下中之任一者之抗體：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-純系-K、BAP058-

純系-L、BAP058-純系-M、BAP058-純系-N 或 BAP058-純系-O；或如 US 2016/0108123 之表 1 中所述，或由表 1 中之核苷酸序列編碼；或與任何前述序列實質上相同(例如，至少 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。

[00796] 在另一實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自包含 US 2016/0108123 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。

[00797] 在另一實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自包含 US 2016/0108123 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之輕鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。在某些實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括輕鏈 CDR 中之取代，例如，輕鏈之 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 中之一個或一個以上取代。

[00798] 在另一實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個來自包含 US 2016/0108123 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈及輕鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中，相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列，一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化，例如，胺基酸取代或缺失。

[00799] 在一個實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括：

(i)重鏈可變區(VH)，其包括選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 195 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 2 之 VHCDR2 胺基酸序列；及

SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2016/0108123 之表 1 中；及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包括 SEQ ID NO: 9 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 10 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 11 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2016/0108123 之表 1 中。

[00800] 在另一實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包括：

(i)重鏈可變區(VH)，其包括選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 195 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 5 之 VHCDR2 胺基酸序列，及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2016/0108123 之表 1 中；及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包括 SEQ ID NO: 12 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 13 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 14 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2016/0108123 之表 1 中。

[00801] 在一個實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包含 SEQ ID NO: 1 之 VHCDR1 胺基酸序列。在另一實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包含 SEQ ID NO: 4 之 VHCDR1 胺基酸序列。在另一實施方案中，抗 PD-L1 抗體分子包含 SEQ ID NO: 195 之 VHCDR1 胺基酸序列，各自揭示於 US 2016/0108123 之表 1 中。

[00802] 在一些實施方案中，PD-L1 抑制劑為抗體分子。在一些實施方案中，抗 PD-L1 抑制劑選自 YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、MDX-1105、阿特珠單抗、杜巴魯單抗、阿維魯單抗或 BMS936559。

[00803] 在一些實施方案中，抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗。阿特珠單抗(亦稱為 MPDL3280A 及 Atezo®；Roche)為結合 PD-L1 之單株抗體。阿特珠單抗及其他人源化抗 PD-L1 抗體揭示於 US 8,217,149 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00804] 在一些實施方案中，抗 PD-L1 抗體為阿維魯單抗。阿維魯單抗(亦稱為 A09-246-2；Merck Serono)為結合 PD-L1 之單株抗體。阿維魯單抗及其他人

源化抗 PD-L1 抗體揭示於 US 9,324,298 及 WO2013/079174 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00805] 在一些實施方案中，抗 PD-L1 抗體為德瓦魯單抗(durvalumab)。德瓦魯單抗(亦稱為 MEDI4736；AstraZeneca)為結合 PD-L1 之單株抗體。德瓦魯單抗及其他人源化抗 PD-L1 抗體揭示於 US 8,779,108 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00806] 在一些實施方案中，抗 PD-L1 抗體為 BMS-936559。BMS-936559(亦稱為 MDX-1105；BMS)為結合 PD-L1 之單株抗體。BMS-936559 及其他人源化抗 PD-L1 抗體揭示於 US 7,943,743 及 WO2007005874 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00807] 在一些實施方案中，抗 PD-L1 抗體可與本發明之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白組合使用。存在若干抗 PD-L1 抗體，包括三種目前 FDA 批准之抗體，亦即阿特珠單抗、阿維魯單抗、德瓦魯單抗，以及目前臨床試驗中之彼等，包括但不限於 LY33000054 及 CS1001，以及 Liu 等, J. Hemat. & Oncol. (2017)10:136 中概述之其他抗體，其中之抗體以引用之方式明確併入。

[00808] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα 異二聚體融合蛋白可與 PD-L1 或 PD-L2 抑制劑(例如，抗 PD-L1 抗體)組合使用。

E. 抗 TIGIT 抗體

[00809] 在一些實施方案中，抗 TIGIT 抗體為 OMP-313M32。OMP-313M32 (OncoMed Pharmaceuticals) 為結合 TIGIT 之單株抗體。OMP-313M32 及其他人源化抗 TIGIT 抗體揭示於 US20160376365 及 WO2016191643 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00810] 在一些實施方案中，抗 TIGIT 抗體為 BMS-986207。BMS-986207(亦稱為 ONO-4686；Bristol-Myers Squibb)為結合 TIGIT 之單株抗體。BMS-986207

及其他人源化抗 TIGIT 抗體揭示於 US20160176963 及 WO2016106302 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00811] 在一些實施方案中，抗 TIGIT 抗體為 MTIG7192。MTIG7192 (Genentech)為結合 TIGIT 之單株抗體。MTIG7192 及其他人源化抗 TIGIT 抗體揭示於 US2017088613、WO2017053748 及 WO2016011264 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00812] 在一些實施方案中，抗 TIGIT 抗體可與本發明之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白組合使用。存在若干臨床開發中之 TIGIT 抗體，BMS-986207 (BMS 在臨床開發中)、OMP-313M32 (OncoMed 在臨床開發中)、MTIG7192A (Genentech 在臨床開發中)及 AB154 (Arcus Biosciences 在臨床開發中)。

[00813] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白可與 TIGIT 抑制劑(例如，抗 TIGIT 抗體)組合使用。在某些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)與抗 TIGIT 抗體組合投與。

[00814] 在一些實施方案中，抗 TIGIT 抗體可與 XENP24306 組合使用，包括但不限於 BMS-986207 (BMS 在臨床開發中)、OMP-313M32 (OncoMed 在臨床開發中)、MTIG7192A (Genentech 在臨床開發中)及 AB154 (Arcus Biosciences 在臨床開發中)。

F. 抗 LAG3 抗體

[00815] 例示性非限制性抗 LAG-3 抗體分子揭示於 2015 年 9 月 17 日公開之名稱為「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」之 US 2015/0259420 中，其以引用之方式全部併入。

[00816] 在一個實施方案中，抗 LAG-3 抗體分子包括至少一個或兩個重鏈可變結構域(視情況包括恒定區)、至少一個或兩個輕鏈可變結構域(視情況包括恒定區)或兩者，其包含以下中之任一者之胺基酸序列：BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、

BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser)（例如，BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser 或 BAP050-hum20-Ser)、BAP050-純系-F、BAP050-純系-G、BAP050-純系-H、BAP050-純系-I 或 BAP050-純系-J；或如 US 2015/0259420 之表 1 中所述，或由表 1 中之核苷酸序列編碼；或與任何前述序列實質上相同(例如，至少 80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。

[00817] 在另一實施方案中，抗 LAG-3 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自本文所述抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區之三個互補判定區(CDR)，所述抗體例如為選自以下中之任一者之抗體：BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050(Ser) (例如，BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser 或 BAP050-hum20-Ser)、BAP050-純系-F、BAP050-純系-G、BAP050-純系-H、BAP050-純系-I 或 BAP050-純系-J；或如 US 2015/0259420 之表 1 中所述，或由

表1中之核苷酸序列編碼;或與任何前述序列實質上相同(例如,至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高同一性)之序列。

[00818] 在另一實施方案中,抗 LAG-3 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自包含 US 2015/0259420 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中,相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列,一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化,例如,胺基酸取代或缺失。

[00819] 在另一實施方案中,抗 LAG-3 抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自包含 US 2015/0259420 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之輕鏈可變區的 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中,相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列,一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化,例如,胺基酸取代或缺失。在某些實施方案中,抗 PD-L1 抗體分子包括輕鏈 CDR 中之取代,例如,輕鏈之 CDR1、CDR2 及/或 CDR3 中之一個或一個以上取代。

[00820] 在另一實施方案中,抗 LAG-3 抗體分子包括來自包含 US 2015/0259420 之表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈及輕鏈可變區的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個 CDR (或總體地全部 CDR)。在一個實施方案中,相對於表 1 中所示或由表 1 中所示之核苷酸序列編碼的胺基酸序列,一個或一個以上 CDR (或總體地全部 CDR)具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或六個以上的變化,例如,胺基酸取代或缺失。

[00821] 在一個實施方案中,抗 LAG-3 抗體分子包括:

(i)重鏈可變區(VH),其包括選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 286 之 VHCDR1 胺基酸序列;SEQ ID NO: 2 之 VHCDR2 胺基酸序列;及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列,各自揭示於 US 2015/0259420 之表 1 中;及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包括 SEQ ID NO: 10 之 VLCDR1 胺基酸序列、SEQ ID NO: 11 之 VLCDR2 胺基酸序列及 SEQ ID NO: 12 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0259420 之表 1 中。

[00822] 在另一實施方案中，抗 LAG-3 抗體分子包括：

(i)重鏈可變區(VH)，其包括選自 SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 286 之 VHCDR1 胺基酸序列；SEQ ID NO: 5 之 VHCDR2 胺基酸序列，及 SEQ ID NO: 3 之 VHCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0259420 之表 1 中；及

(ii)輕鏈可變區(VL)，其包括 SEQ ID NO: 13 之 VLCDR1 胺基酸序列，SEQ ID NO: 14 之 VLCDR2 胺基酸序列，及 SEQ ID NO: 15 之 VLCDR3 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0259420 之表 1 中。

[00823] 在一個實施方案中，抗 LAG-3 抗體分子包含 SEQ ID NO: 1 之 VHCDR1 胺基酸序列。在另一實施方案中，抗 LAG-3 抗體分子包含 SEQ ID NO: 4 之 VHCDR1 胺基酸序列。在另一實施方案中，抗 LAG-3 抗體分子包含 SEQ ID NO: 286 之 VHCDR1 胺基酸序列，各自揭示於 US 2015/0259420 之表 1 中。

[00824] 在一些實施方案中，抗 LAG-3 抗體為 BMS-986016。BMS-986016 (亦稱為 BMS986016；Bristol-Myers Squibb)為結合 LAG-3 之單株抗體。BMS-986016 及其他人源化抗 LAG-3 抗體揭示於 US 2011/0150892、WO2010/019570 及 WO2014/008218 中。

[00825] 在一些實施方案中，抗 LAG3 抗體為 LAG525。LAG525 (亦稱為 IMP701；Novartis)為結合 LAG3 之單株抗體。LAG525 及其他人源化抗 LAG3 抗體揭示於 US 9,244,059 及 WO2008132601 中，且具有本文揭示之序列(或與其實質上相同或類似之序列，例如，與指定序列具有至少 85%、90%、95%或更高同一性之序列)。

[00826] 其他例示性抗 LAG3 抗體揭示於例如 US2011150892 及 US2018066054 中。

[00827] 在一些實施方案中，抗 LAG-3 抗體可與本發明之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白組合使用。存在若干臨床開發中之抗 LAG-3 抗體，包括 REGN3767 (Regeneron)、TSR-033 (Tesaro)、BMS-986016 (BMS)及 Sym022 (Symphogen)。

[00828] 在一些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白可與 LAG3 抑制劑(例如，抗 LAG3 抗體)組合使用。在某些實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)與抗 LAG3 抗體組合投與。

[00829] 在一些實施方案中，抗 LAG-3 抗體可與 XENP24306 組合使用，包括但不限於 REGN3767 (Regeneron)、TSR-033 (Tesaro)、BMS-986016 (BMS)及 Sym022 (Symphogen)。

XII. 組合療法

[00830] 在一些態樣中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白與另一治療劑組合投與。如本文所用之「組合」投與意指在受試者罹患病症之過程中向受試者傳遞兩種(或兩種以上)不同治療，例如，在受試者經診斷患有該病症之後並且在該病症經治癒或消除或因其他原因停止治療之前傳遞兩種或兩種以上治療。在一些實施方案中，當第二治療開始傳遞時仍然發生一種治療之傳遞，因此在投藥方面存在重疊。此在本文中稱為「同時」或「並行傳遞」。在其他實施方案中，一種治療之傳遞在另一種治療之傳遞開始之前結束。在任一情況之一些實施方案中，由於組合投藥，治療更有效。舉例而言，第二治療更有效，例如，與不存在第一治療情況下投與第二治療相比，利用較少第二治療可見等效作用，或第二治療在更大程度上減輕症狀，或者在第一治療下可見類似情況。在一些實施方案中，傳遞使得症狀減少或與病症相關之其他參數大於在不存在另一治療之情況下傳遞之一種治療所觀測之參數。兩種治療之作用可為部分加和，完全加和，或大於加和。傳遞可以使得當傳遞第二治療時仍可偵測到所傳遞之第一治療之作用。

[00831] 本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)及至少一種額外治療劑可以同時地，以相同或獨立組合物，或依序地投與。對於依序投與，可首先投與本文所述之

IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)，其次投與額外藥劑，或者投藥次序可顛倒。

[00832] 本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)及/或其它治療劑、程序或方式可以在病症活躍期間或在緩解期或疾病較不活躍期間進行。IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)可在其他治療之前，與治療並行，在治療後或在病症緩解期間投與。

[00833] 當組合投與時，IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)及額外藥劑(例如，第二或第三藥劑)或全部可以比單獨使用之每種藥劑(例如作為單一療法)之量或劑量更低或相同的量或劑量投與。在一些實施方案中，IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)、額外藥劑(例如，第二或第三藥劑)或全部之投與量或劑量比單獨使用之每種藥劑(例如作為單一療法)之量或劑量低(例如，至少 20%、至少 30%、至少 40%或至少 50%)。在其他實施方案中，產生所需作用(例如癌症治療)之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)、額外藥劑(例如，第二或第三藥劑)或全部之量或劑量比實現相同治療作用所需之單獨使用之每種藥劑(例如作為單一療法)之量或劑量更低(例如，低至少 20%、至少 30%、至少 40%或至少 50%)。

[00834] 在其他態樣中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)可與化學療法，放射線，免疫抑制劑(諸如環孢菌素、硫唑嘌呤、甲胺喋呤、黴酚酸酯及 FK506)，針對檢查點抑制劑之抗體，或其他免疫消除劑諸如 CAMPATH，其他抗體療法，癌得星(cytoxan)，氟達拉濱(fludarabine)，環孢菌素，FK506，雷帕黴素，黴酚酸，類固醇，FR90165，細胞因子及照射組合用於治療方案。肽疫苗，諸如在 Izumoto 等, 2008 J Neurosurg 108:963-971 中所述者。

[00835] 在某些情況下，本發明之化合物與其他治療劑組合，諸如其他抗癌劑、抗過敏劑、抗噁心劑(或止吐劑)、疼痛緩解劑、細胞保護劑及其組合。

[00836] 在一個實施方案中，本文所述之 IL-15/Rα Fc 融合蛋白(例如，XENP24113、XENP24306、XENP23557 或 XENP24045)可與化學治療劑組合使用。例示性化學治療劑包括蒽環類(例如，伊達比星、道諾黴素、多柔比星(例如，脂質體多柔比星))，蒽二酮衍生物(例如，米托蒽醌)，長春花生物鹼(例如，長春鹼、長春新鹼、長春地辛、長春瑞濱)，烷化劑(例如，環磷醯胺、達卡巴嗪、美法侖、異環磷醯胺、替莫唑胺)，免疫細胞抗體(例如，阿侖單抗、吉妥珠單抗、利妥昔單抗、奧法木單抗、托西莫單抗、本妥昔單抗)，抗代謝物(包括例如葉酸拮抗劑、阿糖胞苷、嘧啶類似物、嘌呤類似物及腺苷脫胺酶抑制劑(例如氟達拉濱))，mTOR 抑制劑，TNFR 糖皮質激素誘導之 TNFR 相關蛋白(GITR)促效劑，蛋白酶體抑制劑(例如，阿克拉黴素 A、膠黏毒素或硼替佐米)，免疫調節劑諸如沙利度胺或沙利度胺衍生物(例如來那度胺)，激酶抑制劑諸如依魯替尼(例如億珂(Imbruvica))，皮質類固醇(例如，地塞米松、強的松)及 CVP (環磷醯胺、長春新鹼及潑尼松之組合)，存在或不存在依託泊苷(例如 VP-16)之 CHOP (環磷醯胺、羥基道諾黴素、Oncovin®(長春新鹼)及潑尼松之組合)，環磷醯胺及噴司他丁之組合，苯丁酸氮芥及潑尼松之組合，氟達拉濱及環磷醯胺之組合，或另一藥劑諸如鹽酸氮芥(例如 Mustargen)、多柔比星(阿黴素®)、甲胺喋呤、奧沙利鉑或阿糖胞苷(ara-C)。

[00837] 考慮用於組合療法之一般化學治療劑包括阿那曲唑(Arimidex®)、比卡魯胺(Casodex®)、硫酸博萊黴素(Blenoxane®)、白消安(Myleran®)、白消安注射液(Busulfex®)、卡培他濱(Xeloda®)、N4-戊氧羰基-5-去氧-5-氟胞苷、卡鉑(Paraplatin®)、卡莫司汀(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、順鉑(Platinol®)、克拉屈濱(Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或 Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射液(DepoCyt®)、達卡巴嗪(DTIC-Dome®)、放線菌素(更生黴素D，Cosmegan)、鹽酸道諾黴素(Cerubidine®)、檸檬酸道諾黴素脂質體注射液(DaunoXome®)、地塞米松、多烯紫杉醇(Taxotere®)、鹽酸多柔比星(Adriamycin®，Rubex®)，依託泊苷(Vepesid®)、磷酸氟達拉濱(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、替紮他濱、吉西他濱(二氟去氧胞苷)、羥基脲(Hydrea®)、伊達比星(Idamycin®)、

異環磷醯胺(IFEX®)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣、美法侖(Alkeran®)、6-巰基嘌呤(Purinethol®)、甲胺喋呤(Folex®)、米托蒽醌(Novantrone®)、麥羅塔(mylotarg)、紫杉醇(Taxol®)、費尼克斯(Yttrium90/MX-DTPA)、噴司他丁、具有卡莫司汀植入物之聚苯丙生 20 (Gliadel®)、檸檬酸他莫昔芬(Nolvadex®)、替尼泊苷(Vumon®)、6-硫鳥嘌呤、塞替派、替紮拉明(Tirazone®)、注射用鹽酸托泊替康(Hycamptin®)、長春鹼(Velban®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春瑞濱(Navelbine®)。

XIII. **治療**

[00838] 一旦製成，本發明之組合物可用於眾多腫瘤學應用，其藉由治療癌症，通常藉由利用與本發明之異二聚體 Fc 融合蛋白結合而促進 T 細胞活化(例如，T 細胞不再受抑制)。

[00839] 因此，本發明之異二聚體組合物可用於治療此等癌症，包括但不限於轉移性癌症。

A. 用於活體內投藥之異二聚體蛋白組合物

[00840] 根據本發明使用之抗體之調配物係藉由將具有所需純度之抗體與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合而製備(如 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 16 版, Osol, A.編[1980]中通常概述)，以凍乾調配物或水溶液形式儲存。可接受之載劑、緩衝劑、賦形劑或穩定劑在所用劑量及濃度下對接受者無毒，且包括緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲氯銨；苯紮氯銨、苄索氯銨；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(小於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水聚合物，諸如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖類，諸如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽抗衡離子，諸如鈉；金屬複合物(例

如 Zn-蛋白質複合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONICS™ 或聚乙二醇(PEG)。

B. 投藥方式

[00841] 根據已知方法，諸如團式靜脈內投藥或藉由經一段時間連續輸注，將本發明之異二聚體蛋白及化學治療劑投與至受試者。

C. 治療方式

[00842] 在本發明之方法中，療法用於提供關於疾病或病狀之陽性治療反應。「陽性治療反應」旨在改善疾病或病狀，及/或改善與疾病或病狀相關之症狀。舉例而言，陽性治療反應係指該疾病之以下改善中之一者或一者以上：(1)腫瘤細胞數目減少；(2)腫瘤細胞死亡增加；(3)抑制腫瘤細胞存活；(5)抑制(亦即，在一定程度上減緩，較佳停止)腫瘤生長；(6)患者存活率增加；及(7)與疾病或病狀相關之一種或一種以上症狀的一些緩解。

[00843] 任何給定疾病或病狀中之陽性治療反應可以藉由對該疾病或病狀具特異性之標準化反應準則來確定。可以使用諸如磁共振成像(MRI)掃描、x射線照相成像、電腦斷層(CT)掃描、骨骼掃描成像、內窺鏡檢查及腫瘤活檢取樣包括骨髓穿刺(BMA)及循環中腫瘤細胞計數之篩選技術來評估腫瘤反應之腫瘤形態學變化(例如，總體腫瘤負荷、腫瘤大小及其類似物)。

[00844] 除了此等陽性治療反應之外，接受治療之受試者可經歷疾病相關症狀改善之有益作用。

[00845] 根據本發明之治療包括「治療有效量」之所用藥物。「治療有效量」係指在必要劑量及時間段內有效實現所需治療結果的量。

[00846] 治療有效量可根據諸如以下因素而改變：疾病狀態，個體之年齡、性別及體重，以及藥物在個體中引發所需反應之能力。治療有效量亦為其中蛋白質或蛋白質部分之任何毒性或有害作用超過治療有益作用的量。

[00847] 用於腫瘤治療之「治療有效量」亦可藉由其穩定化疾病進展之能力來量測。可在預測人類腫瘤中之功效之動物模型系統中評估化合物抑制癌症之能力。

[00848] 或者，組合物之此種特性可藉由利用熟習此項技術者已知之活體外檢定研究化合物抑制細胞生長或誘導細胞凋亡之能力來評估。治療有效量之治療化合物可降低腫瘤大小，或以其他方式改善受試者之症狀。一般技術者將能夠基於諸如受試者體型、受試者症狀之嚴重程度及所選擇之特定組合物或投藥途徑等因素來確定此等量。

[00849] 調整給藥方案以提供最佳所需反應(例如，治療反應)。舉例而言，可以投與單次推注，可以隨時間投與幾個分開劑量，或者可以根據治療情況之緊急程度按比例減少或增加劑量。胃腸外組合物可以劑量單位形式配製，以便於投藥及給藥均勻性。如本文所用之劑量單位形式係指適合作為待治療受試者之單位劑量之物理離散單位；各單位含有預定量之活性化合物，其經計算可與所需醫藥載劑一起產生所需治療作用。

[00850] 本發明之劑量單位形式之說明書由以下決定且直接取決於：(a)活性化合物之獨特特徵及欲實現之特定治療作用，及(b)複合此種活性化合物用於治療個體敏感性之技術中固有的局限性。

[00851] 本發明中使用之異二聚體蛋白之有效劑量和給藥方案取決於待治療之疾病或病狀，且可由熟習此項技術者確定。

[00852] 本發明中使用之異二聚體蛋白之治療有效量的例示性非限制性範圍為約 0.1-100 mg/kg。

[00853] 所有引用之參考文獻均以引用之方式明確地全部併入本文中。

[00854] 儘管出於說明目的已在上文描述本發明之特定實施方案，但熟習此項技術者將理解，在不悖離如所附申請專利範圍中描述之本發明的情況下，可進行細節之許多變化。

實施例

[00855] 下文提供實施例以說明本發明。此等實施例並不意味著將本發明限制於任何特定應用或操作理論。對於本發明中討論之所有恒定區位置，編號係根據如 Kabat 中之 EU 索引(Kabat 等, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版, United States Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda，以引用之方式全部併入)。熟習抗體技術者將理解，

該慣例由免疫球蛋白序列之特定區域中的非順序編號組成，使得能夠對免疫球蛋白家族中之保守位置進行正規化參考。因此，如由 EU 索引定義之任何給定免疫球蛋白之位置不一定對應於其順序序列。

[00856] 一般及特定科學技術概述於美國公開案 2015/0307629、2014/0288275 及 WO2014/145806 中，所有該等文獻均以引用之方式明確地全部併入，特別是對於其中概述之技術。

XIV. **實施例 1：IL-15/IL-15Rα(sushi) Fc 融合蛋白**

[00857] 為了解決 IL-15/IL-15Rα 異二聚體之短半衰期，產生 IL-15/IL-15Rα(sushi)複合物作為 Fc 融合體(此處稱為 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白)，其目的在於促進複合物產生且促進 FcRn 介導之複合物再循環並延長半衰期。

A. 1A：工程化 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白

[00858] 藉由標準基因合成構築編碼 IL-15 或 IL-15Rα sushi 結構域之質粒，接著次選殖至含有 Fc 融合搭配物(例如，如圖 8A-8D 中描繪之恒定區)之 pTT5 表現載體中。說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白形式之卡通示意圖描繪於圖 9A-9G 中。

[00859] IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合體或「IL-15/Rα-異 Fc」形式包含重組融合至異二聚體 Fc 之一側的 IL-15 及重組融合至異二聚體 Fc 之另一側的 IL-15Rα sushi 結構域(圖 9A)。IL-15 及 IL-15Rα 可在其 Fc 區之相應 C 端及 N 端之間具有可變長度連接子(參見圖 7)。該形式之說明性蛋白質包括 XENP20818 及 XENP21475，其序列描繪於圖 10 中(亦參見表 2)。該形式之額外蛋白質之序列包括 XENP20819、XENP21471、XENP21472、XENP21473、XENP21474、XENP21476、XENP21477，其分別描繪於 WO2018071919 中之圖 104A-104D 中，且分別為 SEQ ID NO: 418-423、424-429、430-435、436-441、442-447、454-459 及 460-465，其以引用之方式併入本文中。

表 2

XENP	**IL-15-Fc 連接子**	**IL-15Rα(sushi)-Fc 連接子**
20818	$(GGGGS)_1$	$(GGGGS)_1$
20819	$(GGGGS)_1$	$(GGGGS)_4$
21471	無	$(GGGGS)_1$
21472	$(GGGGS)_1$	無

21473	$(GGGGS)_1$	$(GGGGS)_3$
21474	無	$(GGGGS)_4$
21475	無	無
21476	$(GGGGS)_2$	$(GGGGS)_2$
21477	$(GGGGS)_2$	$(GGGGS)_4$

[00860] 單鏈 IL-15/Rα-Fc 融合體或「scIL-15/Rα-Fc」形式包含藉由可變長度連接子與 IL-15 融合之 IL-15Rα sushi 結構域(稱為「單鏈」IL-15/IL-15Rα 複合物或「scIL-15/Rα」)，其隨後與異二聚體 Fc 區之 N 端融合，其中分子之另一側為「僅 Fc」或「空-Fc」異二聚體 Fc (圖 9B)。說明性連接子之序列描繪於圖 7 中。該形式之說明性蛋白為 XENP21478，其序列描繪於圖 11 中(亦參見表 3)。包括 XENP21993、XENP21994、XENP21995、XENP23174、XENP24477 及 XENP24480 之該形式之額外蛋白質的序列分別描繪於 WO2018071919 中之圖 104G、104H、104AG、104AU 及 104AV 中，且分別為 SEQ ID NO: 514-518、519-523、524-528、849-853、1063-1067 及 1078-1082，其以引用之方式併入本文中。

表 3

XENP	**IL-15 與 IL-15Rα 之間的連接子**
21478	$(GGGGS)_6$
21993	$(GGGGS)_5$
21994	$(GGGGS)_4$
21995	$(GGGGS)_3$
23174	$(GKPGS)_6$
23175	$(GKPGS)_5$
24477	$(GGGGS)_7$
24480	30AA-連接子

[00861] 非共價 IL-15/Rα-Fc 融合體或「ncIL-15/Rα-Fc」形式包含與異二聚體 Fc 區融合之 IL-15Rα sushi 結構域，而 IL-15 經分別轉染以便形成非共價 IL-15/IL-15Rα 複合物，其中分子之另一側為「僅 Fc」或「空-Fc」異二聚體 Fc (圖 9C)。該形式之說明性蛋白質包括 XENP21479、XENP22366 及 XENP24348，其序列描繪於圖 12A-12B 中。

[00862] 二價非共價 IL-15/Rα-Fc 融合體或「二價 ncIL-15/Rα-Fc」形式(圖 9D)包含融合至同二聚體 Fc 區之 N 端之 IL-15Rα(sushi)，而 IL-15 經分別轉染，以便形成非共價 IL-15/Rα 複合物。該形式之說明性蛋白質為 XENP21978，其序列描繪於圖 13 中。包括 XENP21979 之該形式之額外蛋白質的序列描繪於 WO2018071919 中之圖 104E 中且為 SEQ ID NO: 480-483，其以引用之方式併入本文中。

[00863] 二價單鏈 IL-15/Rα-Fc 融合體或「二價 scIL-15/Rα-Fc」形式(圖 9E)包含藉由可變長度連接子與 IL-15Rα(sushi)融合之 IL-15 (稱為「單鏈」IL-15/IL-15Rα(sushi)複合物或「scIL-15/Rα」)，隨後將其與同二聚體 Fc 區之 N 端融合。說明性連接子之序列描繪於圖 7 中。該形式之說明性蛋白質之序列描繪於圖 14 中。

[00864] Fc-非共價 IL-15/Rα 融合體或「Fc-ncIL-15/Rα」形式(圖 9E)包含與異二聚體 Fc 區之 C 端融合之 IL-15Rα(sushi)，而 IL-15 經分別轉染，以便形成非共價 IL-15/Rα 複合物，其中分子之另一側為「僅 Fc」或「空 Fc」。該形式之說明性蛋白質為 XENP22637，其序列描繪於圖 15 中。包括 XENP22638 之該形式之額外蛋白質的序列描繪於 WO2018071919 中之圖 104T 中且為 SEQ ID NO: 668-672，其以引用之方式併入本文中。

[00865] Fc-單鏈 IL-15/Rα 融合體或「Fc-scIL-15/Rα」形式(圖 9G)包含藉由可變長度連接子與 IL-15Rα(sushi)融合之 IL-15 (「scIL-15/Rα」)，其隨後與異二聚體 Fc 區之 C 端融合，其中分子之另一側為「僅 Fc」或「空 Fc」。說明性連接子之序列描繪於圖 7 中。該形式之說明性蛋白質之序列描繪於圖 16 中。

[00866] 藉由在 HEK293E 細胞中暫態轉染產生蛋白質，且藉由包括蛋白 A 層析法(GE Healthcare)及陰離子交換層析法(HiTrapQ 5 mL 管柱，50 mM Tris pH 8.5 及含 1 M NaCl 之 50 mM Tris pH 8.5 之 5-40%梯度)之兩步純化方法純化。

B. 1B：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之純度及均質性之表徵

[00867] 以如上所述之若干形式產生之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白藉由尺寸排阻層析法(SEC)及毛細管等電聚焦(CEF)表徵其純度及均質性，如下文一般描述。

[00868] 使用 SEC 分析蛋白質以量測其大小(亦即流體動力學體積)且確定純化樣品之天然樣行為。該分析在 Agilent 1200 高效液相層析(HPLC)系統上進行。將樣品以 1.0 mL/min 注入 Superdex™ 200 10/300 GL 管柱(GE Healthcare Life Sciences)上，使用 1×PBS pH 7.4 作為移動相，在 4°C下 25 分鐘，UV 偵測波長為 280 nM。使用 Agilent OpenLab 層析資料系統(CDS) ChemStation Edition AIC 版本 C.01.07 進行分析。所選 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之層析圖示於圖 17B、18B 及 19B 中。

[00869] 使用 LabChip GXII Touch HT (PerkinElmer, Waltham, Mass.)，使用利用製造商說明書進行之 Protein Express Assay LabChip 及 Protein Express 檢定試劑套組，經由 CEF 電泳分析蛋白質。樣品一式兩份進行，一份在還原條件(用二硫蘇糖醇)下進行且另一份在非還原條件下進行。所選 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之凝膠圖像顯示於圖 17C、18C 及 19C 中。

[00870] 對於每種融合蛋白，峰之對稱性及其他物種之相對低群體表明各種形式為穩健的。

C. 1C：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之親和力及穩定性之表徵

[00871] 使用 Octet (基於 BioLayer Interferometry (BLI)之方法)進行 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之親和篩選。Octet 之實驗步驟通常包括以下：固定化(將配位體或測試物捕獲至生物感應器上)；結合(將配位體或測試物塗覆之生物感應器浸入含有相應測試物或配位體之系列稀釋液之孔中)；及解離(將生物感應器返回至含有緩衝液之孔中)，以確定測試物之親和力。在該方法中亦包括僅包含緩衝液之參考孔以用於資料處理期間之背景校正。特定言之，抗人類 Fc (AHC)生物感應器用於捕獲測試物，隨後浸入多種濃度之 IL-2Rβ (R&D Systems, Minneapolis, Minn.)中以進行 KD 測定。親和力結果及相應感應圖描繪於圖 17D、18D 及 19D 中。三種構築體中之每一者均顯示出對 IL-1Rβ 之高親和力結合(3-8 nM)。

[00872] 使用差示掃描螢光法(DSF)評估 IL-15/Rα-Fc融合蛋白之穩定性。使用Bio-Rad CFX Connect即時PCR偵測系統進行DSF實驗。將蛋白質與SYPRO橙螢光染料混合且在 PBS 中稀釋至 0.2 mg/mL。SYPRO 橙之最終濃度為 10X。

在 25℃下初始溫育 10 分鐘後，使用 1℃/min 之加熱速率將蛋白質自 25℃加熱至 95℃。每 30 秒進行螢光量測。使用儀器軟體計算熔化溫度(Tm)。穩定性結果及相應熔融曲線描繪於圖 17E、18E 及 19E 中。每個構築體顯示出良好總體穩定性，Tm 為~68℃。

D. 1D：細胞增殖檢定中 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之活性

[00873] 如上所述各種形式之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白在細胞增殖檢定中進行測試。用指定濃度之測試物處理人類 PBMC。處理 4 天后，PBMC 用抗 CD8-FITC (RPA-T8)、抗 CD4-PerCP/Cy5.5 (OKT4)、抗 CD27-PE (M-T271)、抗 CD56-BV421 (5.1H11)、抗 CD16-BV421 (3G8)及抗 CD45RA-BV605 (Hi100)染色以對以下細胞類型進行門控：CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞及 NK 細胞(CD56+/CD16+)。Ki67 為與細胞增殖嚴格相關之蛋白質，且使用抗 Ki67-APC (Ki-67)及 Foxp3/轉錄因子染色緩衝液組(Thermo Fisher Scientific, Waltham, Mass.)進行細胞內 Ki67 之染色。使用 FACS 量測上述細胞類型上之 Ki67 百分比(描繪於圖 20A-20C 及圖 21A-21C 中)。

[00874] 各種 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白誘導 CD8+ T 細胞及 NK 細胞之強烈增殖。值得注意的是，增殖活性之差異取決於 IL-15-Fc 側之連接子長度。特定言之，不具有連接子之構築體(僅鉸鏈)，包括 XENP21471、XENP21474 及 XENP21475，顯示較弱之增殖活性。

E. 1E：SEB 刺激之 PBMC 檢定中之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的活性

[00875] 如上所述，IL-15/Rα 異二聚體可以有效地活化 T 細胞。如上所述之各種形式之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白在 SEB 刺激之 PBMC 檢定中進行測試。葡萄球菌腸毒素 B (SEB)為一種超抗原，其以類似於經由 T 細胞受體(TCR)活化實現之方式引起 T 細胞活化及增殖。用 SEB 刺激人類 PBMC 為用於檢定 T 細胞活化及增殖之共同方法。

[00876] 來自多個供體之人類 PBMC 用 10 ng/mL SEB 與 20 μg/mL 各種 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白組合或對照(PBS，同種型對照及二價抗 PD-1 抗體)刺激 72 小時。處理後，收集上清液且檢定 IL-2，其資料描繪於圖 22 中。資料清楚地表

明，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白比 PBS 及同種型對照更加增強 IL-2 分泌。值得注意的是，許多 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白具有與抗 PD-1 抗體相當或更佳之活性。

F. 1F：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白增強人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中之植入及疾病活性

[00877] 在雌性 NSG (NOD-SCID-γ)免疫缺陷小鼠中進行之移植物抗宿主病(GVHD)模型中評估 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP20818。當向 NSG 小鼠注射人類 PBMC 時，人類 PBMC 產生針對小鼠細胞之自體免疫應答。用 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白處理注射有人類 PBMC 之 NSG 小鼠可增強植入 T 細胞之增殖。

[00878] 在第 0 天經由 IV-OSP 將 1000 萬個人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中，接著給與 XENP20818 (第 1 天 1 mg/kg，其後每週一次)及重組 IL-15 (Biolegend；第 1 天 0.17 mg/kg，其後每週一次)。存活曲線示於圖 23 中。資料顯示，與接受重組 IL-15 之小鼠(至第 14 天全部存活)相比，接受 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之小鼠表現出快速發病及死亡(至第 10 天皆死亡)。這可能係由於 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之預期更長之半衰期。

[00879] 在另一實驗中，在第 0 天經由 IV-OSP 將 1000 萬個人類 PBMC 植入 NSG 小鼠，接著給與 XENP20818 (第 1 天 1 mg/kg、0.3 mg/kg、0.1 mg/kg 或 0.03 mg/kg，其後每週一次)或 PBS。包括未植入 PBMC 之小鼠之對照組以研究 XENP20818 對野生型 NSG 小鼠之任何影響。在第 7 天收集血液以量測 IFNγ，其資料描繪於圖 24 中，且用於量測 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞及 CD45+細胞計數，其資料描繪於圖 25A-25C 中。資料顯示 XENP20818 之明顯劑量反應。

XV. 實施例 2：具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα-Fc 異二聚體融合蛋白

[00880] 為了進一步提高 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之穩定性且延長半衰期，將二硫鍵工程化至 IL-15/Rα 界面。

A. 2A：具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα 異二聚體之工程化及表徵

[00881] 藉由研究 IL-15/Rα 複合物之晶體結構，以及藉由使用分子操作環境(MOE；Chemical Computing Group, Montreal, Quebec, Canada)軟體建模，預測在 IL-15/Rα 界面處之殘基可用半胱胺酸取代，以形成共價二硫鍵，如圖 26 中所描繪。

[00882] 藉由標準基因合成構築編碼 IL-15 或 IL-15Rα(sushi)之質粒，接著次選殖至 pTT5 表現載體中。IL-15Rα(sushi)鏈包括 C 端聚組胺酸標籤。藉由標準誘變技術用半胱胺酸取代如上所述鑒定之殘基。另外，IL-15Rα 中 sushi 結構域後至多三個胺基酸添加至 IL-15Rα(sushi)之 C 端，作為工程半胱胺酸之骨架(其說明性序列描繪於圖 27 中)。用半胱胺酸工程化之說明性 IL-15 及 IL-15Rα(sushi)變異體之序列分別描繪於圖 28 及 29 以及序列表中。

[00883] 具有及不具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα 異二聚體之卡通示意圖描繪於圖 30A-30C 中。

[00884] 說明性 ncIL-15/Rα 異二聚體 XENP21996 之序列描繪於圖 31 中。說明性 dsIL-15/Rα 異二聚體 XENP22004、XENP22005、XENP22006、XENP22008 及 XENP22494 之序列描繪於圖 32 中。說明性 scIL-15/Rα 異二聚體 XENP22049 之序列描繪於圖 33 中。

[00885] 產生「野生型」IL-15/Rα 異二聚體作為對照，其在 C 端具有額外殘基但不具有工程化半胱胺酸。包括 XENP22001、XENP22002 及 XENP22003 之該形式之額外蛋白質的序列分別描繪於 WO2018/071919 中之圖 104H 及 104I 中，且分別為 SEQ ID NO: 531-532、533-534 及 535-536，其以引用之方式併入本文中。

[00886] 藉由在 HEK293E 細胞中暫態轉染產生蛋白質，且藉由 Ni-NTA 層析純化。

[00887] 在蛋白質純化後，如實施例 1B 中一般描述藉由毛細管等電聚焦(CEF)表徵其純度及均質性，其凝膠圖像描繪於圖 34-35 中。隨後如實施例 1C 中一般描述使用 DSF 篩選蛋白質之穩定性，其資料描繪於圖 36-38 中。最後，如實施例 1C 中一般描述藉由 Octet 篩選蛋白質與 IL-2Rβ 之結合，其資料描繪於圖 38 中。

[00888] 如藉由變性非還原 CEF 所示，正確形成許多二硫鍵，其中與不具有工程化二硫鍵之對照相比，可見共價複合物之較大分子量(圖 34-35)。二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα 異二聚體具有高達+13°C之熱穩定性(圖 38)。與 IL-2Rβ 之結

合不受包含工程化二硫鍵之影響(圖 38)。偏愛之二硫鍵鍵合對為 XENP22005、XENP22006、XENP22008 及 XENP22494，且如下所述構築為 Fc 融合蛋白。

B. 2B：具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之表徵

[00889] 將具有上述突變之編碼 IL-15 或 IL-15Rα sushi 結構域之質粒次選殖至含有 Fc 融合搭配物(例如，如圖 8A-8D 中所描繪之恒定區)之 pTT5 表現載體中。具有工程化二硫鍵之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之卡通示意圖描繪於圖 39A-39D 中。

[00890] 二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα 異二聚體 Fc 融合體或「dsIL-15/Rα-異 Fc」(圖 39A)與「IL-15/Rα-異 Fc」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸而進一步共價連接。該形式之說明性蛋白質包括 XENP22013、XENP22014、XENP22015 及 XENP22017，其序列描繪於圖 40A-40B 中。

[00891] 二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα Fc 融合體或「dsIL-15/Rα-Fc」(圖 39B)與「ncIL-15/Rα-Fc」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸而進一步共價連接。該形式之說明性蛋白質包括 XENP22357、XENP22358、XENP22359、XENP22684 及 XENP22361，其序列描繪於圖 41A-41B 中。包括 XENP22360、XENP22362、XENP22363、XENP22364、XENP22365、XENP22366 之該形式之額外蛋白質的序列分別描繪於 WO2018071919 中之圖 104O、104P、104Q 及 104R 中，且分別為 SEQ ID NO: 612-616、622-626、627-631、632-636、637-641 及 642-646，其以引用之方式併入本文中。

[00892] 二價二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα-Fc 或「二價 dsIL-15/Rα-Fc」(圖 39C)與「二價 ncIL-15/Rα-Fc」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸而進一步共價連接。該形式之說明性蛋白質包括 XENP22634、XENP22635 及 XENP22636，其序列描繪於圖 42 中。包括 XENP22687 之該形式之額外蛋白質的序列描繪於 WO2018071919 中之圖 104V 中且為 SEQ ID NO: 685-688，其以引用之方式併入本文中。

[00893] Fc-二硫鍵鍵合之 IL-15/Rα 融合體或「Fc-dsIL-15/Rα」(圖 39D)與「Fc-ncIL-15/Rα」相同，但其中 IL-15Rα(sushi)及 IL-15 由於工程化半胱胺酸

而進一步共價連接。該形式之說明性蛋白質包括 XENP22639 及 XENP22640，其序列描繪於圖 43 中。

[00894] 產生在 C 端具有額外殘基但不具有工程化半胱胺酸之「野生型」IL-15/Rα-Fc 融合蛋白作為對照。包括 XENP21988、XENP21989、XENP21990、XENP21991、XENP21992、XENP22354 及 XENP22355 之此等對照 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之序列描繪於 WO2018071919 中之圖 104F、104G、104L 及 104M 中且分別為 SEQ ID NO: 484-489、490-495、496-501、502-507、508-513、582-586 及 587-591，其以引用之方式併入本文中。

[00895] 藉由在 HEK293E 細胞中暫態轉染產生蛋白質，且藉由包括蛋白 A 層析(GE Healthcare)及陰離子交換層析(HiTrapQ 5 mL 管柱，50 mM Tris pH 8.5 及含 1 M NaCl 之 50 mM Tris pH 8.5 之 5-40%梯度)之兩步純化方法純化。

[00896] 在蛋白質純化後，如實施例 1B 中一般描述藉由毛細管等電聚焦(CEF)表徵其純度及均質性。如上所述，如由變性非還原 CEF 所示，正確地形成許多二硫鍵，其中與不具有工程化二硫鍵之對照相比，可見共價複合物之較大分子量(圖 44)。

[00897] 隨後在細胞增殖檢定中測試蛋白質。將 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白(具有或不具有工程化二硫鍵)或對照與 PBMC 一起溫育 4 天。溫育後，PBMC 用抗 CD4-PerCP/Cy5.5 (RPA-T4)、抗 CD8-FITC (RPA-T8)、抗 CD45RA-BV510 (HI100)、抗 CD16-BV421 (3G8)、抗 CD56-BV421 (HCD56)、抗 CD27-PE (O323)及抗 Ki67-APC (Ki-67)染色以標記各種細胞群且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。如由 Ki67 表現所示之 NK 細胞、CD4+ T 細胞及 CD8+ T 細胞之增殖描繪於圖 45A-45C 中。IL-15/Rα-Fc 融合蛋白及 IL-15 對照各自誘導 NK 細胞、CD8+ T 細胞及 CD4+ T 細胞之強烈增殖。

XVI. 實施例 3：經工程化以降低效能且增加 PK 及半衰期之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白

[00898] 為了進一步改善 PK 且延長半衰期，推斷降低 IL-15 效能會降低抗原沈降，從而增加半衰期。

A. 3A：變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之工程化及產生

[00899] 藉由研究 IL-15:IL-2Rβ 及 IL-15:共同 γ 鏈界面之晶體結構，以及藉由使用 MOE 軟體建模，預測在此等界面處之殘基可經取代以降低效能。圖 46 描繪 IL-15:受體複合物之結構模型，顯示工程化等排取代之預測殘基位置(為了降低免疫原性風險)。經工程化以降低效能之說明性 IL-15 變異體之序列描繪於圖 47A-47C 中。

[00900] 藉由標準基因合成構築編碼 IL-15 或 IL-15Rα(sushi)之質粒，接著次選殖至含有 Fc 融合搭配物之 pTT5 表現載體中(例如，如圖 8A-8D 中所描繪之恒定區)。藉由標準誘變技術併入如上所述鑒定之取代。

[00901] 經工程化以降低效能之「IL-15/Rα-異 Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的序列描繪於圖 48A-48H 中，包括 XENP22815、XENP22817、XENP22818、XENP22823、XENP22824、XENP22825、XENP22826、XENP22827、XENP22828、XENP22830、XENP22831、XENP22832、XENP22833、XENP23555、XENP23559、XENP23560、XENP24017、XENP24020、XENP24043 及 XENP24048 之額外序列分別描繪於 WO2018071919 中之圖 104Z、104AA、104AC、104AD、104AE、104AF、104AJ、104AK、104AM、104AN 及 104AO 中且分別為 SEQ ID NO: 729-734、741-746、747-752、777-782、783-788、789-794、795-800、801-806、807-812、819-824、825-830、831-836、837-842、887-892、899-904、905-910、937-942、955-960、961-966 及 979-984，其以引用之方式併入本文中。

[00902] 經工程化以降低效能之「scIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的序列描繪於圖 49A-49D 中，其中包括 XENP24013、XENP24014 及 XENP24016 之額外序列分別描繪於 WO2018071919 中之圖 104AK 及 104AL 中且分別為 SEQ ID NO: 914-921、922-926 及 932-936，其以引用之方式併入本文中。

[00903] 經工程化以降低效能之「ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的序列描繪於圖 50A-50B 中。經工程化以降低效能之說明性 ncIL-15/Rα 異二聚體之序列描繪於圖 51 中，其中包括 XENP22791、XENP22792、XENP22793、XENP22794、XENP22795、XENP22796、XENP22803、

XENP22804、XENP22805、XENP22806、XENP22807、XENP22808、XENP22809、XENP22810、XENP22811、XENP22812、XENP22813 及 XENP22814 之額外序列分別描繪於 WO2018071919 中之圖 104V、104W、104X、104Y 及 104Z 中且分別為 SEQ ID NO: 689-690、691-692、693-694、695-696、697-698、699-700、705-706、707-708、709-710、711-712、713-714、715-716、717-718、719-720、721-722、723-724、725-726 及 727-728，其以引用之方式併入本文中。

[00904] 經工程化以降低效能之「二價 ncIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的序列描繪於圖 52 中。經工程化以降低效能之「dsIL-15/Rα-Fc」形式之說明性 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的序列描繪於圖 53 中。

[00905] 藉由在 HEK293E 細胞中暫態轉染產生蛋白質，且藉由包括蛋白 A 層析(GE Healthcare)及陰離子交換層析(HiTrapQ 5 mL 管柱，50 mM Tris pH 8.5 及含 1 M NaCl 之 50 mM Tris pH 8.5 之 5-40%梯度)之兩步純化方法純化。

B. 3B：經工程化以降低效能之變異體 IL-15/Rα-異 Fc 及 scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白之活體外活性

[00906] 在多種細胞增殖檢定中測試變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白。

[00907] 在第一細胞增殖檢定中，將 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白(具有或不具有工程化取代)或對照與 PBMC 一起溫育 4 天。溫育後，PBMC 用抗 CD4-Evolve605 (SK-3)、抗 CD8-PerCP/Cy5.5 (RPA-T8)、抗 CD45RA-APC/Cy7 (HI100)、抗 CD16-eFluor450 (CB16)、抗 CD56-eFluor450 (TULY56)、抗 CD3-FITC (OKT3)及抗 Ki67-APC (Ki-67)染色以標記各種細胞群且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。如由 Ki67 表現所示之 NK 細胞、CD8+ T 細胞及 CD4+ T 細胞之增殖描繪於圖 54A-54C 及圖 55 中。大多數 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白誘導每個細胞群之增殖；然而，活性根據特定工程化取代而變化。

[00908] 在第二細胞增殖檢定中，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白(具有或不具有工程化取代)與 PBMC 一起溫育 3 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-FITC (OKT3)、抗 CD4-Evolve604 (SK-3)、抗 CD8-PerCP/Cy5.5 (RPA-T8)、抗 CD16-eFluor450 (CB16)、抗 CD56-eFluor450 (TULY56)、抗 CD27-PE (O323)、抗 CD45RA-APC/Cy7 (HI100)及抗 Ki67-APC (20Raj1)抗體染色以標記各種細胞群。圖 56A-56C 及圖

57A-57C 描繪藉由 FACS 對用 XENP22821 溫育後各種細胞群之選擇。首先基於側向散射(SSC)及前向散射(FSC)對淋巴細胞進行門控(圖 56A)。隨後基於 CD3 表現對淋巴細胞進行門控(圖 56B)。基於 CD16 表現對 CD3 表現陰性細胞進一步門控以鑒定 NK 細胞(CD16+) (圖 56C)。基於 CD4 及 CD8 表現對 CD3+ T 細胞進行進一步門控以鑒定 CD4+ T細胞、CD8+ T細胞及γδ T細胞(CD3+CD4-CD8-) (圖 57A)。關於 CD45RA 表現對 CD4+及 CD8+ T 細胞進行門控，分別如圖 57B-C 中所示。最後，基於 Ki67 表現百分比確定各種細胞群之增殖，且資料顯示於圖 59A-59D 中。NK 及 CD8+ T 細胞相比於 CD4+ T 細胞對 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白更敏感，且如上所述，增殖活性根據特定工程化取代而改變。圖 59D 顯示各種 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白相對於對照 XENP20818 之 EC50 變化倍數。圖 58A 及 58B 進一步描繪在用 XENP22821 溫育 PBMC 之前及之後，藉由對 CD69 及 CD25 (T 細胞活化標誌物)之表現進行門控，用 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白處理後之淋巴細胞的活化。

[00909] 在第三實驗中，將其他變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白與人類 PBMC 在 37°C下溫育 3 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-FITC (OKT3)、抗 CD4-SB600 (SK-3)、抗 CD8-PerCP/Cy5.5 (RPA-T8)、抗 CD45RA-APC/Cy7 (HI100)、抗 CD16-eFluor450 (CB16)、抗 CD25-PE (M-A251)及抗 Ki67-APC (Ki-67)染色以標記各種細胞群且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。如由 Ki67 表現所示之 CD8+ (CD45RA-) T 細胞、CD4+ (CD45RA-) T 細胞、γδ T 細胞及 NK 細胞之增殖描繪於圖 60A-60D 中。

[00910] 在第四實驗中，人類 PBMC 與指定濃度之額外 IL-15/Rα-Fc 變異體一起溫育 3 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-FITC (OKT3)、抗 CD4 (SB600)、抗 CD8-PerCP/Cy5.5 (RPA-T8)、抗 CD16-eFluor450 (CB16)、抗 CD25-PE (M-A251)、抗 CD45RA-APC/Cy7 (HI100)及抗 Ki67-APC (Ki67)染色且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。在處理後 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞及 NK 細胞上之 Ki67 百分比描繪於圖 61A-61C 中。

[00911] 在第五實驗中，變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白與人類 PBMC 在 37°C下溫育 3 天。溫育後，細胞用抗 CD3-PE (OKT3)、抗 CD4-FITC (RPA-T4)、

抗 CD8α-BV510 (SK1)、抗 CD8β-APC (2ST8.5H7)、抗 CD16-BV421 (3G8)、抗 CD25-PerCP/Cy5.5 (M-A251)、抗 CD45RA-APC/Cy7 (HI100)、抗 CD56-BV605 (NCAM16.2)及抗 Ki67-PE/Cy7 (Ki-67)染色且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、γδ T 細胞及 NK 細胞上之 Ki67 百分比描繪於圖 62A-62E 中。

[00912] 在第六實驗中，變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白與人類 PBMC 在 37°C下溫育 3 天。溫育後，細胞用抗 CD3-PE (OKT3)、抗 CD4-FITC (RPA-T4)、抗 CD8α-BV510 (SK1)、抗 CD8β-APC (SIDI8BEE)、抗 CD16-BV421 (3G8)、抗 CD25-PerCP/Cy5.5 (M-A251)、抗 CD45RA-APC/Cy7 (HI100)、抗 CD56-BV605 (NCAM16.2)及抗 Ki67-PE/Cy7 (Ki-67)染色且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、γδ T 細胞及 NK 細胞上之 Ki67 百分比描繪於圖 63A-63E 中。

C. 3C：在 IL-15 與 IL-15Rα 之間具有不同連接子長度之經工程化以降低效能之變異體 cIL-15/Rα-Fc 融合蛋白的活體外活性

[00913] 具有一些上述取代且進一步在 IL-15 與 IL-15Rα 之間具有不同長度連接子(如表 4 中所描繪)之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白與在指定濃度之人類 PBMC 在 37°C下溫育 3 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-PE (OKT3)、抗 CD4-FITC (RPA-T4)、抗 CD8-APC (RPA-T8)、抗 CD16-BV605 (3G8)、抗 CD25-PerCP/Cy5.5 (M-A251)、抗 CD45RA-APC/Fire750 (HI100)及抗 Ki67-PE/Cy7 (Ki-67)染色且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、γδ T 細胞及 NK (CD16+)細胞上之 Ki67 百分比描繪於圖 64A-D 中。資料顯示 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP21479 為 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、NK (CD16+)細胞及 γδ T 細胞增殖之最有效誘導劑。scIL-15/Rα-Fc 融合蛋白中之每一者在誘導增殖方面不如 XENP21479 有效，但差異取決於連接子長度以及特定工程化取代。

表 4

XENP	形式	**IL-15 與 IL-15Rα 之間的連接子**	突變
24013	scIL-15/Rα-Fc	$(GGGGS)_5$	D61N
21014	scIL-15/Rα-Fc	$(GGGGS)_5$	N65D
24015	scIL-15/Rα-Fc	$(GGGGS)_5$	Q108E

24475	scIL-15/Rα-Fc	$(GGGGS)_6$	Q108E
24476	scIL-15/Rα-Fc	$(GGGGS)_6$	N4D/N65D
24478	scIL-15/Rα-Fc	$(GGGGS)_7$	Q108E
24479	scIL-15/Rα-Fc	$(GGGGS)_7$	N4D/N65D
24481	scIL-15/Rα-Fc	30AA-連接子	Q108E

D. 3D：其他形式之經工程化以降低效能之變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白的活體外活性

[00914] 不同形式之變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白(如表 5 中所描繪)與人類 PBMC 在 37°C下在指定濃度下溫育 3 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-PE (OKT3)、抗 CD4-FITC (RPA-T4)、抗 CD8-APC (RPA-T8)、抗 CD16-BV605 (3G8)、抗 CD25-PerCP/Cy5.5 (M-A251)、抗 CD45RA-APC/Fire750 (HI100)及抗 Ki67-PE/Cy7 (Ki-67)染色且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、γδ T 細胞及 NK (CD16+)細胞上之 Ki67 百分比分別描繪於圖 65A-65D 中。如上所述，資料顯示 ncIL-15/Rα-Fc 融合蛋白 XENP21479 為 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、NK (CD16+)細胞及 γδ T 細胞增殖之最有效誘導劑。值得注意的是，將 Q108E 取代引入 ncIL-15/Rα-Fc 形式(XENP24349)中相比於野生型(XENP21479)急劇降低其增殖活性。

表 5

XENP	形式	突變
24351	二價 IL-15/Rα-Fc	N4D/N65D
21479	ncIL-15/Rα-Fc	WT
23472	dsIL-15/Rα-Fc	N65D
23557	IL-15/Rα-異 Fc	N4D/N65D
24349	ncIL-15/Rα-Fc	Q108E

E. 3E：藉由變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之 STAT5 磷酸化

[00915] IL-15 及 IL-15Rα 之反式呈遞(Transpresentation)驅動 STAT5 之磷酸化及隨後 NK 及 T 細胞(CD4+及 CD8+)之增殖。因此，在與指定 IL-15/Rα-Fc 測試物溫育 15 分鐘後，分析 CD8+及 CD4+ T 細胞之 STAT5 磷酸化。PBMC 在室溫下用抗 CD4-BV421 (RPA-T4)及抗 CD8-A700 (SK1)染色 30-45 分鐘。洗滌細

胞且與預冷(-20°C) 90%甲醇一起溫育 20-60 分鐘。用甲醇溫育後，再次洗滌細胞且用抗 CD45RA-BV510 (HI100)、抗 CD27-BV605 (L128)、抗 CD25-PE (M A251)、抗 pSTAT5-Alexa647 (pY687)及抗 FoxP3-Alexa488 (259D)染色以標記各種細胞群及 STAT5 磷酸化。圖 66A-66D 描繪用 XENP22821 溫育後之各種細胞群之選擇。首先基於 SSC 及 FSC 對淋巴細胞進行門控(圖 66A)。隨後基於 CD4 及 CD8 表現對淋巴細胞進行門控以鑒定 CD4+及 CD8+ T 細胞(圖 66B)。隨後基於 CD45RA 及 CD27 表現對 CD4+及 CD8+ T 細胞進行進一步門控以鑒定圖 66C-66D 中分別描繪之其他亞群。最後，測定各種細胞群中之 STAT5 磷酸化，且資料顯示於圖 67A-67C 中。T 細胞上之 STAT5 磷酸化以劑量依賴性方式誘導，且亦根據特定工程化取代而變化。圖 67C 顯示變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白相對於對照之 STAT5 磷酸化的 EC50 變化倍數。

[00916] 在另一實驗中，將來自 B6 小鼠之脾細胞與指定濃度之指定測試物一起溫育 15 分鐘。溫育後，脾細胞用抗 CD44-BV605 (IM7)染色。洗滌細胞且與預冷(-20°C) 90%甲醇一起溫育 20-60 分鐘。甲醇溫育後，再次洗滌細胞且在室溫下用抗 CD3-BV421 (145-2C11)、抗 CD4-PE (GK1.5)、抗 CD8-FITC (53-6.7)及抗 pSTAT5-Alexa647 (pY694)染色 30-45 分鐘以標記各種細胞群及 STAT5 磷酸化。指示小鼠 CD8+CD45RA-及 CD4+CD45RA-上之 STAT5 磷酸化的 Alexa647 MFI 描繪於圖 68A-68B 中。

F. 3F：經工程化以降低效能之變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之 PK

[00917] 為了研究經工程化以降低效能之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白是否具有改善之半衰期及 PK，在 C57BL/6 小鼠之 PK 研究中檢查此等變異體。在第 0 天，經由 IV-TV 向兩組小鼠(每組每種測試物 5 只小鼠)給與 0.1 mg/kg 指定測試物。在給藥後 60 分鐘收集血清，隨後對於第 1 組在第 2、4 及 7 天收集血清且對於第 2 組在第 1、3 及 8 天收集血清。在夾心 ELISA 中使用抗 IL-15 及抗 IL-15Rα 抗體測定 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之血清水平。結果描繪於圖 69 中。圖 70 描繪人類 NK 細胞效能與測試物半衰期之間的相關性。圖 71 描繪小鼠 STAT5 信號傳導效能與測試物半衰期之間的相關性。

[00918] 如所預測，效能降低之變異體顯示實質上更長之半衰期。值得注意的是，與野生型對照 XENP20818 之 0.5 天相比，半衰期提高至幾乎 9 天(參見 XENP22821 及 XENP22822)。

G. 3G：效能降低之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白增強淋巴細胞擴增

[00919] 在 C57BL/6 albino 小鼠中之另一實驗中，向動物給與指定濃度之指定測試物(每組 5 只小鼠)。在第 8 天對小鼠放血且處死以評估脾臟中之測試物之血清濃度(圖 146A-146D)及 CD8+ T 細胞計數(圖 73)。

[00920] 資料顯示，效能降低之變異體諸如 XENP22818 及 XENP22829 促進更大之淋巴細胞擴增。然而，效能降低過多(諸如見於 XENP22821)消除淋巴細胞擴增之增強。

H. 3H：變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白增強人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中之植入及疾病活性

[00921] 如實施例 1F 中一般描述，在雌性 NSG 免疫缺陷小鼠中進行之 GVHD 模型中評估變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白。

[00922] 在第一研究中，在第 0 天經由 IV-OSP 將 1000 萬個人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中，接著在第 1 天給與指定濃度之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白。CD45+增殖與體重減輕相關(如圖 74 中所示)，且因此在第 4 天及第 8 天量測 CD45+細胞，作為本研究中疾病活性之指標(圖 75A-75B)。資料顯示，與對照(PBS)相比，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白中之每一者增強人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中 CD45+細胞之增殖。

[00923] 在另一研究中，在第 0 天經由 IV-OSP 將 1000 萬個人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中，接著在第 1 天給與指定濃度之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白。在第 4、7 及 11 天量測 IFNγ 水平以及人類 NK 細胞、CD45+淋巴細胞、CD8+ T 細胞及 CD4+ T 細胞計數(圖 76A-76C、77A-77C、78A-78B、79A-79B 及 80A-80B)。資料顯示變異體 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白以劑量依賴性方式增強人類 NK 細胞及 T 細胞之 IFNγ 分泌及增殖。值得注意的是，觀測活性與各變異體之活體外效能相關。

[00924] 在另一研究中，在第-8 天經由 IV-OSP 將 1000 萬個人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中，接著在第 0 天給與指定濃度之指定測試物。在第 4 天、第 7

天及第 11 天量測 IFNγ 水平以及人類 NK 細胞、$CD45^+$淋巴細胞、$CD8^+$ T 細胞及 CD4+ T 細胞計數。圖 81 描繪在第 4 天、第 7 天及第 11 天小鼠血清中之 IFNγ 水平。圖 82A-82C 分別描繪在第 4 天、第 7 天及第 11 天之 $CD8^+$ T 細胞計數。圖 83A-83C 分別描繪在第 4 天、第 7 天及第 11 天之 $CD4^+$ T 細胞計數。圖 84A-84C 分別描繪在第 4 天、第 7 天及第 11 天之 CD45+細胞計數。在第 4 天、第 7 天和第 11 天亦量測小鼠體重，且在圖 85A-85C 中描繪為初始體重之百分比。

I. 3I：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白增殖食蟹猴淋巴細胞

[00925] 為便於臨床開發，評估 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之各種參數為有用的，諸如食蟹猴中之藥效學、藥物動力學及毒性。因此，研究 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白是否能夠增殖食蟹猴淋巴細胞。將食蟹猴 PBMC 與指定測試物一起溫育，且評估各種淋巴細胞群上之 Ki67 表現，其資料描繪於圖 86 中。

J. 3J：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白在食蟹猴中具活性

[00926] 向食蟹猴投與單次靜脈內(i.v.)劑量之 XENP20818 (n=3)、XENP22819 (n=1)、XENP22821 (n=3)、XENP22822 (n=3)、XENP22834 (n=3)及 XENP23343 (n=3)。隨時間評估淋巴細胞計數(圖 87A-87E、89A-89E、91A-91E、93A-93E、95A-95E 及 97A-97E)及增殖(圖 88A-88E、90A-90E、92A-92E、94A-94E、96A-96E 及 98A-98E)。資料顯示 $CD56^+$ NK 細胞(圖 91A)、$CD16^+$ NK 細胞(圖 91B)、γδ T 細胞(圖 91C)、$CD8^+$ T 細胞(CD45RA+) (圖 91D)、CD8+ T 細胞(CD45RA-) (圖 91E)及 $CD4^+$ T 細胞(圖 91F)之顯著變化，在用 XENP22821 處理後在第 6 天達到峰值，隨後恢復且正規化。最後，圖 92A-92E 顯示 $CD56^+$ NK 細胞(圖 92A)、$CD16^+$ NK 細胞(圖 92B)、$CD8^+$ T 細胞($CD45RA^+$) (圖 92C)、CD8+ T 細胞(CD45RA-) (圖 92D)及 $CD4^+$ T 細胞(圖 92E)上之顯著 Ki67 表現，表明用 XENP22821 處理後之增殖活性。在用 XENP20818、XENP22819、XENP22822 及 XENP23343 處理後觀測到類似增殖活性，證實本發明之大多數 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白在食蟹猴中具活性。

XVII. **實施例 4：經工程化具有 Xtend Fc 之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白**

[00927] 如上所述經工程化以降低效能之 IL-15/Rα-Fc 變異體經進一步工程化以具有 Xtend Fc (下文稱為「IL-15/Rα-XtendFc」融合蛋白)，藉由將編碼 IL-15

及/或 IL-15Rα(sushi)之質粒次選殖至含有具有 M428L/N434S 取代之 Fc 融合搭配物之 pTT5 表現載體中，以進一步延長半衰期(參見圖 8A-8D，骨架 11)。說明性 IL-15/Rα-XtendFc 之序列描繪於圖 99A-99C、100、101 及 102 中(亦參見表 6)。

表 6

XENP	形式	突變
24306	IL-15/Rα-異 Fc	D30N/E64Q/N65D
24341	IL-15/Rα-異 Fc	N1D/N65D
24301	IL-15/Rα-異 Fc	N4D/N65D
24383	ncIL-15/Rα-Fc	Q108E
24346	二價 IL-15/Rα-Fc	Q108E

A. 4A：額外 IL-15/Rα-Fc 變異體之活體外活性

1. 4A(a)：人類淋巴細胞之增殖

[00928] 將人類 PBMC 與指定濃度之 IL-15/Rα-XtendFc 變異體一起溫育 3 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-FITC (OKT3)、抗 CD4-PE (RPA-T4)、抗 CD8-eFluor450 (SK-1)、抗 CD45RA-PE/Cy7 (HI100)、抗 CD16-PerCP/Cy5.5 (3G8)、抗 CD25-APC/Fire750 (M-A251)及抗 Ki67-APC (Ki-67)染色以標記各種細胞群且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。如由 Ki67 表現所示之處理後 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞及 NK 細胞之增殖描繪於圖 103A-103C 中。

[00929] 在另一實驗中，人類 PBMC 用指定濃度之 XENP20818 及 XENP24306 處理。處理 3 天后，PBMC 首先用抗 CD3-PerCP/Cy5.5 (OKT3)、抗 CD4-BV786 (RPA-T4)、抗 CD8β-PE/Cy7 (SIDI8BEE)、抗 CD16-BV421 (3G8)、抗 CD56-BV605 及抗 CD45RA-APC/Cy7 (HI100)染色。再次洗滌細胞且使用 eBioscience™ Foxp3/轉錄因子染色緩衝液組(Thermo Fisher Scientific, Waltham, Mass.)用抗 FoxP3-AF488 (259D)及抗 Ki67-APC 染色。如由 Ki67 表現所示之處理後 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、NK 細胞及 γδ T 細胞之增殖描繪於圖 104A-104D 中。

2. 4A(b)：如由 Ki67 所示之食蟹猴淋巴細胞之增殖

[00930] 當選擇 Xtend 變異體用於研究食蟹猴中之活性時，研究其增殖食蟹猴 T 細胞之能力。將食蟹猴 PBMC 與指定濃度之所選測試物一起溫育 3 天。

溫育後，PBMC 用抗 CD3-FITC (SP34)、抗 CD4-PE/Cy7 (OKT4)、抗 CD8-APC (RPA-T8)、抗 CD45RA-APC/Fire750 (HI100)、抗 CD16-BV605 (3G8)、抗 CD25-BV421 (M-A251)及抗 Ki67-PerCP/Cy5.5 (Ki-67)染色以標記各種細胞群且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。如由 Ki67 表現所示之處理後 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞及 NK 細胞之增殖描繪於圖 105A-105C 中。另外，與實施例 1D 中描繪之資料一致，不具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(僅鉸鏈；亦即 XENP24341)相比於具有連接子之相應 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(例如，XENP24113)在增殖之食蟹猴淋巴細胞中顯示較小效能。在另一實驗中，將 3 只動物之食蟹猴 PBMC 與指定濃度之 XENP20818 及 XMAb24306 一起溫育 4 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-FITC (SP34)、抗 CD4-PE/Cy7 (OKT4)、抗 CD8α-PB (BW135)、抗 CD8b-eF660 (SIDI8BEE)、抗 CD45RA-APC/H7 (5H9)、抗 CD16-BV605 (3G8)、抗 CD56-PerCP/Cy5.5 (B159)及抗 Ki67-PerCP/Cy5.5 (Ki-67)染色以標記各種細胞群且如實施例 1D 中一般描述藉由 FACS 分析。如由 Ki67 表現所示之處理後 CD8+CD8α+CD45RA- T 細胞之增殖描繪於圖 106 中。

B. 4B：IL-15/Rα-XtendFc 變異體在 GVHD 模型中之活體內活性

[00931] 在第-7 天經由 IV-OSP 將 1000 萬個人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中，接著在第 0 天給與指定測試物(0.3 mg/kg)。在第 4 天和第 7 天收集全血，且在第 5-8 或第 11 天將小鼠處死取其脾臟以使用 FACS 量測 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞及 CD45+細胞計數。圖 107A-107C 分別描繪全血中第 4 天及第 7 天以及脾臟中第 8 天之 CD4+ T 細胞計數。圖 108A-108C 分別描繪全血中第 4 天及第 7 天以及脾臟中第 8 天之 CD8+ T 細胞計數。圖 109A-109C 分別描繪全血中第 4 天及第 7 天以及脾臟中第 8 天之 CD4+ T 細胞計數。亦在第-8、-2、1、5、8 及 11 天量測小鼠之體重，如圖 110A-110F 中所描繪。每個點代表一隻雌性 NSG 小鼠。

C. 4C：變異體 IL-15/Rα-XtendFc 融合蛋白在食蟹猴 PBMC 中之活體外活性

[00932] 如實施例 3I 中一般描述進行變異體 IL-15/Rα-XtendFc 融合蛋白增殖食蟹猴之能力。特定言之，將食蟹猴 PBMC 與指定測試物一起溫育 3 天。溫育後，細胞用抗 CD3 FITC (OKT3)、抗 CD4-PE (RPA-T4)、抗 CD8-Efluor450 (SK-1)、抗 CD15 PerCP/Cy5.5 (3G8)、抗 CD25-APC/Fire750 (M-A251)、抗

CD45RA-PE/Cy7 (HI100)及抗 Ki67-APC 染色且藉由流式細胞術評估。描繪表現 Ki67 之各種淋巴細胞群之百分比的資料描繪於圖 111A-111D 中。

D. 4D：變異體 IL-15/Rα-XtendFc 融合蛋白在食蟹猴中之活體內活性

[00933] 向猴子(n=3)投與單次靜脈內(i.v.)劑量之指定測試物(第 1 天)且每日收集血液。隨時間評估血液中之 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞及 NK 細胞計數，分別如圖 112A-112C 中所描繪。每個點為 3 只食蟹猴之平均值。資料顯示各變異體在增殖免疫細胞中具活性，表明本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白可用作人類癌症之治療劑。另外，與實施例 1D 及 4A 中描繪之資料一致，與不具有連接子之相應 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(僅鉸鏈；亦即 XENP24341)相比，具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(亦即 XENP24113)顯示食蟹猴淋巴細胞之擴增延長。亦隨時間評估測試物之血清濃度，且確定半衰期描繪於圖 113 中。資料示出 XENP24306 顯示最大延長之 T 細胞藥理學。XENP24113 亦顯示延長之 T 細胞藥理學。未來之研究將在較低劑量下評估 XENP24113。

XVIII. **實施例 5：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白增強活化 T 細胞之抗腫瘤活性**

A. 5A：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白優先結合活化 T 細胞

[00934] 在免疫腫瘤學之情形下，本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白在癌症環境中選擇性靶向活化 T 細胞為重要的。為了研究這一點，使用利用新鮮及活化之 PBMC 進行之結合實驗。藉由用 100 ng/mL 板結合抗 CD3 (OKT3)及 1 μg/ml 抗 IL-2 刺激新鮮 PBMC 持續 2 天來製備活化 PBMC，其用作腫瘤環境中活化淋巴細胞之替代物。將新鮮及活化之 PBMC 與指定 AF647 標記之測試物在冰上溫育 1 小時。溫育後，PBMC 用抗 CD3-PE/Cy7 (OKT3)、抗 CD4-FITC (RPA-T4)、抗 CD8-PerCP/Cy5.5 (SK1)、抗 CD16-BV421 (3G8)及抗 CD45RA-PE-HI100 染色以鑒定各種細胞群。如由 AF647 MFI 所示，測試物與各種細胞群之結合描繪於圖 114A-114F(對於具有 Xtend 且不具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體)、圖 115A-115F (對於具有 Xtend 且具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體)及圖 116A-116F (具有 Xtend 之額外形式之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白)。資料顯示，本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白優先與活化 PBMC 中之 T 細胞及 NK 細胞結合，表明其在免疫腫瘤學中之適用性。另外，與實施例 1D、4A 及 4D 中描繪之資料

一致，相比於具有連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(例如 XENP24113)，不具有結構域連接子之 IL-15/Rα-Fc 親和變異體(僅鉸鏈；例如 XENP24341)表現出對各種淋巴細胞群之較少結合，如圖 117 中所描繪。

B. 5B：XmAb24306 增強活化 T 細胞之抗腫瘤作用

[00935] 根據製造商之說明，使用 EasySep™人類 T 細胞富集套組(STEMCELL Technologies, Vancouver, Canada)自人類 PBMC (CMV+ HLA-A0201)純化 T 細胞。將純化 T 細胞與 20:1 E:T 比率之 CFSE 標記之親本 MCF-7 腫瘤細胞(在該實施例中稱為第 1 組)或 CFSE 標記之表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞(在該實施例中稱為第 2 組)及指定測試物一起溫育 4 天。在第 3 天，將 Brefeldin A (BioLegend, San Diego, Calif.)及抗 CD107a PerCP/Cy5.5 (LAMP-1)添加至細胞中。溫育後，將細胞與 Zombie Aqua™可固定活力套組(BioLegend, San Diego, Calif.)在室溫下溫育 30 分鐘。洗滌細胞且用抗 CD4-APC/eFluor780 (RPA-T4)、抗 CD8b-PE/Cy7 (SIDI8BEE)、抗 CD25-PE (M-A251)及抗 CD69-BV605 (FN50)在冰上染色 1 小時。再次洗滌細胞，且使用 eBioscience™ Foxp3/轉錄因子染色緩衝液組(Thermo Fisher Scientific, Waltham, Mass.)用抗 IFNγ-BV421 (4S.B3)及抗 Ki67-APC 染色。藉由流式細胞術分析細胞之各種細胞群。基於 CFSE 染色鑒定靶細胞，且基於 Zombie 染色鑒定死亡靶細胞。基於 CD4 及 CD8 表現對效應細胞(CFSE-)進行門控。

[00936] CD25 及 CD69 為 T 細胞活化標誌物。圖 118A 及 118B 分別描繪兩組中 CD8+ T 細胞上之 CD25 表現(如由 PE MFI 所示)，且圖 119A 及 119B 分別描繪 CD4 + T 細胞上之 CD25 表現。圖 120A 及 120B 分別描繪兩組中 CD8+ T 細胞上之 CD69 表現(如由 BV605 MFI 所示)，且圖 121A 及 121B 分別描繪 CD4+ T 細胞上之 CD69 表現。

[00937] Ki67 為一種與蛋白質增殖嚴格相關之蛋白質。圖 122A-122B 分別描繪兩組中 CD8+ T 細胞中之細胞內 IFNγ 表現(如由 BV421 MFI 所示)，且圖 123A-123B 分別描繪 CD4+ T 細胞中之細胞內 IFNγ 表現。圖 124A-124C 分別描繪第 1 組中 CD8+ T 細胞之 Ki-67+/IFNγ-、Ki-67+/IFNγ+及 Ki-67-/IFNγ+分數。圖 125A-125C 分別描繪第 1 組中 CD4+ T 細胞中之 $Ki\text{-}67^{+}/IFN\gamma^{-}$、$Ki\text{-}67^{+}/IFN\gamma^{+}$

及 Ki-67$^-$/IFNγ$^+$分數。圖 126A-126C 分別描繪第 2 組中 CD8$^+$ T 細胞之 Ki-67$^+$/IFNγ$^-$、Ki-67$^+$/IFNγ$^+$及 Ki-67-/IFNγ+分數。圖 127A-127C 分別描繪第 2 組中 CD4+ T 細胞之 Ki-67$^+$/IFNγ$^-$、Ki-67$^+$/IFNγ$^+$及 Ki-67$^-$/IFNγ$^+$分數。

[00938] CD107a 與脫粒及細胞溶解活性的進一步指標有關。圖 128A-128B 分別描繪兩組中 CD8$^+$ T 細胞上之 CD107a 表現(如由 PerCP/Cy5.5 MFI 所示)，且圖 129A-129B 分別描繪 CD4$^+$ T 細胞上之 CD107a 表現。

[00939] 圖 130A-130B 分別描繪兩組之剩餘靶細胞(亦即親本 MCF-7 腫瘤細胞或表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞)之數目，且圖 131A-131B 描繪死亡靶細胞之數目。

[00940] 總之，資料顯示本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白不僅促進腫瘤細胞之殺傷，而且融合蛋白選擇性地擴增活化淋巴細胞，表明對腫瘤浸潤淋巴細胞之選擇性的可能性。值得注意的是，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白優先誘導 CD8+及 CD4+ T 細胞之增殖，如 Ki67$^+$IFNγ$^+$之各群體之百分比所示。

[00941] 在證實活化 T 細胞之優先增殖之類似實驗中，在不存在或存在抗 HLA-A 抗體(W6/32)之情況下將來自人類 PBMC (CMV+ HLA-A0201)之純化 T 細胞與 30:1 E:T 比率之親本或表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞溫育(以經由 TCR 減少/消除 T 細胞活化)。描繪 Ki67$^+$/IFNγ$^+$之 CD8$^+$ T 細胞百分比之資料示於圖 132 中。描繪剩餘靶細胞(例如，親本 MCF-7 腫瘤細胞或表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞)之數目之資料描繪於圖 133 中。用抗 HLA-A 抗體溫育且隨後 T 細胞活化之減少導致較低百分比之 CD8$^+$Ki67$^+$IFNγ$^+$ T 細胞及較低效能之靶細胞殺傷，進一步說明活化淋巴細胞之選擇性擴增。

C. 5C：XENP24113 增強活化 T 細胞之抗腫瘤作用

[00942] 根據製造商之說明，使用 EasySep™人類 T 細胞富集套組(STEMCELL Technologies, Vancouver, Canada)自人類 PBMC (CMV+ HLA-A0201)純化 T 細胞。將純化 T 細胞與 20:1 E:T 比率之 CFSE 標記之表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞以及指定測試物一起溫育 4 天。在第 3 天，將 Brefeldin A (BioLegend, San Diego, Calif.)及抗 CD107a-PerCP/Cy5.5 (LAMP-1)添加至細胞中。溫育後，將細胞與 Zombie Aqua™可固定活力套組(BioLegend, San Diego, Calif.)在室溫下溫育

30 分鐘。洗滌細胞且用抗 CD4-APC/eFluor780 (RPA-T4)、抗 CD8b-PE/Cy7 (SIDI8BEE)、抗 CD25-PE (M-A251)及抗 CD69-BV605 (FN50)在冰上染色 1 小時。再次洗滌細胞且使用 eBioscience™ Foxp3/轉錄因子染色緩衝液組(Thermo Fisher Scientific, Waltham, Mass.)用抗 IFNγ-BV421 (4S.B3)及抗 Ki67-APC 染色。藉由流式細胞術分析細胞之各種細胞群。基於 CFSE 染色鑒定靶細胞，且基於 Zombie 染色鑒定死亡靶細胞。基於 CD4 及 CD8 表現對效應細胞(CFSE-)進行門控。

[00943] CD25 及 CD69 為 T 細胞活化標誌物。圖 134A-134B 分別描繪 $CD8^+$ T 細胞及 $CD4^+$ T 細胞上之 CD25 表現(如由 PE MFI 所示)。圖 135A-135B 分別描繪 $CD8^+$ T 細胞及 CD4+ T 細胞上之 CD69 表現(如由 BV605 MFI 所示)。

[00944] Ki67 為一種與蛋白質增殖嚴格相關之蛋白質。圖 136A-B 分別描繪 $CD8^+$ T 細胞及 $CD4^+$ T 細胞中之 Ki67 表現(如由 APC MFI 所示)。圖 137A-137B 分別描繪 CD8+ T 細胞及 $CD4^+$ T 細胞之 $Ki\text{-}67^+/IFN\gamma^+$分數。圖 138A-138B 分別描繪 CD8+ T 細胞及 CD4+ T 細胞之 $CD69^+/IFN\gamma^+$分數。圖 139A-139B 分別描繪 $CD8^+$ T 細胞及 $CD4^+$ T 細胞之 $CD69^+/Ki\text{-}67^+$分數。圖 140 描繪剩餘靶細胞(例如，表現 pp65 之 MCF-7 腫瘤細胞)之數目，且圖 141 描繪死亡靶細胞之數目。

[00945] 與實施例 5B 一致，如由 Ki67 表現所示，IL-15/Rα-Fc 融合蛋白中之每一者相比於誘導 $CD4^+$ T 細胞優先誘導 $CD8^+$ T 細胞之增殖。值得注意的是，$CD69^+KI67^+$及 $CD69^+IFN\gamma^+$分數之增加與 pp65-MCF7 靶殺傷相關。因此，在增殖活化 T 細胞方面相比於 XmAb24306 具有更大效能之 XENP24113 在靶殺傷中亦更有效。

D. 5D：IL-15/Rα-Fc 增強小鼠中之抗腫瘤作用

[00946] 在實施例 4B 中描繪之研究中，包括 XmAb24306 之一些較低效能變異體不能增強 GVHD。儘管 Xtend 取代(M428L/N434S)增強人類及食蟹猴中之 PK，但取代實際上減少小鼠中之暴露。因此，對於實施例中描繪之研究，在小鼠中評估 XENP24045 (XmAb24306 之非 Xtend 類似物)之抗腫瘤作用。

[00947] 在第-14 天在 NOD SCID γ (NSG)小鼠(每組 10 只)之後腰窩中皮內植入 3×10^6 個表現 pp65 之 MCF-7 細胞。在第 0 天，向小鼠腹膜內植入來自對 T 細胞 pp65 反應性篩選呈陽性之 HLA 匹配 CMV^+供體之 5×10^6 個人類 PBMC (或

PBS 用於對照小鼠)。用指定測試物或 PBS (對照小鼠)每週處理小鼠，持續 4 周(總共 4 劑)。藉由卡尺量測監測腫瘤體積，其資料顯示(第 1 次給藥後之天數)於圖 142A-142B 中。在第 7、12、19 及 26 天抽取血液，且藉由流式細胞術分析以計數各種淋巴細胞群，如圖 143A-143D 中所描繪。在該模型中，與僅 PBMC 相比，XENP24045 顯著降低腫瘤生長。

XIX. **實施例 6：具有及不具有 Xtend-Fc 之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之效能降低增強食蟹猴中之藥效學及藥物動力學**

[00948] 如實施例 3J 所描繪，許多效能降低之 IL-15/Rα-Fc 變異體以及 XENP23343 (其為 XENP22821 之 Xtend-類似物)在食蟹猴中具活性。

[00949] 測試物隨時間之血清濃度及半衰期描繪於圖 144 中。資料顯示效能與食蟹猴中之暴露呈負相關，其中非活性 IL-15/Rα-Fc 融合變異體 XENP22834 具有最長半衰期。這與小鼠中之資料一致，如實施例 3F 中所描繪。值得注意的是，增加之劑量對 PK 具有最小影響，如藉由 1X 及 3X 劑量之 XENP22821 之 Cmax 正規化血清濃度所示(描繪於圖 145 中)。另外，Xtend 取代顯著改善暴露，如由 XENP23343 之半衰期所示。

[00950] 另外，如圖 87A-87E、91A-91E 及 97A-97E 中所描繪之用 XENP20818、XENP22821 及 XENP23343 處理後之食蟹猴中的淋巴細胞計數重新繪製為圖 146A-146E 中其平均變化倍數之覆蓋圖，以強調藥效學之改善。資料清楚地表明，與野生型 IL-15/Rα-Fc 融合體 XENP20818 相比，效能降低之 IL-15/Rα-Fc 變異體 XENP22821 使淋巴細胞計數之擴增持續時間更長。值得注意的是，XENP23343 (XENP22821 之 Xtend-類似物)相比於 XENP22821 進一步增強淋巴細胞擴增之持續時間。

[00951] 在另一研究中，向食蟹猴投與單次靜脈內(i.v.)劑量之 0.3X 劑量 XENP22821 (n=3)或 0.6X 劑量 XmAb24306，且隨時間評估各種參數。資料顯示 XmAb24306 在較低 0.6X 劑量下顯示相似之 PK/PD (與 3X 劑量相比，如實施例 4D 中所描繪；來自兩個研究之淋巴細胞擴增之覆蓋圖描繪於圖 147A-147B 中)與有利耐受性。值得注意的是，儘管與 XENP22821 (在 0.3X 劑量下)、XmAb24306 (在 0.6X 劑量下)相似之劑量與更有效 XENP22821 相比顯示優異 PK/PD，其中外

周 Ki-67 直至第 10 天呈陽性(圖 149-151)及淋巴結 Ki-67 直至第 15 天呈陽性(研究結束；圖 148)。另外，XmAb24306 相比於擴增 CD4+ T 細胞優先擴增 CD8+ T 細胞，包括 Treg (參見圖 153-154)。圖 155A-155C 描繪來自該研究之 CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞、CD16+ NK 細胞計數之覆蓋圖(在用 XmAb24306 給藥後)且描繪於實施例 3J 中之研究(在用 XENP20818、WT IL-15/Rα-Fc 給藥後)進一步說明效能降低所賦予之增強藥效學。

XX. 實施例 7：效能降低不影響 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白之免疫機制

[00952] XmAb24306 之效能降低需要更高之濃度以達到與更高效能 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白諸如 WT XENP20818 相同水平之 T 細胞擴增。然而，擔憂效能降低及/或更大之濃度將改變與 IL-15/Rα-Fc 處理相關之免疫機制。因此，研究在用相應 EC50 之 XENP20818 (WT IL-15/Rα-Fc 融合體)及 XmAb24306 溫育後 PBMC、分離 CD8+ T 細胞及分離 NK 細胞中免疫相關基因之概況。

[00953] 使用 EasySep™人類 CD8+ T 細胞富集套組(STEMCELL Technologies, Vancouver, Canada)根據製造商之說明富集 CD8 + T 細胞。利用 EasySep™人類 CD56 陽性選擇套組 II (STEMCELL Technologies, Vancouver, Canada)根據製造商之說明富集 NK 細胞。將 200 萬個新鮮 PBMC、CD8 + T 細胞或 NK 細胞與 XENP20818、XmAb24306、重組 IL-15 或重組 IL-2 一起溫育 24 或 48 小時。溫育後，使用 RNeasy Plus Mini 套組(Qiagen, Hilden, Germany)提取 RNA。藉由 nCounter® PanCancer Immune Profiling Panel (NanoString Technologies, Seattle, Wash.)檢定每個樣品 100 ng RNA。用 XENP20818 及 XmAb24306 處理後之基因表現變化倍數針對各種條件作圖，如圖 156A-156C 及圖 157A-157C 中所描繪。資料顯示，在每種情況下，基因表現概況在 XENP20818 與 XmAb24306 之間良好相關，表明在較高濃度下給與效能降低之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體後免疫機制應該沒有變化。相比之下，用 XmAb24306 對比 IL-15 處理 48 小時後基因表現變化倍數之相關性描繪於圖 158A 中。推測較低相關性係由於重組 IL-15 亦與 IL-15Rα 受體細胞結合。進一步比較，用 XmAb24306 對比 IL-2 處理 48 小時後基因表現變化倍數之相關性描繪於圖 158B 中。推測較低之相關性係由於重組 IL-2 與不同受體(亦即 IL-2Rα)之結合。

XXI. **實施例 8：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白及 Treg**

[00954] 除了增殖效應 T 細胞之外，IL-15 亦可結合 Treg 上之受體且增強其增殖；然而，Treg 抑制免疫反應且因此認為不利於腫瘤學治療。在實施例 6 中描繪之研究中，發現本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白相比於 Treg 選擇性地擴增 CD8 + T 細胞。此處亦研究本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白對效應 T 細胞之 Treg 抑制的影響。

[00955] 先前已報導雷帕黴素在活體外促進 CD4+CD25+FOXP3+ Treg 之增殖，且所得擴增之 Treg 抑制 CD4+及 CD8+ T 細胞增殖(參見例如 Battaglia 等, (2006) Rapamycin promotes expansion of functional CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells of both healthy subjects and type 1 diabetic patients. J Immunol. 177(12) 8338-8347；及 Strauss 等, (2007) Selective survival of naturally occurring human CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells cultured with rapamycin. J Immunol. 178(1) 320-329)。因此，使用 EasySep™人類 CD4+ T 細胞富集套組(STEMCELL Technologies, Vancouver, Canada)藉由陰性選擇自人類 PBMC 富集 CD4+ T 細胞。使用 Dynabeads™人類 Treg 擴增劑(Thermo Fisher Scientific, Waltham, Mass.)在 RPMI1640 + 10%胎牛血清+ 0.1 μg/ml 雷帕黴素+ 500 U/ml IL-2 中擴增 Treg 持續 1-4 天。將 Treg 轉移至塗有 0.5 μg/ml 抗 CD3 (OKT3, Biolegend, San Diego, Calif.) 之 T75 燒瓶中，且用 RPMI1640 + 10%胎牛血清+ 0.1 μg/ml 雷帕黴素+ 100 U/ml IL-2 + 0.5 μg/ml 抗 CD28 mAb 培養。在自 PBMC 初始富集 CD4 + T 細胞後至少 8 天進行實驗。

[00956] 將 1×10^5 個 CFSE 標記之 PBMC (自體)與板結合抗 CD3 上之 Tag-it Violet 標記之 Treg (100 ng/ml；OKT3)之 2 倍稀釋物與 10 μg/ml XmAb24306 在 37°C下共培養 3 天。藉由 CFSE 或 Tag-it Violet 稀釋量測 CD8+及 CD4+應答細胞之增殖，且使用 Zombie Aqua™可固定活力套組(BioLegend, San Diego, Calif.) 進行染色以排除死細胞，其資料描繪於圖 159A-159B 中。資料顯示 XmAb24306 克服了抗 CD3 誘導之效應 T 細胞增殖之 Treg 抑制。

XXII. **實施例 9：IL-15/Rα-Fc 融合蛋白與檢查點阻斷抗體組合**

[00957] 接著，研究本發明之 IL-15/Rα-Fc 融合蛋白是否適合與檢查點阻斷疊加。與實施例 5B 一樣，使用 XmAb24306 的之 Xtend 類似物。所用檢查點阻斷抗體為 XENP16432 (基於具有消除效應功能之納武單抗之二價抗 PD-1 mAb；序列描繪於圖 160 中)。在第-1 天經由 IV-OSP 將 1000 萬個人類 PBMC 植入 NSG 小鼠中，接著在第 0、7、14 及 21 天給與指定濃度之指定測試物。在第 6 天和第 10 天收集全血以使用 FACS 量測 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、CD45+細胞及 NK 細胞計數，以及每週兩次量測 IFNγ 之血清濃度及體重。第 6 天及第 10 天之細胞計數描繪於圖 161A-161B、162A-162B、163A-163B 及 164A-164B 中，第 7 天之血清 IFNγ 濃度描繪於圖 165 中，且直至第 7、11、14 及 18 天之體重變化描繪於圖 166A-166D 中。每個點代表一隻雌性 NSG 小鼠。資料顯示 XENP24045 在所有劑量水平下促進白細胞擴增且加劇異種 GVHD。值得注意的是，XENP24045 顯示出與 PD-1 阻斷(XENP16432)之強烈協同作用，特別是在較低之 0.3 mg/kg XENP24045 劑量下。

XXIII. **實施例 10：WT IL-15/Rα-Fc 對各種淋巴細胞群增殖之影響**

[00958] 用 WT IL-15/Rα-Fc (XENP20818)溫育後表現 Ki67 之各種淋巴細胞群之百分比如本文所述實施例中其他地方一般性描述進行研究，其資料描繪於圖 167 中。

XXIV. **實施例 11：XENP24306 顯示在刺激 $CD8^+CD25^+$ T 細胞上之 STAT5 磷酸化方面之效能降低**

[00959] 在與 XENP24306、WT IL-15/Rα-Fc (XENP20818)及其他效能變異體一起溫育後，CD8+CD45RA+ T 細胞上之 STAT5 磷酸化如實施例中其他地方一般性描述進行研究，其資料描繪於圖 168 及 169 中。

XXV. **實施例 12：當調整劑量時效能降低顯示類似信號傳導動力學**

[00960] 用 EC50 劑量之 XENP20818 或 XENP24306 刺激人類 PBMC 且每天檢定持續 6 天。在第 3 天后洗去測試物之細胞。描繪表現 Ki67 之 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞百分比以及 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞上之 BCL-2 及 CD25 表現的資料分別描繪於圖 170、171 及 172 中。資料顯示，當調整劑量時，效能降低顯示與 WT 相比類似之信號傳導動力學。

XXVI. **實施例 13：XENP24045 優先誘導活化 T 細胞上之 STAT5 磷酸化**

[00961] 如本文所述實施例中其他地方一般描述，研究在新鮮人類 PBMC 對比與 XENP24045 (XENP24306 之非 Xtend 類似物)及 WT IL-15/Rα-Fc 溫育後受刺激之人類 PBMC 中 $CD8^+$ T 細胞上的 STAT5 磷酸化，其資料描繪於圖 173 中。資料顯示 XENP20818 與 XENP24045 皆優先在受刺激之 PBMC 中誘導 $CD8^+$ T 細胞上之 STAT5 磷酸化，表明對活化 T 細胞之偏好。

XXVII.**實施例 14：XENP24306 優先擴增活化 T 細胞**

[00962] 將 2×10^5 個 CFSE 標記之人類 PBMC 與指定劑量之 XENP24306 在指定劑量之板結合抗 CD3 (OKT3)上溫育 4 天。藉由 CFSE 稀釋量測 T 細胞之增殖，且使用 Zombie 染料排除死細胞。描繪增殖 $CD8^+CD45RA^-$ T 細胞百分比之資料描繪於圖 174 中，且顯示 T 細胞活化增加(藉由更大濃度之 αCD3)使得 XENP24306 實現 $CD8^+$ T 細胞之更大增殖。

XXVIII. **實施例 15：XENP24045 及 XENP23557 在 huPBMC 植入 NSG 小鼠(GVHD 模型)中增強 T 細胞增殖及 IFNγ 產生，且與檢查點阻斷組合**

[00963] 在另一 GVHD 研究中，單獨或與抗 PD-1 mAb 組合研究 XENP24045 (XENP24306 之非 Xtend 類似物)及 XENP23557 (XENP24113 之非 Xtend 類似物)。在第-1 天經由 IV-OSP 向 NSG 小鼠植入 5×10^6 個人類 PBMC，且在第 0、7、14 及 21 天給與指定濃度之指定測試物。圖 175 描繪第 10 天之血清 IFNγ 濃度，圖 176 描繪第 17 天之 $CD45^+$細胞計數，且圖 177 描繪第 25 天之體重(作為初始體重之百分比)。

[00964] 資料顯示 XENP24045 及 XENP23557 增強 T 細胞增殖及 IFNγ 產生，以及增強 GVHD。值得注意的是，資料顯示兩者之明顯劑量反應，因為 T 細胞增殖及 IFNγ 產生進一步增強，且 GVHD 進一步惡化，如由在 0.3 mg/kg 劑量下相比於 0.1 mg/kg XENP24045 以及在 0.1 mg/kg 劑量下相比於 0.03 mg/kg XENP23557 之體重變化所示。另外，資料顯示 IL-15/Rα-Fc 融合體與檢查點阻斷良好疊加，如由增強之 T 細胞增殖及 IFNγ 部分及增強之 GVHD 所示。

XXIX. **實施例 16：XENP24045 在 huPBMC 植入 NSG 小鼠(GVHD 模型)中增強 T 細胞增殖及 IFNγ 產生，且與檢查點阻斷組合**

[00965] 在單獨或與抗 PD-1 mAb 組合研究 XENP24045 (XENP24306 之非 Xtend 類似物)之另一 GVHD 研究中，在第-1 天經由 IV-OSP 向 NSG 小鼠植入 10×10^6 個人類 PBMC，且在第 0、7、14 及 21 天給與指定濃度之指定測試物。

[00966] 圖 178 描繪第 7 天之血清 IFNγ 濃度，圖 179 描繪第 10 天之各種淋巴細胞群計數，且圖 180-181 分別描繪第 11 天以及研究持續時期內之體重(作為初始體重之百分比)。與實施例 15 一致，資料顯示 XENP24045 增強 T 細胞增殖及 IFNγ 產生。另外，資料再次顯示 XENP24045 與檢查點阻斷良好疊加，如由增強之 T 細胞增殖及 IFNγ 部分及增強之 GVHD 所示。

XXX. **實施例 17：IL-15-Fc 融合體增強小鼠腫瘤模型中 PD-1 阻斷之抗腫瘤活性**

[00967] 在第-14 天，用 3×10^6 個 pp65 轉導之 MCF-7 細胞皮內接種 NSG 小鼠(每組 10 只)。隨後向小鼠腹膜內注射 1.5×10^6 或 5×10^6 個 pp65 反應性人類 PBMC(或 PBS 用於對照)且在第 0 天用測試物(PBS、3.0 mg/kg XENP16432 或 0.5 mg/kg XENP24045 與 3 mg/kg XENP16432 組合)處理，且在第 7 天、第 14 天及第 21 天用指定測試物進一步處理。在植入 1.5×10^6 個 huPBMC 之小鼠中 huPBMC 植入後第 21 天之 CD45+細胞計數描繪於圖 182 中。在植入 1.5×10^6 個 huPBMC 之小鼠中 huPBMC 植入後第 31 天以及在研究持續時期內之腫瘤體積描繪於圖 183 和 184 中。在研究持續時期內植入 5×10^6 個 huPBMC 之小鼠中的腫瘤體積描繪於圖 185 中。資料顯示 IL-15-Fc 融合體 XENP24045 在植入 1.5×10^6 個 huPBMC 之小鼠中增強抗 PD-1 阻斷之抗腫瘤活性。值得注意的是，如圖 185 中所示，在植入 5×10^6 個 huPBMC 之小鼠中，將 XENP24045 與 XENP16432 組合，與單獨用 XENP16432 處理相比，不增強抗腫瘤活性。這表明：a)將 IL-15-Fc 融合體與檢查點阻斷組合可以為具有低數目腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)之腫瘤的治療提供實質性益處；及 b)在對單獨檢查點阻斷免疫療法具有次優應答之患者中，添加細胞因子免疫療法諸如本發明之 IL-15-Fc 融合體可增強抗腫瘤反應。

XXXI. **實施例 18：研究食蟹猴中 IL-15-Fc 效能變異體之藥物動力學**

[00968] 在研究具有 Xtend 之 IL-15-Fc 效能變異體之藥物動力學的另一研究中，向食蟹猴投與第一單次靜脈內(i.v.)劑量之不同濃度之 XENP22853 (具有

Xtend 之 WT IL-15/Rα- 異 Fc)、XENP24306 (具有 Xtend 之 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα- 異 Fc)、XENP24113 (具有 Xtend 之 IL-15(N4D/N65D)/Rα- 異 Fc)及 XENP24294 (具有 Xtend 之 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc)。

[00969] 圖 189 描繪第一次給藥後測試物隨時間之血清濃度。圖 190 描繪 XENP22853 及相應 WT 非 Xtend XENP20818 (來自食蟹猴中之早期研究)隨時間之相對血清濃度。與實施例 6 描繪之資料一致，資料顯示單獨 Xtend 取代(如在 XENP22853 中)對 IL-15-Fc 融合體之藥物動力學提供一些改進。值得注意的是，除了 Xtend 取代之外併入效能變異體(如在 XENP24306 及 XENP24113 中)，極大地改善 IL-15-Fc 融合體之藥物動力學。出乎意料的是，與 XENP24306 相比，XENP24113 顯示出實質較差之藥物動力學。類似地，與 XENP24306 相比，scIL-15/Rα-Fc 融合體 XENP24294 (其具有與 XENP24113 相同之 IL-15(N4D/N65D)效能變異體)亦顯示實質較差之藥物動力學。儘管基於具有 IL-15(N4D/N65D)變異體之 IL-15-Fc 融合體預期 XENP24113 (及 XENP24294)之藥物動力學降低，但證實比具有 IL-15(D30N/E64Q/N65D)變異體之 IL-15-Fc 融合體具有更大的活體外效能(如實施例 3B 及圖 61 中所描繪)，藥物動力學之降低出乎意料地與效能增加不成比例。

[00970] 猴研究表明，效能降低之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體之半衰期為數天，其顯著長於 IL-15 之<1 小時半衰期。此外，觀測到藥效學及清除率之顯著負相關，其中降低效能之變異體由於更持久之暴露而允許更高、更耐受之劑量及增強之淋巴細胞增殖。基於此等觀測結果，假定受體介導之內化為影響各種 IL-15 之 PK/PD 關係之關鍵因素(如圖 195 中示意性描繪)。

[00971] 為了對此進一步研究，開發了一種基於機制之 PK/PD 模型來預測最佳藥物-受體親和力，其平衡效能與靶介導之清除率。一些結果顯示於圖 194 中。來自多項食蟹猴研究之 PK 資料(圖 196)輸入此等模擬中，且允許多個額外參數以在 PK 資料之整體擬合中變化(浮動)。值得注意的是，模擬收斂於估計之 K_D 值，該等 K_D 值與實驗量測之結合 EC50 值線性相關(圖 197)。利用估計之 K_D 值，生成模擬 PK 曲線、受體佔用率(RO)曲線及藥效學曲線(如圖 198 中所描繪)，

使得能夠確定 RO (RO-AUC)曲線下之預測面積以及最大受體佔用率(RO-Max)。繪製預測 RO-AUC 值相對於經實驗確定之 PD-AUC (藥效學 AUC：$CD8^+$ T 細胞隨時間之增加倍數的曲線下面積) (圖 199A)、預測 RO-AUC 值相對於經實驗確定之 PD-Max (峰值 $CD8^+$ T 細胞增加(相對於基線之倍數)) (圖 199B)、預測 RO-AUC 值相對於經實驗確定之 ALB-min (白蛋白相對於基線水平之減少%的最低點) (圖 199C)、預測 RO-Max (最大受體佔用率)值相對於經實驗確定之 PD-AUC (圖 199D)、預測 RO-Max 相對於經實驗確定之 PD-Max (圖 199E)及預測 RO-Max 相對於經實驗確定之 ALB-Min (圖 199F)。值得注意的是，預測 RO-AUC 值與如圖 199A 中所描繪之經實驗確定之 PD-AUC (藥效學 AUC)以及如圖 198B 中所描繪之 PD-Max 充分相關，表明 RO-AUC 為最小化目標值。

[00972] 最後，對 Xtend 或非 Xtend 形式之 IL-15/Ra-異 Fc 融合體進行對各種 K_D 值之模擬掃描(如圖 200 中所描繪)，揭示預測之最佳 K_D 為約 200 nM，與 XmAb24306 之估計 K_D 值類似。

XXXII.實施例 19：效能降低之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體與抗 PD-1 有效組合以擴增外周 T 細胞

[00973] 在實施例 17 中所述之小鼠腫瘤模型中，與單獨用抗 PD-1 mAb 處理相比，用 XENP24045 與抗 PD-1 mAb 之組合處理顯著增強抗腫瘤活性(在第 21、27、38、41 及 43 天，$p \leq 0.05$；以及在第 24、29、31、34 及 36 天，$p \leq 0.01$，根據非配對 t 檢驗)。進一步研究外周 T 細胞之擴增。描繪人類 $CD8^+$ T 細胞擴增之資料(如在研究第 7、14、21 及 28 天之計數所示)顯示於圖 201A 及圖 201B 中。值得注意的是，在第 14、21 及 28 天，與單獨用抗 PD-1 mAb 治療相比，藉由用 XENP24045 與抗 PD-1 mAb 之組合處理顯著增強 $CD8^+$ T 細胞計數。進一步如圖 201B 中所示，用 XENP24045 與抗 PD-1 mAb 之組合處理比單獨用抗 PD-1 mAb 處理遠遠更早地增強 $CD8^+$ T 細胞活化(如由 CD8 T 細胞之 CD25 表現所示)。

XXXIII. 實施例 20：效能降低之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體不僅增強藥效學，而且提高耐受性

[00974] 基於自各種食蟹猴研究收集之資料，發現工程化降低效能之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體相對於包含 WT IL-15 之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體可增強藥效

學(圖 202A-圖 202C 中重疊之資料，顯示藉由給與 0.3X 劑量 XENP20818、0.3X 劑量 XmAb24306 及 0.6X 劑量 XmAb24306 使 $CD8^+$ T 細胞、$CD16^+$ NK 細胞及淋巴細胞擴增)，淋巴細胞增加高達 1000%。血管滲漏症候群為與細胞因子諸如 IL-2 處理相關之標誌性毒副作用。血管滲漏之一種跡象為低白蛋白血症，亦即血清白蛋白濃度下降。因此，研究如上所述給藥之食蟹猴中之白蛋白下降，且顯著發現 XmAb24306 不僅與 XENP20818 相比增強淋巴細胞擴增，而且亦導致白蛋白下降之減少(資料描繪於圖 203 中)，表明 XmAb24306 之優異治療指數。舉例而言，儘管 XmAb24306 與 XENP20818 皆促進外周 $CD8^+$ T 細胞增加至少 3 倍(200%) (當在相同水平下給藥時)，由 XmAb24306 介導之白蛋白減少程度不超過 15%，而 XENP20818 導致白蛋白減少至少 25%。此外，2 倍高劑量(0.6X)之 XmAb24306 促進外周 $CD8^+$ T 細胞增加至少 11 倍(1000%)，同時保持白蛋白水平降低 20%以上。另外，在實施例 18 中所述之建模中，似乎預測之 RO-Max 值與經實驗確定之 ALB-Min 充分相關(參見圖 199F)，表明 RO-Max 為優化以微調 IL-15 及其他細胞因子之耐受性的目標值。

XXXIV. **實施例 21：進一步工程化在 IL-15:CD132 界面處包含修飾之降低效能之 IL-15 變異體**

[00975] 如實施例 3B 及圖 55 所示，野生型 scIL-15/Rα-Fc 融合體 XENP21478 在誘導 NK 細胞及 CD8+ T 細胞之增殖方面不如野生型 IL-15/Rα-異 Fc XENP20818 有效。因此，推斷適用於 IL-15/Rα-異 Fc 融合體之效能降低 IL-15 變異體可能太弱且不適合用於其他 IL-15 融合體形式，諸如 scIL-15/Rα-Fc 融合體。因此，吾人關注到以諸如具有 IL-15(N4D/N65D)變異體之 Il-15/Rα-異 Fc 融合體之其它形式使用之 IL-15(N4D/N65D) 變異體相比於具有 IL-15(D30N/E64Q/N65D)變異體之 IL-15/Rα-異 Fc 融合體顯示更大之活體外效能。

[00976] 然而，如上所示，具有 IL-15(N4D/N65D)變異體之 IL-15-Fc 融合體與具有 IL-15(D30N/E64Q/N65D)變異體之 IL-15-Fc 融合體相比表現出較差之藥物動力學。注意到在 IL-15 界面處具有兩種取代之 IL-15(N4D/N65D)負責結合 CD122，而在 IL-15:CD122 界面處具有兩種取代(E64Q 及 N65D)及在 IL-15 界面

處具有一種取代(D30N)之 IL-15(D30N/E64Q/N65D)負責結合 CD132。因此，推斷在 IL-15:CD132 界面處之修飾可能有助於 XENP24306 觀測到之優異藥物動力學。

[00977] 鑒於前述，產生併有 D30N 取代之 IL-15 效能變異體之另一文庫。此等說明性 IL-15 變異體之序列描繪於圖 191 中，以及產生包含此等變異體之說明性 scIL-15/Rα-Fc 融合體(其序列描繪於圖 192 中)且在細胞增殖檢定中研究。

[00978] 將人類 PBMC 與指定濃度之指定測試物一起溫育 3 天。溫育後，PBMC 用抗 CD3-PE (OKT3)、抗 CD4-FITC (RPA-T4)、抗 CD8-eF660 (SIDI8BEE)、抗 CD16-BV421 (3G8)、抗 CD45RA-APC/Fire750 (HI100)、抗 CD56-BV605 (5.1H11)及抗 Ki67-PE/Cy7 (Ki-67)染色且藉由流式細胞術分析。圖 193A-圖 193G 描繪表現 Ki67 之各種淋巴細胞群之百分比，其指示增殖。

[00979] 如所預期，資料顯示，與包含相同 IL-15 變異體之 IL-15/Rα-異 Fc 以及包含 IL-15(N4D/N65D)變異體之 scIL-15/Rα-Fc 融合體相比，包含 IL-15(D30N/E64Q/N65D)變異體之 scIL-15/Rα-Fc 融合體在各種淋巴細胞群之增殖中不具有活性或具有急劇降低之活性。然而，許多具有包含 D30N 取代之 IL=15 變異體之 scIL-15/Rα-Fc 融合體顯示與 WT scIL-15/Rα-Fc XENP21993 相似之活性。值得注意的是，吾人鑒定一種特定 IL-15(D30N/N65D)變異體，其不僅包含 IL-15:CD132 界面修飾，而且亦具有與 IL-15(N4D/N65D)變異體相似之效能(在 scIL-15/Rα-Fc 融合體之情形下)。

XXXV. **實施例 22：額外研究**

A. 22A：XENP24306 增強人類 PBMC 植入 NSG 小鼠(GVHD 模型)中之 T 細胞增殖及 IFNγ 產生，且與檢查點阻斷有效組合

[00980] 在 GVHD 研究中，單獨或與抗 PD-1 mAb XENP16432 組合研究各種濃度之 XENP24306。在第-1 天經由 IV-OSP 向 NSG 小鼠植入 10×10^6 個人類 PBMC，且在第 0、7、14 及 21 天給與指定濃度之指定測試物。在第 3、7、14 及 21 天抽取血液以研究淋巴細胞擴增(資料描繪於圖 204-206 中)及 IFNγ 濃度(資料描繪於圖 209 中)；且每週兩次評估體重作為 GVHD 之指標(資料描繪於圖 207-208 中)。

[00981] 資料顯示，至第 10 天，使用 0.3 mg/kg、0.1 mg/kg 或 0.01 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理顯著增強 GVHD，超過單獨使用 3 mg/kg XENP16432 處理(使用非配對 t 檢驗進行統計)。至第 14 天，使用 0.3 mg/kg 或 0.1 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理顯著增強 CD3+ T 細胞擴增，超過單獨使用 3 mg/kg XENP16432 處理(使用非配對 t 檢驗對於對數轉換資料進行統計)。

B. 22B：XENP24306 增強小鼠腫瘤模型中 PD-1 阻斷之抗腫瘤活性

[00982] 在小鼠腫瘤模型中，單獨或與抗 PD-1 mAb XENP16432 組合地研究各種濃度之 XENP24306。在第-15 天，用 3×10^6 個 pp65 轉導之 MCF-7 皮內接種 NSG 小鼠。在第 0 天，隨後向小鼠腹膜內注射 1.5×10^6 個人類 PBMC，且在第 0、7、14 及 21 天用指定測試物進一步處理。在第 7、14 及 21 天抽取血液以研究淋巴細胞擴增(資料描繪於圖 210-211 中)及 IFNγ 濃度(資料描繪於圖 214 中)。藉由卡尺量測每週三次量測腫瘤體積(資料描繪於圖 212 及 213A 中)，且每週兩次評估體重作為 GVHD 之指標(資料描繪於圖 213B 中)。

[00983] 資料顯示，至第 11 天，與單獨使用 XENP16432 處理相比，使用 1.0 mg/kg、0.3 mg/kg 或 0.1 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理顯著降低腫瘤體積(使用非配對 t 檢驗對基線校正腫瘤量測進行統計)。至第 7 天，與單獨用 XENP16432 處理相比，用 1.0 mg/kg、0.3 mg/kg 或 0.1 mg/kg XENP24306 與 3 mg/kg XENP16432 之組合處理顯著增強 IFNγ 分泌。至第 14 天，用單獨 XENP24306 或 XENP24306 與 XENP16432 組合處理之各組顯著增強淋巴細胞擴增，超過 PBS 處理。值得注意的是，至第 14 天，不考慮 XENP24306 濃度，用 XENP24306 與 XENP16432 之組合以及單獨更高濃度之 XENP24306 處理之各組，顯著增強淋巴細胞擴增，超過 XENP16432 處理。

[00984] 提供上述實施例以向一般技術者提供完全揭示內容以及如何製造及使用本發明之組合物、系統及方法之實施方案的描述，且並不意圖限制本發明人認為之其發明範疇。熟習此項技術者顯而易見之用於實施本發明之上述模式的修改旨在處於隨附申請專利範圍之範疇內。本說明書中提及之所有專利及出版物表示本發明所屬領域之技術人員的技能水準。該揭示內容中引用之所

有參考文獻均以引用之方式併入，其程度如同每個參考文獻已單獨地以引用之方式全部併入一般。

[00985] 所有標題及部分名稱僅用於清楚及參考目的，而不應以任何方式視為限制。舉例而言，熟習此項技術者應理解根據本文所述發明之精神及範疇適當的來自不同標題及部分之各個態樣組合在一起之有用性。

[00986] 本文引用之所有參考文獻均以引用之方式且對於所有目的全部併入本文，其程度如同每個單獨之出版物或專利或專利申請案明確地且單獨地指出對於所有目的以引用之方式全部併入一般。

在不悖離本發明之精神和範疇之情況下，可對本申請案進行許多修改及變化，其對於熟習此項技術者為顯而易見的。本文描述之特定實施方案及實施例僅作為實例提供，且本申請案僅受隨附申請專利範圍之條款以及申請專利範圍所賦予之等效物之完全範疇的限制。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

【補充序列表】

<110> 美商山可爾股份有限公司(XENCOR, INC.)

<120> IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白及其用途

<140> TW 108113628
<141> 2019-04-18

<150> 62/756,800
<151> 2018-11-07

<150> 62/724,396
<151> 2018-08-29

<150> 62/684,143
<151> 2018-06-12

<150> 62/659,563
<151> 2018-04-18

<160> 294

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 162
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Met Arg Ile Ser Lys Pro His Leu Arg Ser Ile Ser Ile Gln Cys Tyr
1               5                  10                  15


Leu Cys Leu Leu Leu Asn Ser His Phe Leu Thr Glu Ala Gly Ile His
            20                  25                  30


Val Phe Ile Leu Gly Cys Phe Ser Ala Gly Leu Pro Lys Thr Glu Ala
        35                  40                  45


Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
    50                  55                  60


Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
65                  70                  75                  80
```

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
85 90 95

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
100 105 110

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
115 120 125

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
130 135 140

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
145 150 155 160

Thr Ser

<210> 2
<211> 114
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 3
<211> 267
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Met Ala Pro Arg Arg Ala Arg Gly Cys Arg Thr Leu Gly Leu Pro Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Pro Pro Ala Thr Arg Gly Ile Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val Lys Ser
35 40 45

Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly Phe Lys
50 55 60

Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn Lys Ala
65 70 75 80

Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile Arg Asp
85 90 95

Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val Thr Thr
100 105 110

Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly Lys Glu
115 120 125

Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr Thr Ala
130 135 140

Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro Ser Thr
145 150 155 160

Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr Pro Ser
165 170 175

Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser His Gln
180 185 190

Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr Val Ala Ile
195 200 205

Ser Thr Ser Thr Val Leu Leu Cys Gly Leu Ser Ala Val Ser Leu Leu
210 215 220

Ala Cys Tyr Leu Lys Ser Arg Gln Thr Pro Pro Leu Ala Ser Val Glu
225 230 235 240

Met Glu Ala Met Glu Ala Leu Pro Val Thr Trp Gly Thr Ser Ser Arg
245 250 255

Asp Glu Asp Leu Glu Asn Cys Ser His His Leu
260 265

<210> 4
<211> 175
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Ser Thr Val
65 70 75 80

Thr Thr Ala Gly Val Thr Pro Gln Pro Glu Ser Leu Ser Pro Ser Gly
85 90 95

Lys Glu Pro Ala Ala Ser Ser Pro Ser Ser Asn Asn Thr Ala Ala Thr
100 105 110

Thr Ala Ala Ile Val Pro Gly Ser Gln Leu Met Pro Ser Lys Ser Pro
115 120 125

Ser Thr Gly Thr Thr Glu Ile Ser Ser His Glu Ser Ser His Gly Thr
130 135 140

Pro Ser Gln Thr Thr Ala Lys Asn Trp Glu Leu Thr Ala Ser Ala Ser
145 150 155 160

His Gln Pro Pro Gly Val Tyr Pro Gln Gly His Ser Asp Thr Thr
165 170 175

<210> 5
<211> 65
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 6
<211> 551
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6
Met Ala Ala Pro Ala Leu Ser Trp Arg Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Thr Ser Trp Ala Ser Ala Ala Val Asn Gly Thr Ser
20 25 30

Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp
35 40 45

Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp
50 55 60

Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser
65 70 75 80

Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln
85 90 95

Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu
100 105 110

Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu
115 120 125

Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu
130 135 140

Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr
145 150 155 160

Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His
165 170 175

Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp
180 185 190

Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val
195 200 205

Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr
225 230 235 240

Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly
245 250 255

Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro
260 265 270

Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe
275 280 285

Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu
290 295 300

Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro
305 310 315 320

Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu
325 330 335

Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn
340 345 350

His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His
355 360 365

Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr
370 375 380

Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro
385 390 395 400

Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp
405 410 415

Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro
420 425 430

Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro
450 455 460

Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro
465 470 475 480

Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala
485 490 495

Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro
500 505 510

Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg
515 520 525

Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly
530 535 540

Gln Asp Pro Thr His Leu Val
545 550

<210> 7
<211> 214
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7
Ala Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala
1 5 10 15

Asn Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser
20 25 30

Cys Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys
35 40 45

Glu Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu
50 55 60

Gly Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu
65 70 75 80

Arg Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln
85 90 95

Asp Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu
100 105 110

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile
115 120 125

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg
130 135 140

Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu
145 150 155 160

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr
165 170 175

Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr
180 185 190

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala
195 200 205

Ala Leu Gly Lys Asp Thr
210

<210> 8
<211> 369
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8
Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu
1 5 10 15

Pro Leu Leu Gly Val Gly Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly
20 25 30

Asn Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp
35 40 45

Ser Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val
50 55 60

Phe Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro
65 70 75 80

Gln Pro Thr Asn Leu Thr Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn
85 90 95

Asp Lys Val Gln Lys Cys Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr
100 105 110

Ser Gly Cys Gln Leu Gln Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe
115 120 125

Val Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln
130 135 140

Met Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu
145 150 155 160

Thr Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn
165 170 175

Arg Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp
180 185 190

Trp Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe
195 200 205

Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg
210 215 220

Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp
225 230 235 240

Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe
245 250 255

Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu
260 265 270

Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
275 280 285

Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
290 295 300

Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
305 310 315 320

Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro
325 330 335

Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn
340 345 350

Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu
355 360 365

Thr

<210> 9
<211> 240
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9
Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr
20 25 30

Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met
35 40 45

Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr
50 55 60

Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys
65 70 75 80

Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln
85 90 95

Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn
115 120 125

Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser
130 135 140

Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys
145 150 155 160

Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr
165 170 175

Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp
180 185 190

Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu
195 200 205

Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp
210 215 220

Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala
225 230 235 240

<210> 10
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成6xHis標籤

<400> 10
His His His His His His

1 5

<210> 11
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(8)
<223> 該序列可包括1-4個"Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 11
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5

<210> 12
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 該序列可包括1-4個"Gly Ser Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 12
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser
20

<210> 13
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 該序列可包括1-4個"Gly Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 13
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 14
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)
<223> 該序列可包括1-4個"Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 14
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 15

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> 該序列可包括1-5個"Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 15
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 16
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> 該序列可包括1-5個"Gly Ser Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 16
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser
20 25

<210> 17
<211> 25
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> 該序列可包括1-5個"Gly Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 17
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 18
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 該序列可包括1-5個"Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 18
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 19

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 19
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 20
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Ser Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 20
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser
20 25

<210> 21
<211> 25
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 21
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 22
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 22
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 23

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 23
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 24
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Ser Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 24
Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser
20 25

<210> 25
<211> 25
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(25)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 25
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 26
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 該序列可包括0-5個"Gly Gly Gly Ser"重複單元

<220>
<223> 關於取代及優選實施方案之詳細說明，參見申請說明書

<400> 26
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 27

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 28
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 28
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 29
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 29
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 30
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 31
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 31
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 32
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 32
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 33
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
20 25 30

<210> 34
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 34
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser
20 25

<210> 35
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 36
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36
Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
20 25 30

<210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 37
Gly Lys Pro Gly Ser
1 5

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 38
Gly Gly Gly Glu Ser
1 5

<210> 39
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 39
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 40
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 41
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 42
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 43
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 44
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Glu Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 45
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160
```

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Lys Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 46
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Glu
130 135 140

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

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Glu Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 47
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Gln Leu Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 48
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 49
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 49
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 50
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 50

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
```

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 51
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 52
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Ser Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 53
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 54
<211> 229
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
20 25 30

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
35 40 45

Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
50 55 60

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Phe Asn Ser
65 70 75 80

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
85 90 95

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
100 105 110

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
115 120 125

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
130 135 140

Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
145 150 155 160

Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
165 170 175

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu
180 185 190

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Glu Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser
195 200 205

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Gly Lys
225

<210> 55
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55

```
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                  10                  15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
            180                 185                 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
        195                 200                 205
```

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 56
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 57
<211> 228
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
20 25 30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys
35 40 45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
50 55 60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
65 70 75 80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
85 90 95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
100 105 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
115 120 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val
130 135 140

Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145 150 155 160

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
165 170 175

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 58
<211> 228

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58

```
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1               5                  10                  15

Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
            20                  25                  30

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys
        35                  40                  45

His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
    50                  55                  60

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Phe Asn Ser Thr
65                  70                  75                  80

Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn
                85                  90                  95

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro
            100                 105                 110

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
        115                 120                 125

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
    130                 135                 140

Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
145                 150                 155                 160

Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
                165                 170                 175
```

Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
180 185 190

Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val
195 200 205

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
210 215 220

Ser Pro Gly Lys
225

<210> 59
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 60
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 61
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 62
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 63
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 63

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 64
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64
Glu Arg Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Lys Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 65
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 66
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile

50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 67
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 68
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 69
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65                  70                  75                  80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn
                85                  90                  95

Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln
            100                 105                 110

Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro
        115                 120                 125

Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val
    130                 135                 140

Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn
145                 150                 155                 160

Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr
                165                 170                 175

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
            180                 185                 190
```

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr
195 200 205

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
275 280 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 70
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 70
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 71
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 71
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 72
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 73
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 73

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65                  70                  75                  80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                85                  90                  95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            100                 105                 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        115                 120                 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    130                 135                 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145                 150                 155                 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                165                 170                 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            180                 185                 190
```

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 74
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 75
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 76
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 76
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 77
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 78
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 79
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 79

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160
```

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 80
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 80
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 81
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 81
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 82
<211> 415
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys
65                  70                  75                  80

Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr
                85                  90                  95

Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys
            100                 105                 110

Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser
        115                 120                 125

Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu
    130                 135                 140

Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu
145                 150                 155                 160

Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile
                165                 170                 175

Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
```

180 185 190

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
195 200 205

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
210 215 220

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu
225 230 235 240

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
245 250 255

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
260 265 270

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
275 280 285

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
290 295 300

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
305 310 315 320

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
325 330 335

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
340 345 350

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

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
370 375 380

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
385 390 395 400

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
405 410 415

<210> 83
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
245 250 255

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
260 265 270

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
275 280 285

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
290 295 300

Ile Arg
305

<210> 84
<211> 231

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84

```
Glu Arg Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Lys Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175
```

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 85
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 85
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 86
<211> 425
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 86
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
245 250 255

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
260 265 270

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
275 280 285

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
290 295 300

Ile Arg Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu
305 310 315 320

Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu
325 330 335

Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys
340 345 350

Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala
355 360 365

Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser
370 375 380

Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu
385 390 395 400

Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His
405 410 415

Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser
420 425

<210> 87
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 87
Glu Arg Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Lys Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 88
<211> 66
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 88
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp
65

<210> 89
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 89
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro
65

<210> 90
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 90
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala
65

<210> 91
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 91
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 92
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 92
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Cys Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 93
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 93
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Cys Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 94
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 94
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Cys Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 95
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 95
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Cys
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 96
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 96
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Cys Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 97
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 97
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Ser Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 98
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 98
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Cys Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 99
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 99
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys
65

<210> 100
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Cys
65

<210> 101
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 101
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Ala
65

<210> 102
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 102
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Cys Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 103
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 103
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Cys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 104
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 104
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Cys Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 105
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 105
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Cys Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 106
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 106
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Cys Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 107
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 107

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 108
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 108
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 109
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 109
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 110
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 110
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys
65

<210> 111
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 112
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 112
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Cys
65

<210> 113
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 114
<211> 68
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Ala
65

<210> 115
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 115
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Cys Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 116
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 116
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Cys Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 117
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 117

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Cys Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 118
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 118
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Cys Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 119
<211> 209
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 119
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn
85 90 95

Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln
100 105 110

Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro
115 120 125

Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val
130 135 140

Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn
145 150 155 160

Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr
165 170 175

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
180 185 190

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr
195 200 205

Ser

<210> 120
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 120
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val

260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 121
<211> 303
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 121
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
65 70 75 80

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
85 90 95

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
100 105 110

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu
115 120 125

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
130 135 140

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
145 150 155 160

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
165 170 175

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
180 185 190

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
195 200 205

Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu
210 215 220

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
225 230 235 240

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
245 250 255

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
260 265 270

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
275 280 285

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 122
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 122
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe

130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 123
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 123
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
65 70 75 80

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
85 90 95

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
100 105 110

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro
115 120 125

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
130 135 140

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
145 150 155 160

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
165 170 175

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
180 185 190

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
195 200 205

Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys
210 215 220

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
225 230 235 240

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
245 250 255

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
260 265 270

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
275 280 285

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 124
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 124
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 125
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 125
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
65 70 75 80

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
85 90 95

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
100 105 110

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro
115 120 125

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
130 135 140

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
145 150 155 160

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
165 170 175

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
180 185 190

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
195 200 205

Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys
210 215 220

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
225 230 235 240

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
245 250 255

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
260 265 270

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
275 280 285

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 126
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 126
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Cys Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly

275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 127
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 127
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Cys Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 128
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 128
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 129
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 129

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                165                 170                 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            180                 185                 190
```

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 130
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 130
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Cys Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
65 70 75 80

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
85 90 95

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
100 105 110

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro
115 120 125

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
130 135 140

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
145 150 155 160

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
165 170 175

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
180 185 190

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
195 200 205

Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys
210 215 220

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
225 230 235 240

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
245 250 255

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
260 265 270

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
275 280 285

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 131

<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 132
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 133
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 133
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Ala Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
65 70 75 80

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser
85 90 95

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
100 105 110

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro
115 120 125

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
130 135 140

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
145 150 155 160

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
165 170 175

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
180 185 190

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
195 200 205

Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys
210 215 220

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
225 230 235 240

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
245 250 255

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
260 265 270

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
275 280 285

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 134
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 134
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Cys Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 135
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 135
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 136
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 136
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Cys Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 137
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 137
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 138
<211> 299
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 138
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
65 70 75 80

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
85 90 95

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
100 105 110

Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
115 120 125

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
130 135 140

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
145 150 155 160

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
165 170 175

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
180 185 190

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
195 200 205

Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
210 215 220

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

245 250 255

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
260 265 270

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
275 280 285

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 139
<211> 298
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 139
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Cys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
65 70 75 80

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
85 90 95

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
100 105 110

Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
115 120 125

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
130 135 140

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
145 150 155 160

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
165 170 175

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
180 185 190

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
195 200 205

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
210 215 220

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
225 230 235 240

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
245 250 255

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
260 265 270

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
275 280 285

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 140
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 140
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 141
<211> 299
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 141

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Asp Cys Ala Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
65                  70                  75                  80

Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
                85                  90                  95

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
            100                 105                 110

Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
        115                 120                 125

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
    130                 135                 140

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
145                 150                 155                 160

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
                165                 170                 175

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
            180                 185                 190

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
        195                 200                 205
```

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
210 215 220

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
225 230 235 240

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
245 250 255

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
260 265 270

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
275 280 285

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 142
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 142
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 143
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 143
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Cys Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 144
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 144
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Cys Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 145
<211> 308
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 145

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
225 230 235 240

Ser Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp
245 250 255

Val Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser
260 265 270

Gly Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu
275 280 285

Asn Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys
290 295 300

Ile Arg Asp Cys
305

<210> 146
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 146
Glu Arg Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Arg Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Lys Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 147
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 147
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 148
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 148
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 149
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 149
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 150
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 150
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 151
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 151
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 152
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 152
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asn Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 153
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 153
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 154
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 154
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser

<210> 155
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 155
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 156
<211> 114

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 156
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 157
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 157
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 158
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 158
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 159
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 159
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 160
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 160
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 161
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 161
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 162
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 162
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asn Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 163
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 163
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asn Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 164
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 164
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 165
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 165
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 166
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 166
Asp Trp Val Asp Val Ile Ser Asn Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 167

<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 167
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 168
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 168
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile

1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 169
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 169
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 170
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 170
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 171
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 171
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 172
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 172
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 173
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 173
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 174
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 174
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 175
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 175
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 176
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 176
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 177
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 177
Asp Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 178
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 178
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 179
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 179

Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 180
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 180
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 181
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 181
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 182
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 182
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 183
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 183
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 184
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 184

```
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1               5                  10                  15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
            20                  25                  30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
        35                  40                  45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
    50                  55                  60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
                85                  90                  95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
        115                 120                 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
    130                 135                 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145                 150                 155                 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
                165                 170                 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
```

180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 185
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 185

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65                  70                  75                  80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
                85                  90                  95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
            100                 105                 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
        115                 120                 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145                 150                 155                 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
                165                 170                 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
            180                 185                 190
```

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 186
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 186
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu

50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 187
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 187
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 188
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 188
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 189
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 189
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 190
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 190

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 191
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 191
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 192
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 192
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asn Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val

65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 193
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 193
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 194
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 194
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

340 345 350

<210> 195
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 195
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 196
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 196
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

```
Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
            20                  25                  30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
        35                  40                  45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
    50                  55                  60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
                85                  90                  95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
        115                 120                 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
    130                 135                 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145                 150                 155                 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
                165                 170                 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
            180                 185                 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
        195                 200                 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
```

210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 197
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 197
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 198
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 198
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile

85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 199
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 199
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 200
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 200

```
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1               5                  10                  15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
            20                  25                  30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
        35                  40                  45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
    50                  55                  60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
                85                  90                  95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
            100                 105                 110

Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
        115                 120                 125

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
    130                 135                 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145                 150                 155                 160
```

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 201

<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 201

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65                  70                  75                  80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                85                  90                  95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            100                 105                 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        115                 120                 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    130                 135                 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145                 150                 155                 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                165                 170                 175
```

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 202
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 202
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 203
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 203
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

```
Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65                  70                  75                  80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                85                  90                  95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            100                 105                 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        115                 120                 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    130                 135                 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145                 150                 155                 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                165                 170                 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            180                 185                 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
        195                 200                 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
    210                 215                 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225                 230                 235                 240
```

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 204
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 204
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn

100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
325 330 335

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 205
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 205
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 206
<211> 345

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 206

```
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1               5                  10                  15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
            20                  25                  30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
        35                  40                  45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
    50                  55                  60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
                85                  90                  95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
            100                 105                 110

Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
        115                 120                 125

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
    130                 135                 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145                 150                 155                 160

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
                165                 170                 175
```

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 207
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 207

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65                  70                  75                  80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                85                  90                  95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            100                 105                 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        115                 120                 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
    130                 135                 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145                 150                 155                 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
                165                 170                 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
            180                 185                 190
```

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 208
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 208
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 209
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 209
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 210
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 210
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr

115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 211
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 211
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 212
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 212

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65                  70                  75                  80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile
                85                  90                  95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
            100                 105                 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
        115                 120                 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
145                 150                 155                 160
```

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 213
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 213
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 214
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 214

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn
85 90 95

Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln
100 105 110

Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro
115 120 125

Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val
130 135 140

Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn
145 150 155 160

Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr
165 170 175

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
180 185 190

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn Thr

195 200 205

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
275 280 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 215
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 215
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 216
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 216
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn
85 90 95

Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln
100 105 110

Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro
115 120 125

Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val
130 135 140

Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp
145 150 155 160

Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr
165 170 175

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
180 185 190

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr
195 200 205

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
275 280 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440

<210> 217
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 217

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                  10                  15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
            20                  25                  30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
        35                  40                  45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
    50                  55                  60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65                  70                  75                  80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
                85                  90                  95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
        115                 120                 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
    130                 135                 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145                 150                 155                 160
```

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 218
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 218
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile
100 105 110

Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu
115 120 125

Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu
130 135 140

Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His
145 150 155 160

Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu
180 185 190

Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu
195 200 205

Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

275 280 285

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

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

<210> 219
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 219

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 220
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 220
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
85 90 95

Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile
100 105 110

Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu

115 120 125

Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu
130 135 140

Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His
145 150 155 160

Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu
180 185 190

Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln
195 200 205

Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
260 265 270

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

Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu
405 410 415

Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

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

<210> 221
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 221
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 222
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 222
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Asp Pro Ala Leu Val His Gln Arg Pro Ala Pro Pro Gly Gly Gly
65 70 75 80

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Asn
85 90 95

Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln
100 105 110

Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro
115 120 125

Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val
130 135 140

Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn
145 150 155 160

Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr
165 170 175

Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys
180 185 190

Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn Thr
195 200 205

Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225 230 235 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
245 250 255

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
260 265 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
275 280 285

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
290 295 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305 310 315 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
325 330 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
340 345 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
370 375 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385 390 395 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 223
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 223
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 224
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 224

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 225
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 225
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 226
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 226
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 227
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 227
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 228
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 228
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 229
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 229
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 230
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 230
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 231
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 231
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 232
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 232
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 233
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 233
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 234
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 234
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 235
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 235

Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 236
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 236
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn

35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg
65

<210> 237
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 237
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 238
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 238
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 239
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 239
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 240
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 240
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Cys Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 241
<211> 298
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 241

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Asp Cys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
65                  70                  75                  80

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
                85                  90                  95

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
            100                 105                 110

Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
        115                 120                 125

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
    130                 135                 140

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
145                 150                 155                 160

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
                165                 170                 175
```

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
180 185 190

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln
195 200 205

Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
210 215 220

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
225 230 235 240

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
245 250 255

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
260 265 270

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
275 280 285

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 242
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 242
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 243
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 243
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Cys Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 244
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 244

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Cys Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr

195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 245
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 245
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

```
Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
                85                  90                  95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
        115                 120                 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
    130                 135                 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145                 150                 155                 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
                165                 170                 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
            180                 185                 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
        195                 200                 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
    210                 215                 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225                 230                 235                 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
                245                 250                 255
```

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
325 330 335

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 246
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 246
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 247
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 247
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 248
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 248
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 249
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 249

```
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1               5                  10                  15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
            20                  25                  30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
        35                  40                  45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
    50                  55                  60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65                  70                  75                  80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
                85                  90                  95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
        115                 120                 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
    130                 135                 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145                 150                 155                 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
                165                 170                 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
            180                 185                 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
        195                 200                 205
```

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
325 330 335

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 250
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 250
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys

210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 251
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 251
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 252
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 252
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 253
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 253
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
325 330 335

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 254
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 254

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65                  70                  75                  80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
                85                  90                  95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
            100                 105                 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
        115                 120                 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145                 150                 155                 160
```

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 255
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 255
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
115 120 125

Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
130 135 140

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
145 150 155 160

Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
165 170 175

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
180 185 190

Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
195 200 205

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
210 215 220

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
225 230 235 240

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
245 250 255

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro
260 265 270

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn
275 280 285

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
290 295 300

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val
305 310 315 320

Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln
325 330 335

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345

<210> 256
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 256
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 257
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 257
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
405 410 415

His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 258
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 258
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 259
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 259
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 260
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 260

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65                  70                  75                  80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
                85                  90                  95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
            100                 105                 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
        115                 120                 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu
    130                 135                 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145                 150                 155                 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
```

165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 261
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 261
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 262
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 262
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 263
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 263
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Glu Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 264
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 264
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 265
<211> 296
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 265
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
65 70 75 80

Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
85 90 95

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
100 105 110

Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
115 120 125

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
130 135 140

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
145 150 155 160

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
165 170 175

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
180 185 190

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
195 200 205

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
210 215 220

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
225 230 235 240

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
245 250 255

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
260 265 270

Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
275 280 285

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295

<210> 266
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

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

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

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

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
130 135 140

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
145 150 155 160

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

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

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
195 200 205

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

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
290 295 300

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

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 267
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 267
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
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> 268
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 268

Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser

195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 269
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 269
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 270
<211> 350
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 270
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln

35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His
115 120 125

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
145 150 155 160

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val
165 170 175

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
180 185 190

Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
195 200 205

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
210 215 220

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
225 230 235 240

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
245 250 255

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Asp Val
260 265 270

Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asp Gly
275 280 285

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
290 295 300

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
305 310 315 320

Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His
325 330 335

Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
340 345 350

<210> 271
<211> 301
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 271
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
65 70 75 80

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
85 90 95

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
100 105 110

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys
115 120 125

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
130 135 140

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
145 150 155 160

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
165 170 175

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
180 185 190

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
195 200 205

Arg Glu Gln Met Thr Lys Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys
210 215 220

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
225 230 235 240

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
245 250 255

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
260 265 270

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser
275 280 285

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
290 295 300

<210> 272
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 272
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asp Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Leu
405 410 415

His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 273
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 273
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 274
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 274
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 275
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 275
Asp Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 276
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 276
Asn Trp Val Asp Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His

20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 277
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 277
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asn Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 278
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 278
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 279
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 279
Asn Trp Val Asn Val Ile Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile
1 5 10 15

Gln Ser Met His Ile Asp Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His
20 25 30

Pro Ser Cys Lys Val Thr Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln
35 40 45

Val Ile Ser Leu Glu Ser Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln
50 55 60

Asp Leu Ile Ile Leu Ala Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val
65 70 75 80

Thr Glu Ser Gly Cys Lys Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile
85 90 95

Lys Glu Phe Leu Gln Ser Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn
100 105 110

Thr Ser

<210> 280
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 280

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65                  70                  75                  80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile
                85                  90                  95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
            100                 105                 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
        115                 120                 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
145                 150                 155                 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
```

165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 281
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 281
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 282
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 282
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val

1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Trp Val Asn Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met

405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 283
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 283
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 284
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 284
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asp Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asn Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His

245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 285
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 285
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 286
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 286
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile

85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
130 135 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln Asn Leu Ile Ile Leu Ala
145 150 155 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 287
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 287

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 288
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 288
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1 5 10 15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
20 25 30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
35 40 45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
50 55 60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile
85 90 95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
100 105 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
115 120 125

```
Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Glu Asp Leu Ile Ile Leu Ala
145                 150                 155                 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
                165                 170                 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
            180                 185                 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
        195                 200                 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
    210                 215                 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225                 230                 235                 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
                245                 250                 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
            260                 265                 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
        275                 280                 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
    290                 295                 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305                 310                 315                 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
```

325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 289
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 289
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 290
<211> 435
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 290

```
Ile Thr Cys Pro Pro Pro Met Ser Val Glu His Ala Asp Ile Trp Val
1               5                  10                  15

Lys Ser Tyr Ser Leu Tyr Ser Arg Glu Arg Tyr Ile Cys Asn Ser Gly
            20                  25                  30

Phe Lys Arg Lys Ala Gly Thr Ser Ser Leu Thr Glu Cys Val Leu Asn
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Asn Val Ala His Trp Thr Thr Pro Ser Leu Lys Cys Ile
    50                  55                  60

Arg Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
65                  70                  75                  80

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asn Trp Val Asn Val Ile
                85                  90                  95

Ser Asp Leu Lys Lys Ile Glu Asp Leu Ile Gln Ser Met His Ile Asp
            100                 105                 110

Ala Thr Leu Tyr Thr Glu Ser Asn Val His Pro Ser Cys Lys Val Thr
        115                 120                 125

Ala Met Lys Cys Phe Leu Leu Glu Leu Gln Val Ile Ser Leu Glu Ser
    130                 135                 140

Gly Asp Ala Ser Ile His Asp Thr Val Gln Asp Leu Ile Ile Leu Ala
145                 150                 155                 160

Asn Asn Ser Leu Ser Ser Asn Gly Asn Val Thr Glu Ser Gly Cys Lys
```

165 170 175

Glu Cys Glu Glu Leu Glu Glu Lys Asn Ile Lys Glu Phe Leu Gln Ser
180 185 190

Phe Val His Ile Val Gln Met Phe Ile Asn Thr Ser Glu Pro Lys Ser
195 200 205

Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala
210 215 220

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
225 230 235 240

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Lys His
245 250 255

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
260 265 270

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Glu Tyr Asn Ser Thr Tyr
275 280 285

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
290 295 300

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
305 310 315 320

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
325 330 335

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
340 345 350

Leu Thr Cys Asp Val Ser Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
355 360 365

Trp Glu Ser Asp Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
370 375 380

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
385 390 395 400

Asp Lys Ser Arg Trp Glu Gln Gly Asp Val Phe Ser Cys Ser Val Met
405 410 415

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
420 425 430

Pro Gly Lys
435

<210> 291
<211> 231
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 291
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
35 40 45

Asp Val Lys His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
100 105 110

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
115 120 125

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Gln Met Thr Lys
130 135 140

Asn Gln Val Lys Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 292
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 292
Glu Pro Lys Ser

1

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 293
Glu Pro Lys Ser Cys
1 5

<210> 294
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 294
Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly Lys Pro Gly Ser Gly
1 5 10 15

Lys Pro Gly Ser
20

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白之用途，其係用於製備在有需要之患者中治療癌症的醫藥品，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含：

a)第一單體，其自 N 端至 C 端包含：

i) IL-15 受體 α (IL-15Rα) sushi 結構域；

ii)第一結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第一變異體 Fc 結構域；及

b)第二單體，其自 N 端至 C 端包含：

i)變異體 IL-15 結構域，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列且包含胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D；

ii)第二結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第二變異體 Fc 結構域；

其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/S364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S：S364K/E357Q，根據 EU 編號；及

其中該醫藥品進一步包含檢查點阻斷抗體或係與檢查點阻斷抗體併用，該檢查點阻斷抗體係選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

【請求項2】一種IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白之用途，其係用於製備誘導患者中之T細胞擴增之醫藥品，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含：

a)第一單體，其自 N 端至 C 端包含：

i) IL-15 受體 α (IL-15Rα) sushi 結構域；

ii)第一結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第一變異體 Fc 結構域；及

b)第二單體，其自 N 端至 C 端包含：

i)變異體 IL-15 結構域，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列且包含胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D；

ii)第二結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第二變異體 Fc 結構域；

其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S：S267K/S364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E：D401K；L368D/K370S：S364K/E357L 及 K370S：S364K/E357Q，根據 EU 編號；及

其中該醫藥品進一步包含檢查點阻斷抗體或係與檢查點阻斷抗體併用，該檢查點阻斷抗體係選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

【請求項3】如請求項1或2之用途，其中該IL-15Rα sushi結構域具有SEQ ID NO:4之胺基酸序列。

【請求項4】如請求項1或2之用途，其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域具有S364K/E357Q : L368D/K370S取代。

【請求項5】如請求項1或2之用途，其中該第一變異體Fc結構域具有S364K/E357Q取代且該第二變異體Fc結構域具有L368D/K370S取代。

【請求項6】如請求項1或2之用途，其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域各自包含M428L/N434S取代。

【請求項7】如請求項1或2之用途，其中該第一變異體Fc結構域及第二變異體Fc結構域各自包含E233P/L234V/L235A/G236del/S267K取代。

【請求項8】如請求項1或2之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白及該檢查點阻斷抗體係用於同時或依序投與。

【請求項9】如請求項1或2之用途，其中該抗PD-1抗體為納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)或匹地單抗(pidilizumab)。

【請求項10】如請求項1或2之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含i)SEQ ID NO: 253及254或ii)SEQ ID NO: 204及205之胺基酸序列。

【請求項11】如請求項10之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 253及254之胺基酸序列，且該抗PD-1抗體為納武單抗。

【請求項12】如請求項10之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 253及254之胺基酸序列，且該抗PD-1抗體為派姆單抗。

【請求項13】如請求項10之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 253及254之胺基酸序列，且該抗PD-1抗體為匹地單抗。

【請求項14】如請求項10之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 204及205之胺基酸序列，且該抗PD-1抗體為納武單抗。

【請求項15】如請求項10之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 204及205之胺基酸序列，且該抗PD-1抗體為派姆單抗。

【請求項16】如請求項10之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 204及205之胺基酸序列，且該抗PD-1抗體為匹地單抗。

【請求項17】如請求項1或2之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 253及254之胺基酸序列，且該檢查點阻斷抗體為阿特珠單抗(atezolizumab)。

【請求項18】如請求項1或2之用途，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含SEQ ID NO: 204及205之胺基酸序列，且該檢查點阻斷抗體為阿特珠單抗。

【請求項19】 如請求項1之用途，其中該癌症為轉移性癌症。

【請求項20】 如請求項1之用途，其中該癌症選自由以下組成之群：乳癌、肺癌、結腸癌、卵巢癌、黑素瘤癌、膀胱癌、腎癌、腎臟癌、肝癌、頭頸部癌、結直腸癌、黑素瘤、胰腺癌、胃癌、食道癌、間皮瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤及骨髓瘤。

【請求項21】如請求項1或2之用途，其中該醫藥品之投與導致該患者中最低程度之血管滲漏。

【請求項22】如請求項21之用途，其中在投藥後該患者中之血清白蛋白中的血管滲漏程度範圍為減少20%或20%以下。

【請求項23】 如請求項2之用途，其中該T細胞擴增為T細胞增加至少2倍。

【請求項24】 如請求項2之用途，其中該T細胞擴增範圍為T細胞增加2倍至15倍。

【請求項25】如請求項1或2之用途，其中該醫藥品之投與不增加誘發低白蛋白血症之可能性。

【請求項26】 如請求項2之用途，其中該等T細胞包含腫瘤浸潤淋巴細胞。

【請求項27】一種組合，其包含IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白及檢查點阻斷抗體，該抗體選自抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗TIM3抗體、抗TIGIT抗體、抗LAG3抗體及抗CTLA-4抗體，

其中該 IL-15/IL-15Rα 異二聚體 Fc 融合蛋白包含：

a)第一單體，其自 N 端至 C 端包含：

i) IL-15 受體 α (IL-15Rα) sushi 結構域；

ii)第一結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第一變異體 Fc 結構域；及

b)第二單體，其自 N 端至 C 端包含：

i)變異體 IL-15 結構域，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列且包含胺基酸取代 D30N/E64Q/N65D；

ii)第二結構域連接子；及

iii)包含 CH2-CH3 之第二變異體 Fc 結構域；

該第一變異體 Fc 結構域及第二變異體 Fc 結構域具有一組胺基酸取代，其選自由以下組成之群：S267K/L368D/K370S : S267K/S364K/E357Q；S364K/E357Q : L368D/K370S；L368D/K370S : S364K；L368E/K370S : S364K；T411E/K360E/Q362E : D401K；L368D/K370S : S364K/E357L 及 K370S : S364K/E357Q，根據 EU 編號。

【請求項28】一種IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白之用途，其係用於製備在有需要之患者中治療癌症的醫藥品，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含：

a) 第一單體，其包含由編碼 SEQ ID NO: 253 的多核苷酸所編碼的胺基酸序列；及

b)第二單體，其包含由編碼 SEQ ID NO: 254 的多核苷酸所編碼的胺基酸序列；及

其中該醫藥品進一步包含檢查點阻斷抗體或係與檢查點阻斷抗體併用，該檢查點阻斷抗體係選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

【請求項29】 如請求項28之用途，其中該檢查點阻斷抗體為阿特珠單抗。

【請求項30】一種IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白之用途，其係用於製備誘導患者中之T細胞擴增之醫藥品，其中該IL-15/IL-15Rα異二聚體Fc融合蛋白包含：

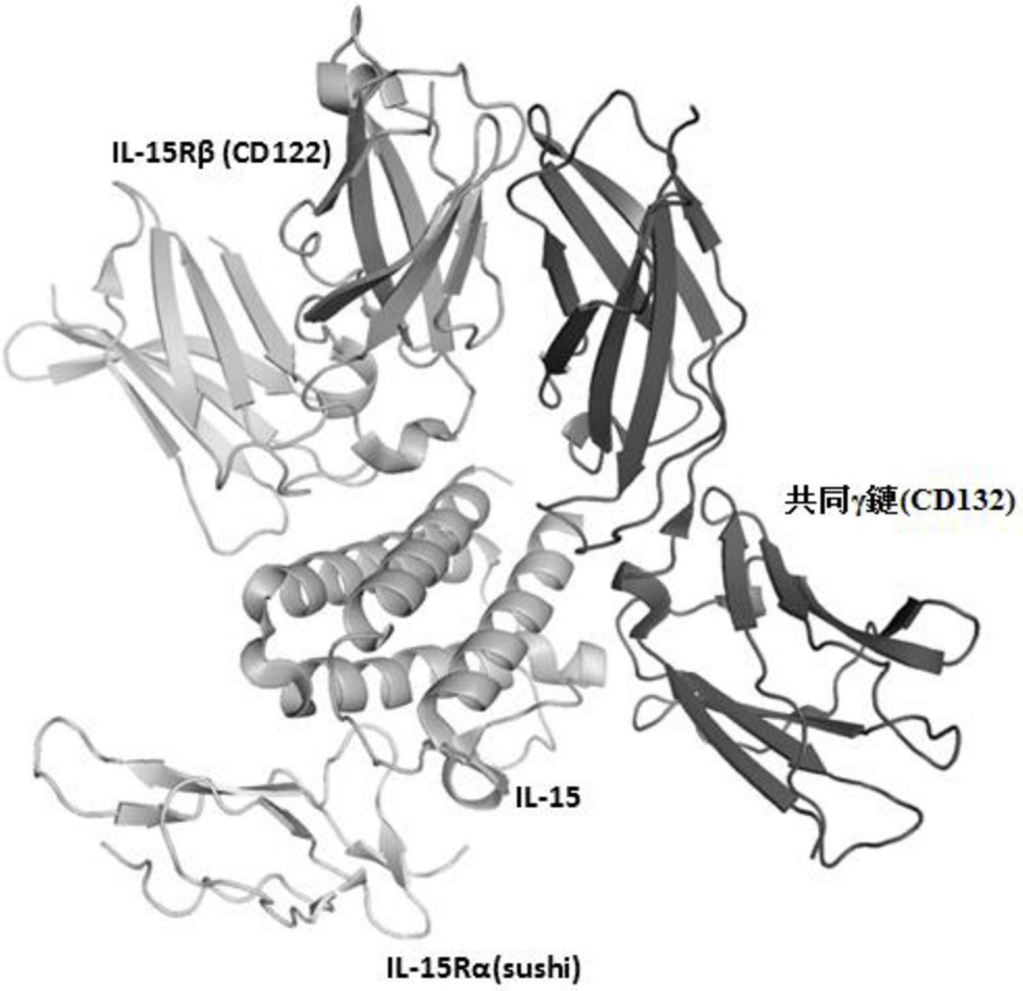
a) 第一單體，其包含由編碼 SEQ ID NO: 204 的多核苷酸所編碼的胺基酸序列；及

b)第二單體，其包含由編碼 SEQ ID NO: 205 的多核苷酸所編碼的胺基酸序列；及

其中該醫藥品進一步包含檢查點阻斷抗體或係與檢查點阻斷抗體併用，該檢查點阻斷抗體係選自由以下組成之群：抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 TIM3 抗體、抗 TIGIT 抗體、抗 LAG3 抗體及抗 CTLA-4 抗體。

【請求項31】 如請求項30之用途，其中該檢查點阻斷抗體為阿特珠單抗。

【發明圖式】



【圖1】

人類 IL-15 前驅體序列

>sp|P40933 (SEQ ID NO:1)
MRISKPHLRSISIQCYLCLLLNSHFLTEAGIHVFILGCFSAGLPKTEANWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLY
TESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL
QSFVHIVQMFINTS

人類 IL-15 成熟形式序列

>sp|P40933|49-162 (SEQ ID NO:2)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

人類 IL-15Rα 序列

>sp|Q13261 (SEQ ID NO:3)
MAPRRARGCRTLGLPALLLLLLLRPPATRGITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKR
KAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPA
ASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGV
YPQGHSDTTVAISTSTVLLCGLSAVSLLACYLKSRQTPPLASVEMEAMEALPVTWGTSSRDEDLE
NCSHHL

人類 IL-15Rα，細胞外結構域

>sp|Q13261|31-205 (SEQ ID NO:4)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DPALVHQRPAPPSTVTTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTG
TTEISSHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQGHSDTT

人類 IL-15Rα，sushi 結構域

>sp|Q13261|31-95 (SEQ ID NO:5)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

人類 IL-15Rß 序列

>sp|P14784 (SEQ ID NO:6)
MAAPALSWRLPLLILLLPLATSWASAAVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRR
WNQTCELLPVSQASWACNLILGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQV
VHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKP
LQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTP
DPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTS
CFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLL
FSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPD
AGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV

【圖2A】

人類 IL-15Rß，細胞外結構域

>sp|P14784|27-240 (SEQ ID NO:7)
AVNGTSQFTCFYNSRANISCVWSQDGALQDTSCQVHAWPDRRRWNQTCELLPVSQASWACNLI
LGAPDSQKLTTVDIVTLRVLCREGVRWRVMAIQDFKPFENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEI
SQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTT
WSPWSQPLAFRTKPAALGKDT

人類共同 γ 鏈序列

>sp|P31785 (SEQ ID NO:8)
MLKPSLPFTSLLFLQLPLLGVGLNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNV
EYMNCTWNSSSEPQPTNLTLHYWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQ
LQDPREPRRQATQMLKLQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWD
HSWTEQSVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLF
ALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQP
DYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET

人類共同 γ 鏈，細胞外結構域

>sp|P31785|23-262 (SEQ ID NO:9)
LNTTILTPNGNEDTTADFFLTTMPTDSLSVSTLPLPEVQCFVFNVEYMNCTWNSSSEPQPTNLTLH
YWYKNSDNDKVQKCSHYLFSEEITSGCQLQKKEIHLYQTFVVQLQDPREPRRQATQMLKLQNL
VIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDYRHKFSLPSVD
GQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEA

【圖2B】

單體 1	單體 2
F405A	T394F
S364D	Y349K
S364E	L368K
S364E	Y349K
S364F	K370G
S364H	Y349K
S364H	Y349T
S364Y	K370G
T411K	K370E
V397S/F405A	T394F
K370R/T411K	K370E/T411E
L351E/S364D	Y349K/L351K
L351E/S364E	Y349K/L351K
L351E/T366D	L351K/T366K
P395T/V397S/F405A	T394F
S364D/K370G	S364Y/K370R
S364D/T394F	Y349K/F405A
S364E/F405A	Y349K/T394F
S364E/F405S	Y349K/T394Y
S364E/T411E	Y349K/D401K
S364H/D401K	Y349T/T411E
S364H/F405A	Y349T/T394F
S364H/T394F	Y349T/F405A
Y349C/S364E	Y349K/S354C
L351E/S364D/F405A	Y349K/L351K/T394F
L351K/S364H/D401K	Y349T/L351E/T411E
S364E/T411E/F405A	Y349K/T394F/D401K
S364H/D401K/F405A	Y349T/T394F/T411E
S364H/F405A/T411E	Y349T/T394F/D401K

【圖3A】

單體 1	單體 2
K370E/T411D	T411K
L368E/K409E	L368K
Y349T/T394F/S354C	S364H/F405A/Y349C
T411E	D401K
T411E	D401R/T411R
Q347E/K360E	Q347R
L368E	S364K
L368E/K370S	S364K
L368E/K370T	S364K
L368E/D401R	S364K
L368E/D401N	S364K
L368E	E357S/S364K
L368E	S364K/K409E
L368E	S364K/K409V
L368D	S364K
L368D/K370S	S364K
L368D/K370S	S364K/E357L
L368D/K370S	S364K/E357Q
T411E/K360E/Q362E	D401K
K370S	S364K
L368E/K370S	S364K/E357Q
K370S	S364K/E357Q
T411E/K360D	D401K
T411E/K360E	D401K
T411E/Q362E	D401K
T411E/N390D	D401K
T411E	D401K/Q347K
T411E	D401K/Q347R
T411E/K360D/Q362E	D401K

【圖3B】

單體 1	單體 2
T411E/K360E/N390D	D401K
T411E/Q362E/N390D	D401K
T411E/Q347R	D401K/K360D
T411E/Q347R	D401K/K360E
T411E/K360	D401K/Q347K
T411E/K360D	D401K/Q347R
T411E/K360E	D401K/Q347K
T411E/K360E	D401K/Q347R
T411E/S364K	D401K/K370S
T411E/K370S	D401K/S364K
Q347E	E357Q
Q347E	E357Q/Q362K
K360D/Q362E	Q347R
K360D/Q362E	D401K
K360D/Q362E	Q347R/D401K
K360E/Q362E	Q347R
K360E/Q362E	D401K
K360E/Q362E	Q347R/D401K
Q362E/N390D	D401K
Q347E/K360D	D401N
K360D	Q347R/N390K
K360D	N390K/D401N
K360E	Y349H
K370S/Q347E	S364K
K370S/E357L	S364K
K370S/E357Q	S364K
K370S/Q347E/E357L	S364K
K370S/Q347E/E357Q	S364K

【圖3C】

單體 1	單體 2
L368D/K370S/Q347E	S364K
L368D/K370S/E357L	S364K
L368D/K370S/E357Q	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E	S364K
L368E/K370S/E357L	S364K
L368E/K370S/E357Q	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370S/Q347E/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E	S364K
L368D/K370T/E357L	S364K
L368D/K370T/E357Q	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368D/K370T/Q347E/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E	S364K
L368E/K370T/E357L	S364K
L368E/K370T/E357Q	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357L	S364K
L368E/K370T/Q347E/E357Q	S364K
T411E/Q362E	D401K/T411K
T411E/N390D	D401K/T411K
T411E/Q362E	D401R/T411R
T411E/N390D	D401R/T411R
Y407T	T366Y
F405A	T394W
T366Y/F405A	T394W/Y407T
Y407A	T366W
T366S/L368A/Y407V	T366W
T366S/L368A/Y407V/Y349C	T366W/S354C

【圖3D】

單體 1	單體 2
K392D/K409D	E356K/D399K
K370D/K392D/K409D	E356K/E357K/D399K
K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	P217R/P228R/N276K
K247Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	N276K
N384S/K392N/V397M/Q419E	N276K
D221E/P228E/L368E	D221R/P228R/K409R
C220E/P228E/L368E	C220R/E224R/P228R/K409R
F405L	K409R
T366I/K392M/T394W	F405A/Y407V
T366V/K409F	L351Y/Y407A
T366A/K392E/K409F/T411E	D399R/S400R/Y407A
L351K	L351E
K247Q/R355Q/Q419E/K447_	P217R/P228R/N276K
K247Q/R355Q/Q419E/K447_	N276K
K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_	
Q295E/N384D/Q418E/N421D	
Q295E/Q418E/N421D	
P217R/P228R/N276K	
N276K	
E269Q/E272Q/E283Q/E357Q	
E269Q/E272Q/E283Q	
E269Q/E272Q	
E269Q/E283Q	
E272Q/E283Q	
E269Q	

【圖3E】

可變恒定區	取代
僅 pI_ISO(-)-Fc	K274Q/R355Q/N384S/K392N/V397M/Q419E/K447_
僅 pI_(-)_等排_A-Fc	Q295E/N384D/Q418E/N421D
僅 pI_(-)_等排_B-Fc	Q295E/Q418E/N421D
僅 pI_ISO(+RR)-Fc	P217R/P228R/N276K
僅 pI_ISO(+)-Fc	N276K
pI_(+)_等排_A	E269Q/E272Q/E283Q/E357Q
pI_(+)_等排_B	E269Q/E272Q/E283Q
pI_(+)_等排_E269Q/E272Q	E269Q/E272Q
pI_(+)_等排_E269Q/E283Q	E269Q/E283Q
pI_(+)_等排_E272Q/E283Q	E272Q/E283Q
pI_(+)_等排_E269Q	E269Q

【圖4】

消除變異體
G236R
S239G
S239K
S239Q
S239R
V266D
S267K
S267R
H268K
E269R
299R
299K
K322A
A327G
A327L
A327N
A327Q
L328E
P329K
A330L
A330S/P331S
I332K
I332R
V266D/A327Q
V266D/P329K
S267R/A327Q
S267R/P329K
G236R/L328R
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
E233P/L234V/L235A/G236_/S239K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_/S267K/A327G
E233P/L234V/L235A/G236_
S239K/S267K
267K/P329K

【圖5】

IL-15-Fc 單體(-)	IL-15Rα(sushi)-Fc 單體(+)
C220S	C220S
異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S	異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q
等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【圖6A】

scIL-15/Rα-Fc 單體(-)	空-Fc 單體(+)
C220S	C220S
異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S	異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q
等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【圖6B】

空-Fc 單體(-)	IL-15Rα(sushi)-Fc 單體(+)
C220S	C220S
異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S	異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q
等排 pI 取代 Q295E/N384D/Q418E/N421D	
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【圖6C】

IL-15Rα(sushi)-Fc 鏈 1	IL-15Rα(sushi)-Fc 鏈 2
C220S	C220S
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【圖6D】

Fc-IL-15Rα(sushi) (-)	空-Fc 單體(+)
C220S	C220S
異二聚體 pI 變異體 L368D/K370S	異二聚體 pI 變異體 S364K/E357Q
	等排 pI 取代 P217R/P228R/N276K
FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K	FcKO E233P/L234V/L235A/G236_/S267K
±M428L/N434S	±M428L/N434S

【圖6E】

名稱	序列	SEQ ID NO:
$(GGGGS)_1$ 或 GGGGS	GGGGS	27
$(GGGGS)_2$	GGGGSGGGGS	28
$(GGGGS)_3$	GGGGSGGGGSGGGGS	30
$(GGGGS)_4$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	29
$(GGGGS)_5$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	32
$(GGGGS)_6$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	31
$(GGGGS)_7$	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS	35
30AA-連接子	DPALVHQRPAPPGGGGSGGGGSGGGGSGGG	36
$(GKPGS)_1$ 或 GKPGS	GKPGS	37
$(GKPGS)_5$	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	34
$(GKPGS)_6$	GKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGSGKPGS	33
$(GGGES)_1$ 或 GGGES	GGGES	38

【圖7】

IL-15/Rα-Fc 骨架 1

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:39)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:40)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 2

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:41)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:42)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 3

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:43)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:44)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCEVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖8A】

IL-15/Rα-Fc 骨架 4

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:45)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSKGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:46)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTENEVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
EVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 5

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:47)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDQLTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:48)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 6

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:49)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:50)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖8B】

IL-15/Rα-Fc 骨架 7

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:51)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:52)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYSSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 8

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:53)
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT
VDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:54)
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEEFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWEEGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 9

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:55)
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV
YTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:56)
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQV
YTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 10

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:57)
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ
VYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖8C】

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:58)
ERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEEFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 11

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:59)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:60)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 12

>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:61)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

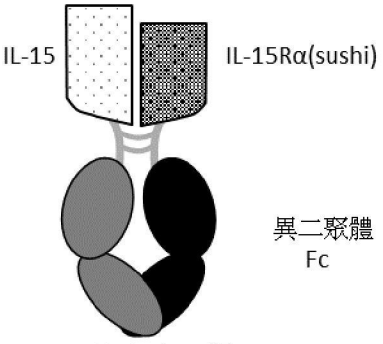
>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:62)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

IL-15/Rα-Fc 骨架 13

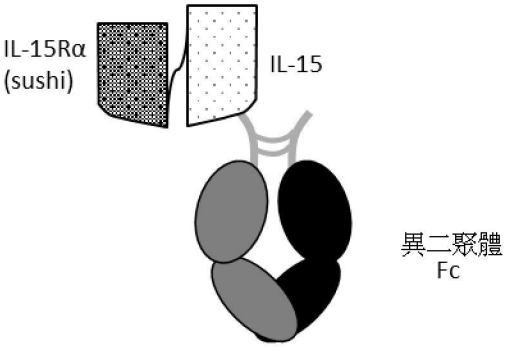
>IL-15/Rα-Fc 單體 1 (SEQ ID NO:63)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>IL-15/Rα-Fc 單體 2 (SEQ ID NO:64)
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

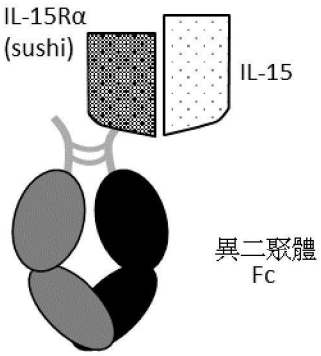
【圖8D】



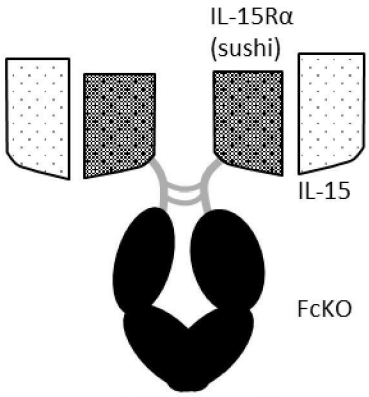
IL-15/Rα-異 Fc
實例：XENP20818
【圖 9A】



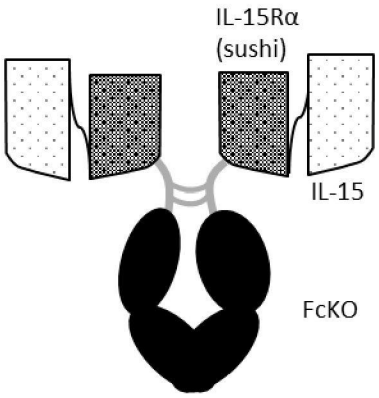
scIL-15/Rα-Fc
實例：XENP21478
【圖 9B】



ncIL-15/Rα-Fc
實例：XENP21479
【圖 9C】

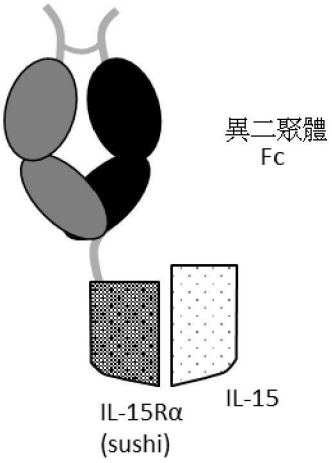


二價 ncIL-15/Rα-Fc
實例：XENP21978
【圖 9D】



二價 scIL-15/Rα-Fc

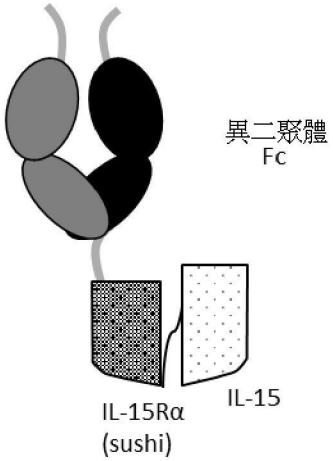
【圖 9E】



Fc-ncIL-15/Rα

實例：XENP22637

【圖 9F】



Fc-scIL-15/Rα

【圖 9G】

>XENP20818 –人類 IL15-$(GGGGS)_1$ x 人類 IL15Rα(Sushi)-$(GGGGS)_1$ Fc 異二聚體

鏈 1 -人類_IL15_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (15902) (SEQ ID NO: 65)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO: 66)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
>XENP21475 –人類 IL15 x 人類 IL15Rα(Sushi) Fc 異二聚體

鏈 1 -人類_IL15-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (16479) (SEQ ID NO: 67)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (16481) (SEQ ID NO: 68)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖10】

>XENP21478 –人類 IL15Rα(Sushi)-$(GGGGS)_6$-人類 IL15(單鏈) Fc 異二聚體

鏈 1 -人類_IL15Rα(sushi)_$(GGGGS)_6$-人類_IL15-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (16478) (SEQ ID NO: 69)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHP
SCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFL
QSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKH
EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (8924) (SEQ ID NO:70)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖11】

圖12A-12B描繪說明性IL-15/Rα-Fc XENP21479、XENP22366及XENP24348之序列

>XENP21479 –空-Fc-IL15(非共價)-人類_IL15Rα(Sushi) Fc 異二聚體

鏈 1 -人類_IL15_no_tag (16484) (SEQ ID NO:71)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (8793) (SEQ ID NO:72)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 -人類_IL15Rα(Sushi)-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (16481) (SEQ ID NO:73)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
>XENP022366 –空-Fc-IL15(非共價)-人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_no_tag (16484) (SEQ ID NO:74)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (8793) (SEQ ID NO:75)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 -人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:76)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖12A】

>XENP024348 IL15(非共價)-人類_IL15Ra(Sushi)_空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 – IL15 WT(SEQ ID NO:77)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 –人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S(SEQ ID NO:78)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 –空_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q(SEQ ID NO:79)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖12B】

>XENP021978 –人類_IL15(非共價)-人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鏈 1 -人類_IL15Ra(Sushi)-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K (17023) (SEQ ID NO:80)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EP
KSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEV
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15_no_tag (16484) (SEQ ID NO:81)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL
ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖13】

人類_IL15Ra(sushi)(單鏈)-人類_IL15_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K(SEQ ID NO:82)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖14】

>XENP022637 –空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_(GGGGS)2_IL15Ra(Sushi)_IL15(非共價)_IgG1_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_(GGGGS)2_IL15Ra(Sushi) (17603) (SEQ ID NO:83)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (8927) (SEQ ID NO:84)
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

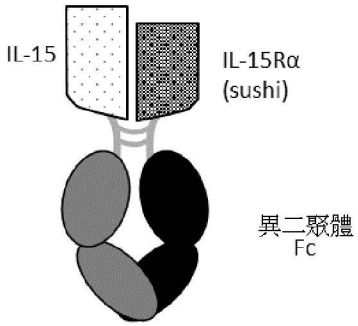
鏈 3 -人類_IL15_no_tag (16484) (SEQ ID NO:85)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖15】

空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_(GGGGS)2_IL15Ra(Sushi)_IL15(單
鏈)_IgG1_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

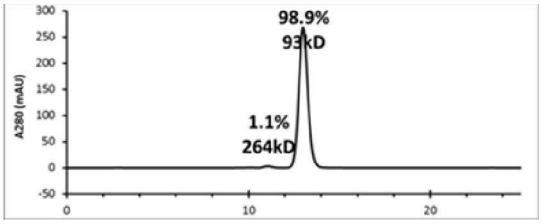
鏈 1 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_(GGGGS)2_IL15Ra(Sushi)_IL15(單鏈) (SEQ ID NO:86)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/NWVNVISDL
KKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSS
NGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (8927) (SEQ ID NO:87)
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖16】



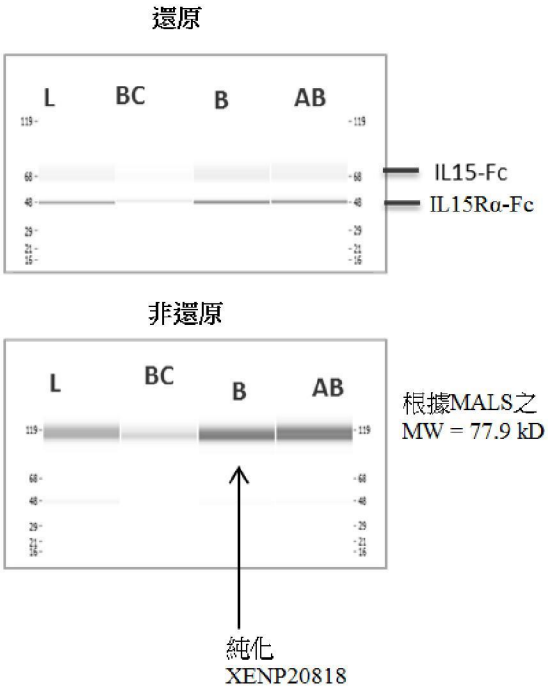
XENP20818

【圖 17A】

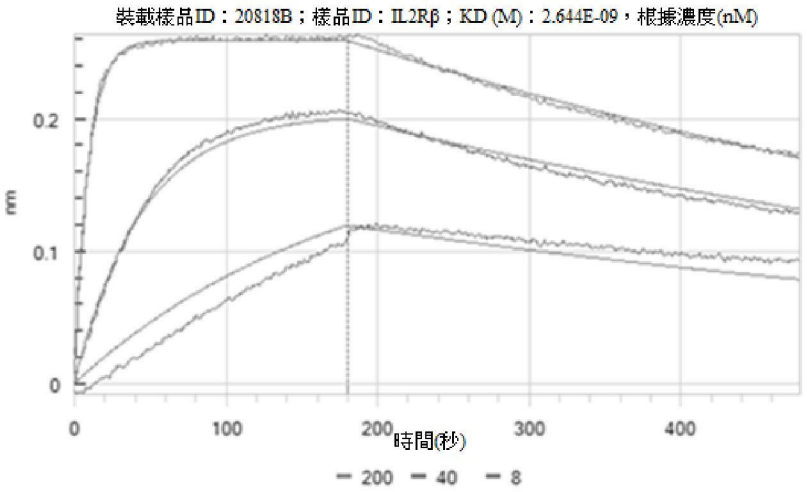


pI(MW) = 6.41 (72.7 kDa)
蛋白A產率 = 25.7 mg/L

【圖 17B】

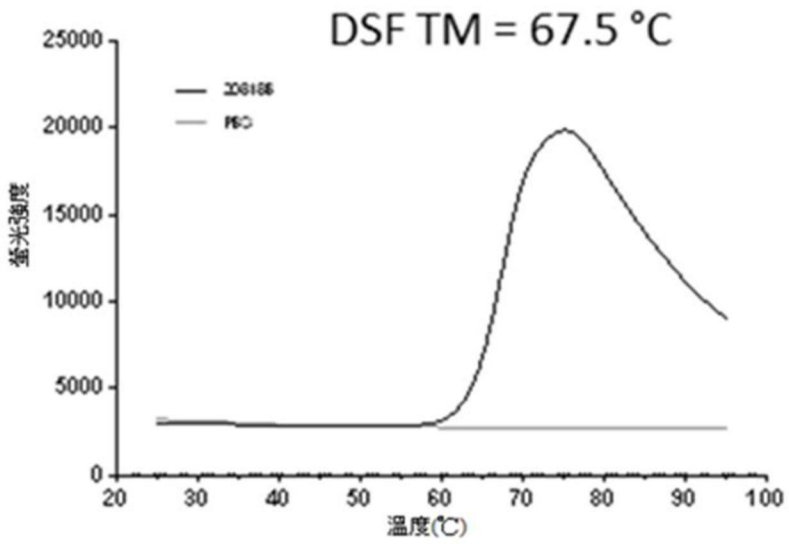


【圖 17C】

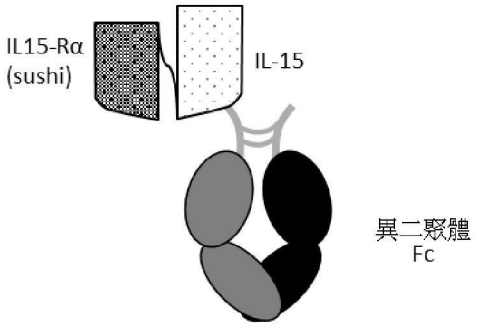


Octet Red 96 – XENP20818之AHC捕獲；浸於200 nM、40 nM或8 nM IL2-Rβ (R&D systems)中；KD ~ 3 nM

【圖 17D】

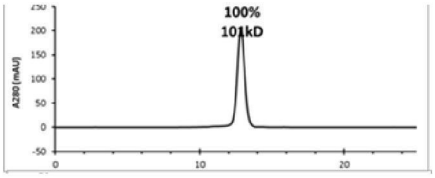


【圖 17E】



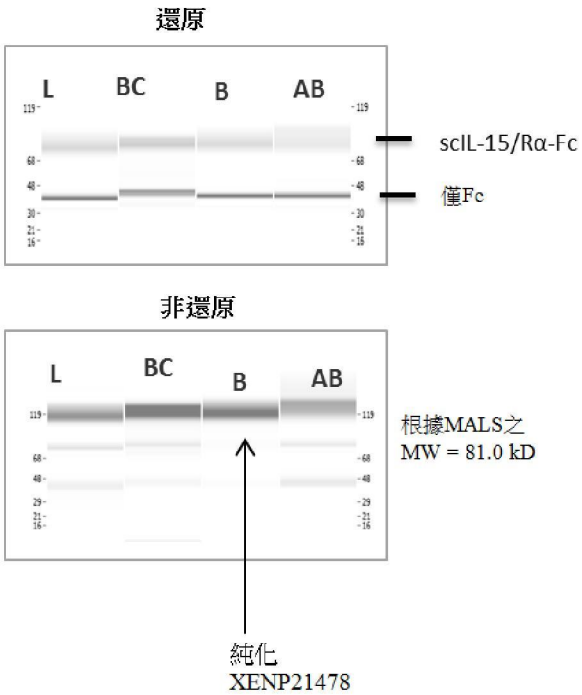
XENP21478

【圖 18A】

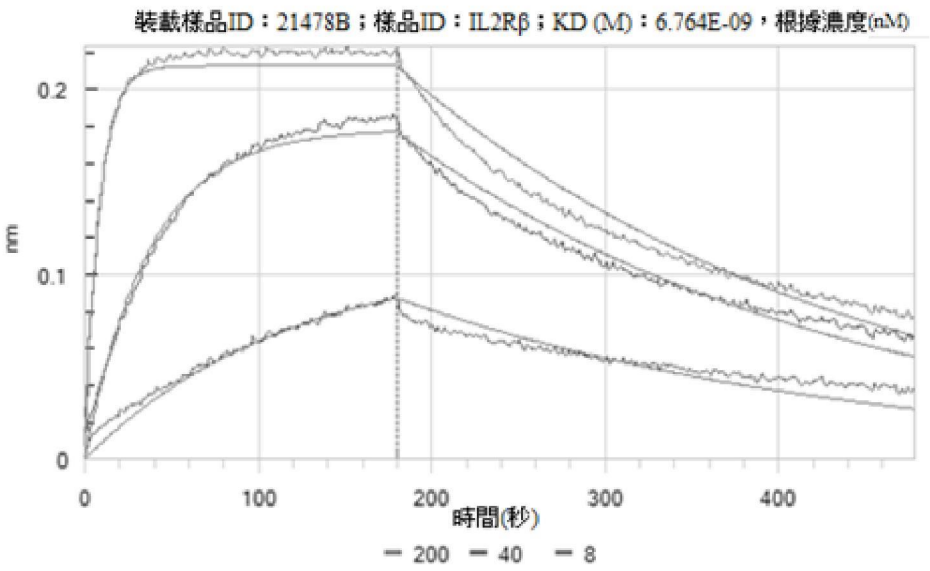


pI(MW) = 6.41 (74.0 kDa)
蛋白A產率= 68.1 mg/L

【圖 18B】

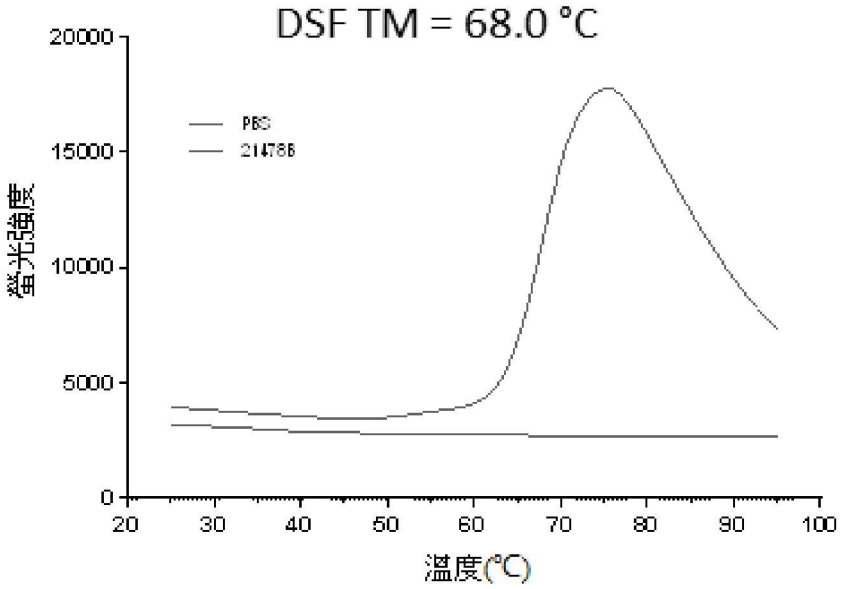


【圖 18C】

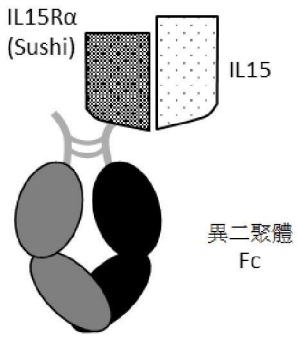


Octet Red 96 – XENP21478之AHC捕獲；浸於200 nM、40 nM或8 nM IL2Rβ (R&D systems)中；KD ~ 3 nM

【圖 18D】

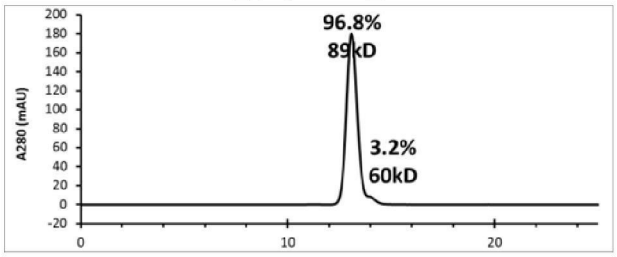


【圖 18E】



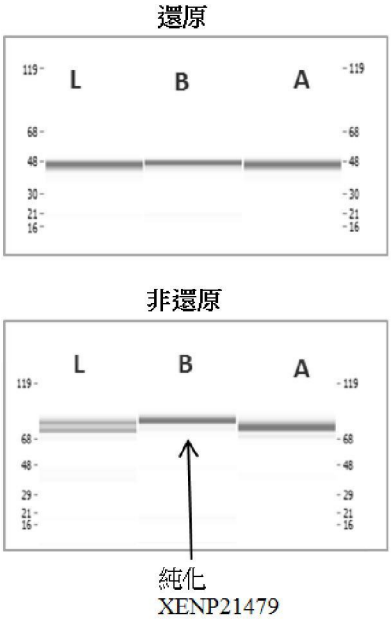
XENP21479

【圖 19A】

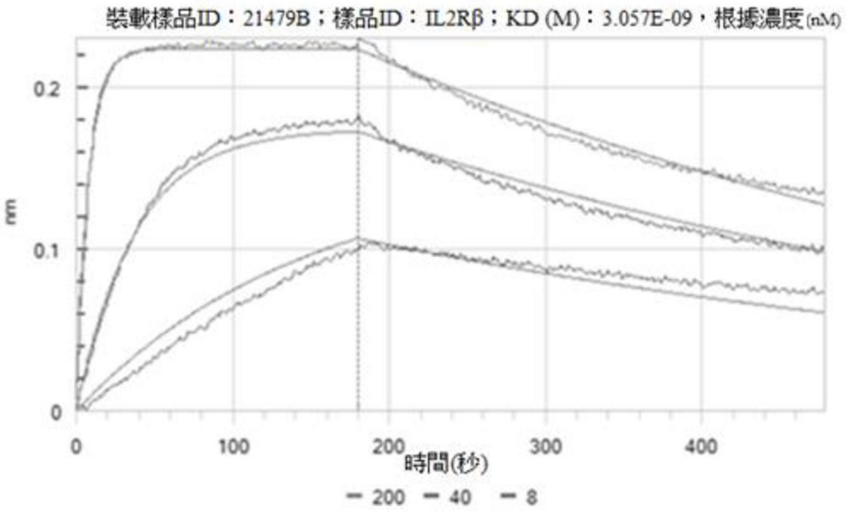


pI(MW) = 6.41 (72.1 kDa)
蛋白A產率= 57.1 mg/L

【圖 19B】



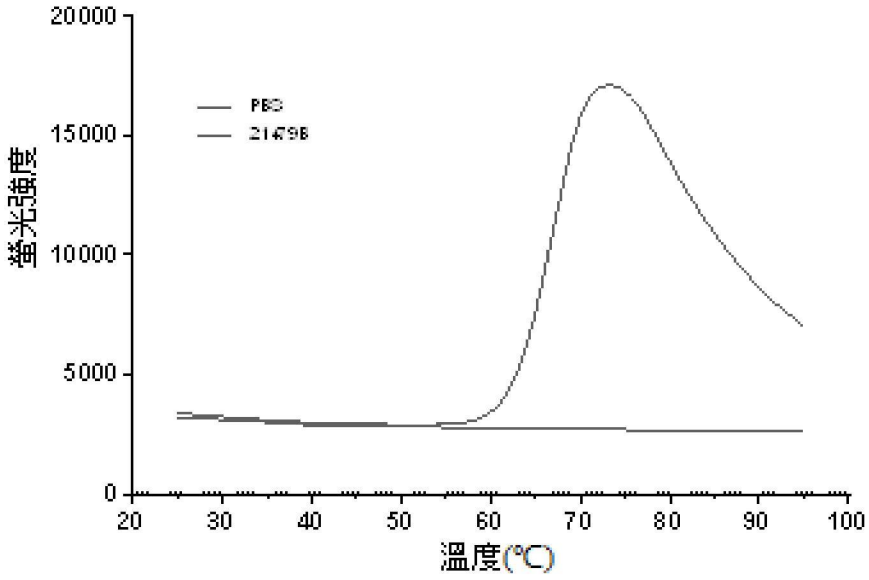
【圖 19C】



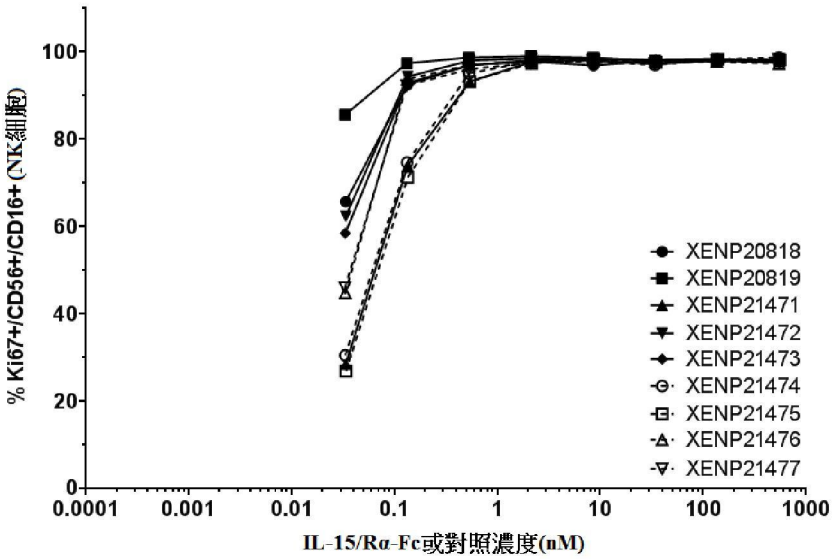
Octet Red 96 – XENP21479之AHC捕獲；浸於200 nM、40 nM或8 nM IL2Rβ (R&D systems)中；KD ~ 3 nM

【圖 19D】

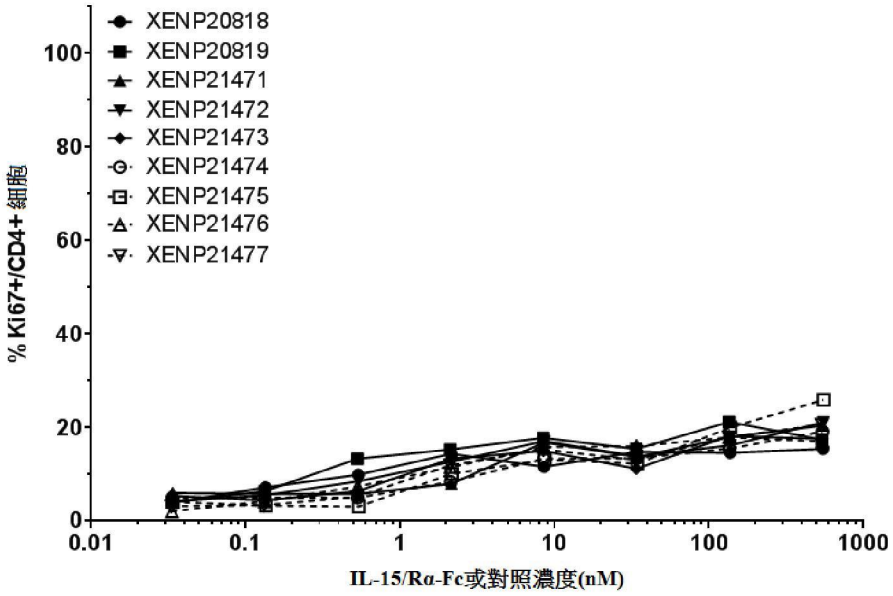
DSF TM = 67.5 °C



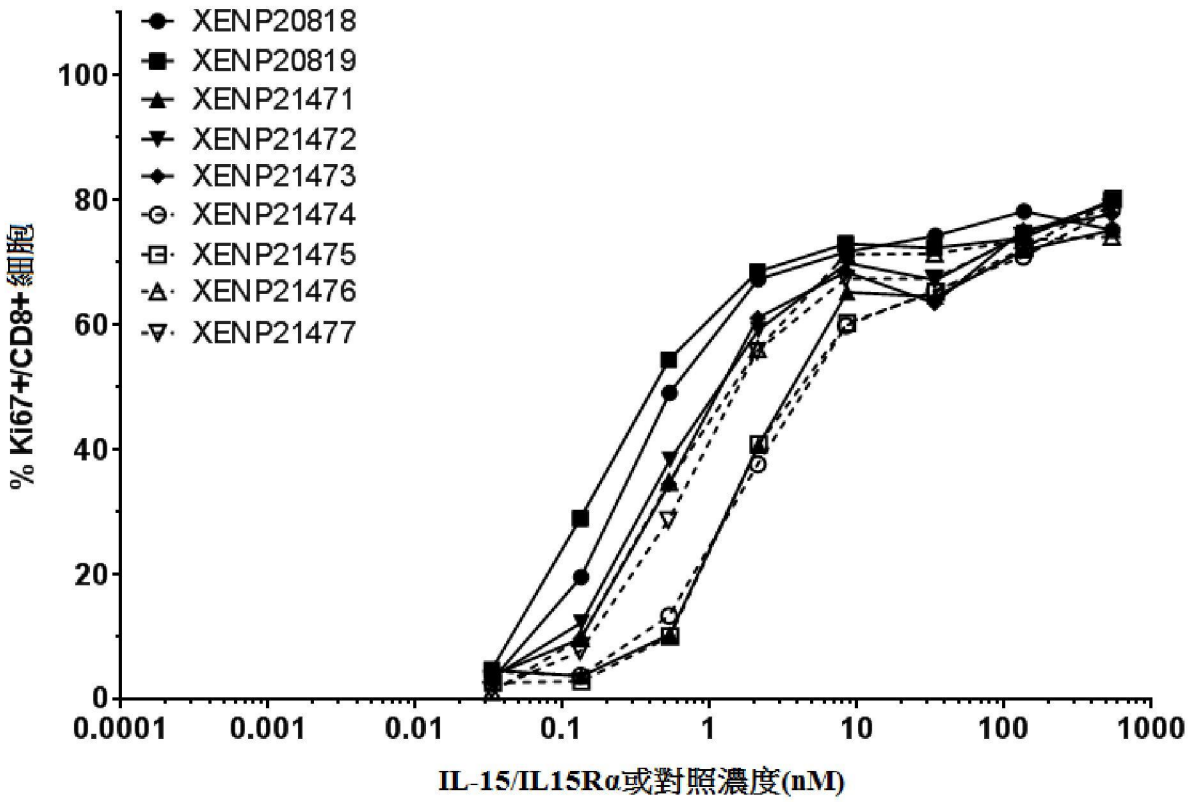
【圖 19E】


% Ki67+/CD56+/CD16+ (NK細胞)
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
IL-15/Rα-Fc或對照濃度(nM)
XENP20818
XENP20819
XENP21471
XENP21472
XENP21473
XENP21474
XENP21475
XENP21476
XENP21477

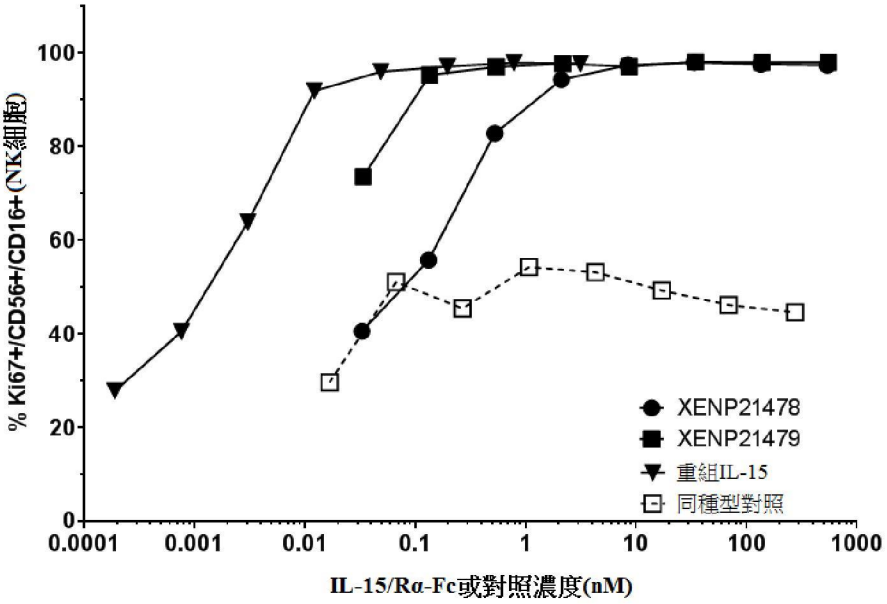
【圖20A】


% Ki67+/CD4+ 細胞
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
IL-15/Rα-Fc或對照濃度(nM)
XENP20818
XENP20819
XENP21471
XENP21472
XENP21473
XENP21474
XENP21475
XENP21476
XENP21477

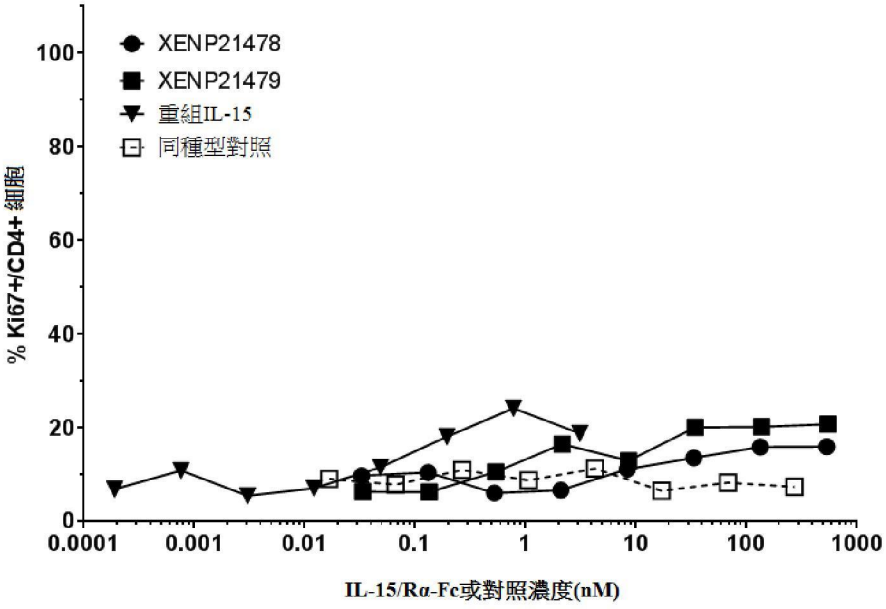
【圖20B】


XENP20818
XENP20819
XENP21471
XENP21472
XENP21473
XENP21474
XENP21475
XENP21476
XENP21477
% Ki67+/CD8+ 細胞
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
IL-15/IL15Rα或對照濃度(nM)

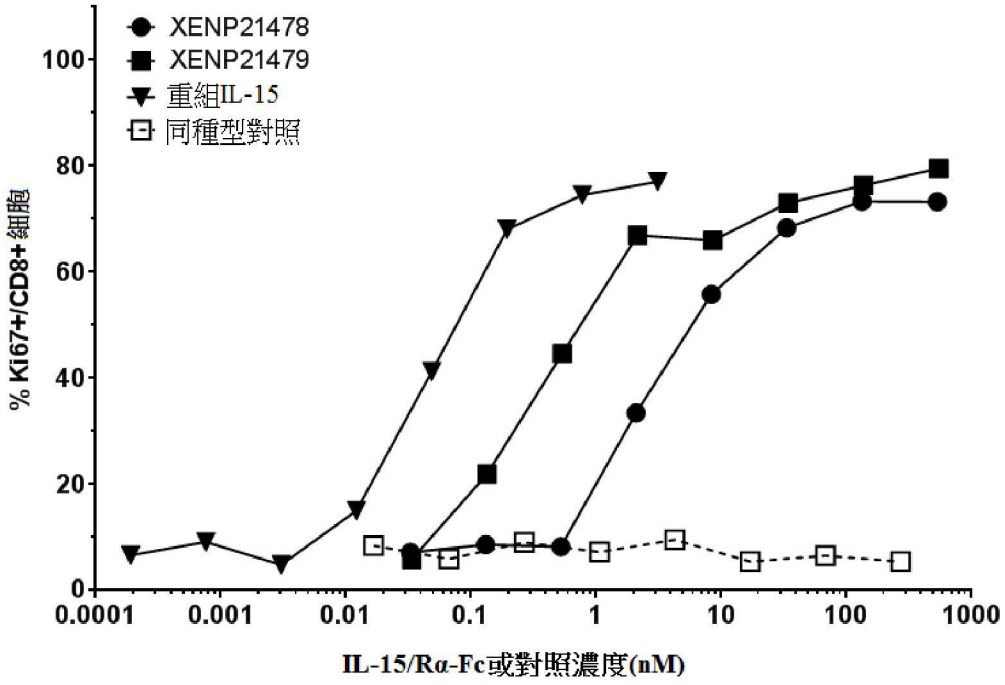
【圖20C】


% Ki67+/CD56+/CD16+(NK細胞)
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
IL-15/Rα-Fc或對照濃度(nM)
XENP21478
XENP21479
重組IL-15
同種型對照

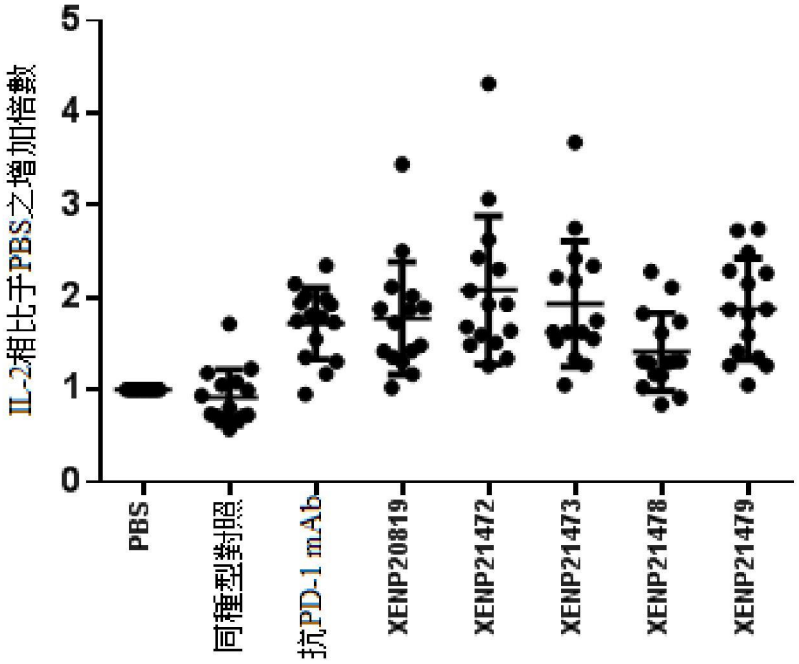
【圖21A】


% Ki67+/CD4+ 細胞
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
IL-15/Rα-Fc或對照濃度(nM)
XENP21478
XENP21479
重組IL-15
同種型對照

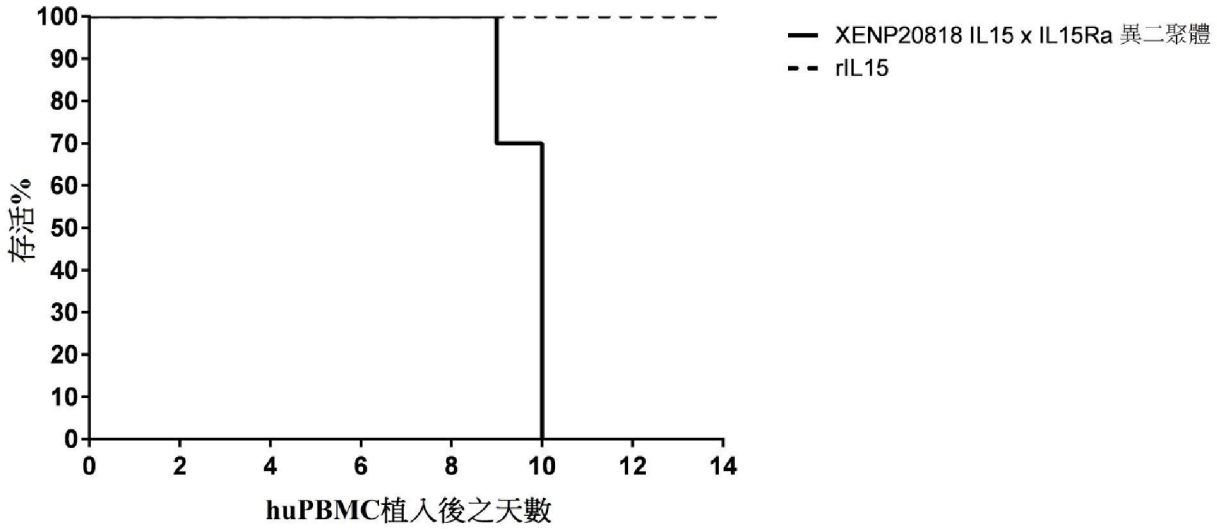
【圖21B】


XENP21478
XENP21479
重組IL-15
同種型對照
% Ki67+/CD8+細胞
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
IL-15/Rα-Fc或對照濃度(nM)

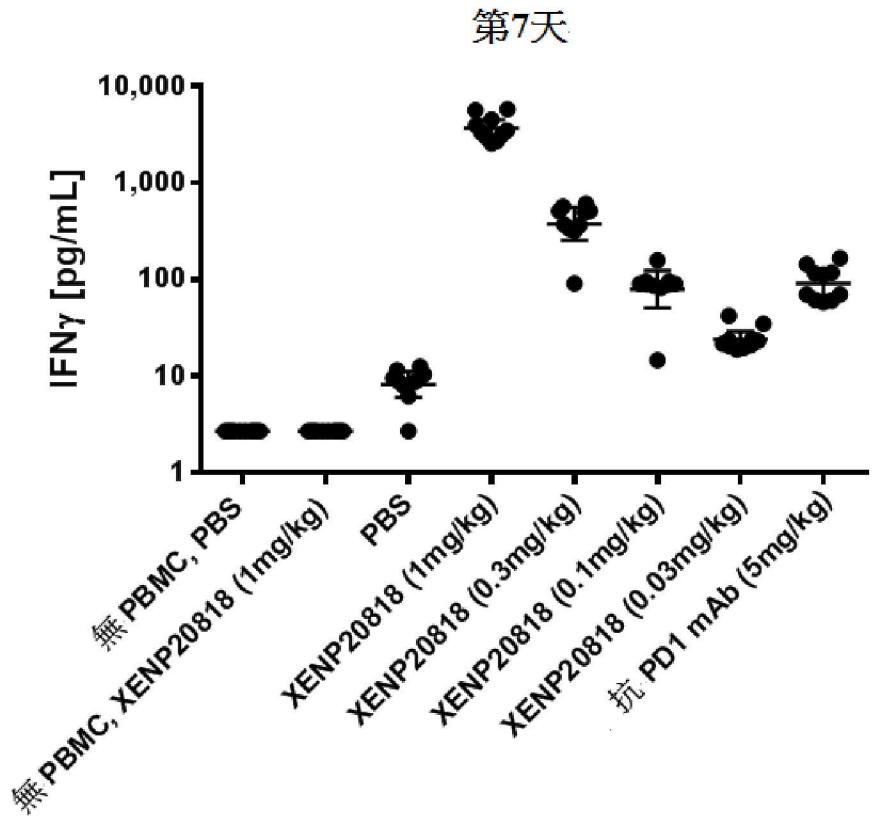
【圖21C】


IL-2相比于PBS之增加倍數
5
4
3
2
1
0
PBS
同種型對照
抗PD-1 mAb
XENP20819
XENP21472
XENP21473
XENP21478
XENP21479

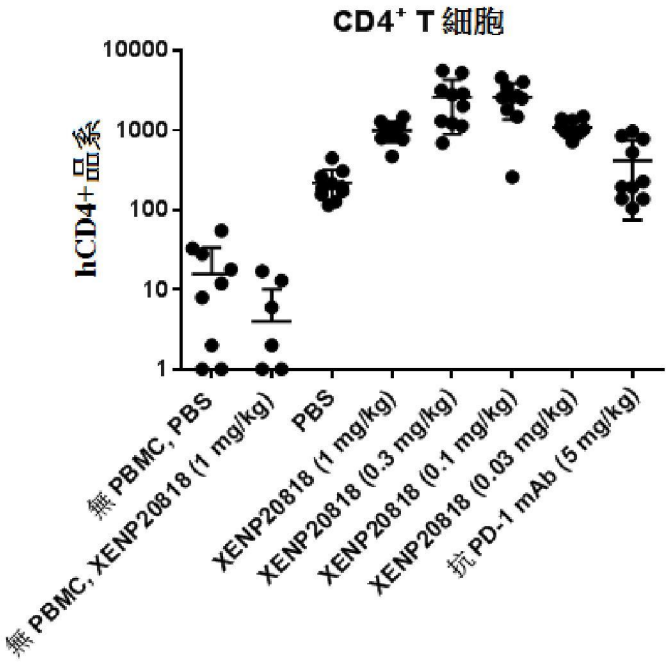
【圖22】


100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
存活%
0
2
4
6
8
10
12
14
huPBMC植入後之天數
XENP20818 IL15 x IL15Ra 異二聚體
rIL15

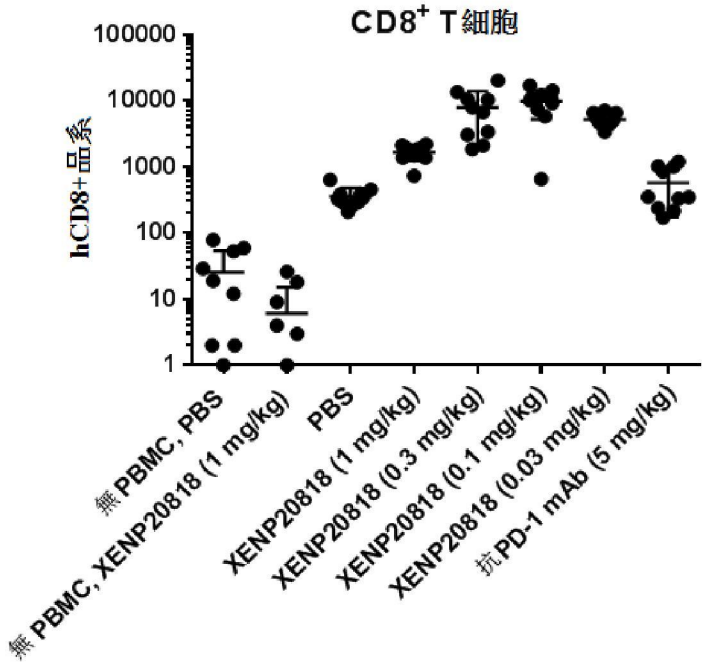
【圖23】


第7天
IFNγ [pg/mL]
10,000
1,000
100
10
1
無PBMC, PBS
無PBMC, XENP20818 (1mg/kg)
PBS
XENP20818 (1mg/kg)
XENP20818 (0.3mg/kg)
XENP20818 (0.1mg/kg)
XENP20818 (0.03mg/kg)
抗 PD1 mAb (5mg/kg)

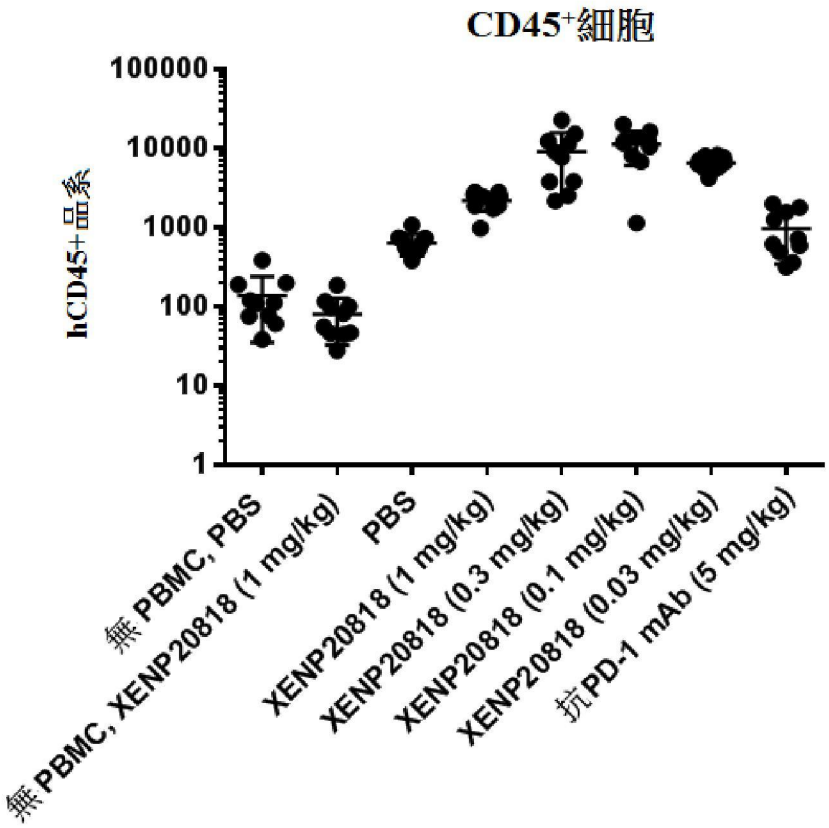
【圖24】


CD4+ T細胞
hCD4+品系
10000
1000
100
10
1
無PBMC, PBS
無PBMC, XENP20818 (1 mg/kg)
PBS
XENP20818 (1 mg/kg)
XENP20818 (0.3 mg/kg)
XENP20818 (0.1 mg/kg)
XENP20818 (0.03 mg/kg)
抗PD-1 mAb (5 mg/kg)

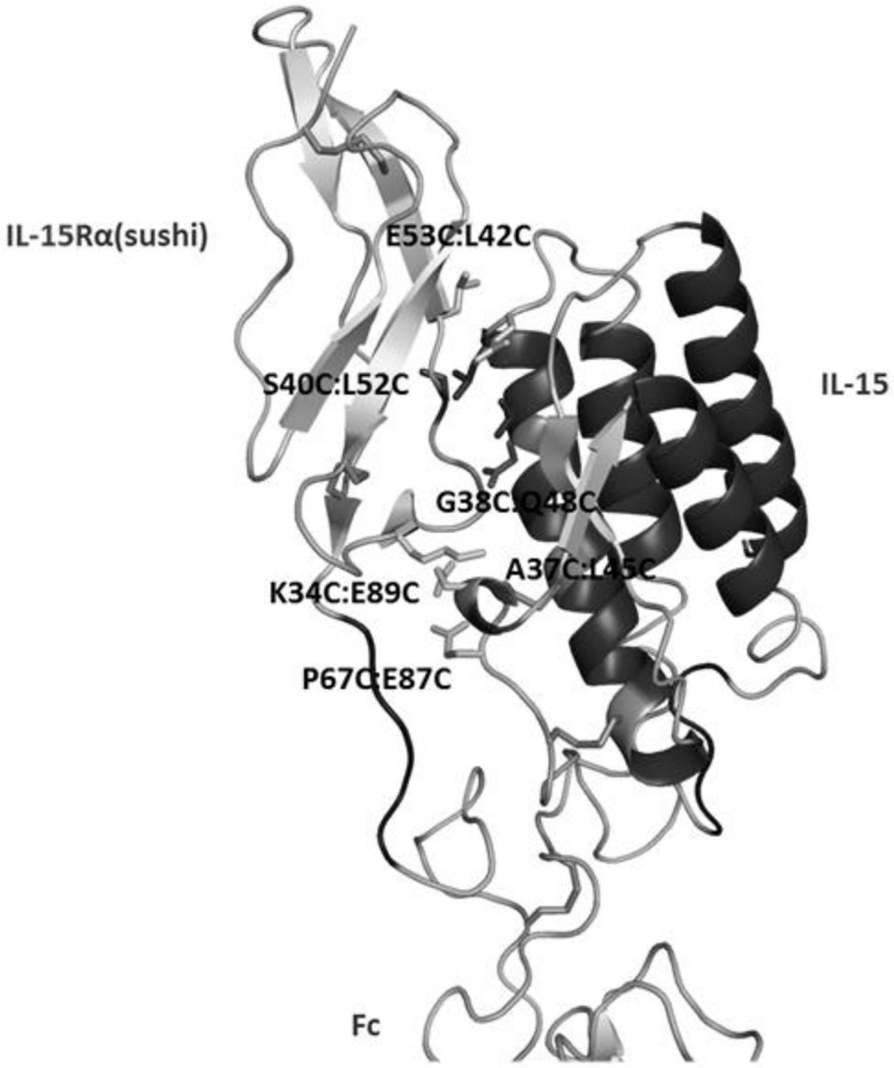
【圖25A】


CD8+ T細胞
hCD8+品系
100000
10000
1000
100
10
1
無PBMC, PBS
無PBMC, XENP20818 (1 mg/kg)
PBS
XENP20818 (1 mg/kg)
XENP20818 (0.3 mg/kg)
XENP20818 (0.1 mg/kg)
XENP20818 (0.03 mg/kg)
抗PD-1 mAb (5 mg/kg)

【圖25B】


CD45+細胞
hCD45+品系
100000
10000
1000
100
10
1
無PBMC, PBS
無PBMC, XENP20818 (1 mg/kg)
PBS
XENP20818 (1 mg/kg)
XENP20818 (0.3 mg/kg)
XENP20818 (0.1 mg/kg)
XENP20818 (0.03 mg/kg)
抗PD-1 mAb (5 mg/kg)

【圖25C】


IL-15Rα(sushi)
E53C:L42C
S40C:L52C
IL-15
G38C:Q48C
A37C:L45C
K34C:E89C
P67C:E87C
Fc

【圖26】

IL-15Rα(sushi-D96) (SEQ ID NO:88)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
D

IL-15Rα(sushi-D96/P97) (SEQ ID NO:89)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DP

IL-15Rα(sushi-D96/P97/A98) (SEQ ID NO:90)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DPA

【圖27】

IL-15(E87C) (SEQ ID NO:91)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(V49C) (SEQ ID NO:92)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQCISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(L52C) (SEQ ID NO:93)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(E89C) (SEQ ID NO:94)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECCELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(Q48C) (SEQ ID NO:95)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELCVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(E53C) (SEQ ID NO:96)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLCSGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(C42S) (SEQ ID NO:97)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKSFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

IL-15(L45C) (SEQ ID NO:98)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLCELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖28】

IL-15Rα(sushi-D96/C97) (SEQ ID NO:99)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DC

IL-15Rα(sushi-D96/P97/C98) (SEQ ID NO:100)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DPC

IL-15Rα(sushi-D96/C97/A98) (SEQ ID NO:101)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DCA

IL-15Rα(sushi-S40C) (SEQ ID NO:102)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

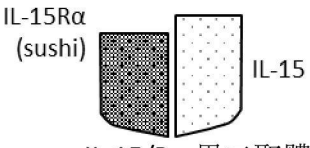
IL-15Rα(sushi-K34C) (SEQ ID NO:103)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFCRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

IL-15Rα(sushi-G38C) (SEQ ID NO:104)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKACTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

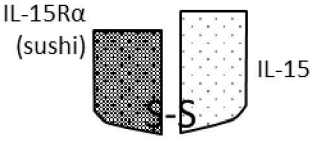
IL-15Rα(sushi-L42C) (SEQ ID NO:105)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSCTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

IL-15Rα(sushi-A37C) (SEQ ID NO:106)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

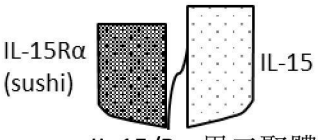
【圖29】



ncIL-15/Rα 異二聚體
實例：XENP21996
【圖 30A】



dsIL-15/Rα 異二聚體
實例：XENP22004
【圖 30B】



scIL-15/Rα 異二聚體
實例：XENP22049
【圖 30C】

>XENP021996 -人類_IL15(非共價)-人類_IL15Ra(Sushi)

鏈 1 -人類_IL15_no_tag (16484) (SEQ ID NO:107)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi) (17033) (SEQ ID NO:108)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【圖31】

>XENP022004 -人類_IL15_E87C-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97)

鏈 1 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:109)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97) (17051) (SEQ ID NO:110)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DC

>XENP022005 -人類_IL15_E87C-人類_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)

鏈 1 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:111)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98) (17052) (SEQ ID NO:112)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DPC

>XENP022006 -人類_IL15_E87C-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)

鏈 1 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:113)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98) (17053) (SEQ ID NO:114)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DCA

>XENP022008 -人類_IL15_L52C-人類_IL15Ra(Sushi-S40C)

鏈 1 -人類_IL15_L52C_no_tag (17072) (SEQ ID NO:115)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-S40C) (17057) (SEQ ID NO:116)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
>XENP022494 –人類_IL15_L45C-人類_IL15Ra(Sushi-A37C)

鏈 1 -人類_IL15_L45C_no_tag (17069) (SEQ ID NO:117)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLCELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

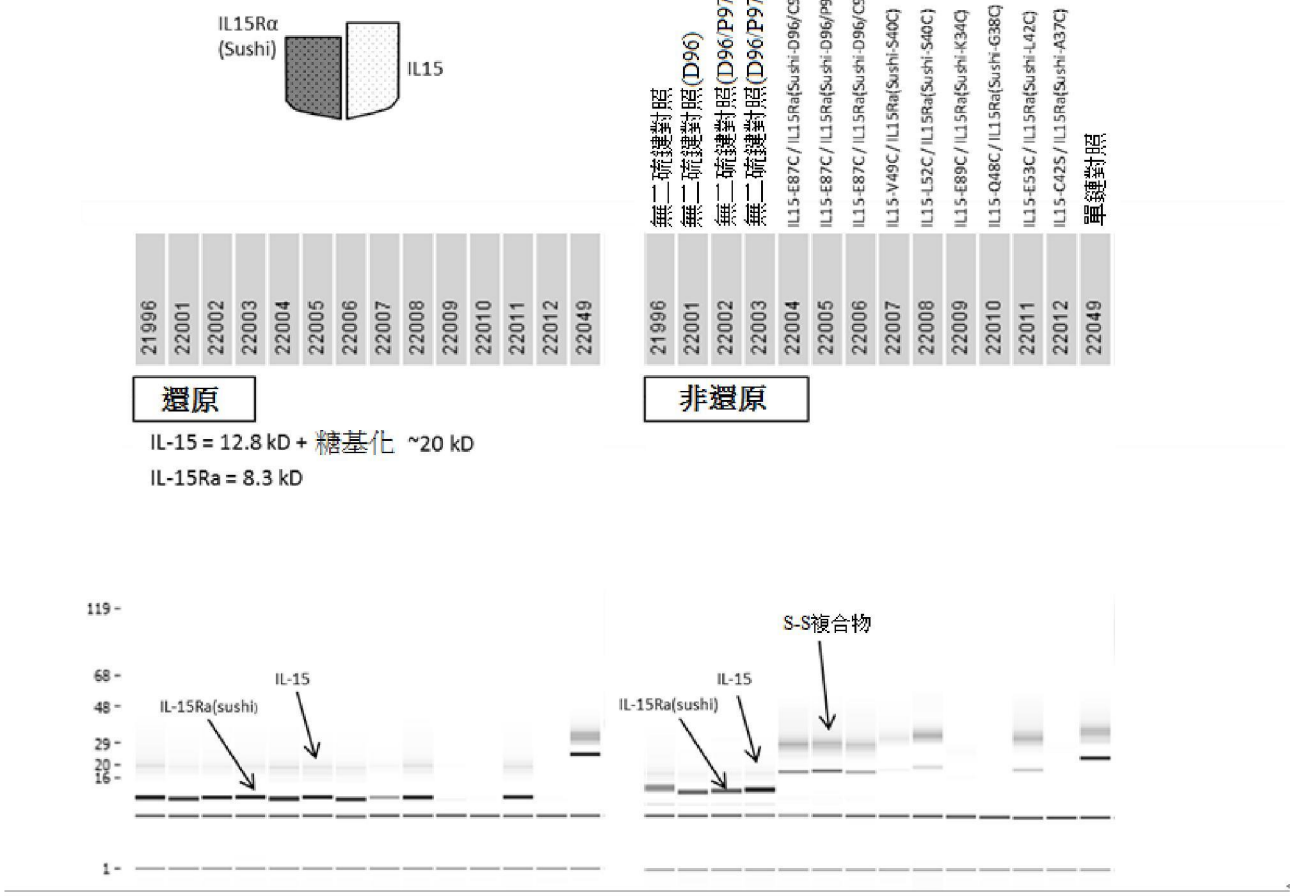
鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-A37C) (17055) (SEQ ID NO:118)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKCGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【圖32】

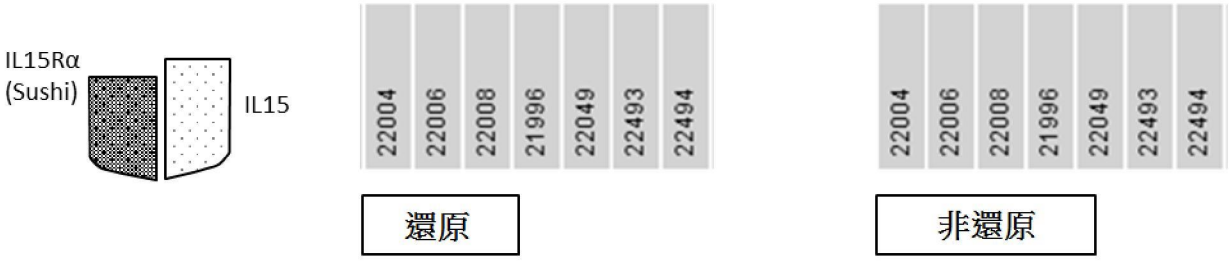
>XENP022049 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)6-人類_IL15-sc(SEQ ID NO:119)

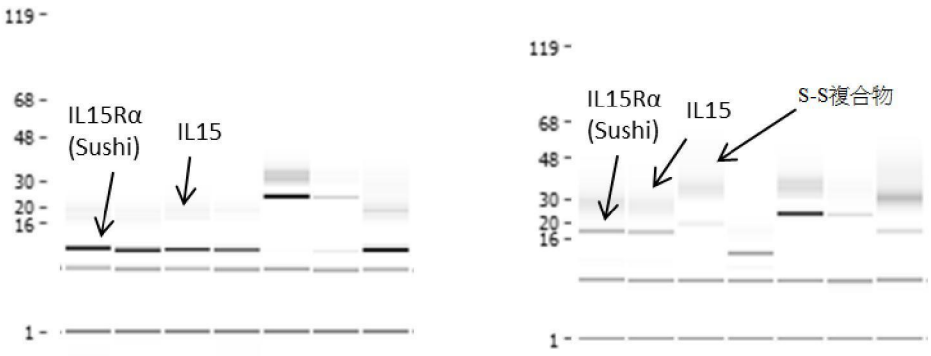
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖33】

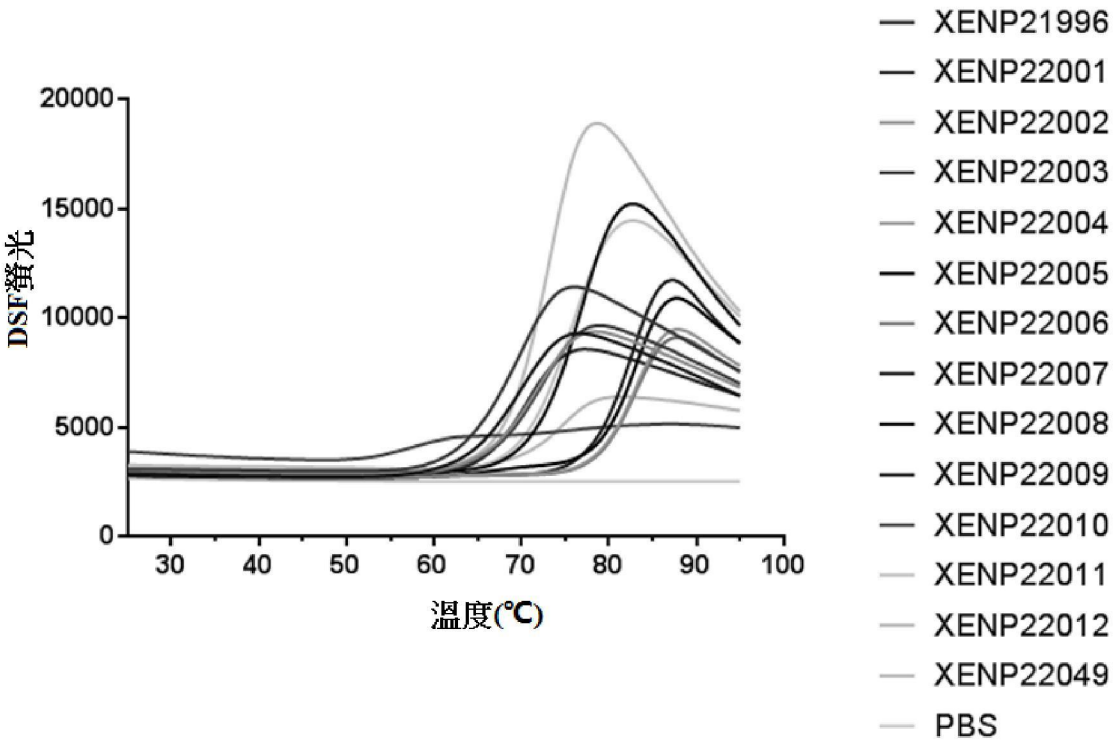

IL15Rα
(Sushi)
IL15
無二硫鍵對照
無二硫鍵對照(D96)
無二硫鍵對照(D96/P97)
無二硫鍵對照(D96/P97/A98)
IL15-E87C/IL15Ra(Sushi-D96/C97)
IL15-E87C/IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)
IL15-E87C/IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)
IL15-V49C/IL15Ra(Sushi-S40C)
IL15-L52C/IL15Ra(Sushi-S40C)
IL15-E89C/IL15Ra(Sushi-K34C)
IL15-Q48C/IL15Ra(Sushi-G38C)
IL15-E53C/IL15Ra(Sushi-L42C)
IL15-C42S/IL15Ra(Sushi-A37C)
單鏈對照
21996
22001
22002
22003
22004
22005
22006
22007
22008
22009
22010
22011
22012
22049
還原
非還原
IL-15 = 12.8 kD + 糖基化 ~20 kD
IL-15Ra = 8.3 kD
119
68
48
29
20
16
1
IL-15Ra(sushi)
IL-15
S-S複合物

【圖34】

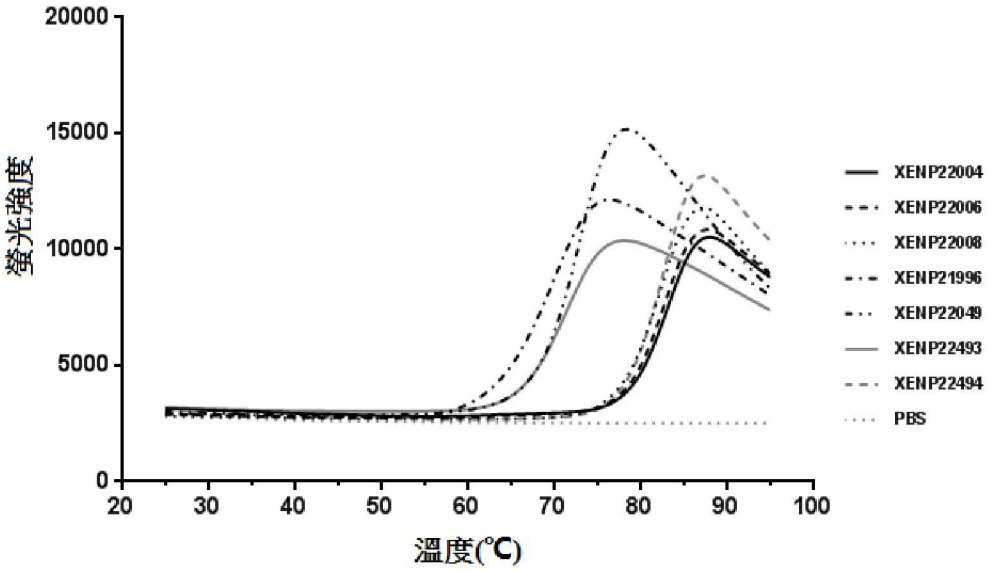

IL15Rα
(Sushi)
IL15
22004
22006
22008
21996
22049
22493
22494
還原
22004
22006
22008
21996
22049
22493
22494
非還原


119
68
48
30
20
16
1
IL15Rα
(Sushi)
IL15
119
68
48
30
20
16
1
IL15Rα
(Sushi)
IL15
S-S複合物

【圖35】


20000
15000
10000
5000
0
DSF螢光
30
40
50
60
70
80
90
100
溫度(℃)
XENP21996
XENP22001
XENP22002
XENP22003
XENP22004
XENP22005
XENP22006
XENP22007
XENP22008
XENP22009
XENP22010
XENP22011
XENP22012
XENP22049
PBS

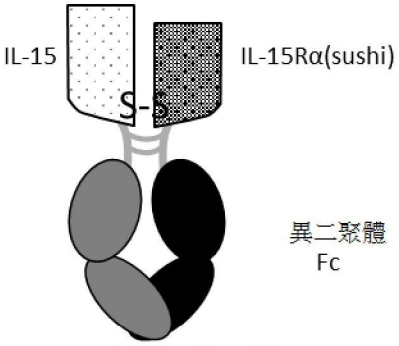
【圖36】


20000
15000
10000
5000
0
螢光強度
20
30
40
50
60
70
80
90
100
溫度(℃)
XENP22004
XENP22006
XENP22008
XENP21996
XENP22049
XENP22493
XENP22494
PBS

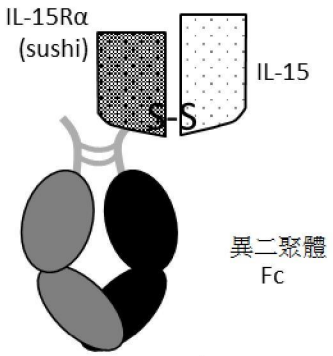
【圖37】

XENP	變異體	產率 (mg/ml)	MW (g/mol)	Δ 親和力計算值	T_m (℃)	IL2Rß 親和力(~nM K_D)
21996	無二硫鍵對照 IL-15/Rα	8.04	21079.9	NA	70.0	6.3
22001	無二硫鍵對照 IL-15/Rα(D96)	2.45	21195.0	NA	70.0	5.2
22002	無二硫鍵對照 IL-15/Rα(D96/P97)	2.47	21292.1	NA	72.0	7.4
22003	無二硫鍵對照 IL-15/Rα(D96/P97/A98)	3.48	21363.2	NA	72.5	5.7
22004	IL-15(E87C)/Rα(D96/C97)	4.58	21272.2	-7.61	83.0	4.1
22005	IL-15(E87C)/Rα(D96/C97/A98)	8.4	21369.3	NA	83 (肩部)	6.1
22006	IL-15(E87C)/Rα(D96/C97/A98)	3.19	21343.2	-7.61	83.0	5.1
22007	IL-15(V49C)/Rα(S40C)	1.58	21100.0	1.22	77.0	11
22008	IL-15(L52C)/Rα(S40C)	4.56	21085.9	-0.97	82.5	17
22009	IL-15(E89C)/Rα(K34C)	0.51	21028.9	-0.33	70.5	7.3
22010	IL-15(Q48C)/Rα(G38C)	0.42	21101.0	0.91	57.5	3.8
22011	IL-15(E53C)/Rα(L42C)	3.72	21043.9	3.73	76.0	17
22012	IL-15(C42S)/Rα(A37C)	0.44	21095.9	NA	75.0	5.3
22049	單鏈對照	5.77	22953.6	NA	73.0	22
22493	IL-15(L45C)/Rα(G38C)	0.40	21116.0	0.77	71.5	NA
22494	IL-15(L45C)/Rα(A37C)	3.63	21101.9	0.63	82.5	NA

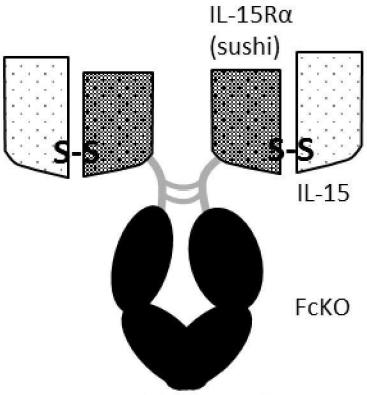
【圖38】



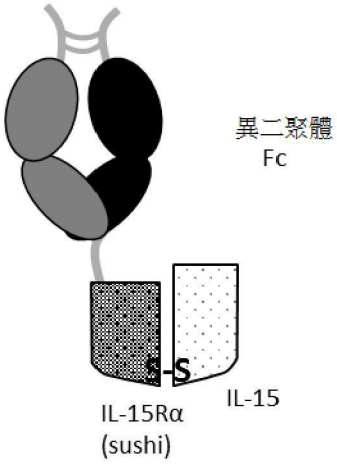
dsIL-15/Rα-異 Fc
實例：XENP22013
【圖 39A】



dsIL-15/Rα-Fc
實例：XENP22357
【圖 39B】



二價 dsIL-15/Rα-Fc
實例：XENP22634
【圖 39C】



Fc-dsIL-15/Rα
實例：XENP22639
【圖 39D】

>XENP022013 人類_IL15_E87C_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_E87C_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:120)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:121)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DC/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022014 人類_IL15_E87C_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_E87C_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:122)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:123)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DPC/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖40A】

>XENP022015 人類_IL15_E87C_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_E87C_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:124)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:125)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DCA/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022017 人類_IL15_L52C_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi-S40C)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 –人類_IL15_L52C_(GGGGS)1-_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:126)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Ra(Sushi-S40C)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:127)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖40B】

>XENP022358 –空-Fc-IL15_E87C-人類_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:128)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (8793) (SEQ ID NO:129)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (17039) (SEQ ID NO:130)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DPC/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDS
DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022359 –空-Fc-IL15_E87C-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:131)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (8793) (SEQ ID NO:132)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (17040) (SEQ ID NO:133)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DCA/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖41A】

>XENP022361 –空-Fc-IL15_L52C-人類_IL15Ra(Sushi-S40C)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_L52C_no_tag (17072) (SEQ ID NO:134)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (8793) (SEQ ID NO:135)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 -人類_IL15Ra(Sushi-S40C)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (17044) (SEQ ID NO:136)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022684 空-Fc-IL15_E87C-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 – IL15_E87C (SEQ ID NO:137)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 - IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:138)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DCA/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖41B】

>XENP022634 –人類_IL15(E87C)-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鏈 1 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97)-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K (17581) (SEQ ID NO:139)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DC/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:140)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022635 –人類_IL15(E87C)-人類_IL15Ra(Sushi-
D96/C97/A98)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鏈 1 -人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K (17582) (SEQ ID NO:141)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DCA/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF
LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:142)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022636 –人類_IL15(L52C)-人類_IL15Ra(Sushi-S40C)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鏈 1 -人類_IL15Ra(Sushi-S40C)-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K (17583) (SEQ ID NO:143)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15_L52C_no_tag (17072) (SEQ ID NO:144)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖42】

>XENP022639 –空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_(GGGGS)2_IL15Ra(Sushi-
D96/C97)_IL15(E87C)_IgG1_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_(GGGGS)2_IL15Ra(Sushi-D96/C97) (17605) (SEQ ID NO:145)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK/GGGGSGGGGS/ITCPPPMSVEHADIW
VKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDC

鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (8927) (SEQ ID NO:146)
ERKSSDKTHTCPRCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFKWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

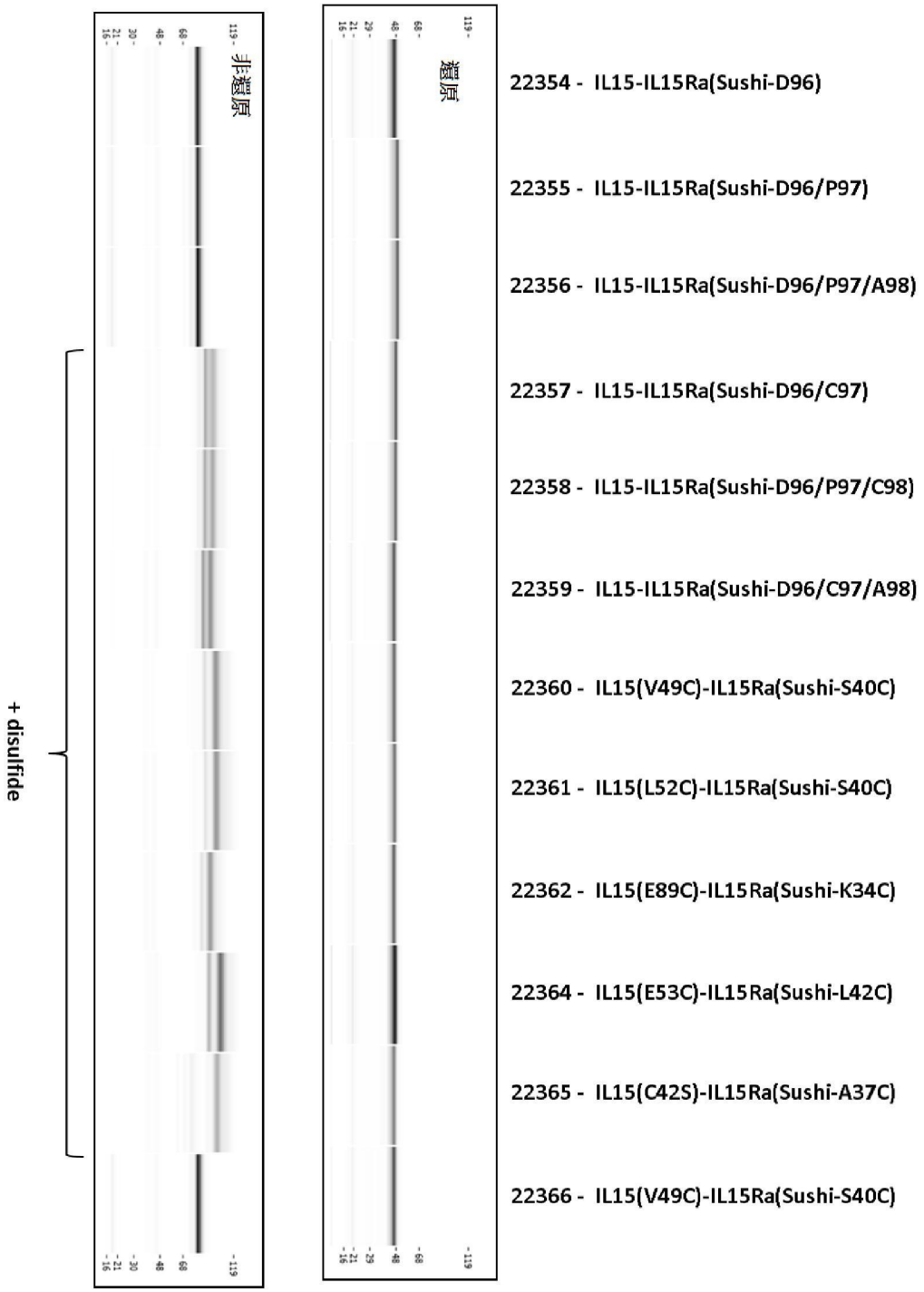
鏈 3 -人類_IL15_E87C_no_tag (17074) (SEQ ID NO:147)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

>XENP022640 空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S_IgG1_ISO(+RR)_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q_(GGG
GS)2_IL15Ra(Sushi-D96/C97)_IL15(E87C)

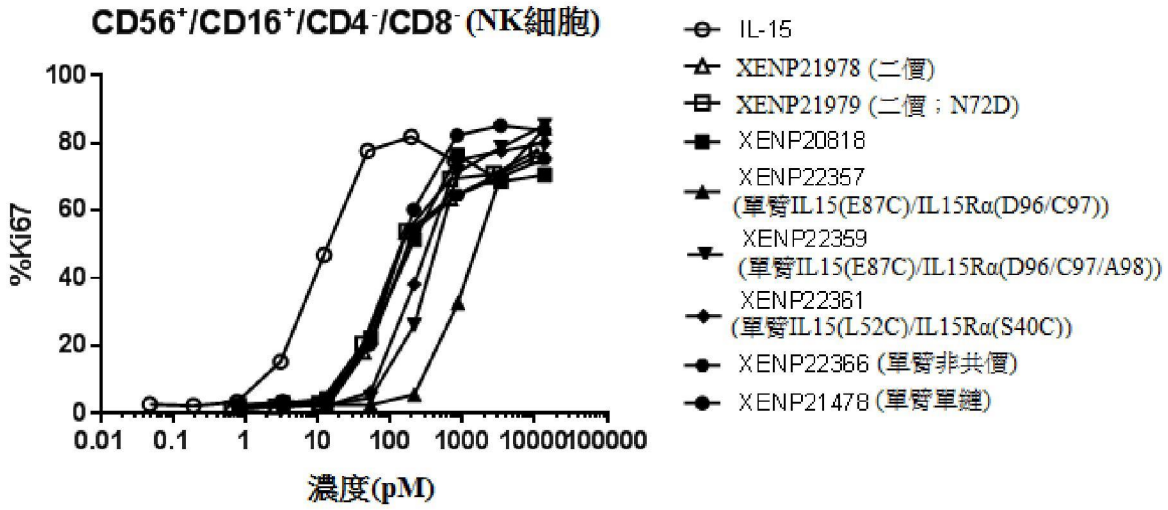
鏈 1 – IL15 (SEQ ID NO:148)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 –空_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:149)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

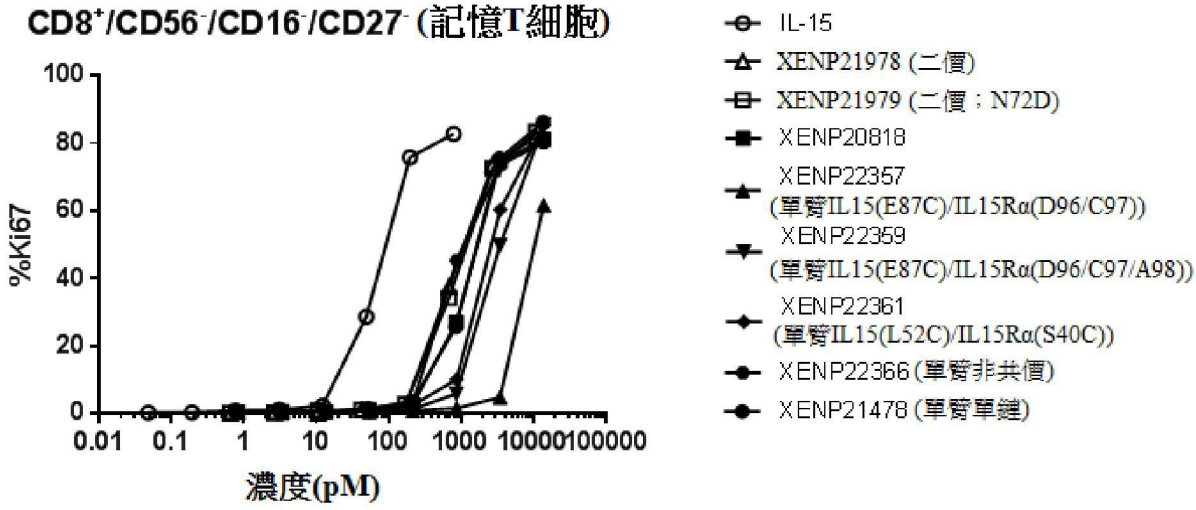
【圖43】


非還原
還原
+ disulfide
22354 - IL15-IL15Ra(Sushi-D96)
22355 - IL15-IL15Ra(Sushi-D96/P97)
22356 - IL15-IL15Ra(Sushi-D96/P97/A98)
22357 - IL15-IL15Ra(Sushi-D96/C97)
22358 - IL15-IL15Ra(Sushi-D96/P97/C98)
22359 - IL15-IL15Ra(Sushi-D96/C97/A98)
22360 - IL15(V49C)-IL15Ra(Sushi-S40C)
22361 - IL15(L52C)-IL15Ra(Sushi-S40C)
22362 - IL15(E89C)-IL15Ra(Sushi-K34C)
22364 - IL15(E53C)-IL15Ra(Sushi-L42C)
22365 - IL15(C42S)-IL15Ra(Sushi-A37C)
22366 - IL15(V49C)-IL15Ra(Sushi-S40C)

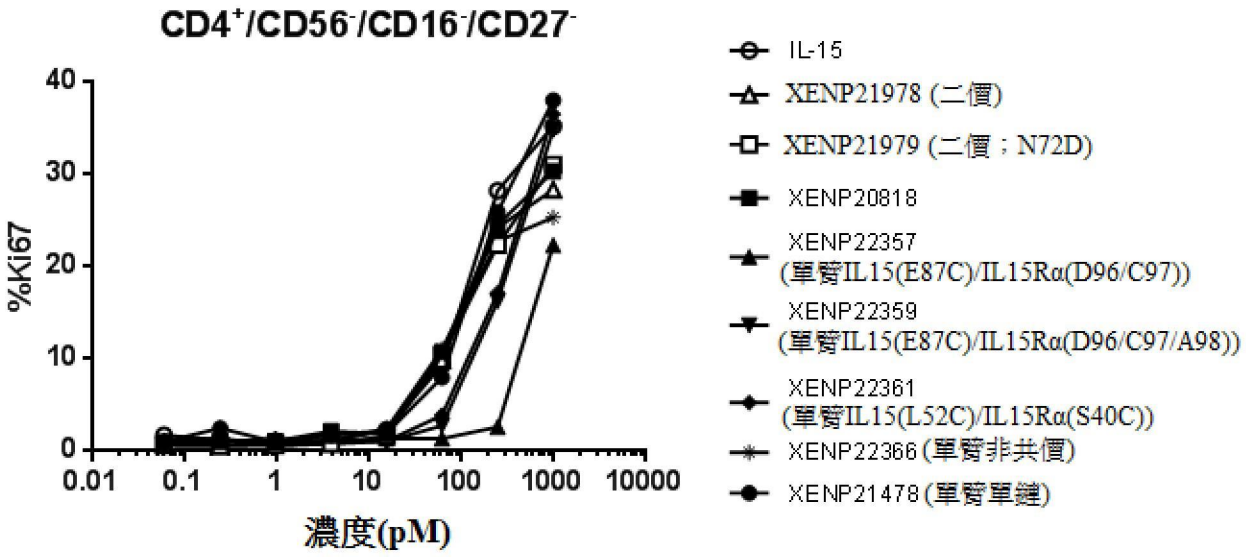
【圖44】


CD56+/CD16+/CD4-/CD8- (NK細胞)
%Ki67
濃度(pM)
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
IL-15
XENP21978 (二價)
XENP21979 (二價；N72D)
XENP20818
XENP22357 (單臂IL15(E87C)/IL15Rα(D96/C97))
XENP22359 (單臂IL15(E87C)/IL15Rα(D96/C97/A98))
XENP22361 (單臂IL15(L52C)/IL15Rα(S40C))
XENP22366 (單臂非共價)
XENP21478 (單臂單鏈)

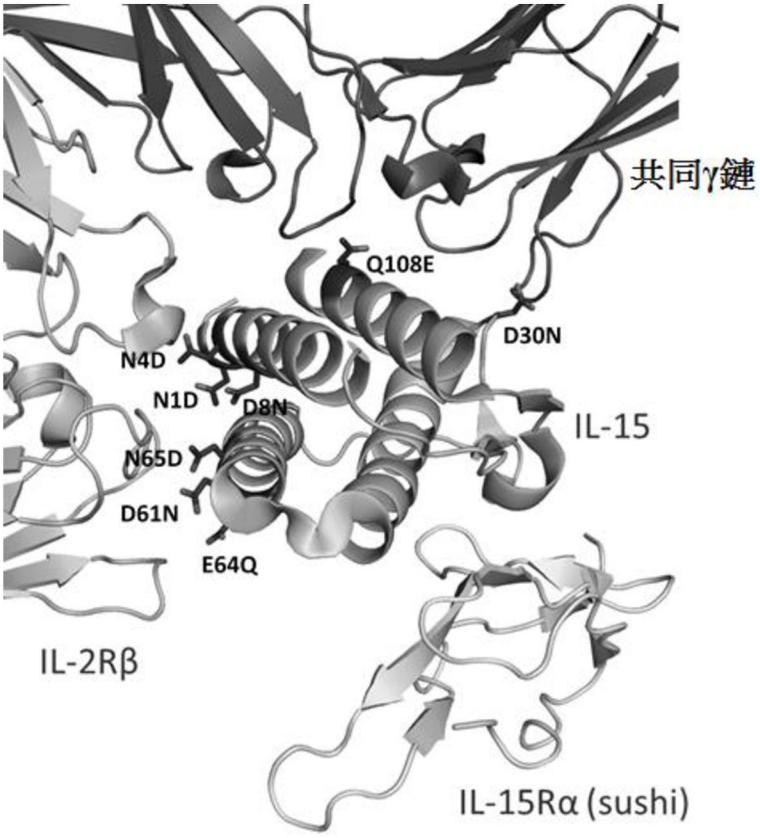
【圖45A】


CD8+/CD56-/CD16-/CD27- (記憶T細胞)
%Ki67
濃度(pM)
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
100000
IL-15
XENP21978 (二價)
XENP21979 (二價；N72D)
XENP20818
XENP22357 (單臂IL15(E87C)/IL15Rα(D96/C97))
XENP22359 (單臂IL15(E87C)/IL15Rα(D96/C97/A98))
XENP22361 (單臂IL15(L52C)/IL15Rα(S40C))
XENP22366 (單臂非共價)
XENP21478 (單臂單鏈)

【圖45B】


CD4+/CD56-/CD16-/CD27-
%Ki67
40
30
20
10
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
濃度(pM)
IL-15
XENP21978 (二價)
XENP21979 (二價；N72D)
XENP20818
XENP22357
(單臂IL15(E87C)/IL15Rα(D96/C97))
XENP22359
(單臂IL15(E87C)/IL15Rα(D96/C97/A98))
XENP22361
(單臂IL15(L52C)/IL15Rα(S40C))
XENP22366 (單臂非共價)
XENP21478 (單臂單鏈)

【圖45C】


共同γ鏈
Q108E
D30N
N4D
N1D
D8N
IL-15
N65D
D61N
E64Q
IL-2Rβ
IL-15Rα (sushi)

【圖46】

N1D (SEQ ID NO:150)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D (SEQ ID NO:151)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D8N (SEQ ID NO:152)
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N (SEQ ID NO:153)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N (SEQ ID NO:154)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

E64Q (SEQ ID NO:155)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N65D (SEQ ID NO:156)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

Q108E (SEQ ID NO:157)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N1D/D61N (SEQ ID NO:158)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖47A】

N1D/E64Q (SEQ ID NO:159)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/D61N (SEQ ID NO:160)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/E64Q (SEQ ID NO:161)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D8N/D61N (SEQ ID NO:162)
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D8N/E64Q (SEQ ID NO:163)
NWVNVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N/E64Q (SEQ ID NO:164)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

E64Q/Q108E (SEQ ID NO:165)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N1D/N4D/D8N (SEQ ID NO:166)
DWVDVISNLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D61N/E64Q/N65D (SEQ ID NO:167)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/D61N/E64Q/Q108E (SEQ ID NO:168)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N4D/D61N/E64Q/Q108E (SEQ ID NO:169)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

【圖47B】

N1D/N65D (SEQ ID NO:170)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/Q108E (SEQ ID NO:171)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N4D/N65D (SEQ ID NO:172)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/N65D (SEQ ID NO:173)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/Q108E (SEQ ID NO:174)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

N65D/Q108E (SEQ ID NO:175)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

E64Q/N65D (SEQ ID NO:176)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/N4D/N65D (SEQ ID NO:177)
DWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/E64Q/N65D (SEQ ID NO:178)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/D61N/N65D (SEQ ID NO:179)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖47C】

>XENP022816 -人類_IL15_N4D_$(GGGGS)_1$-人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_N4D_$(GGGGS)_1$ (17687) (SEQ ID NO:180)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:181)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022819 -人類_IL15_D61N_$(GGGGS)_1$-人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_D61N_$(GGGGS)_1$ (17690) (SEQ ID NO:182)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:183)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48A】

>XENP022820 -人類_IL15_E64Q_(GGGGS)$_1$-人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_E64Q_(GGGGS)$_1$ (17691) (SEQ ID NO:184)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:185)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022821 -人類_IL15_N65D_(GGGGS)$_1$-人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_N65D_(GGGGS)$_1$ (17692) (SEQ ID NO:186)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:187)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48B】

>XENP022822 -人類_IL15_Q108E_$(GGGGS)_1$-人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_Q108E_$(GGGGS)_1$ (17693) (SEQ ID NO:188)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:189)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP022829 -人類_IL15_D61N/E64Q_$(GGGGS)_1$-人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_D61N/E64Q_$(GGGGS)_1$ (17700) (SEQ ID NO:190)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_$(GGGGS)_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:191)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48C】

>XENP022834 -人類_IL15_N4D/D61N/E64Q/Q108E_(GGGGS)$_1$-人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_N4D/D61N/E64Q/Q108E_(GGGGS)$_1$ (17705) (SEQ ID NO:192)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHNTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)$_1$_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:193)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023554 -人類_IL15_N1D/N65D_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_N1D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (18783) (SEQ ID NO:194)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:195)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48D】

>XENP023557 -人類_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (18786) (SEQ ID NO:196)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (15908) (SEQ ID NO:197)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP023561 人類_IL15_N65D/Q108E_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15_N65D/Q108E_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:198)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:199)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48E】

>XENP024018 人類_IL15(N65D)-人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15(N65D)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:200)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:201)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024019 -人類_IL15(Q108E)-人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15(Q108E)-人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (19242) (SEQ ID NO:202)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (16481) (SEQ ID NO:203)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48F】

>XENP024045 人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1-人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 –人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:204)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:205)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024051 人類_IL15_N1D/N65D-人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 –人類_IL15_N1D/N65D-人類_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:206)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:207)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48G】

>XENP024052 人類_IL15_N4D/N65D-人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 –人類_IL15_N4D/N65D-人類_ Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:208)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:209)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖48H】

>XENP024015 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15(Q108E;單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15(Q108E;單鏈) _Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:210)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:211)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024050 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/N65D_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/N65D_(單鏈)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:212)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:213)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖49A】

>XENP024475 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)6-人類_IL15(單鏈;Q108E)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)6-人類_IL15(單鏈;Q108E)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:214)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:215)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024476 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)6-人類_IL15(單鏈;N4D/N65D)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)6-人類_IL15(單鏈;N4D/N65D)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:216)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:217)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖49B】

>XENP024478 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)7-人類_IL15(單鏈;Q108E)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)7-人類_IL15(單鏈;Q108E)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:218)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:219)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP024479 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)7-人類_IL15(單鏈;N4D/N65D)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)7-人類_IL15(單鏈;N4D/N65D)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:220)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -空-Fc_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:221)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖49C】

>XENP024481 人類_IL15Ra(sushi)_(30AA_連接子_變異體)-人類_IL15(單鏈;Q108E)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(30AA_連接子_變異體)-人類_IL15(單鏈;Q108E)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:222)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/DPALVHQRPAPPGGGGSGGGGSGGGGSGGG/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:223)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖49D】

>XENP024349 IL15_Q108E_(非共價)-人類_IL15Rα(Sushi)_空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 –人類_IL15Rα(Sushi)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:224)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空- Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:225)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 – IL15_Q108E_(非共價) (SEQ ID NO:226)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

>XENP024890 IL15_N4D/N65D_(非共價)-人類_IL15Ra(Sushi)-空-Fc_IgG1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 – IL-15_N4D/N65D (SEQ ID NO:227)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:228)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 –空_Fc(216)_ IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:229)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖50A】

>XENP25138 IL15_D30N/E64Q/N65D_(非共價)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 - IL15_D30N/E64Q/N65D (SEQ ID NO:230)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:231)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 -空_Fc(216)_ IgG1_PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:232)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖50B】

>XENP022801 -人類_IL15_N65D(非共價)-人類_IL15Rα(Sushi)

鏈 1 -人類_IL15_N65D(非共價) (17672) (SEQ ID NO:233)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi) (17033) (SEQ ID NO:234)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

>XENP022802 -人類_IL15_Q108E(非共價)-人類_IL15Rα(Sushi)

鏈 1 -人類_IL15_Q108E(非共價) (17673) (SEQ ID NO:235)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Rα(Sushi) (17033) (SEQ ID NO:236)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR

【圖51】

>XENP024342 人類_IL15(非共價; Q108E)-人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K

鏈 1 –人類_IL15Rα(Sushi) _Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K (SEQ ID NO:237)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15(非共價; Q108E) (SEQ ID NO:238)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

【圖52】

>XENP023472 空-Fc-IL15_N65D/E87C-人類_IL15Ra(Sushi-D96/C97)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 –空_ Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:239)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 - IL15_N65D/E87C (SEQ ID NO:240)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKCCEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 3 - IL15Ra(Sushi-D96/C97)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:241)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR
DC/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

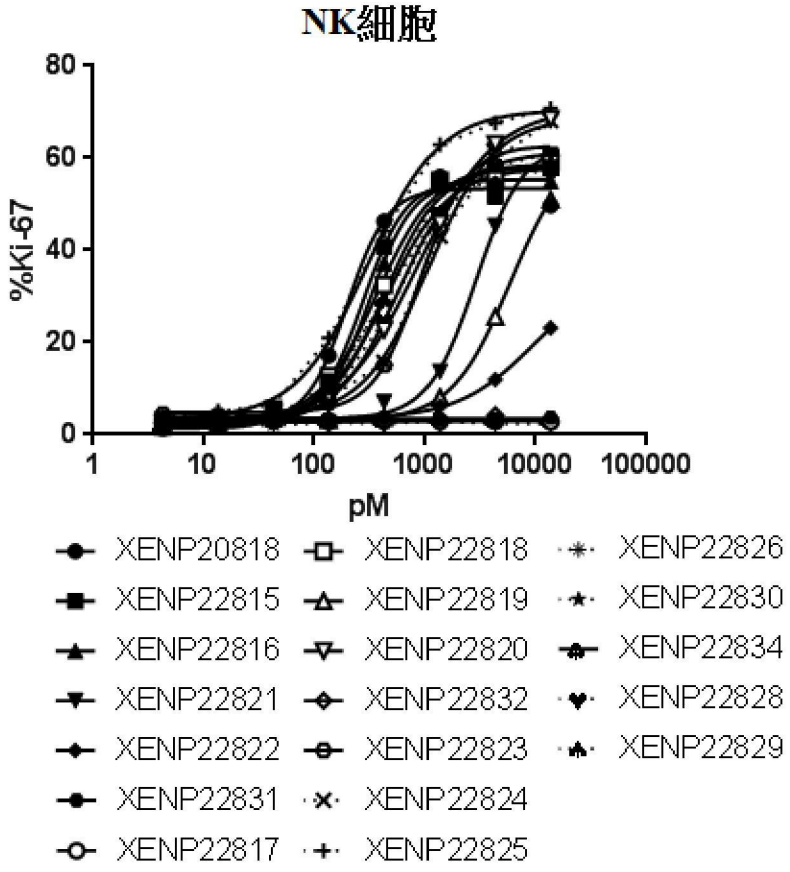
>XENP023473 空-Fc-IL15_N65D/L52C-人類_IL15Ra(Sushi-S40C)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

鏈 1 –空_ Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:242)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

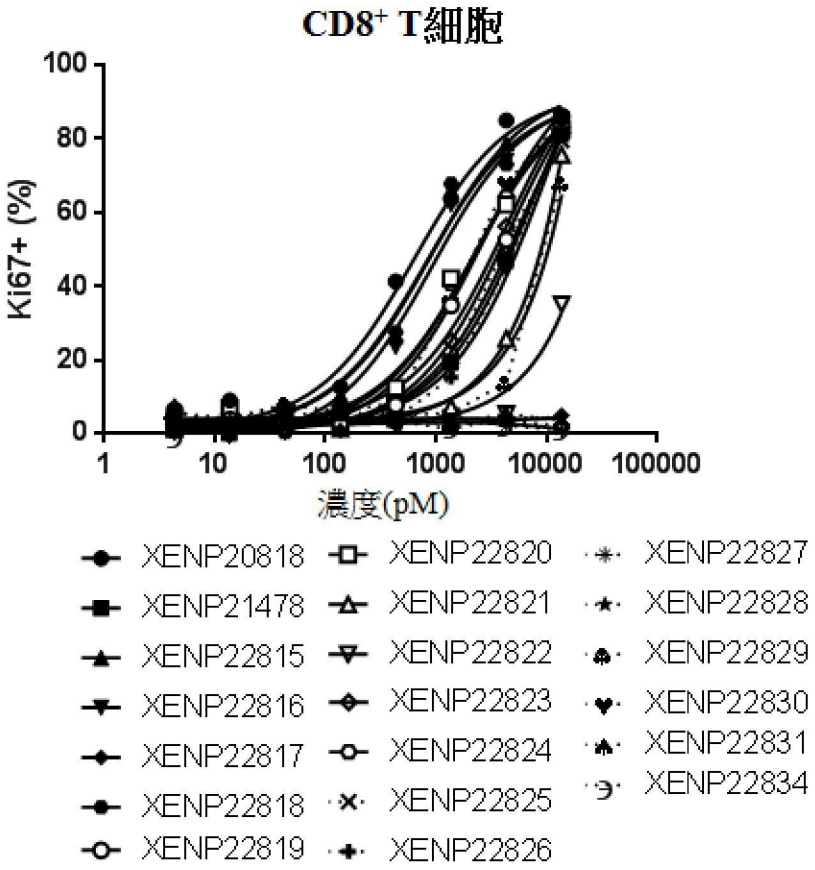
鏈 2 - IL15_N65D/L52C (SEQ ID NO:243)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISCESGDASIHDTVEDLIIL
ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 3 - IL15Ra(Sushi-S40C)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:244)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTCSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

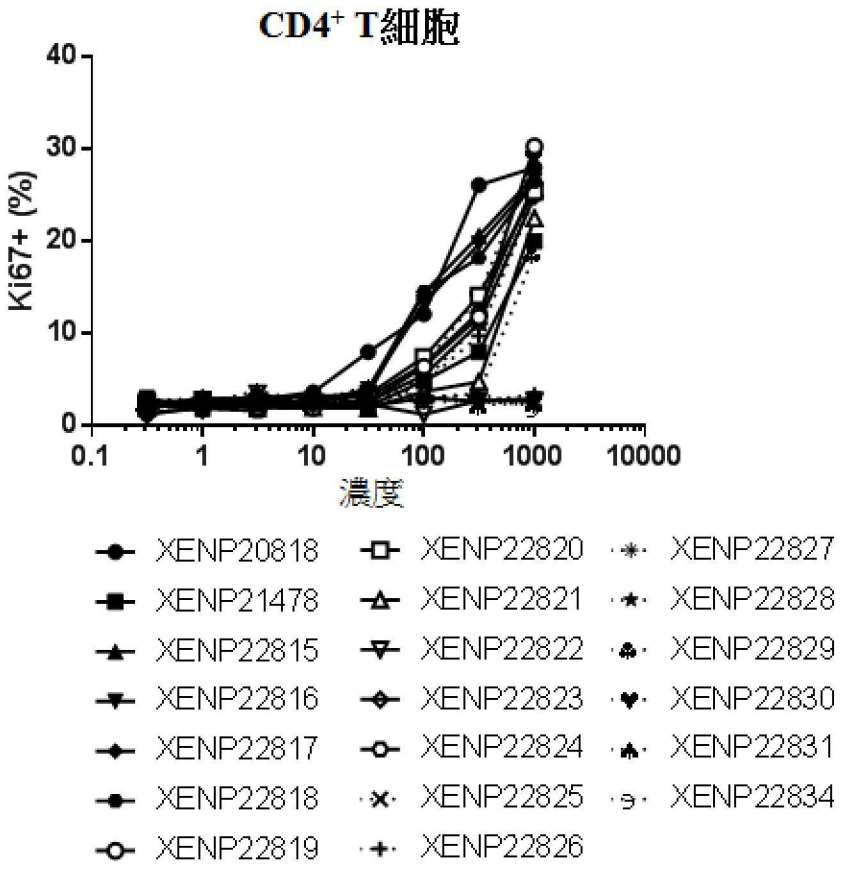
【圖53】


NK細胞
%Ki-67
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
10000
100000
pM
XENP20818
XENP22818
XENP22826
XENP22815
XENP22819
XENP22830
XENP22816
XENP22820
XENP22834
XENP22821
XENP22832
XENP22828
XENP22822
XENP22823
XENP22829
XENP22831
XENP22824
XENP22817
XENP22825

【圖54A】


CD8+ T細胞
Ki67+ (%)
100
80
60
40
20
0
1
10
100
1000
10000
100000
濃度(pM)
XENP20818
XENP21478
XENP22815
XENP22816
XENP22817
XENP22818
XENP22819
XENP22820
XENP22821
XENP22822
XENP22823
XENP22824
XENP22825
XENP22826
XENP22827
XENP22828
XENP22829
XENP22830
XENP22831
XENP22834

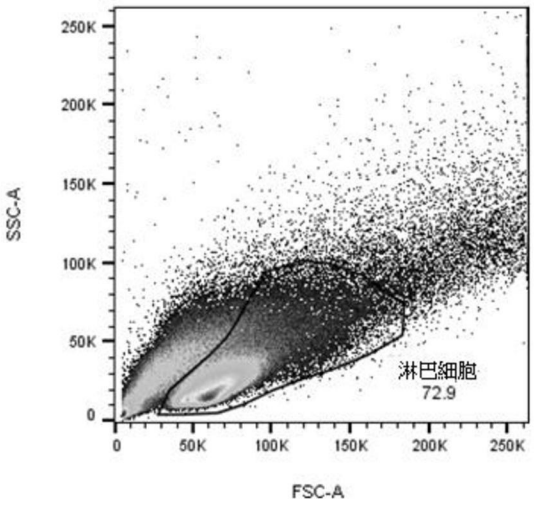
【圖54B】


CD4+ T細胞
Ki67+ (%)
40
30
20
10
0
0.1
1
10
100
1000
10000
濃度
XENP20818
XENP21478
XENP22815
XENP22816
XENP22817
XENP22818
XENP22819
XENP22820
XENP22821
XENP22822
XENP22823
XENP22824
XENP22825
XENP22826
XENP22827
XENP22828
XENP22829
XENP22830
XENP22831
XENP22834

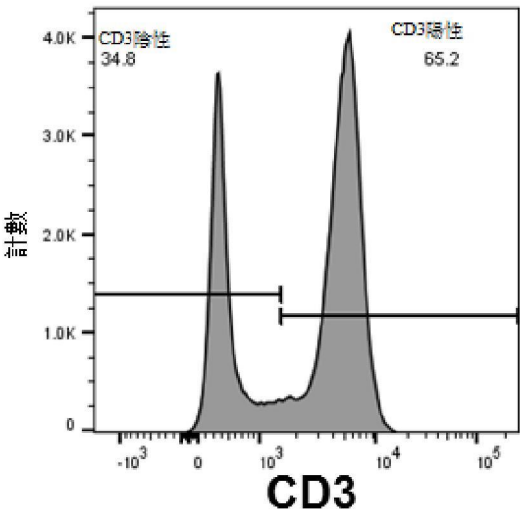
【圖54C】

XENP	變異體	EC50 pM (NK 細胞)	減少倍數(NK 細胞)	EC50 pM (CD8 T 細胞)	減少倍數 (CD8 T 細胞)
20818	WT	200.6		637.1	
21478	單鏈	848.5	4.2	4982.0	7.8
22815	N1D	281.3	1.4	1051.0	1.6
22816	N4D	321.9	1.6	1190.0	1.9
22817	D8N	極差	極差	極差	極差
22818	D30N	376.3	1.9	1366.0	2.1
22819	D61N	5934.0	29.6	161937.0	>100
22820	E64Q	877.0	4.4	2858.0	4.5
22821	N65D	2883.0	14.4	6928.0	10.9
22822	Q108E	9777.0	48.7	極差	>100
22823	N1D/D61N	918.0	4.6	4225.0	6.6
22824	N1D/E64Q	1091.0	5.4	4228.0	6.6
22825	N4D/D61N	309.0	1.5	1070.0	1.7
22826	N4D/E64Q	極差	極差	極差	極差
22827	D8N/D61N	ND	ND	ND	ND
22828	D8N/E64Q	597.7	3.0	1658.0	2.6
22829	D61N/E64Q	458.2	2.3	2115.0	3.3
22830	E64Q/Q108E	436.6	2.2	1815.0	2.8
22831	N1D/N4D/D8N	極差	極差	極差	極差
22832	D61N/E64Q/N65D	ND	ND	ND	ND
22833	N1D/D61N/E64Q/Q108E	ND	ND	ND	ND
22834	N4D/D61N/E64Q/Q108E	極差	極差	極差	極差

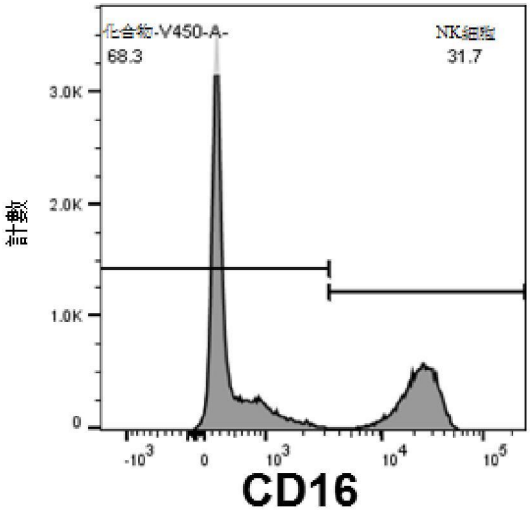
【圖55】



【圖 56A】

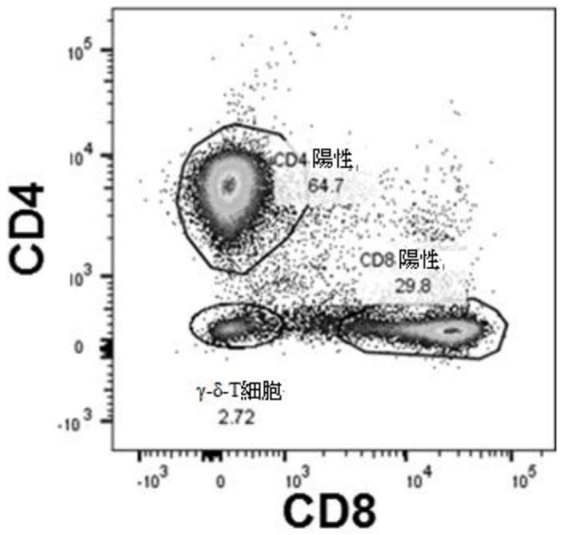


【圖 56B】

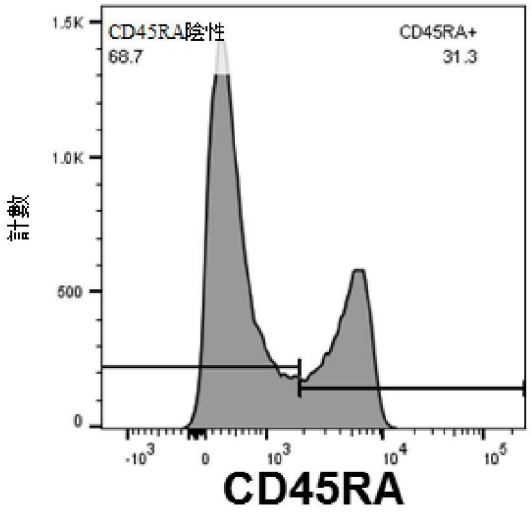


【圖 56C】

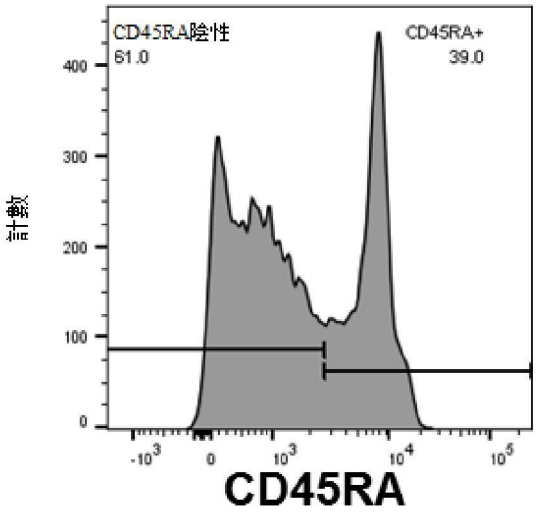
【圖56A-圖56C】



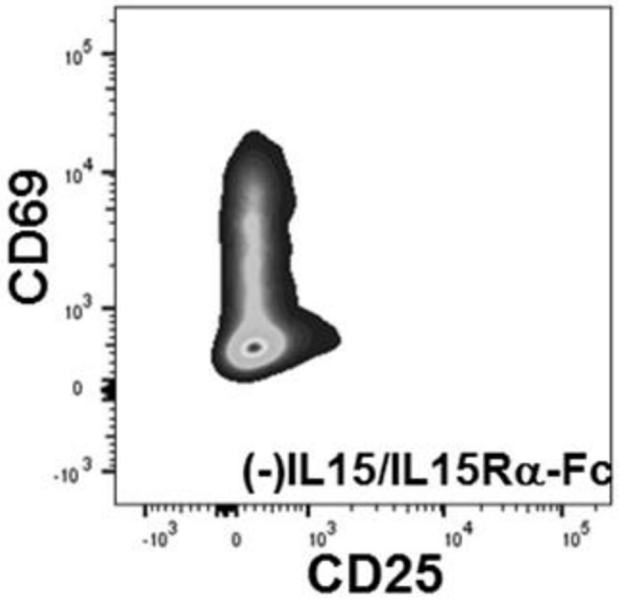
【圖 57A】



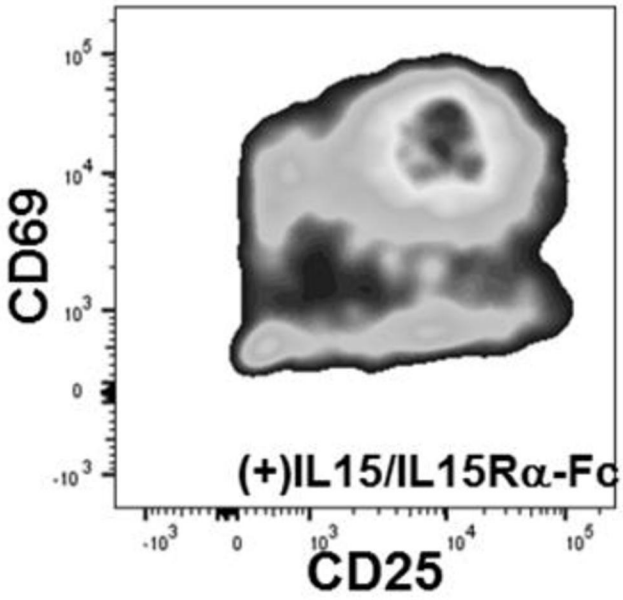
【圖 57B】



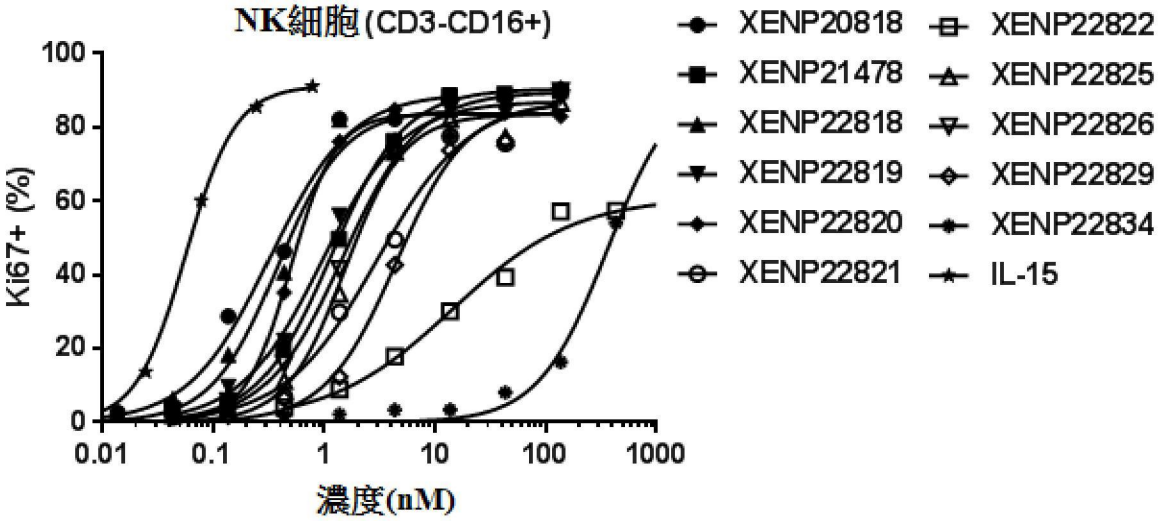
【圖 57C】



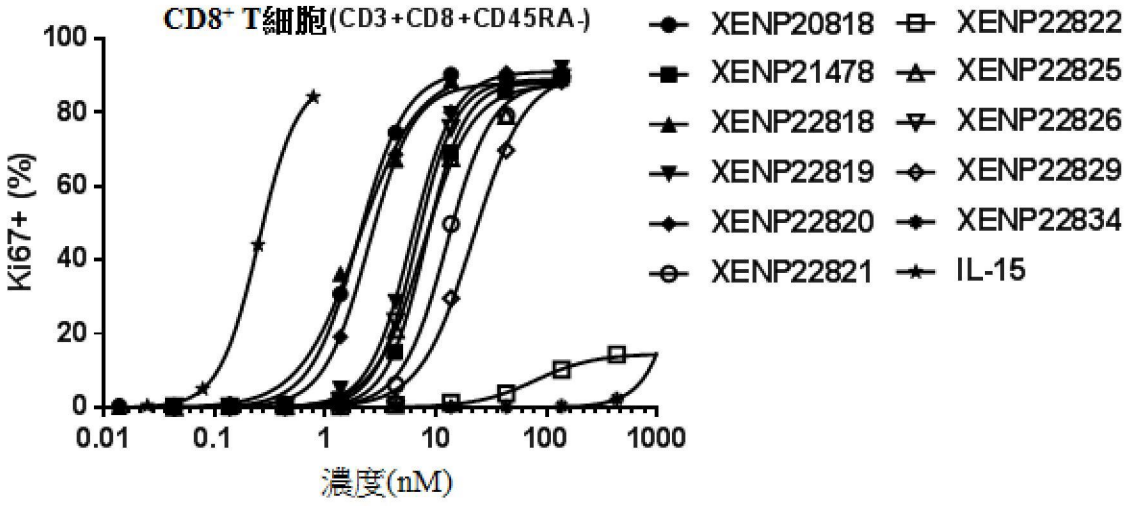
【圖58A】



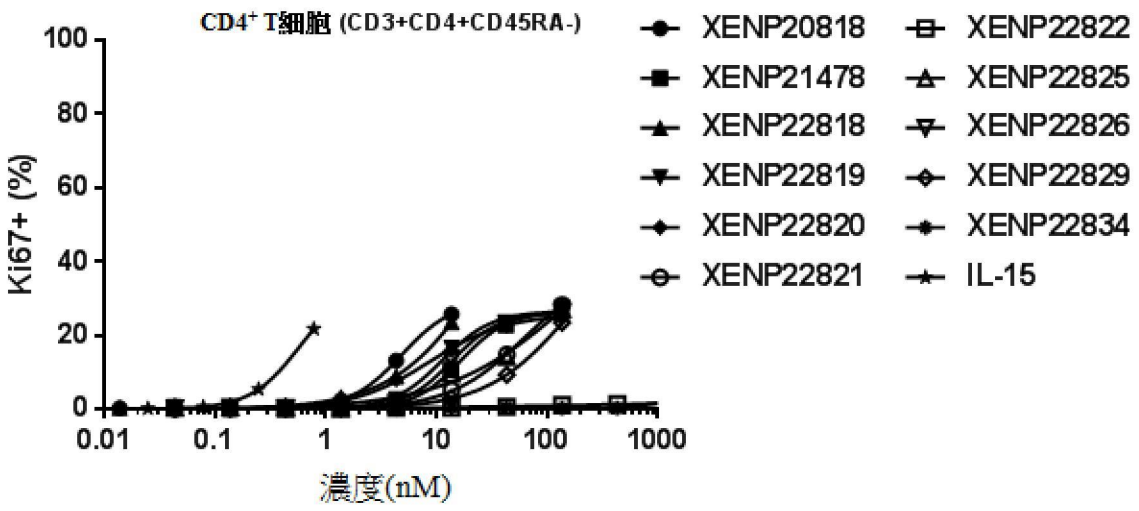
【圖58B】


NK細胞(CD3-CD16+)
Ki67+ (%)
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
XENP20818
XENP21478
XENP22818
XENP22819
XENP22820
XENP22821
XENP22822
XENP22825
XENP22826
XENP22829
XENP22834
IL-15

【圖59A】


CD8+ T細胞(CD3+CD8+CD45RA-)
Ki67+ (%)
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
XENP20818
XENP21478
XENP22818
XENP22819
XENP22820
XENP22821
XENP22822
XENP22825
XENP22826
XENP22829
XENP22834
IL-15

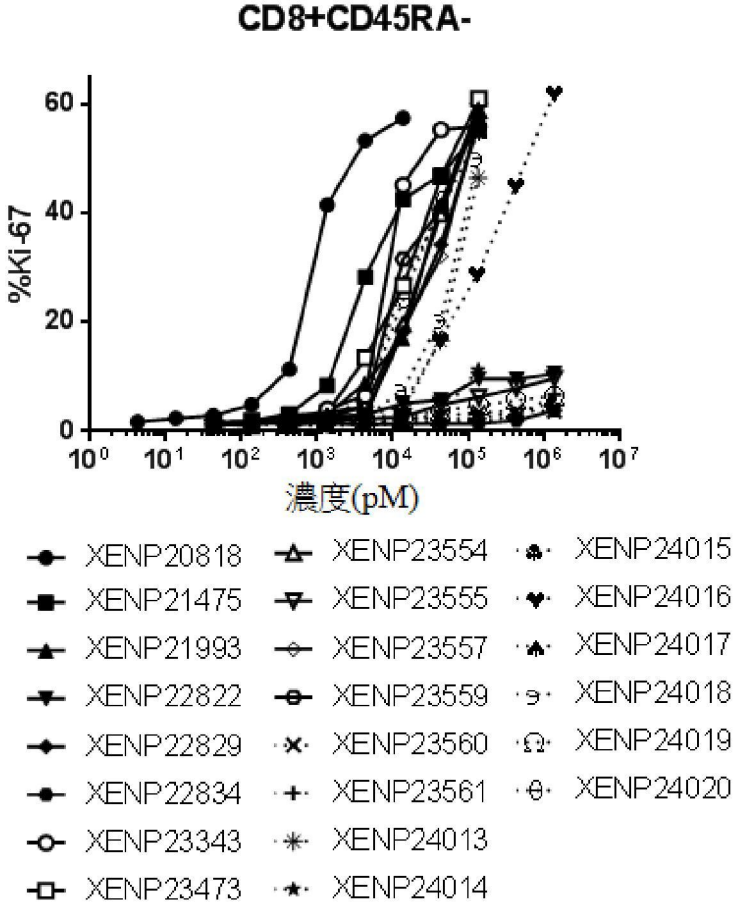
【圖59B】


CD4+ T細胞 (CD3+CD4+CD45RA-)
Ki67+ (%)
100
80
60
40
20
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(nM)
XENP20818
XENP21478
XENP22818
XENP22819
XENP22820
XENP22821
XENP22822
XENP22825
XENP22826
XENP22829
XENP22834
IL-15

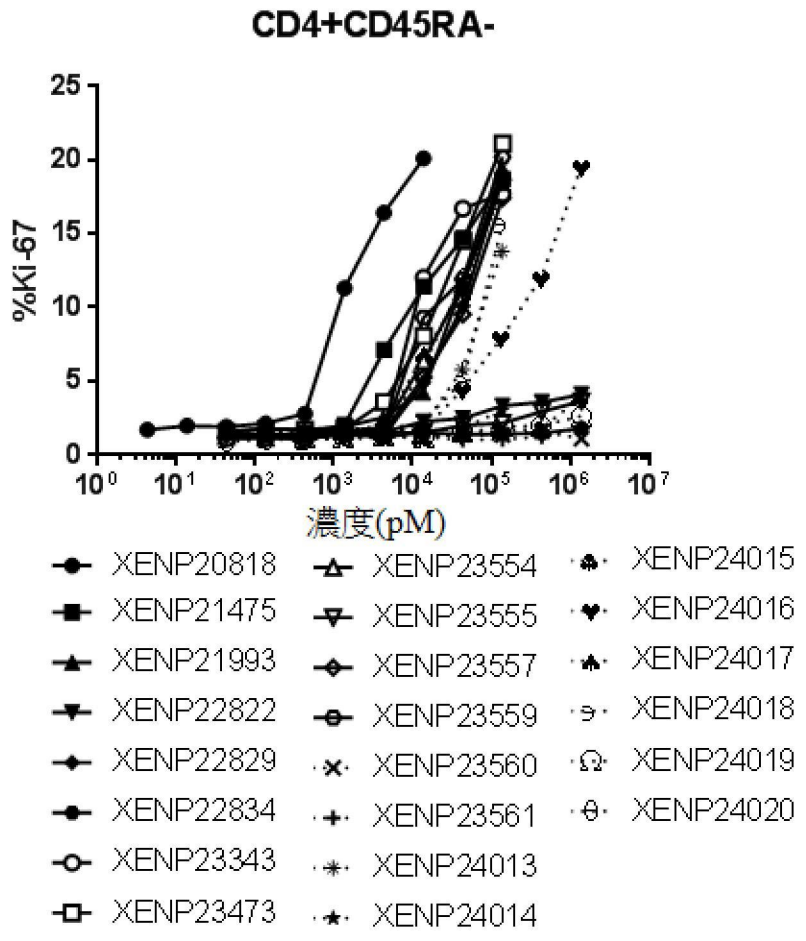
【圖59C】

XENP	EC50 nM (NK 細胞)	減少倍數 (NK 細胞)	EC50 nM (CD8 T 細胞)	減少倍數 (CD8 T 細胞)	EC50 nM (CD4 T 細胞)	減少倍數 (CD4 T 細胞)
20818	0.3223	1.0	2.701	1.0	16.467	1.0
21478	1.116	3.5	11.728	4.3	28.349	1.7
22818	0.4205	1.3	2.829	1.0	40.676	2.5
22819	1.016	3.2	8.254	3.1	18.101	1.1
22820	0.562	1.7	3.918	1.5	10.362	0.6
22821	3.14	9.7	18.706	6.9	112.823	6.9
22822	68.866	213.7	6439.69	2384.2	48.738	3.0
22825	1.769	5.5	12.09	4.5	60.081	3.6
22826	1.448	4.5	9.678	3.6	22.41	1.4
22829	4.839	15.0	29.638	11.0	337.571	20.5
22834	331.293	1027.9	4107.897	1520.9	ND	ND
IL-15	0.05322	0.2	0.3452	0.1	ND	ND

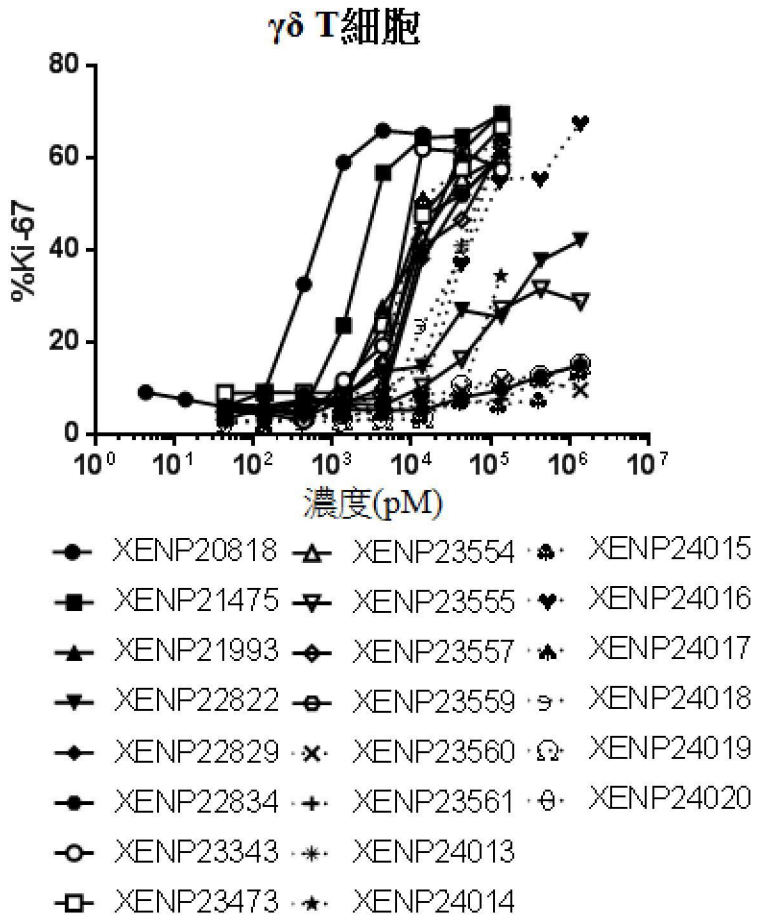
【圖59D】


CD8+CD45RA-
%Ki-67
60
40
20
0
10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴ 10⁵ 10⁶ 10⁷
濃度(pM)
XENP20818
XENP21475
XENP21993
XENP22822
XENP22829
XENP22834
XENP23343
XENP23473
XENP23554
XENP23555
XENP23557
XENP23559
XENP23560
XENP23561
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24016
XENP24017
XENP24018
XENP24019
XENP24020

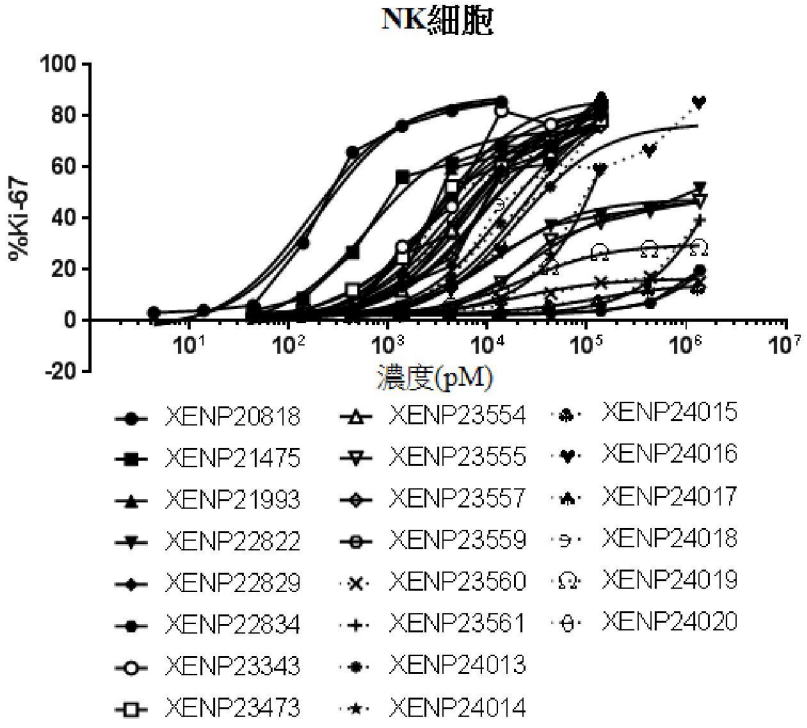
【圖60A】


CD4+CD45RA-
%Ki-67
25
20
15
10
5
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818
XENP21475
XENP21993
XENP22822
XENP22829
XENP22834
XENP23343
XENP23473
XENP23554
XENP23555
XENP23557
XENP23559
XENP23560
XENP23561
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24016
XENP24017
XENP24018
XENP24019
XENP24020

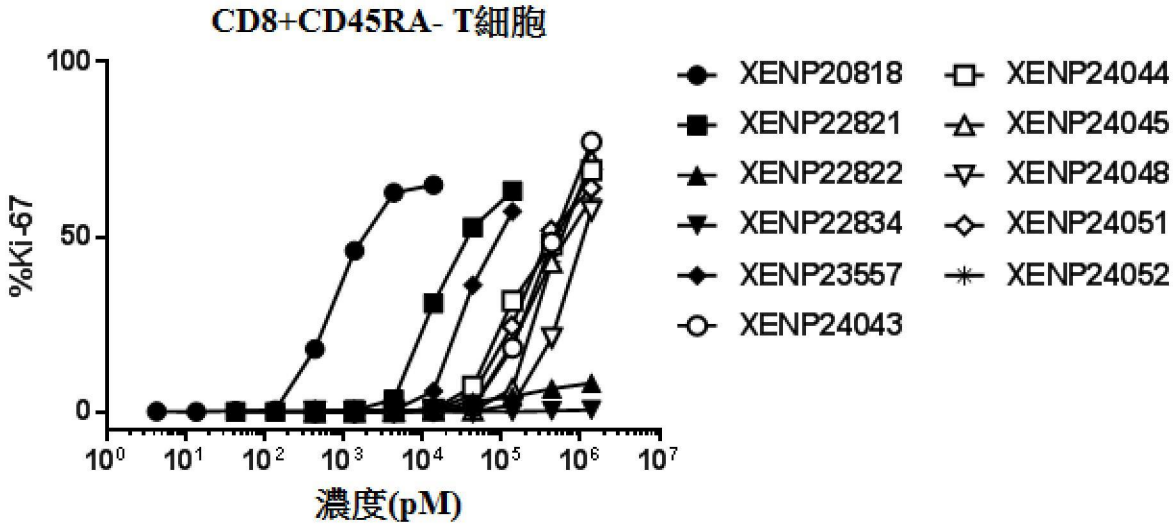
【圖60B】


γδ T細胞
%Ki-67
80
60
40
20
0
10⁰ 10¹ 10² 10³ 10⁴ 10⁵ 10⁶ 10⁷
濃度(pM)
XENP20818
XENP21475
XENP21993
XENP22822
XENP22829
XENP22834
XENP23343
XENP23473
XENP23554
XENP23555
XENP23557
XENP23559
XENP23560
XENP23561
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24016
XENP24017
XENP24018
XENP24019
XENP24020

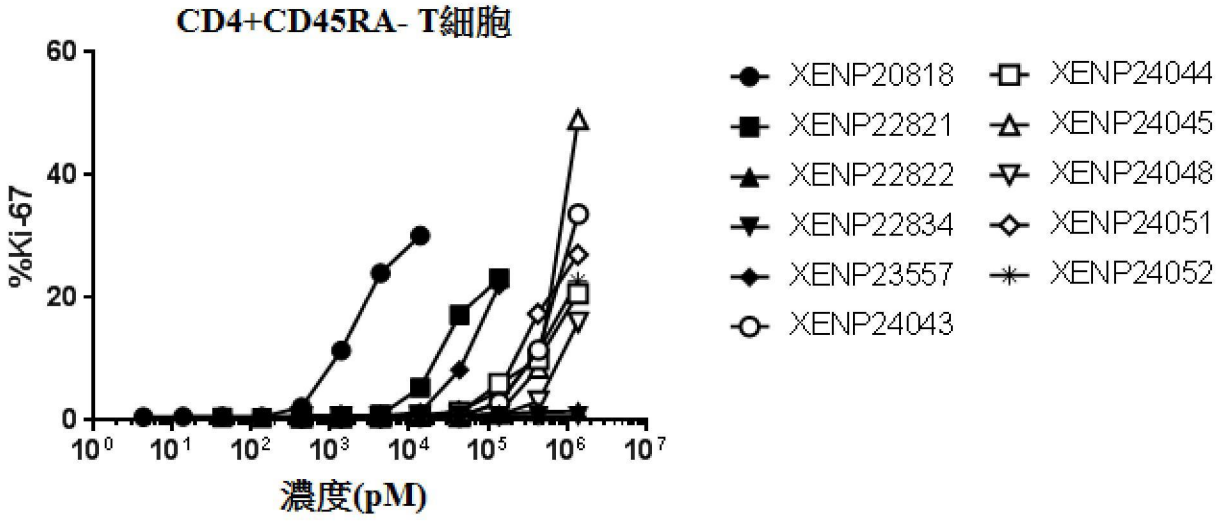
【圖60C】


NK細胞
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
-20
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818
XENP21475
XENP21993
XENP22822
XENP22829
XENP22834
XENP23343
XENP23473
XENP23554
XENP23555
XENP23557
XENP23559
XENP23560
XENP23561
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24016
XENP24017
XENP24018
XENP24019
XENP24020

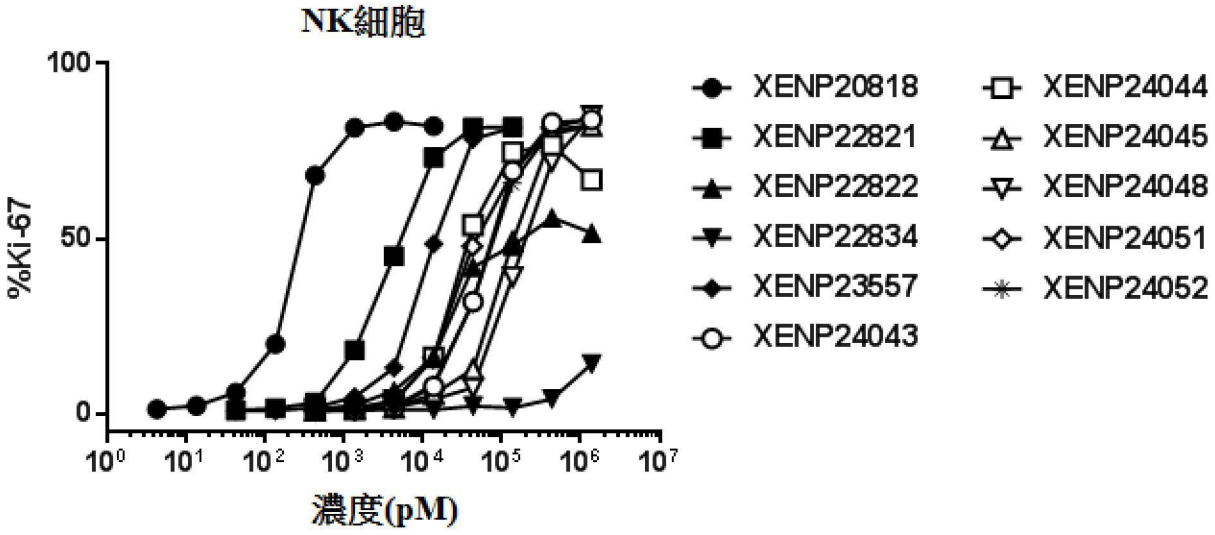
【圖60D】


CD8+CD45RA- T細胞
%Ki-67
100
50
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818
XENP22821
XENP22822
XENP22834
XENP23557
XENP24043
XENP24044
XENP24045
XENP24048
XENP24051
XENP24052

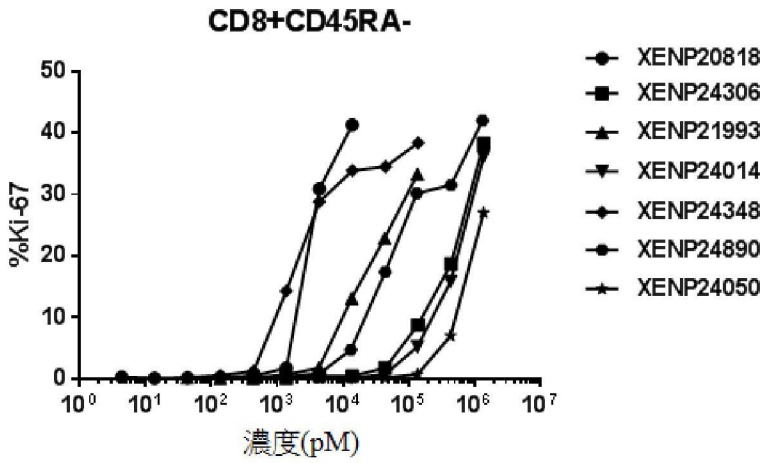
【圖61A】


CD4+CD45RA- T細胞
%Ki-67
60
40
20
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818
XENP22821
XENP22822
XENP22834
XENP23557
XENP24043
XENP24044
XENP24045
XENP24048
XENP24051
XENP24052

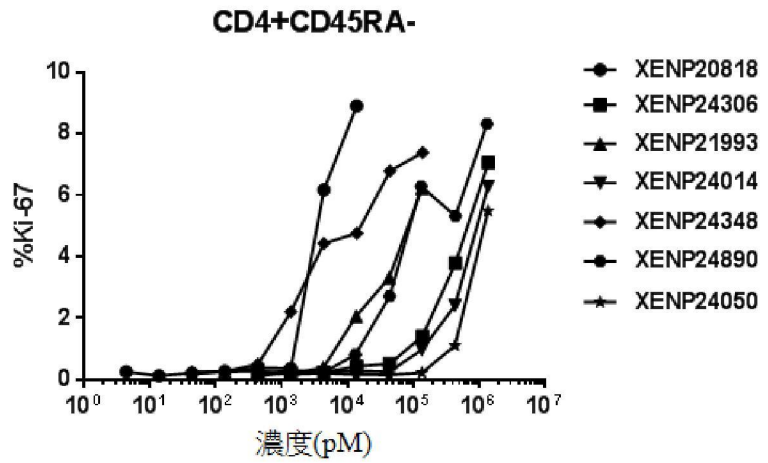
【圖61B】


NK細胞
%Ki-67
100
50
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818
XENP22821
XENP22822
XENP22834
XENP23557
XENP24043
XENP24044
XENP24045
XENP24048
XENP24051
XENP24052

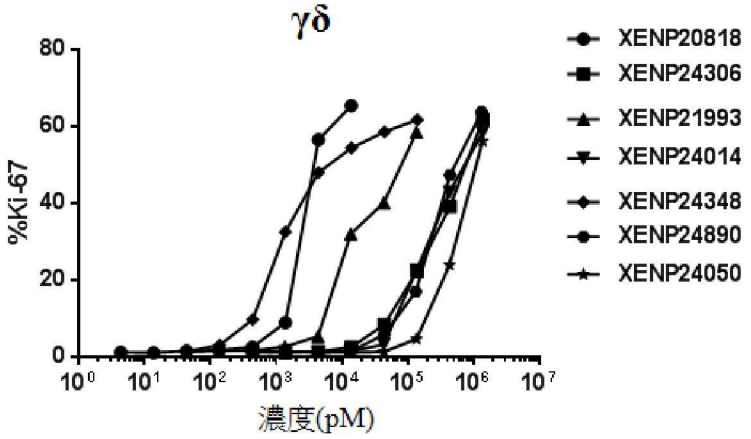
【圖61C】


CD8+CD45RA-
%Ki-67
濃度(pM)
XENP20818
XENP24306
XENP21993
XENP24014
XENP24348
XENP24890
XENP24050

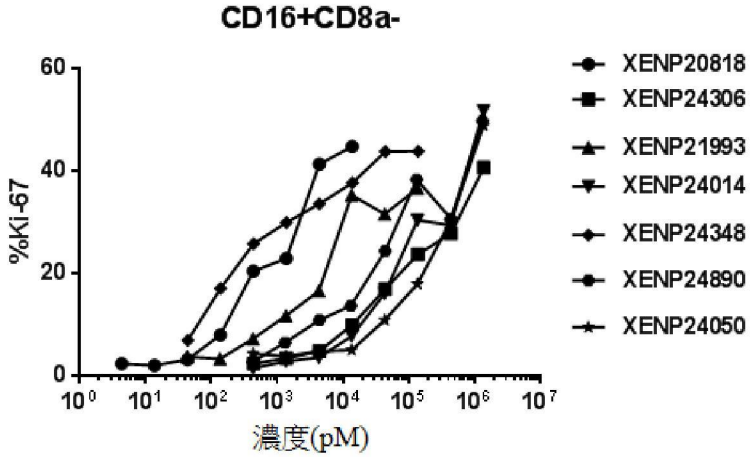
【圖62A】


CD4+CD45RA-
%Ki-67
濃度(pM)
XENP20818
XENP24306
XENP21993
XENP24014
XENP24348
XENP24890
XENP24050

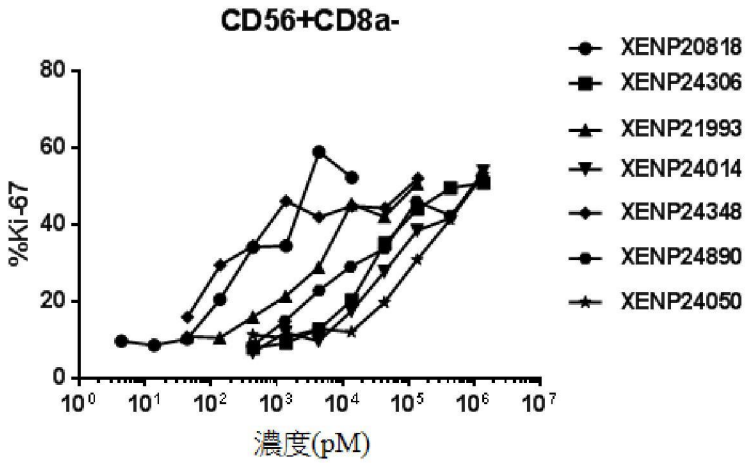
【圖62B】



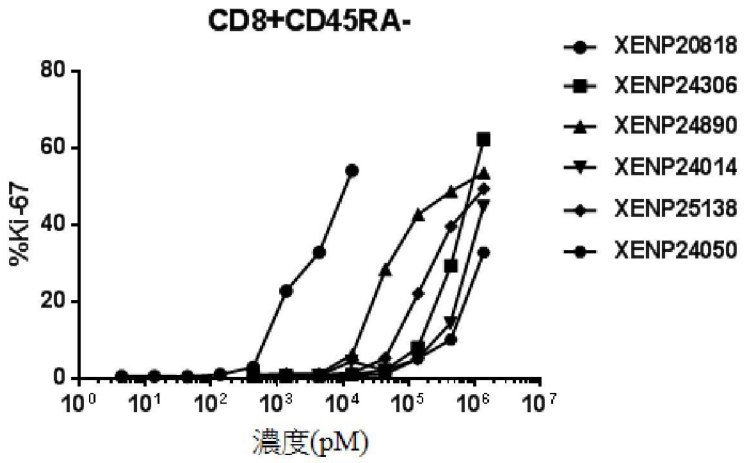
【圖62C】



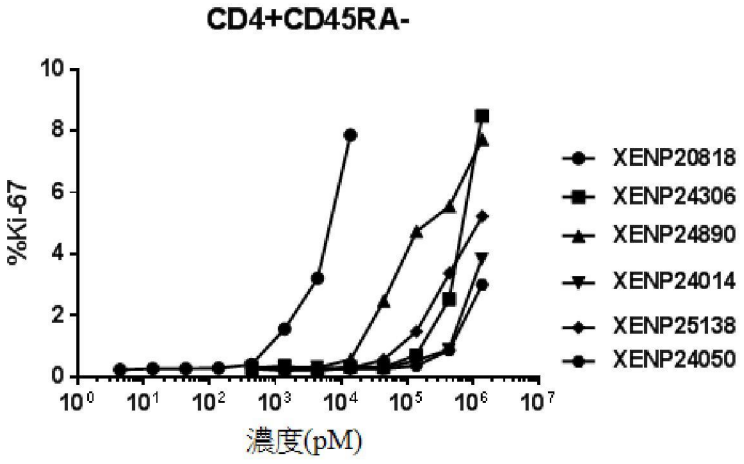
【圖62D】



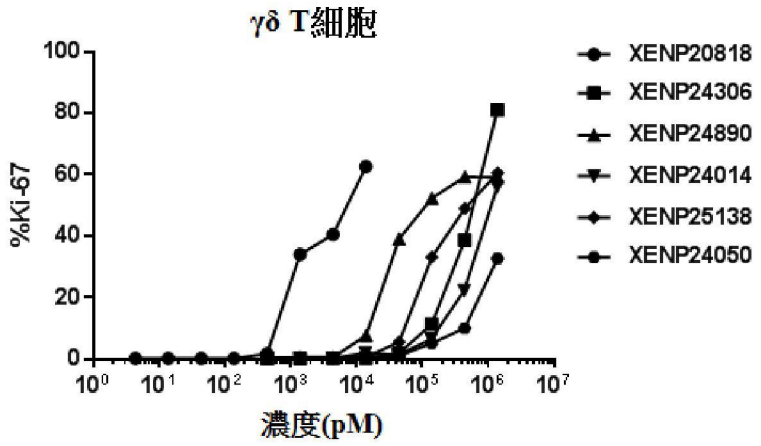
【圖62E】


CD8+CD45RA-
%Ki-67
濃度(pM)
XENP20818
XENP24306
XENP24890
XENP24014
XENP25138
XENP24050

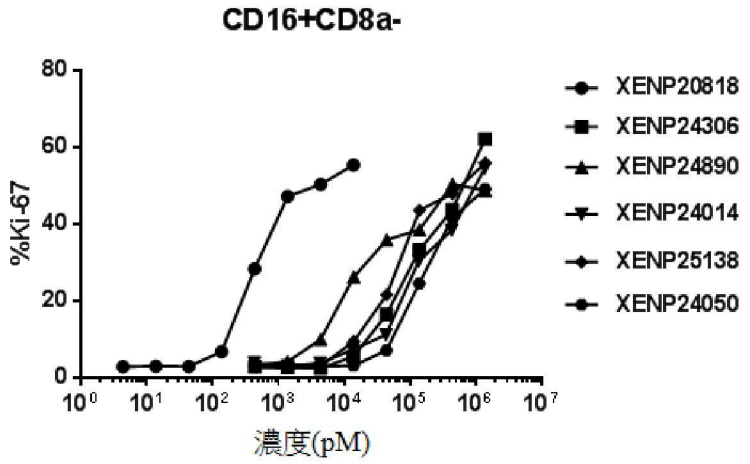
【圖63A】


CD4+CD45RA-
%Ki-67
濃度(pM)
XENP20818
XENP24306
XENP24890
XENP24014
XENP25138
XENP24050

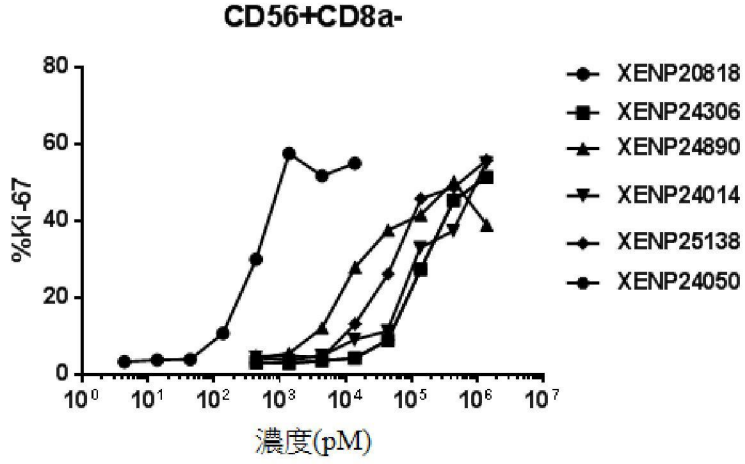
【圖63B】



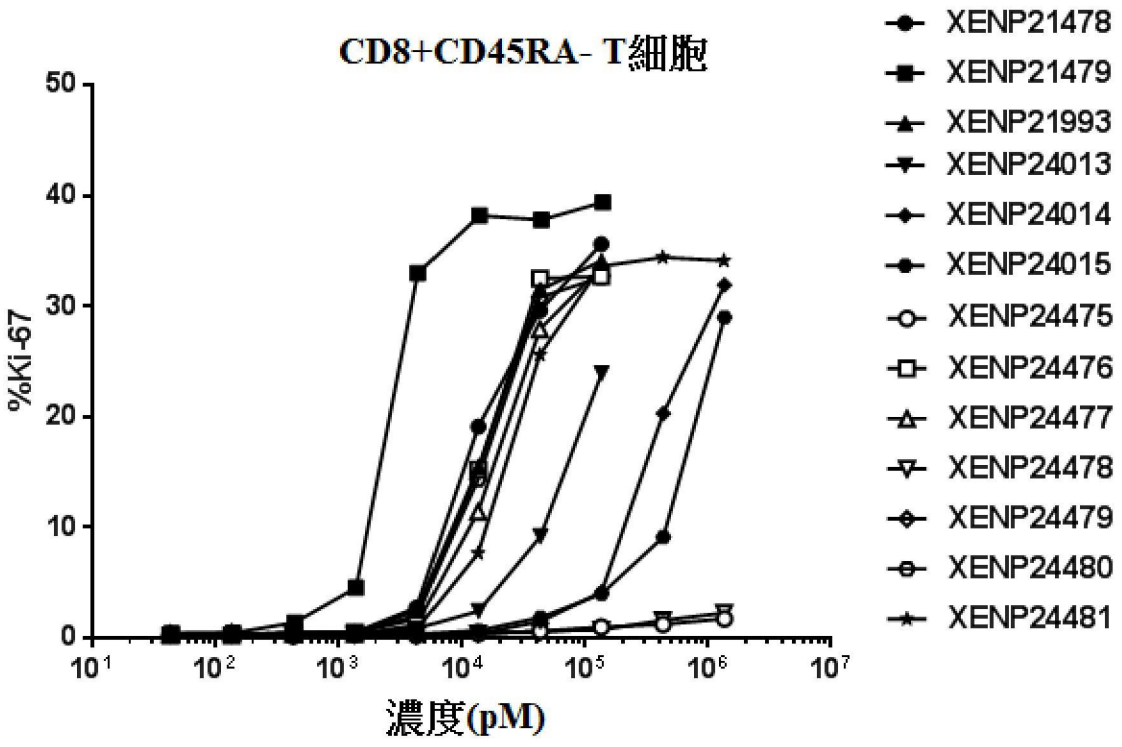
【圖63C】



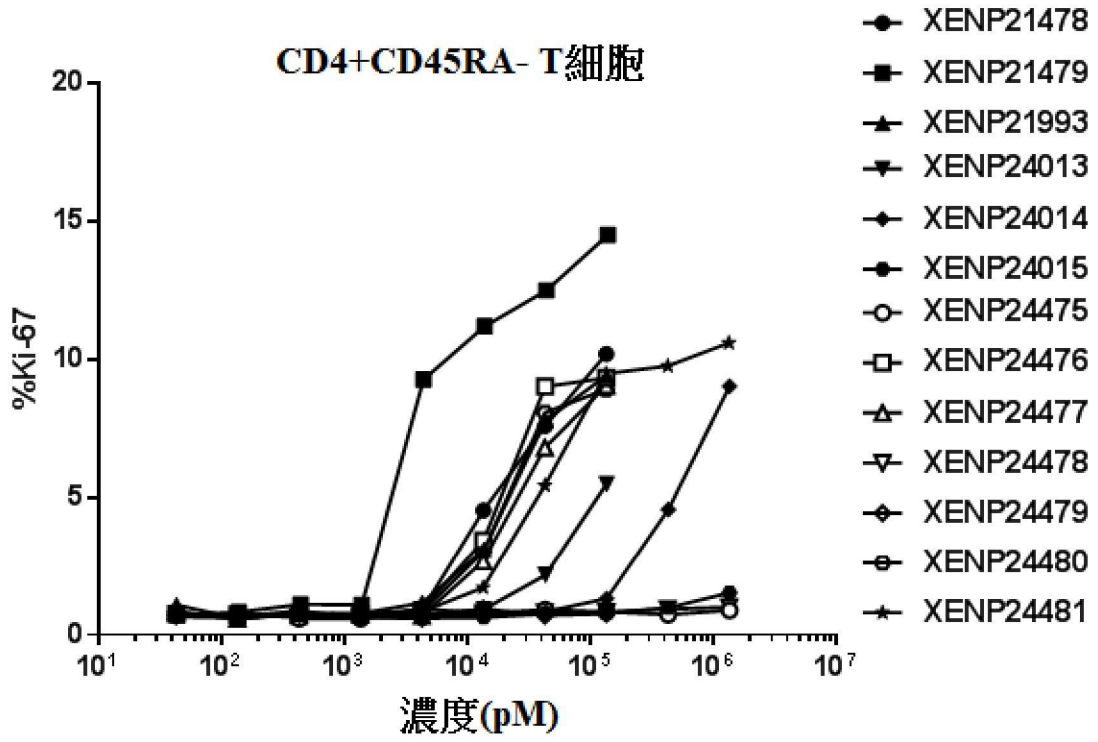
【圖63D】



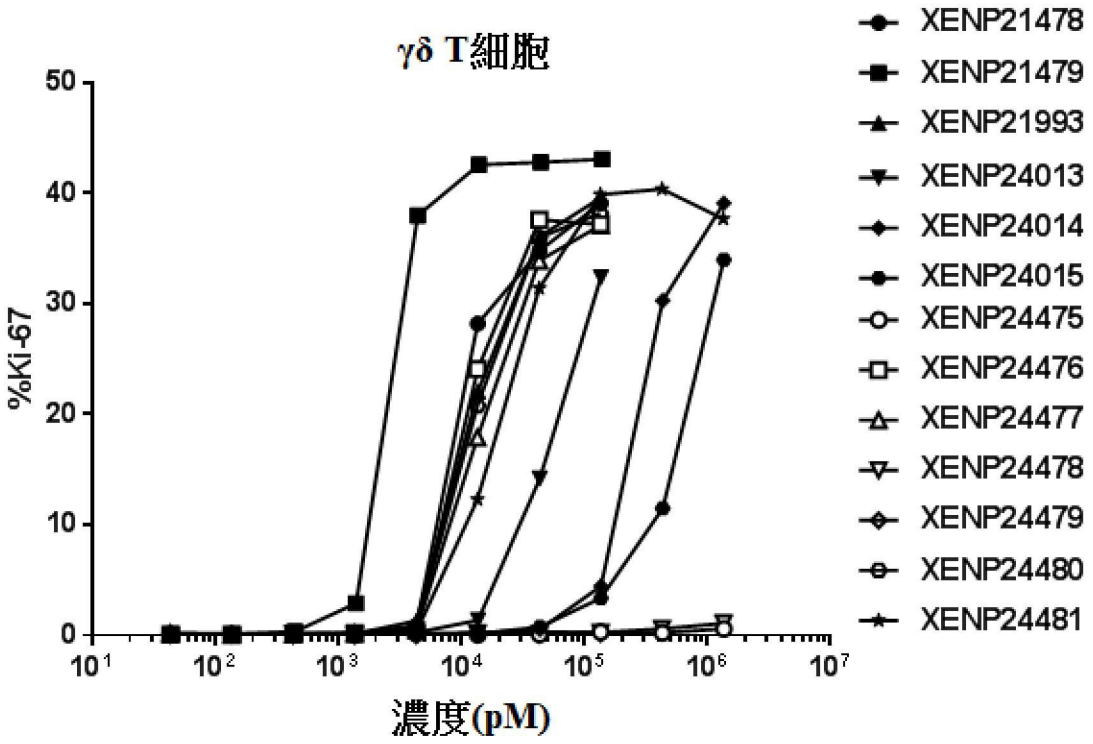
【圖63E】


CD8+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP21478
XENP21479
XENP21993
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24475
XENP24476
XENP24477
XENP24478
XENP24479
XENP24480
XENP24481

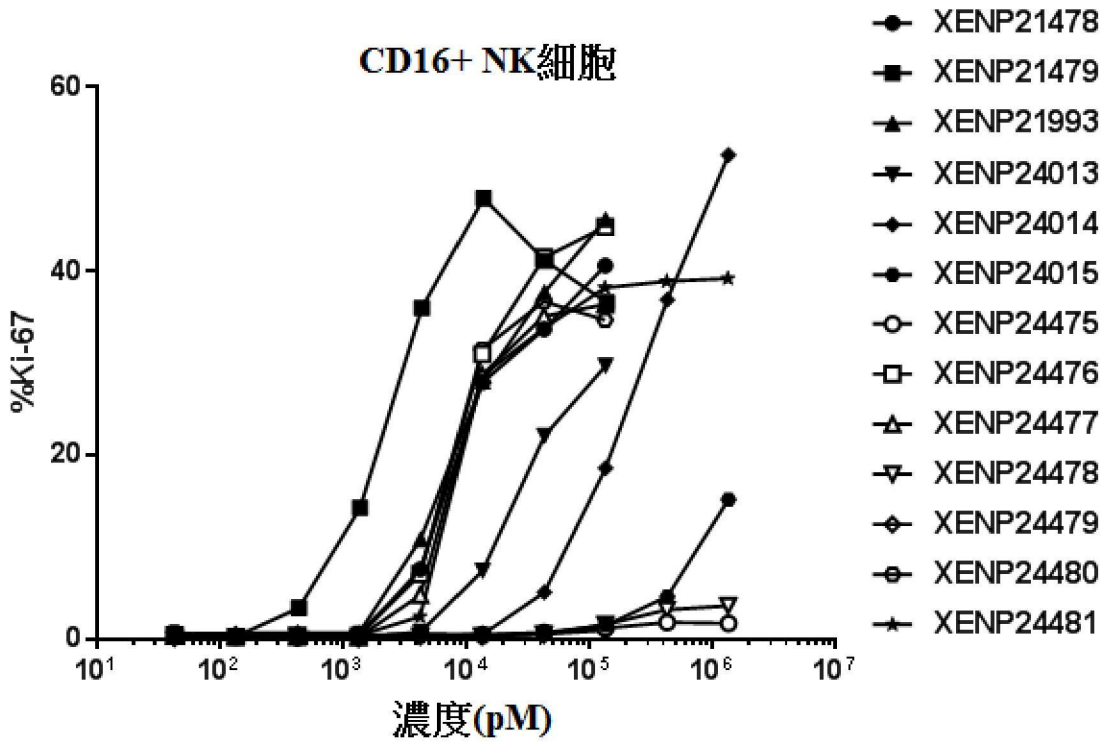
【圖64A】


CD4+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP21478
XENP21479
XENP21993
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24475
XENP24476
XENP24477
XENP24478
XENP24479
XENP24480
XENP24481

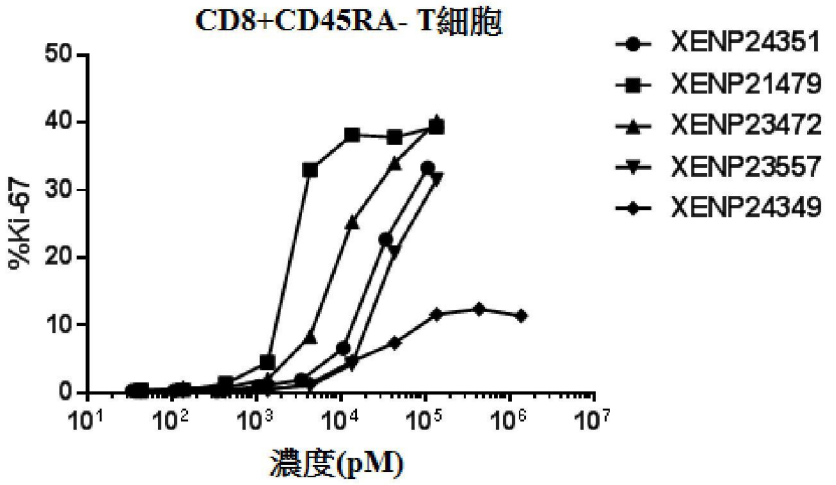
【圖64B】


γδ T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP21478
XENP21479
XENP21993
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24475
XENP24476
XENP24477
XENP24478
XENP24479
XENP24480
XENP24481

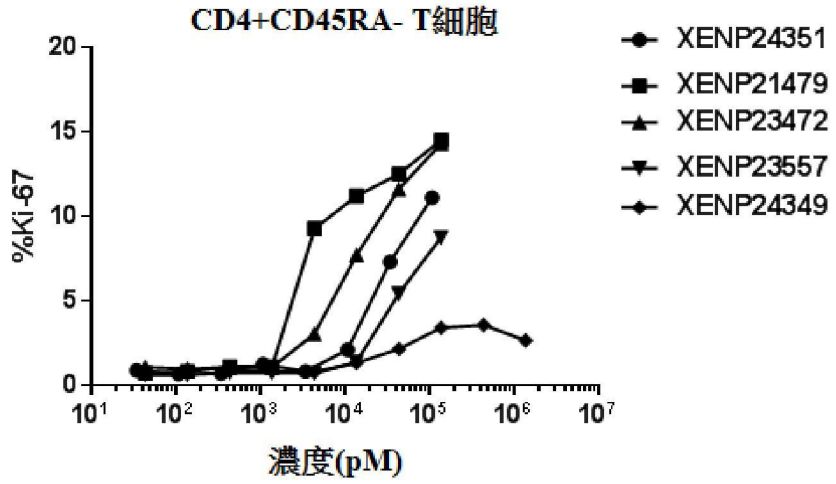
【圖64C】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
60
40
20
0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP21478
XENP21479
XENP21993
XENP24013
XENP24014
XENP24015
XENP24475
XENP24476
XENP24477
XENP24478
XENP24479
XENP24480
XENP24481

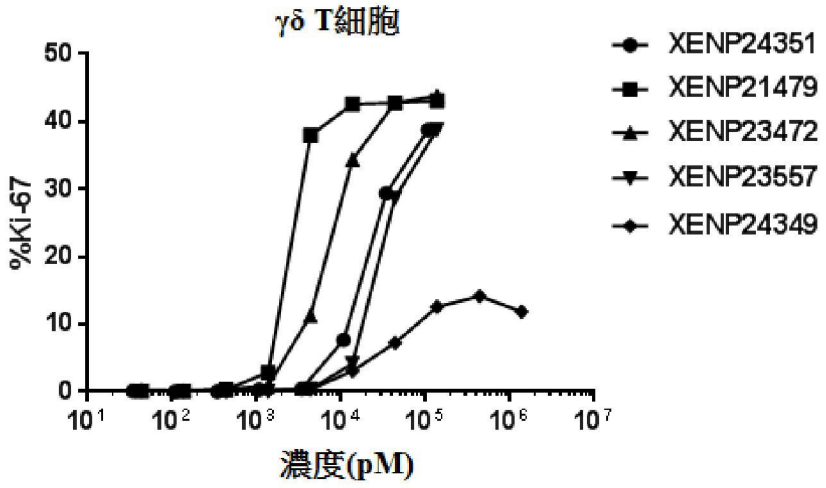
【圖64D】


CD8+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP24351
XENP21479
XENP23472
XENP23557
XENP24349

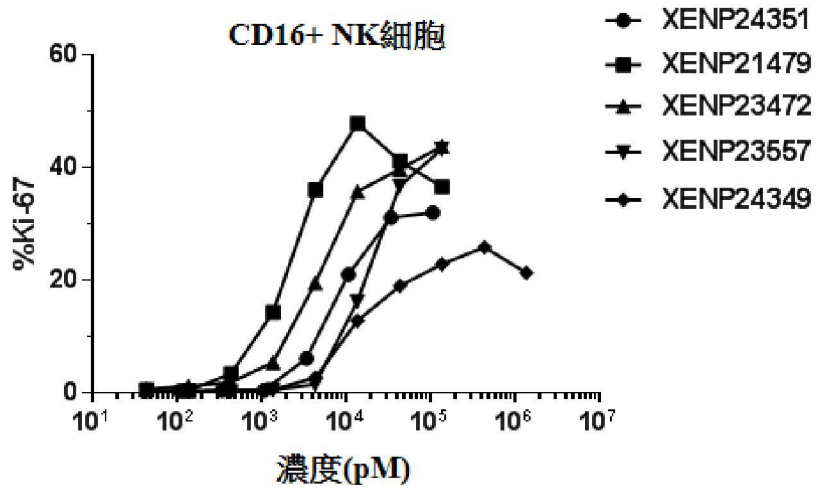
【圖65A】


CD4+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP24351
XENP21479
XENP23472
XENP23557
XENP24349

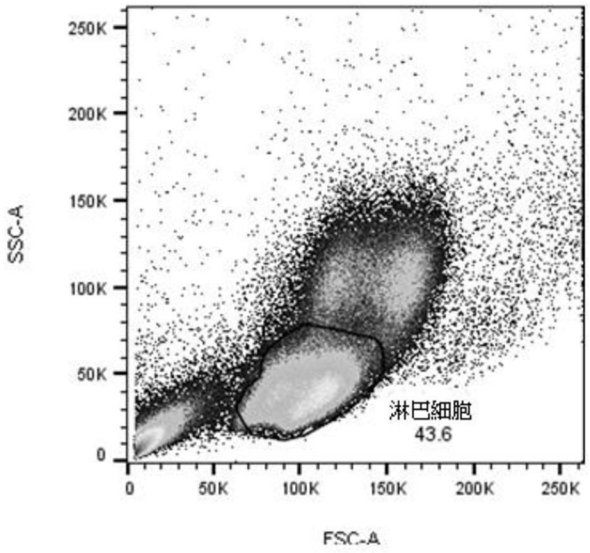
【圖65B】


γδ T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP24351
XENP21479
XENP23472
XENP23557
XENP24349

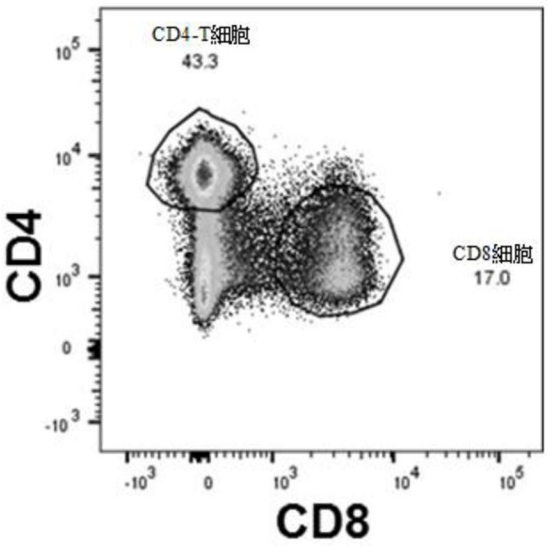
【圖65C】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP24351
XENP21479
XENP23472
XENP23557
XENP24349

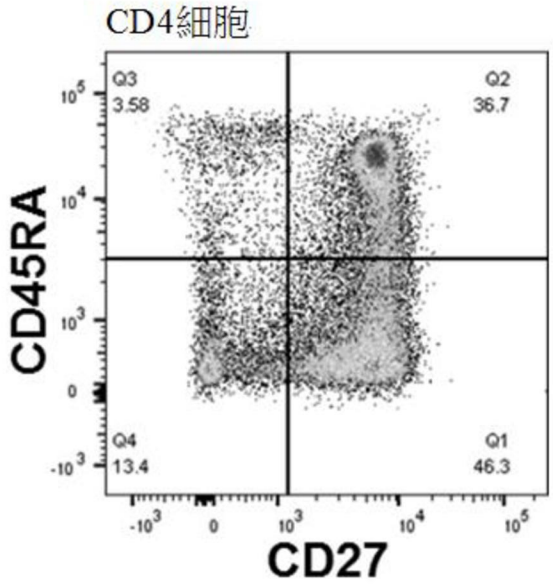
【圖65D】



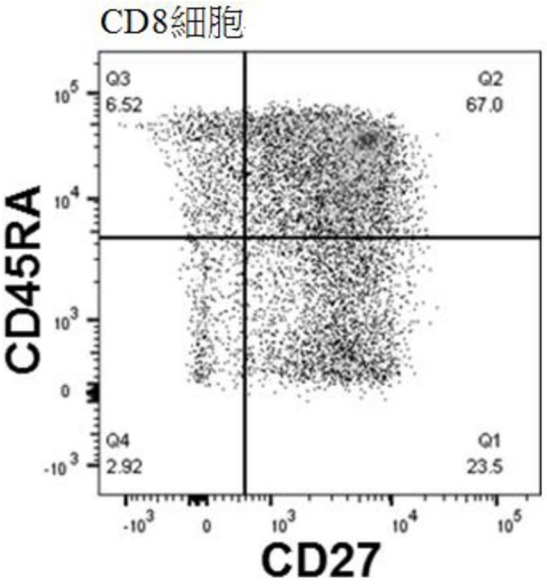
【圖 66A】



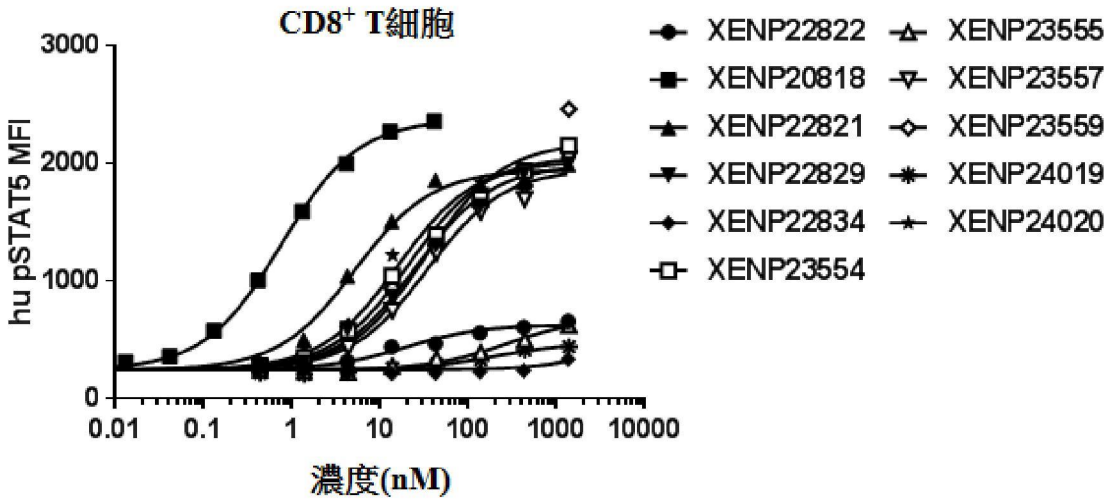
【圖 66B】



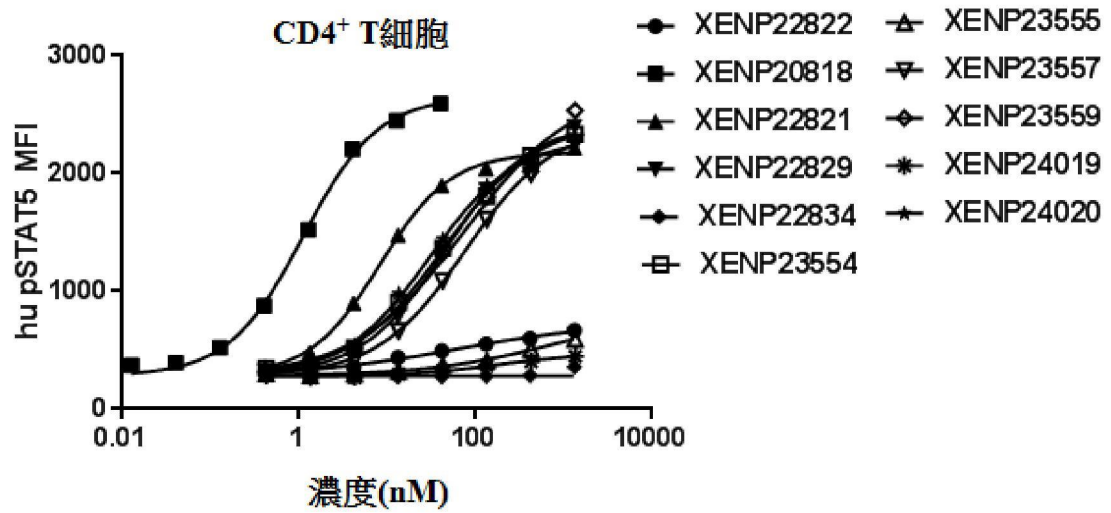
【圖 66C】



【圖 66D】


CD8+ T細胞
hu pSTAT5 MFI
3000
2000
1000
0
0.01
0.1
1
10
100
1000
10000
濃度(nM)
XENP22822
XENP20818
XENP22821
XENP22829
XENP22834
XENP23554
XENP23555
XENP23557
XENP23559
XENP24019
XENP24020

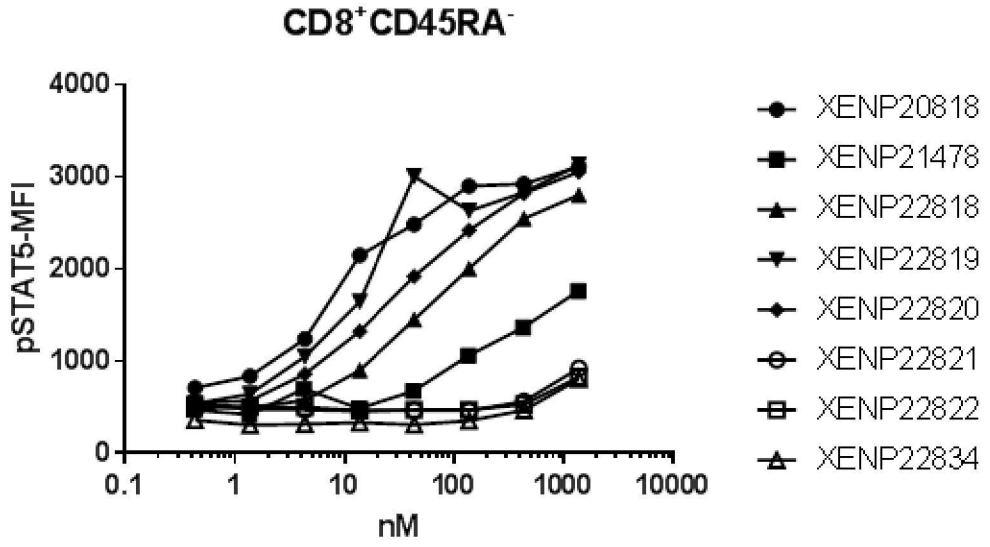
【圖67A】


CD4+ T細胞
hu pSTAT5 MFI
3000
2000
1000
0
0.01
1
100
10000
濃度(nM)
XENP22822
XENP20818
XENP22821
XENP22829
XENP22834
XENP23554
XENP23555
XENP23557
XENP23559
XENP24019
XENP24020

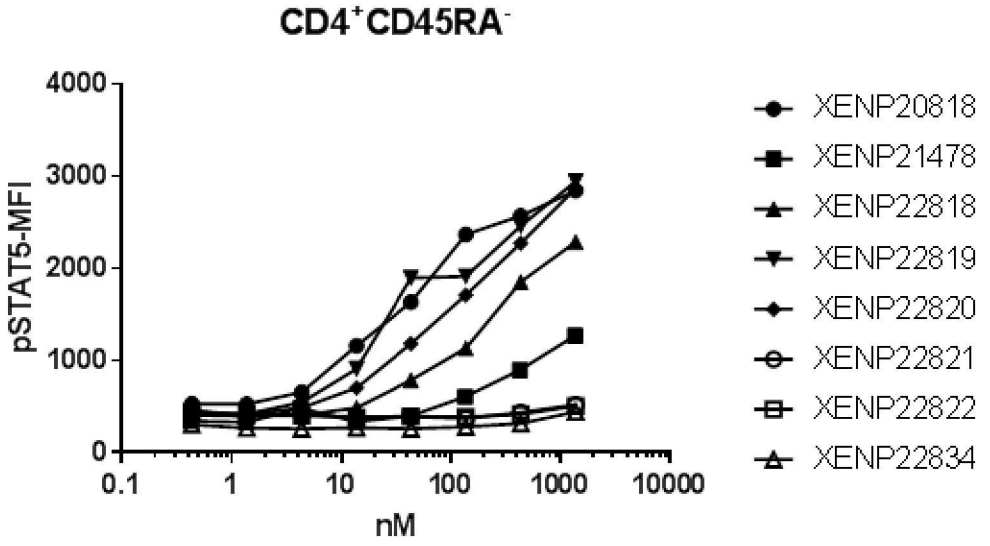
【圖67B】

XENP	EC50 nM (CD8 T 細胞)	減少倍數 (CD8 T 細胞)	EC50 nM (CD4 T 細胞)	減少倍數 (CD4 T 細胞)
22822	19.34	25.6	61.46	53.8
20818	0.7543	1.0	1.142	1.0
22821	5.196	6.9	8.485	7.4
22829	25.27	33.5	47.11	41.3
22834	ND	ND	ND	ND
23554	21.56	28.6	44.18	38.7
23555	270	357.9	818.2	716.5
23557	34.27	45.4	78.62	68.8
23559	32.91	43.6	76.03	66.6
24019	198.1	262.6	176.7	154.7
24020	15.92	21.1	30.98	27.1

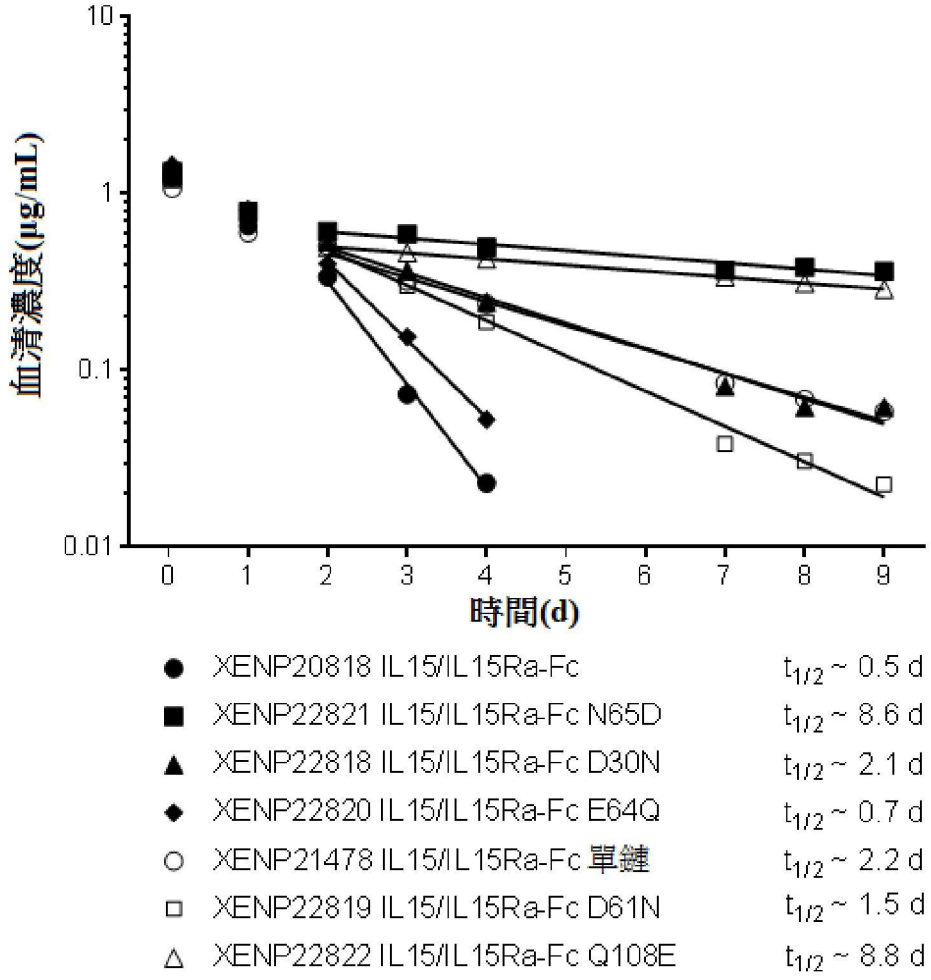
【圖67C】


CD8+CD45RA-
pSTAT5-MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
XENP20818
XENP21478
XENP22818
XENP22819
XENP22820
XENP22821
XENP22822
XENP22834

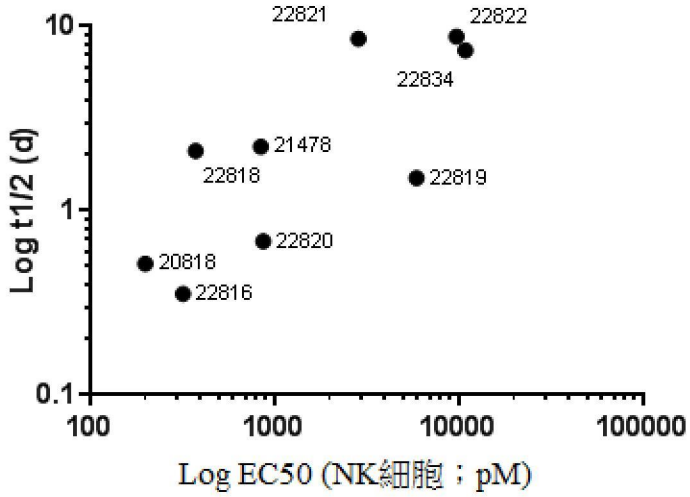
【圖68A】


CD4+CD45RA-
pSTAT5-MFI
4000
3000
2000
1000
0
0.1
1
10
100
1000
10000
nM
XENP20818
XENP21478
XENP22818
XENP22819
XENP22820
XENP22821
XENP22822
XENP22834

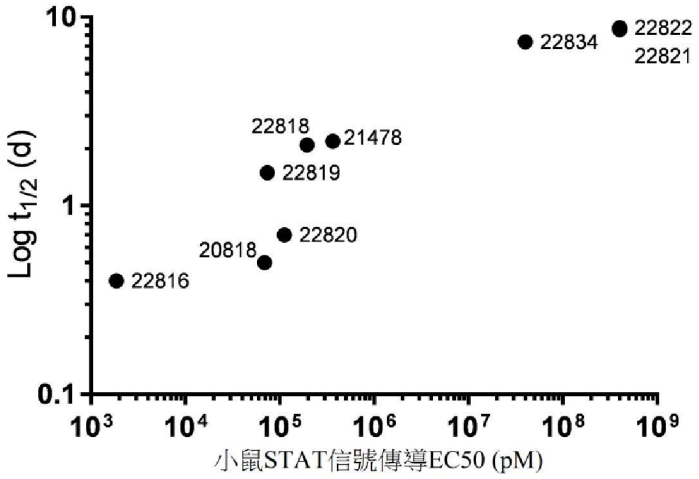
【圖68B】


血清濃度(μg/mL)
10
1
0.1
0.01
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
時間(d)
XENP20818 IL15/IL15Ra-Fc $t_{1/2}$ ~ 0.5 d
XENP22821 IL15/IL15Ra-Fc N65D $t_{1/2}$ ~ 8.6 d
XENP22818 IL15/IL15Ra-Fc D30N $t_{1/2}$ ~ 2.1 d
XENP22820 IL15/IL15Ra-Fc E64Q $t_{1/2}$ ~ 0.7 d
XENP21478 IL15/IL15Ra-Fc 單鏈 $t_{1/2}$ ~ 2.2 d
XENP22819 IL15/IL15Ra-Fc D61N $t_{1/2}$ ~ 1.5 d
XENP22822 IL15/IL15Ra-Fc Q108E $t_{1/2}$ ~ 8.8 d

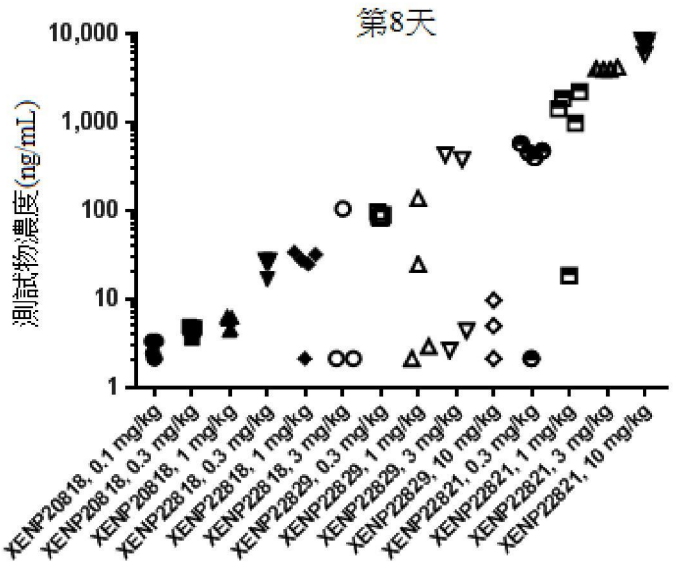
【圖69】


22821
22822
22834
21478
22818
22819
22820
20818
22816
10
1
0.1
100
1000
10000
100000
Log t1/2 (d)
Log EC50 (NK細胞；pM)

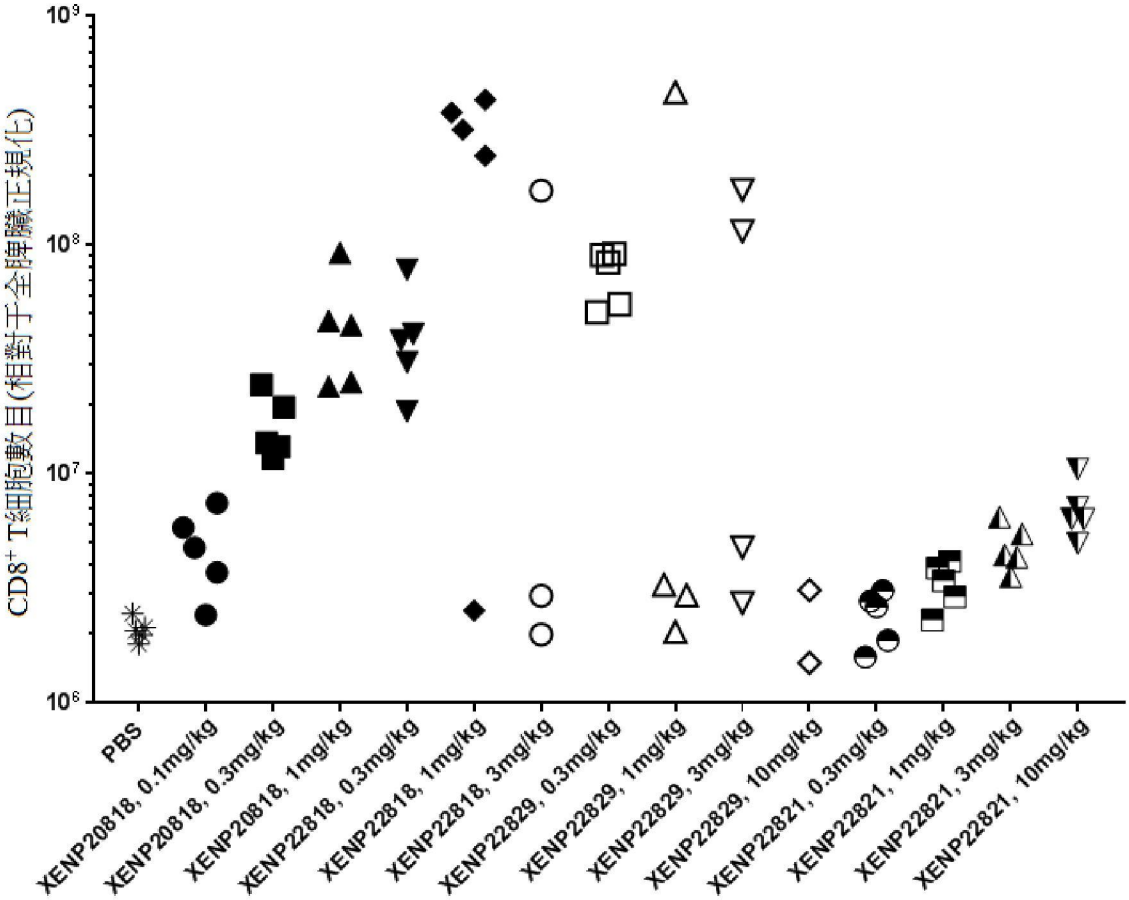
【圖70】


10
1
0.1
Log $t_{1/2}$ (d)
22834
22822
22821
22818
21478
22819
22820
20818
22816
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
10^8
10^9
小鼠STAT信號傳導EC50 (pM)

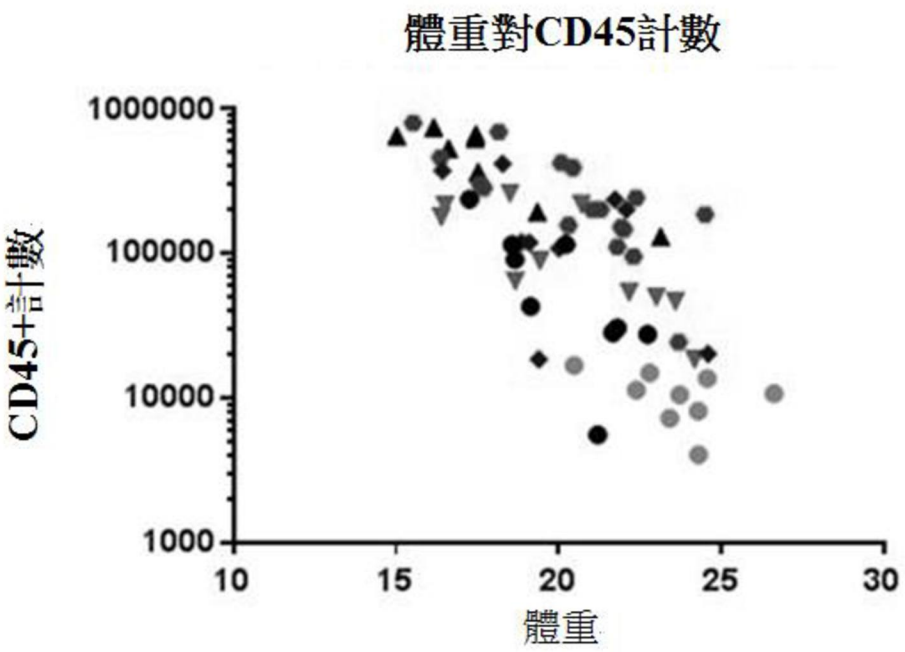
【圖71】


第8天
測試物濃度(ng/mL)
10,000
1,000
100
10
1
XENP20818, 0.1 mg/kg
XENP20818, 0.3 mg/kg
XENP20818, 1 mg/kg
XENP22818, 0.3 mg/kg
XENP22818, 1 mg/kg
XENP22818, 3 mg/kg
XENP22829, 0.3 mg/kg
XENP22829, 1 mg/kg
XENP22829, 3 mg/kg
XENP22829, 10 mg/kg
XENP22821, 0.3 mg/kg
XENP22821, 1 mg/kg
XENP22821, 3 mg/kg
XENP22821, 10 mg/kg

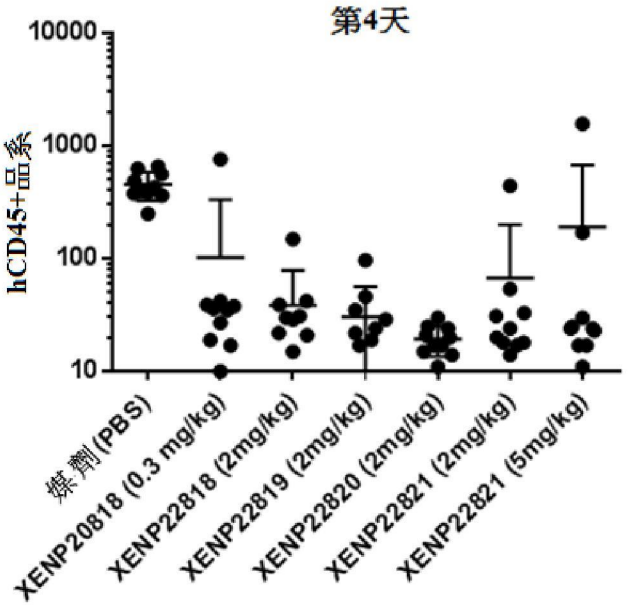
【圖72】


CD8+ T細胞數目(相對于全脾臟正規化)
10^9
10^8
10^7
10^6
PBS
XENP20818, 0.1mg/kg
XENP20818, 0.3mg/kg
XENP20818, 1mg/kg
XENP22818, 0.3mg/kg
XENP22818, 1mg/kg
XENP22818, 3mg/kg
XENP22829, 0.3mg/kg
XENP22829, 1mg/kg
XENP22829, 3mg/kg
XENP22829, 10mg/kg
XENP22821, 0.3mg/kg
XENP22821, 1mg/kg
XENP22821, 3mg/kg
XENP22821, 10mg/kg

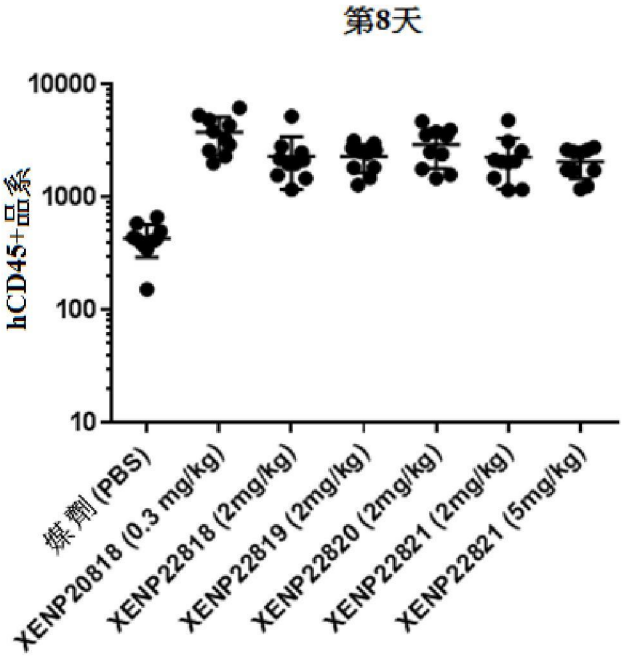
【圖73】



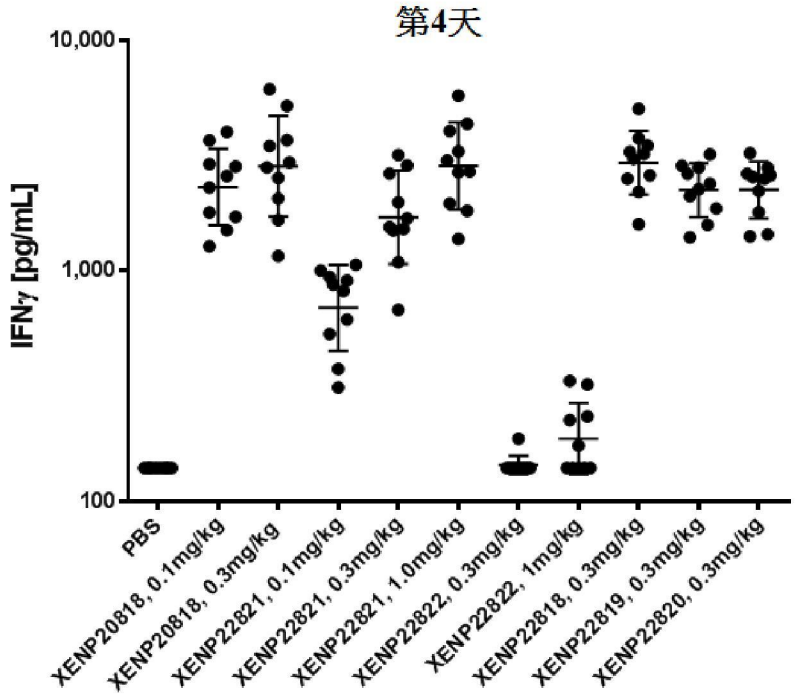
【圖74】


第4天
hCD45+品系
10000
1000
100
10
媒劑(PBS)
XENP20818 (0.3 mg/kg)
XENP22818 (2mg/kg)
XENP22819 (2mg/kg)
XENP22820 (2mg/kg)
XENP22821 (2mg/kg)
XENP22821 (5mg/kg)

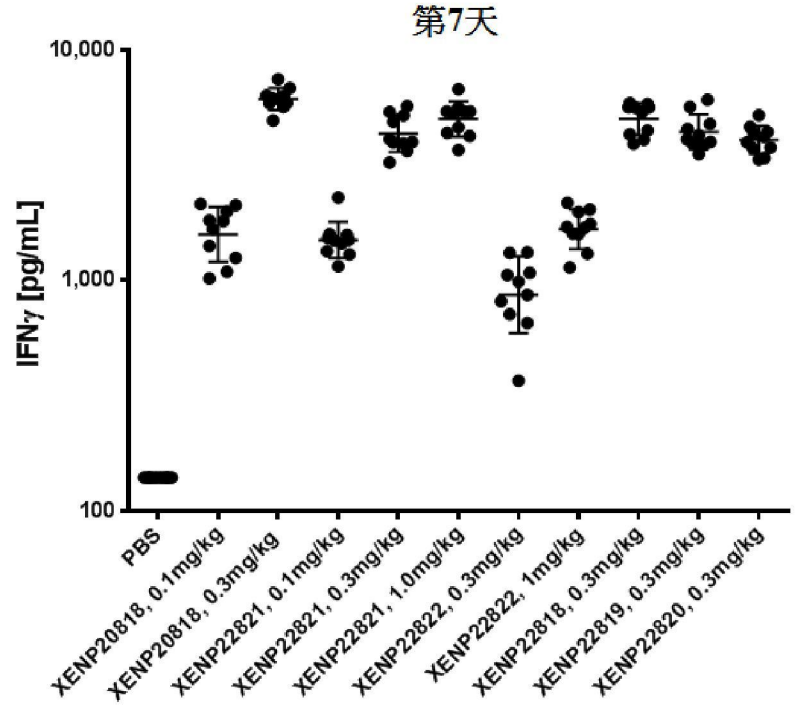
【圖75A】


第8天
hCD45+品系
10000
1000
100
10
媒劑(PBS)
XENP20818 (0.3 mg/kg)
XENP22818 (2mg/kg)
XENP22819 (2mg/kg)
XENP22820 (2mg/kg)
XENP22821 (2mg/kg)
XENP22821 (5mg/kg)

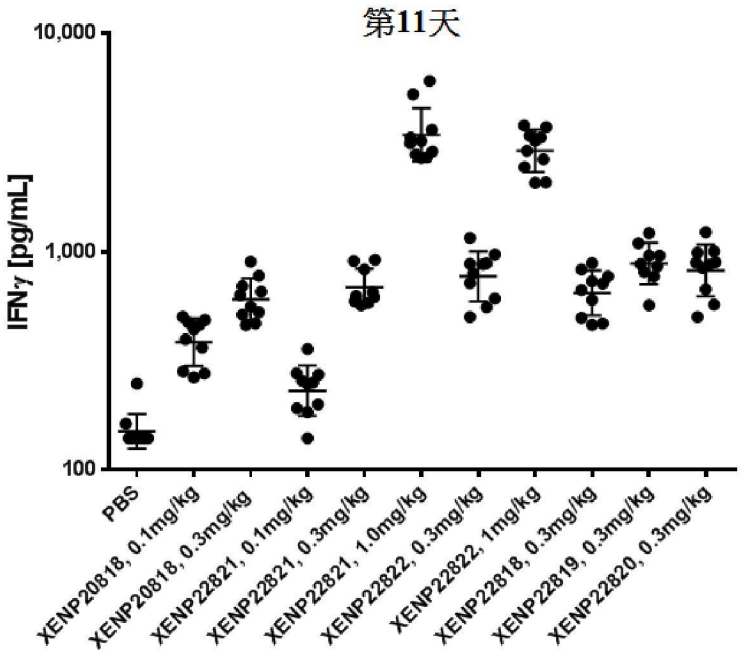
【圖75B】


第4天
10,000
1,000
100
IFNγ [pg/mL]
PBS
XENP20818, 0.1mg/kg
XENP20818, 0.3mg/kg
XENP22821, 0.1mg/kg
XENP22821, 0.3mg/kg
XENP22821, 1.0mg/kg
XENP22822, 0.3mg/kg
XENP22822, 1mg/kg
XENP22818, 0.3mg/kg
XENP22819, 0.3mg/kg
XENP22820, 0.3mg/kg

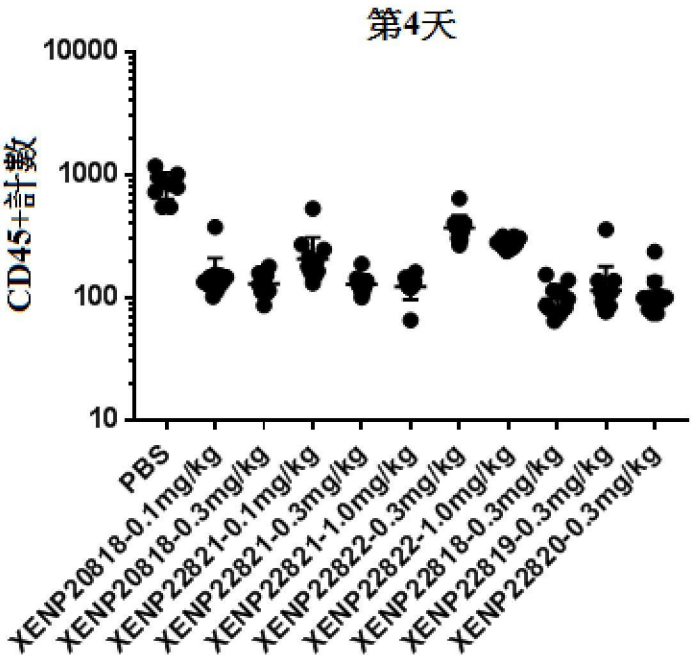
【圖76A】


第7天
10,000
1,000
100
IFNγ [pg/mL]
PBS
XENP20818, 0.1mg/kg
XENP20818, 0.3mg/kg
XENP22821, 0.1mg/kg
XENP22821, 0.3mg/kg
XENP22821, 1.0mg/kg
XENP22822, 0.3mg/kg
XENP22822, 1mg/kg
XENP22818, 0.3mg/kg
XENP22819, 0.3mg/kg
XENP22820, 0.3mg/kg

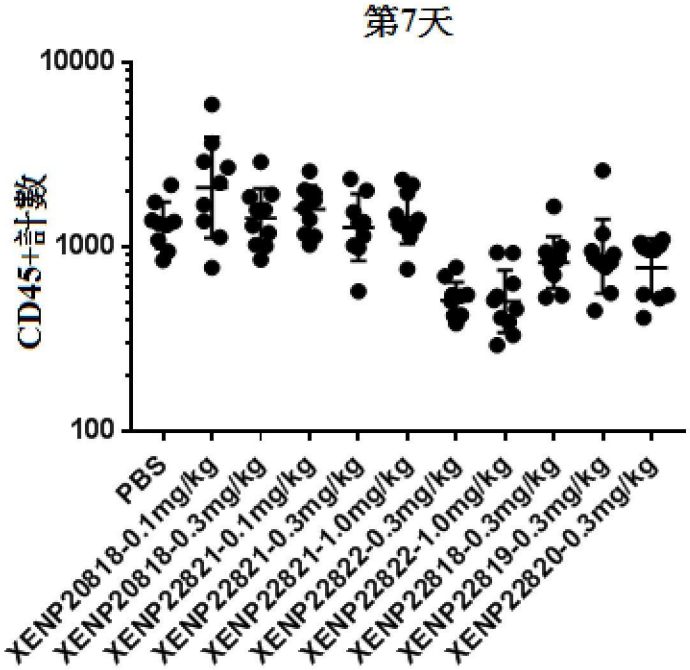
【圖76B】


第11天
10,000
1,000
100
IFNγ [pg/mL]
PBS
XENP20818, 0.1mg/kg
XENP20818, 0.3mg/kg
XENP22821, 0.1mg/kg
XENP22821, 0.3mg/kg
XENP22821, 1.0mg/kg
XENP22822, 0.3mg/kg
XENP22822, 1mg/kg
XENP22818, 0.3mg/kg
XENP22819, 0.3mg/kg
XENP22820, 0.3mg/kg

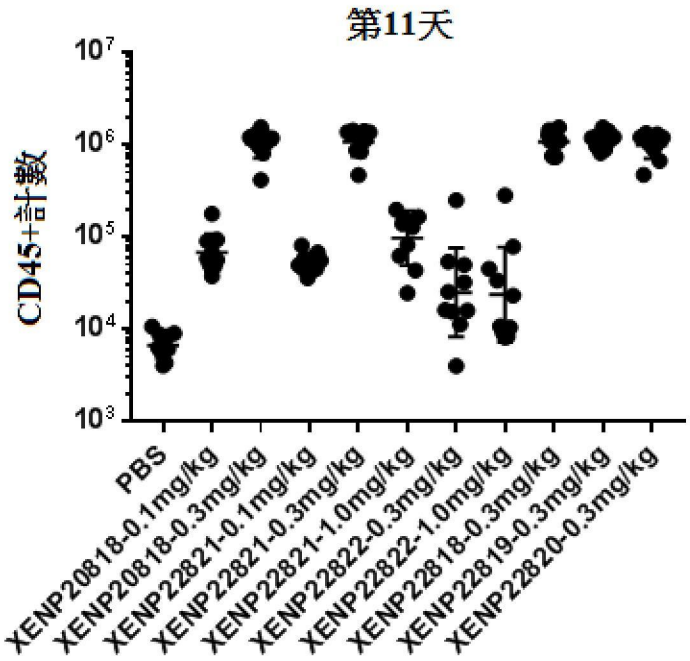
【圖76C】


第4天
CD45+計數
10000
1000
100
10
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

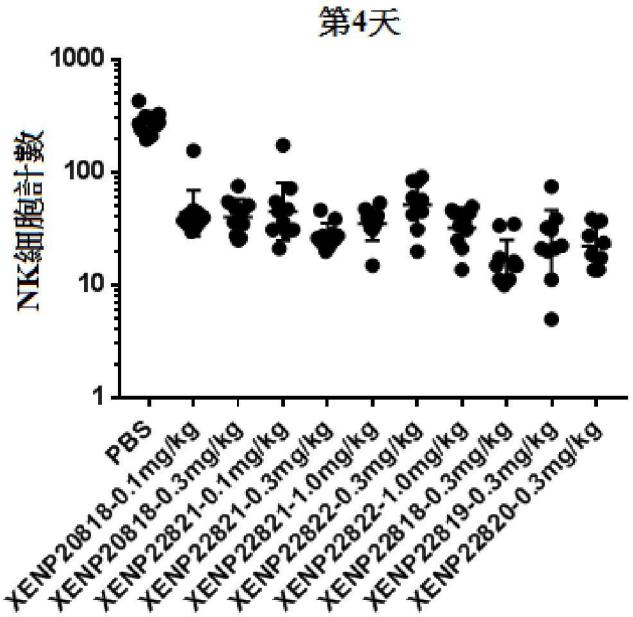
【圖77A】


第7天
CD45+計數
10000
1000
100
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

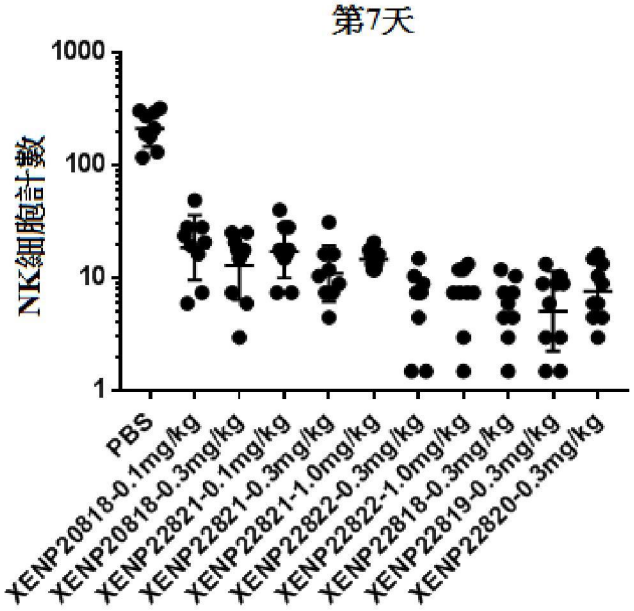
【圖77B】


第11天
CD45+計數
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

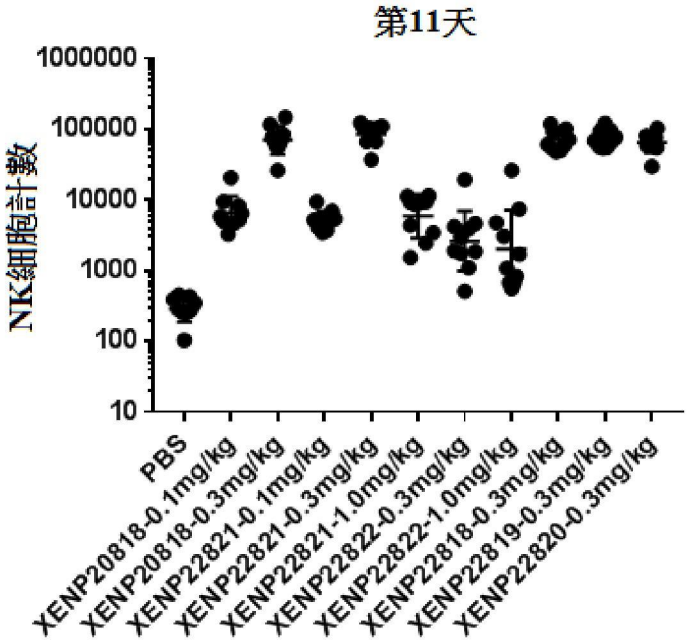
【圖77C】


第4天
NK細胞計數
1000
100
10
1
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

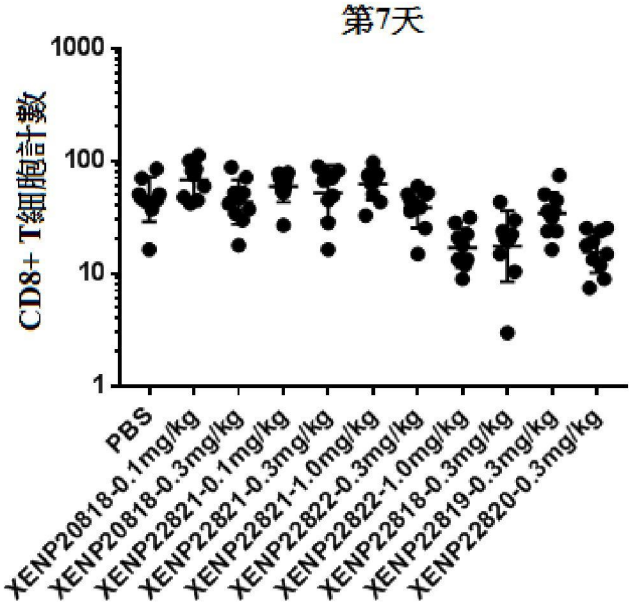
【圖78A】


第7天
NK細胞計數
1000
100
10
1
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

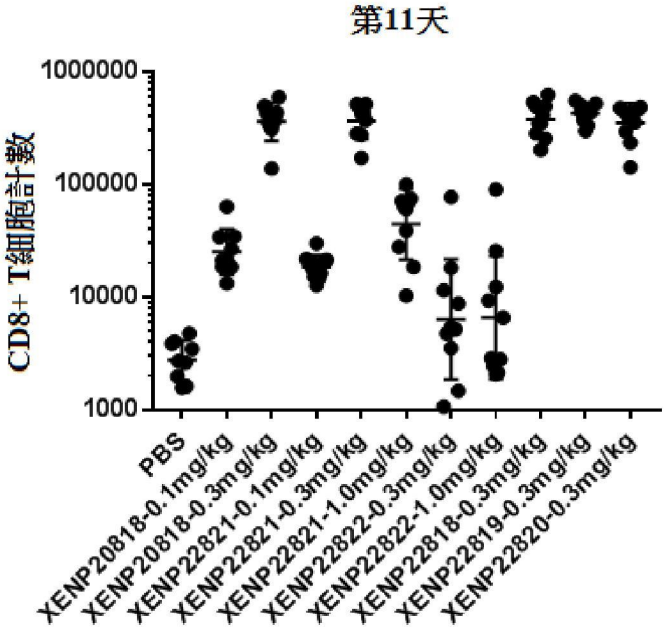
【圖78B】


第11天
NK細胞計數
1000000
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

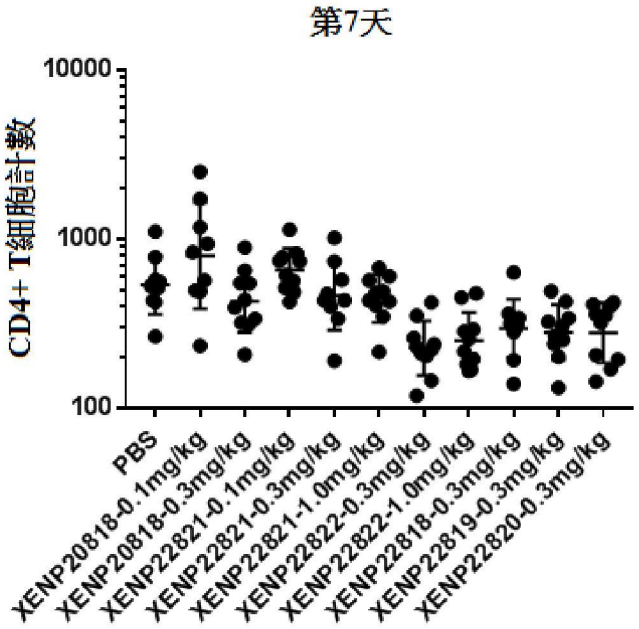
【圖78C】


第7天
CD8+ T細胞計數
1000
100
10
1
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

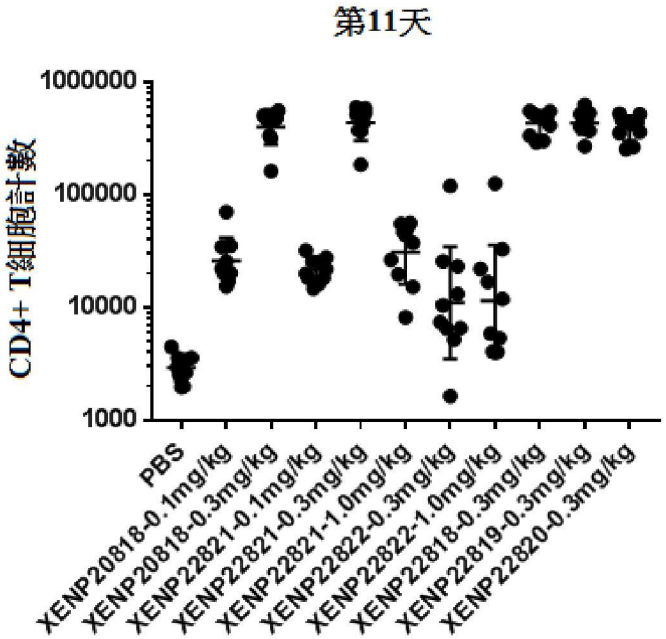
【圖79A】


第11天
CD8+ T細胞計數
1000000
100000
10000
1000
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

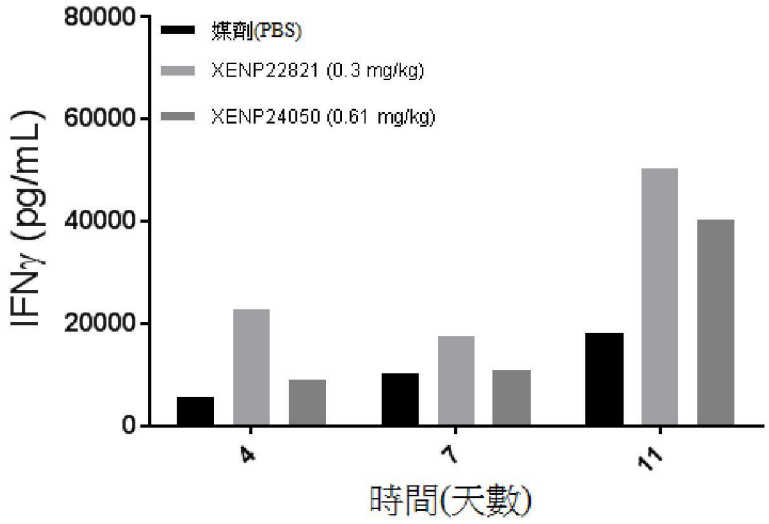
【圖79B】


第7天
CD4+ T細胞計數
10000
1000
100
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

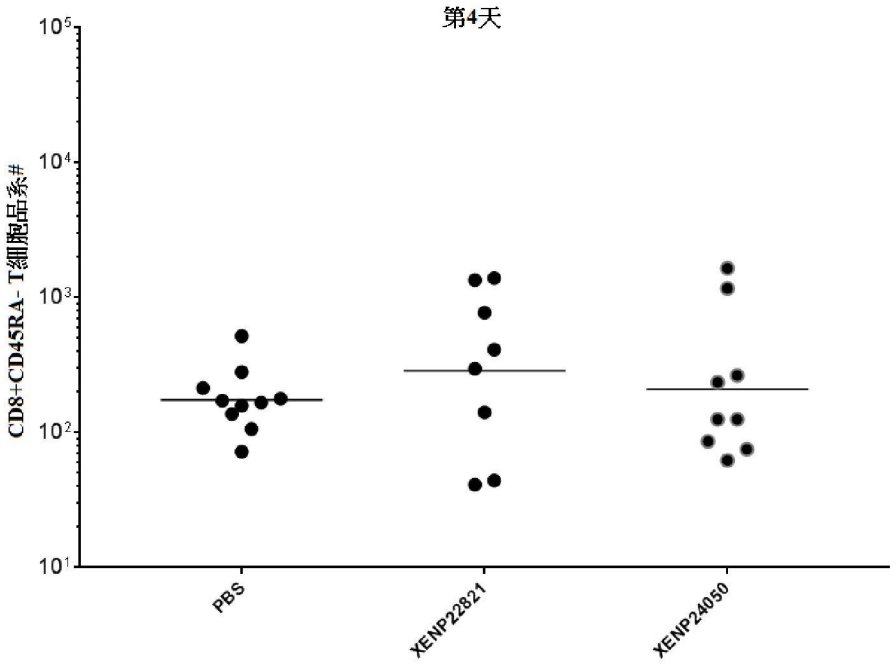
【圖80A】


第11天
CD4+ T細胞計數
1000000
100000
10000
1000
PBS
XENP20818-0.1mg/kg
XENP20818-0.3mg/kg
XENP22821-0.1mg/kg
XENP22821-0.3mg/kg
XENP22821-1.0mg/kg
XENP22822-0.3mg/kg
XENP22822-1.0mg/kg
XENP22818-0.3mg/kg
XENP22819-0.3mg/kg
XENP22820-0.3mg/kg

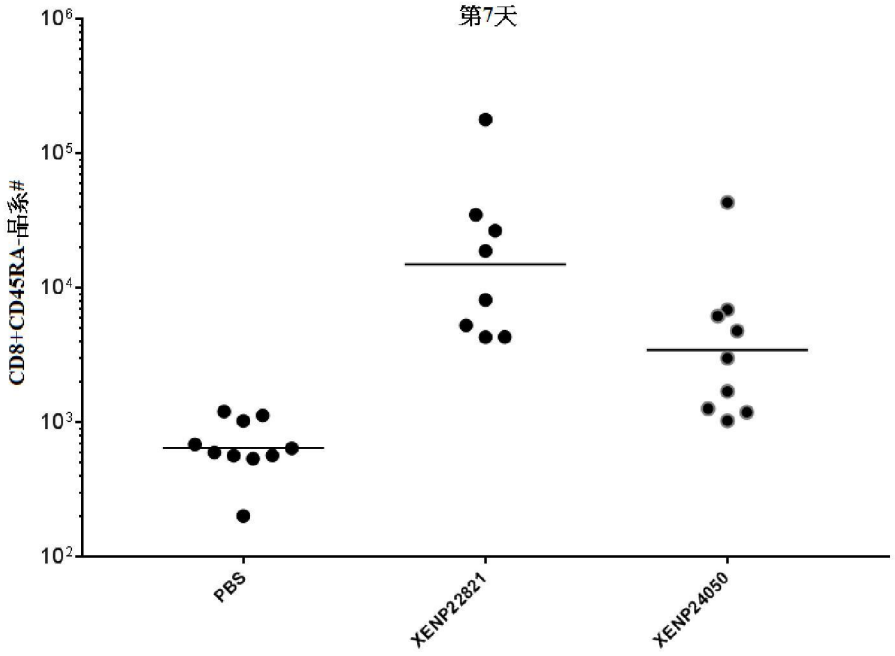
【圖80B】


80000
60000
40000
20000
0
媒劑(PBS)
XENP22821 (0.3 mg/kg)
XENP24050 (0.61 mg/kg)
IFNγ (pg/mL)
4
7
11
時間(天數)

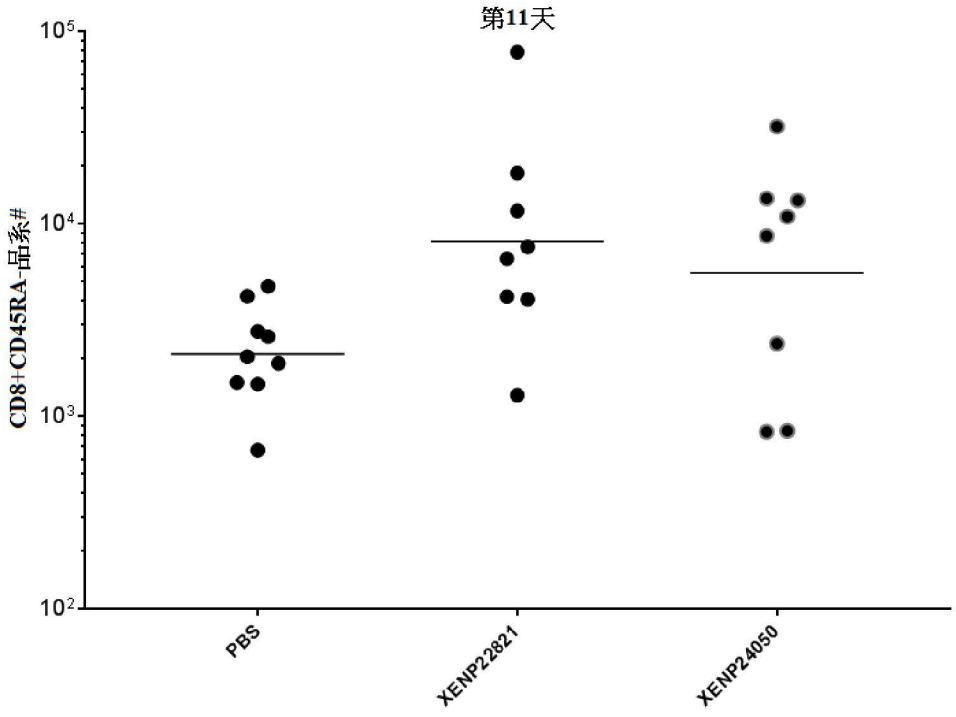
【圖81】


第4天
CD8+CD45RA- T細胞品系#
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
PBS
XENP22821
XENP24050

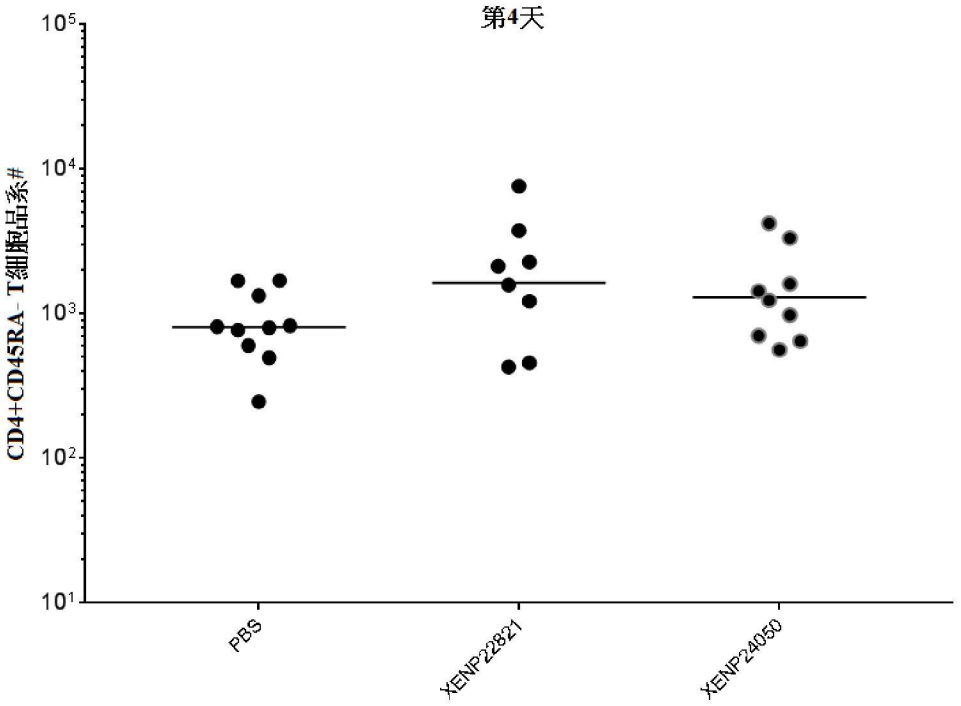
【圖82A】


第7天
CD8+CD45RA-品系#
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
PBS
XENP22821
XENP24050

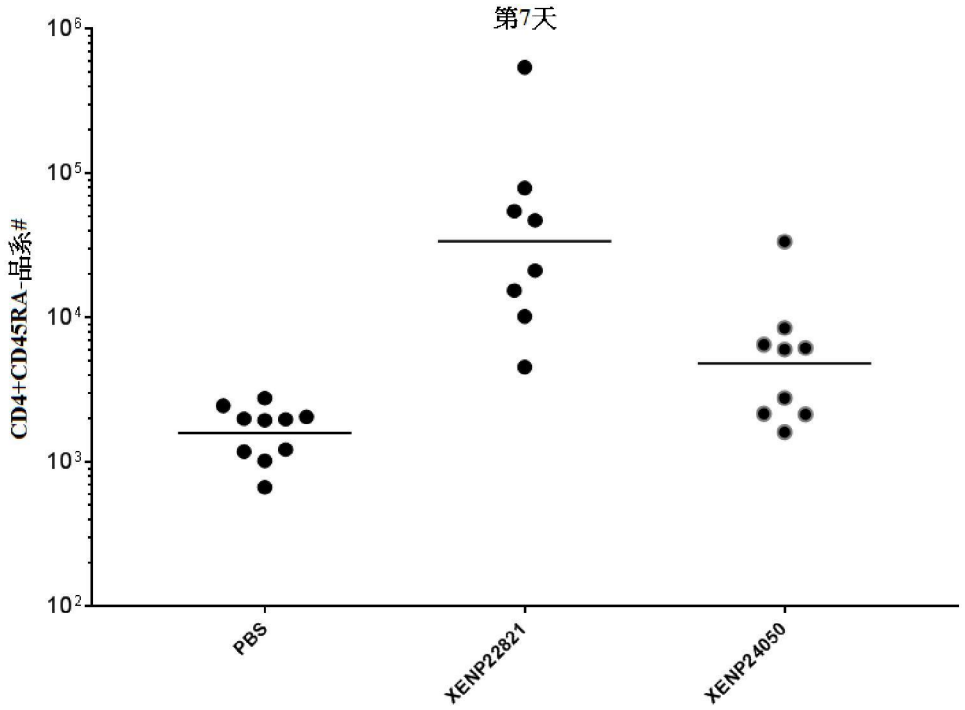
【圖82B】



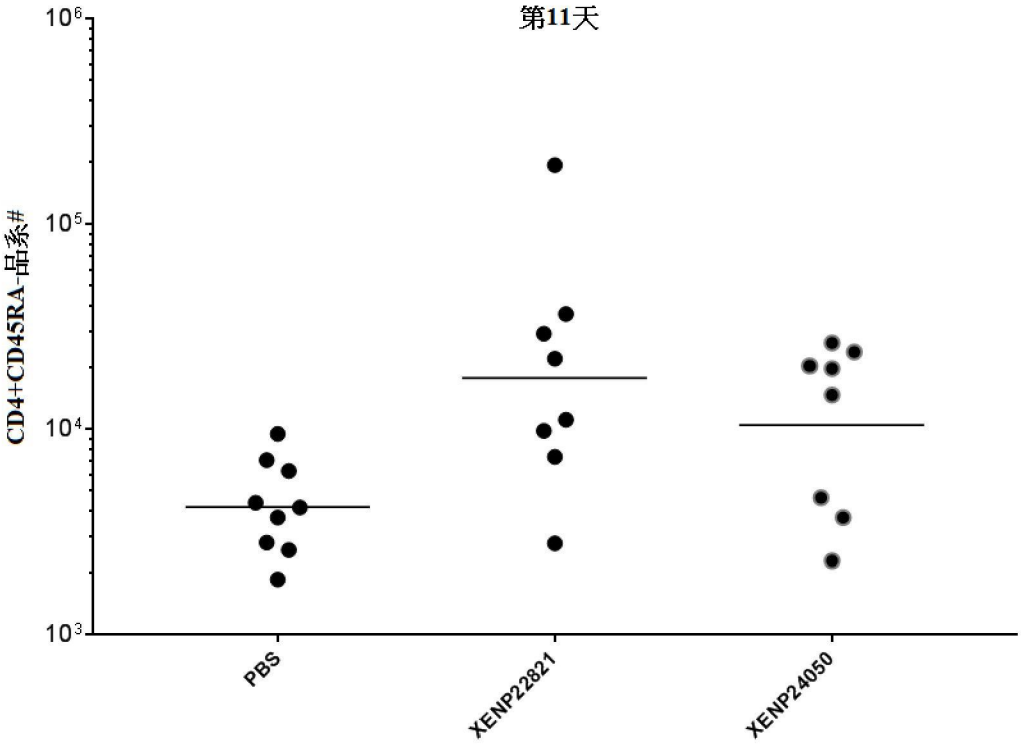
【圖82C】


第4天
CD4+CD45RA- T細胞品系#
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
PBS
XENP22821
XENP24050

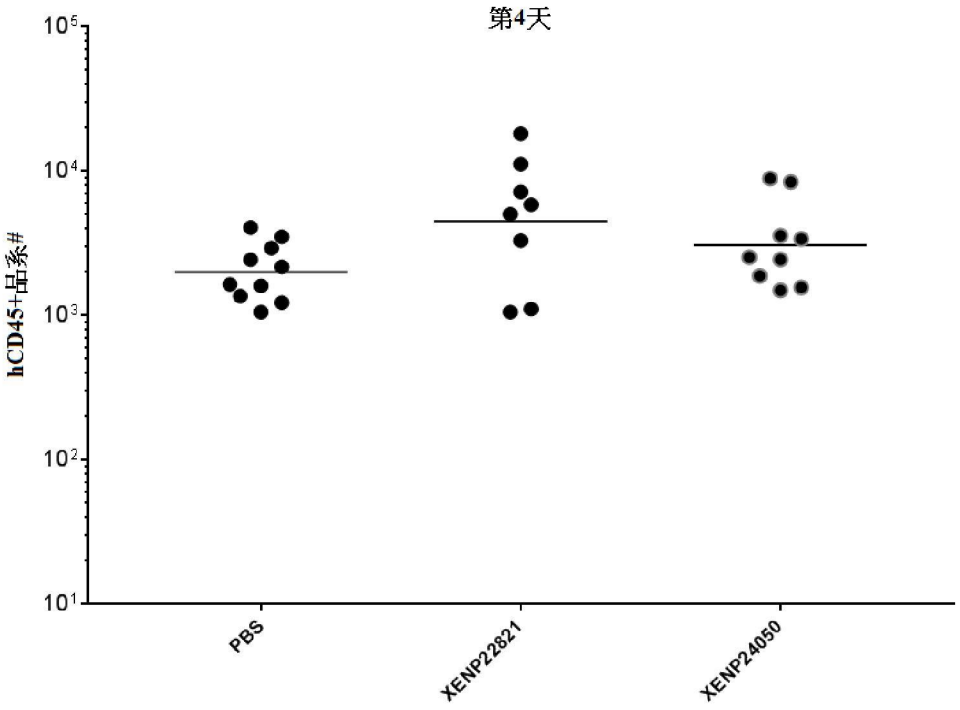
【圖83A】


第7天
CD4+CD45RA-品系#
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
PBS
XENP22821
XENP24050

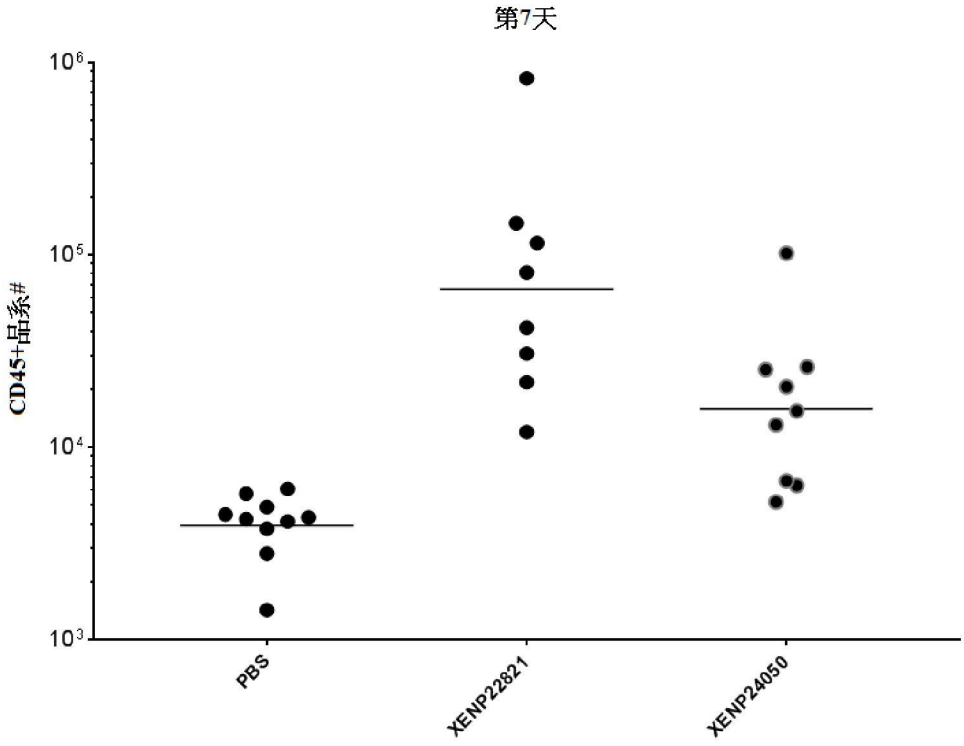
【圖83B】



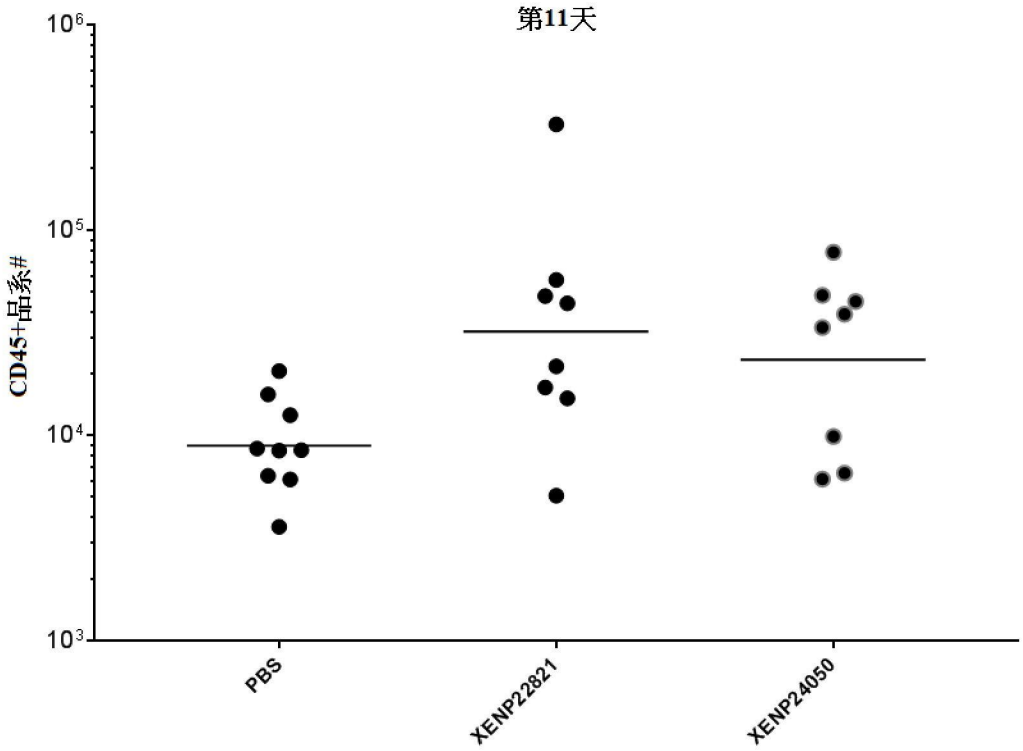
【圖83C】


第4天
hCD45+品系#
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
PBS
XENP22821
XENP24050

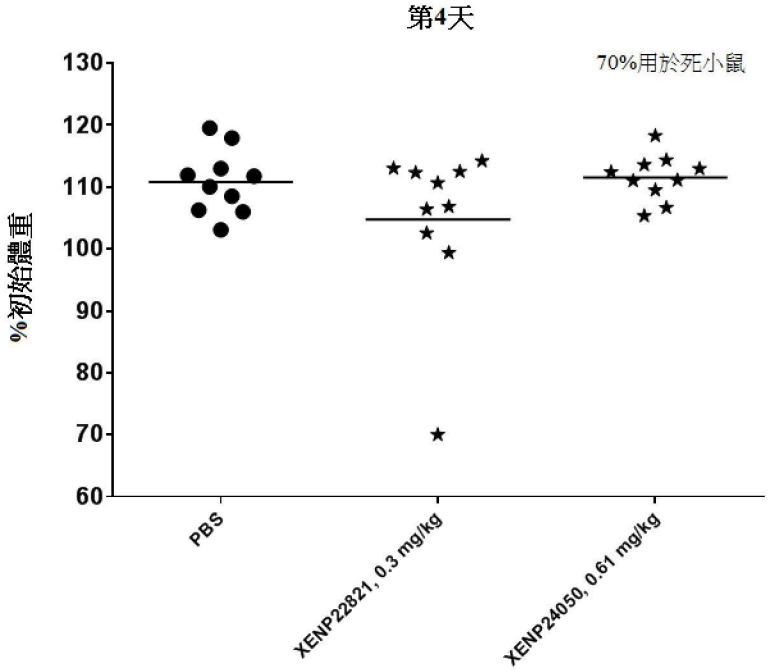
【圖84A】


第7天
CD45+品系#
10^6
10^5
10^4
10^3
PBS
XENP22821
XENP24050

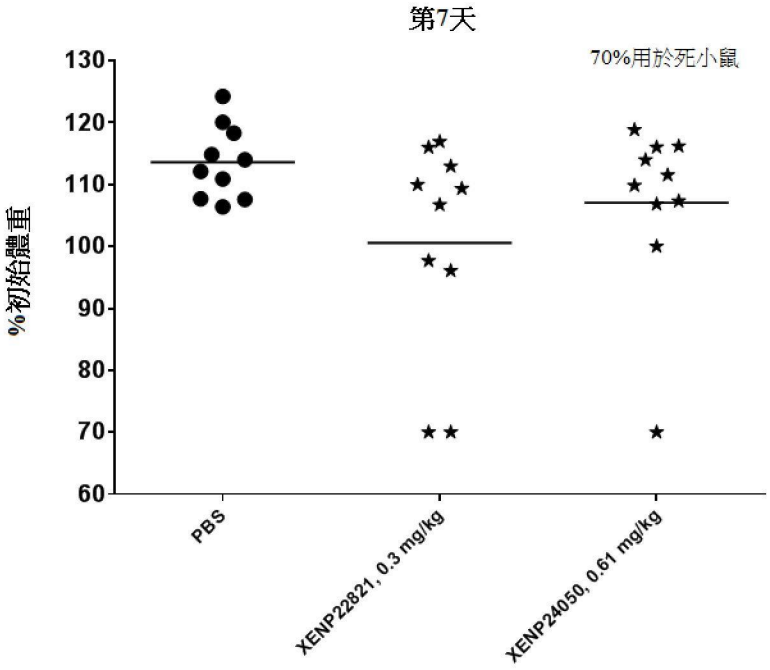
【圖84B】



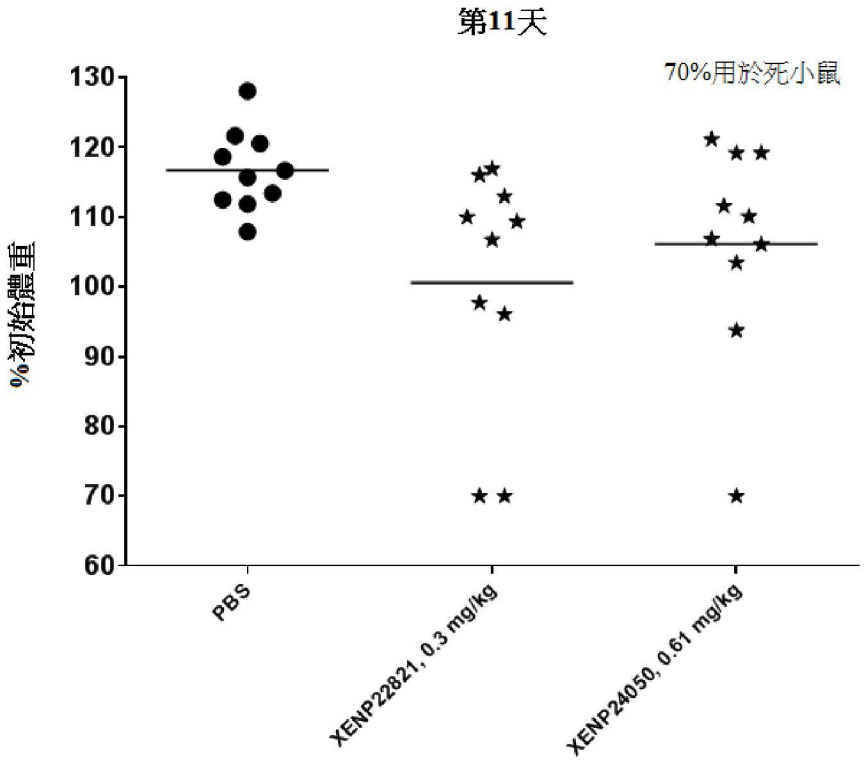
【圖84C】


第4天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
PBS
XENP22821, 0.3 mg/kg
XENP24050, 0.61 mg/kg

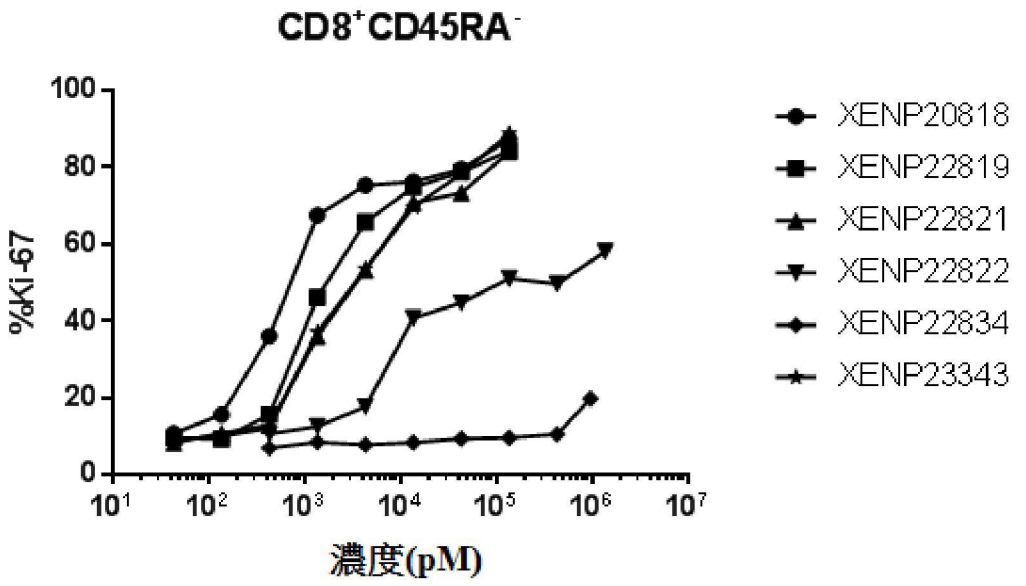
【圖85A】


第7天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
PBS
XENP22821, 0.3 mg/kg
XENP24050, 0.61 mg/kg

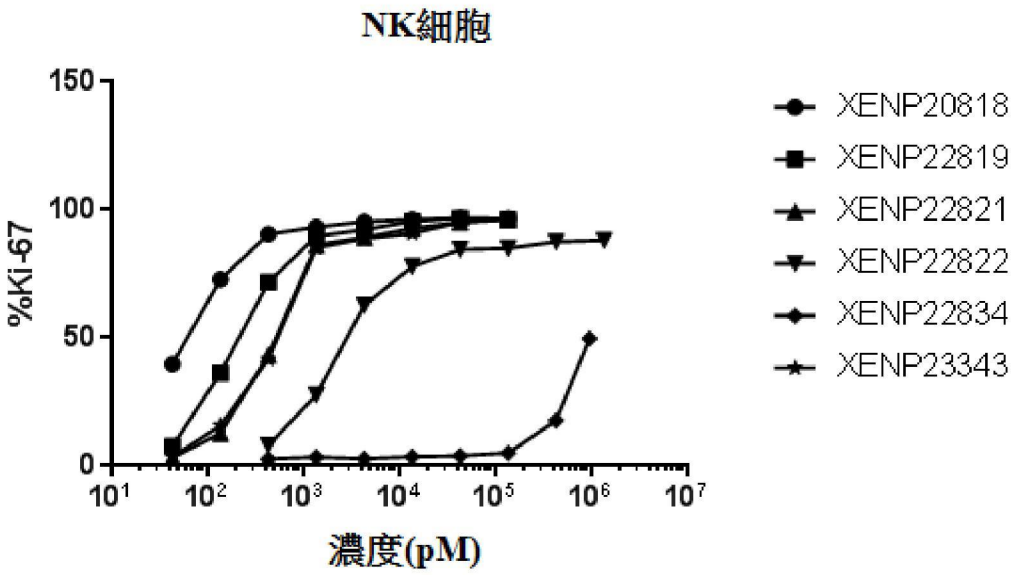
【圖85B】


第11天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
PBS
XENP22821, 0.3 mg/kg
XENP24050, 0.61 mg/kg

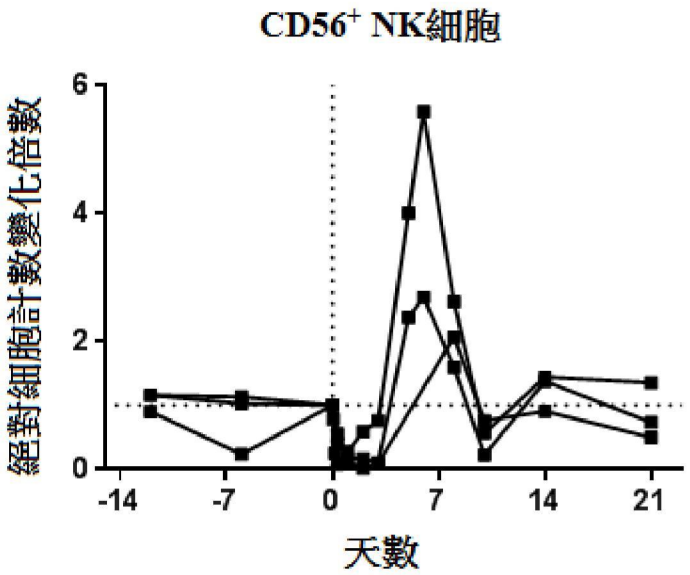
【圖85C】


CD8+CD45RA-
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
10¹
10²
10³
10⁴
10⁵
10⁶
10⁷
濃度(pM)
XENP20818
XENP22819
XENP22821
XENP22822
XENP22834
XENP23343

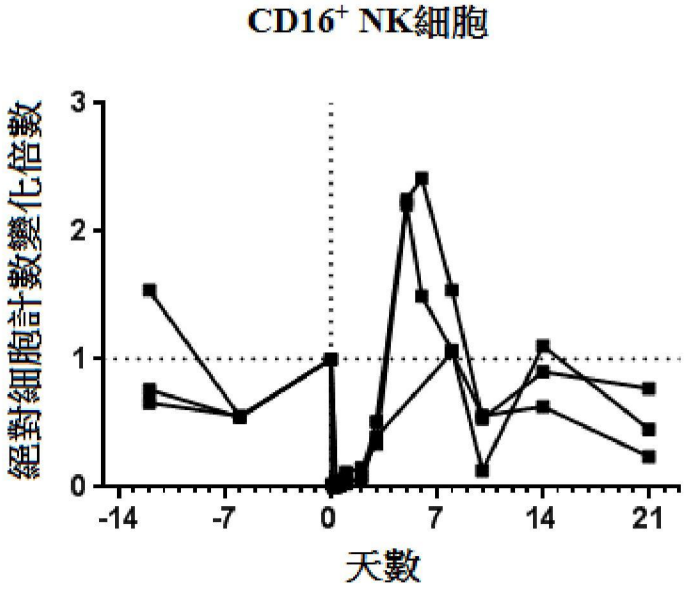
【圖86A】


NK細胞
%Ki-67
150
100
50
0
10¹
10²
10³
10⁴
10⁵
10⁶
10⁷
濃度(pM)
XENP20818
XENP22819
XENP22821
XENP22822
XENP22834
XENP23343

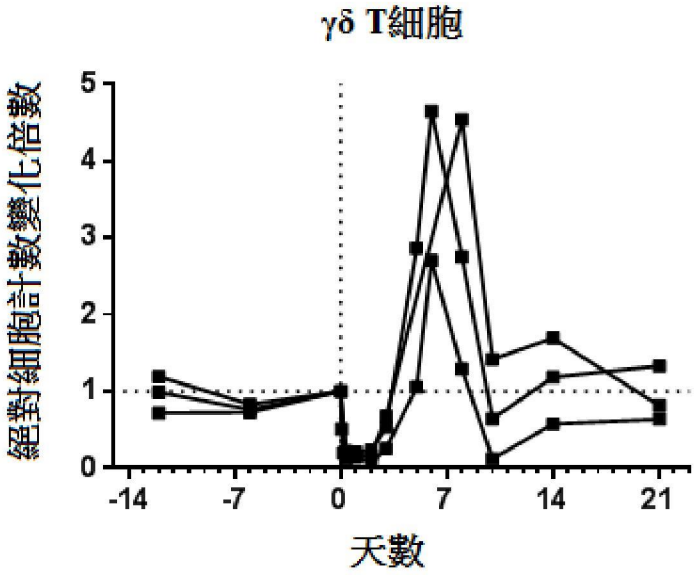
【圖86B】


CD56+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
6
4
2
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

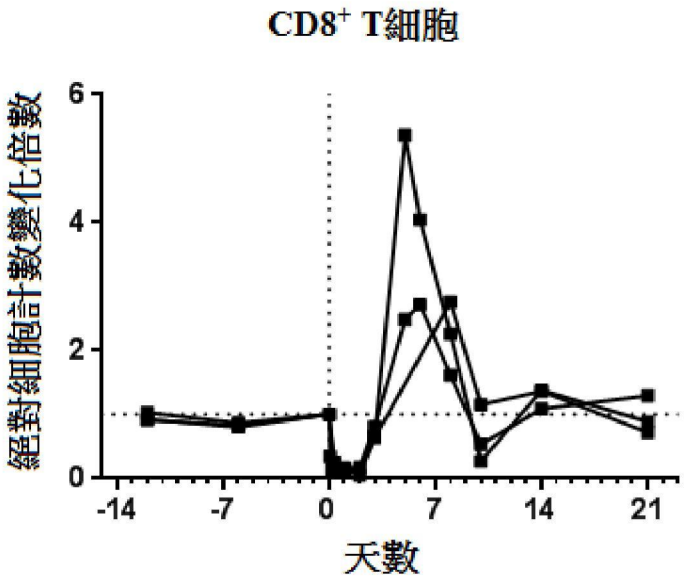
【圖87A】


CD16+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
3
2
1
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

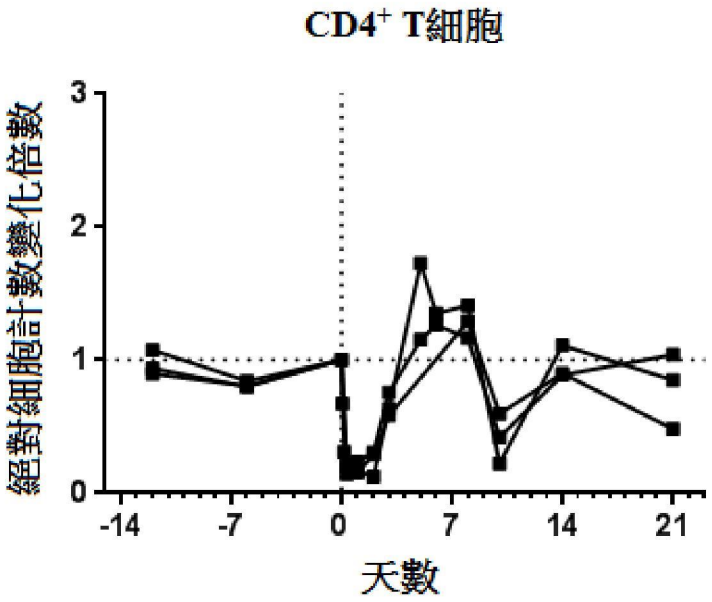
【圖87B】


γδ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
5
4
3
2
1
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

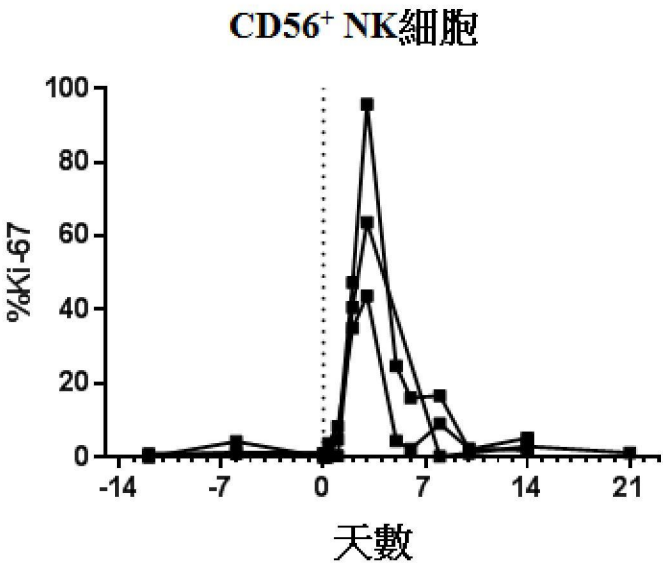
【圖87C】


CD8+ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
6
4
2
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

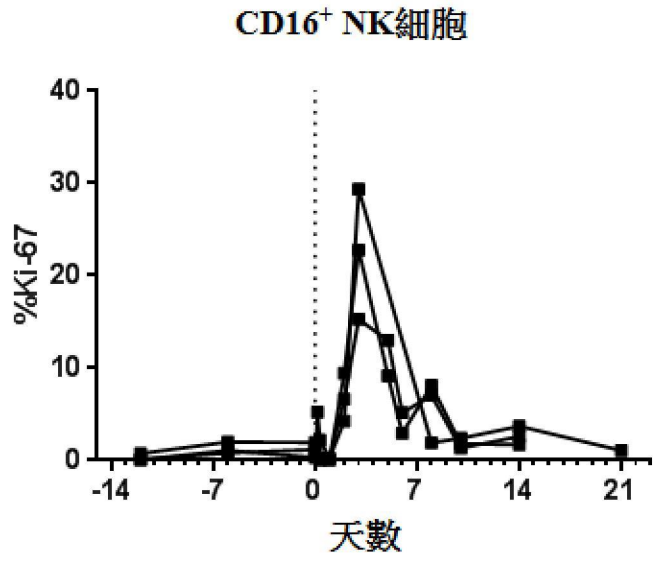
【圖87D】



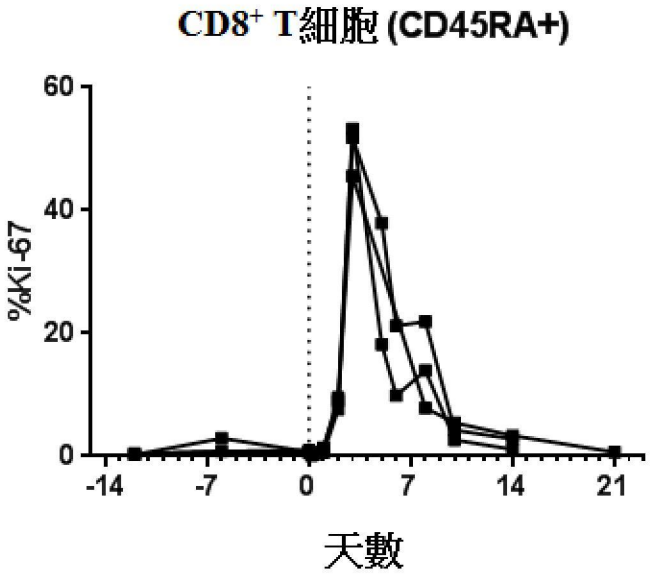
【圖87E】


CD56+ NK細胞
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

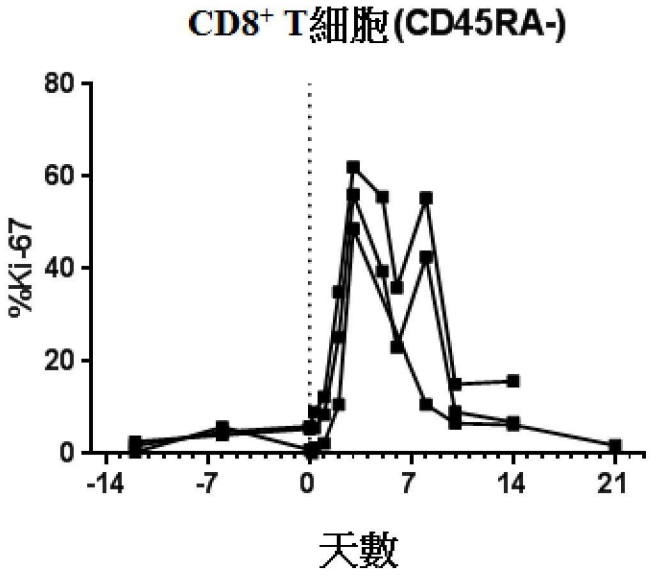
【圖88A】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
40
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

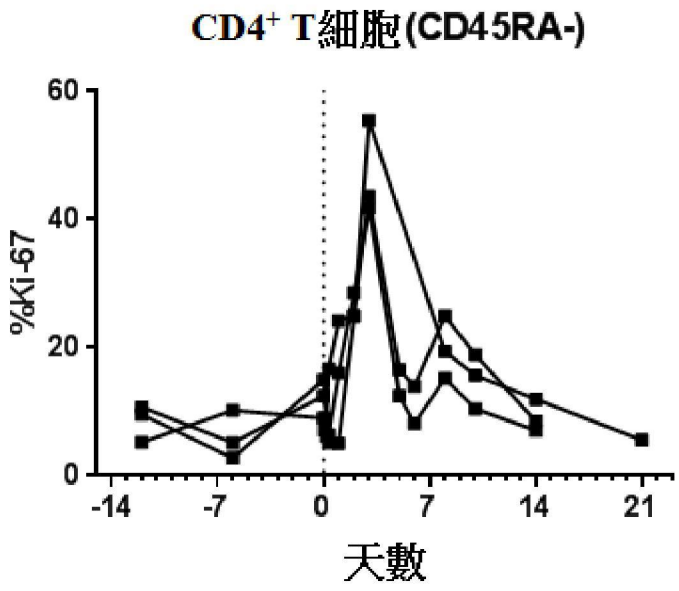
【圖88B】


CD8+ T細胞 (CD45RA+)
%Ki-67
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

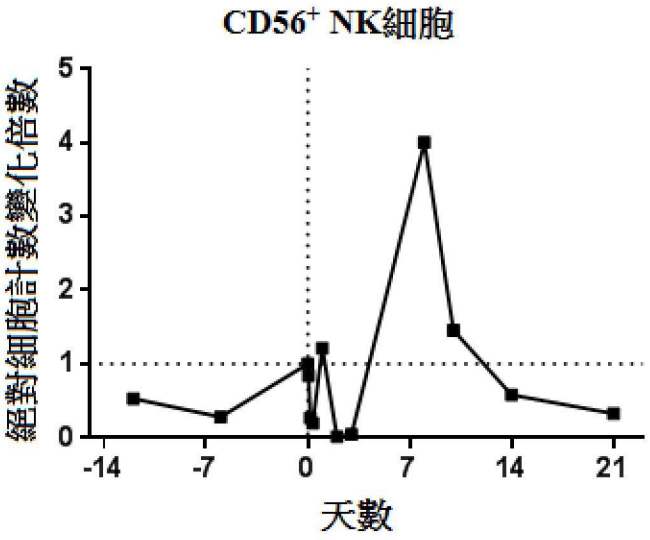
【圖88C】


CD8+ T細胞 (CD45RA-)
%Ki-67
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

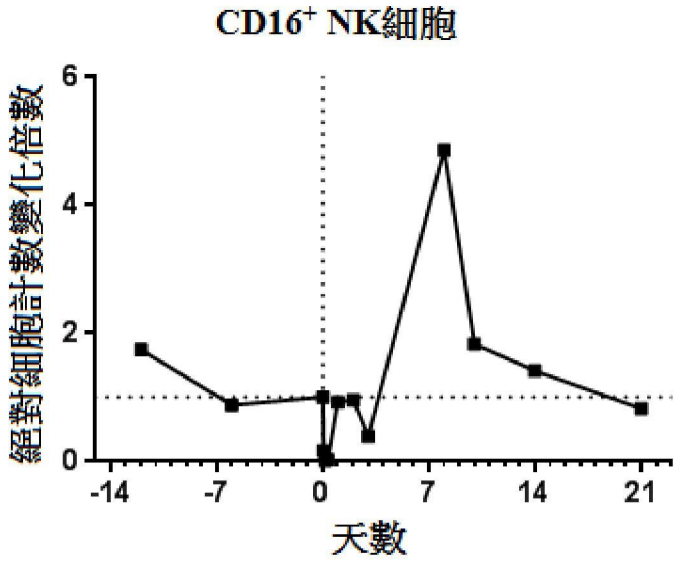
【圖88D】



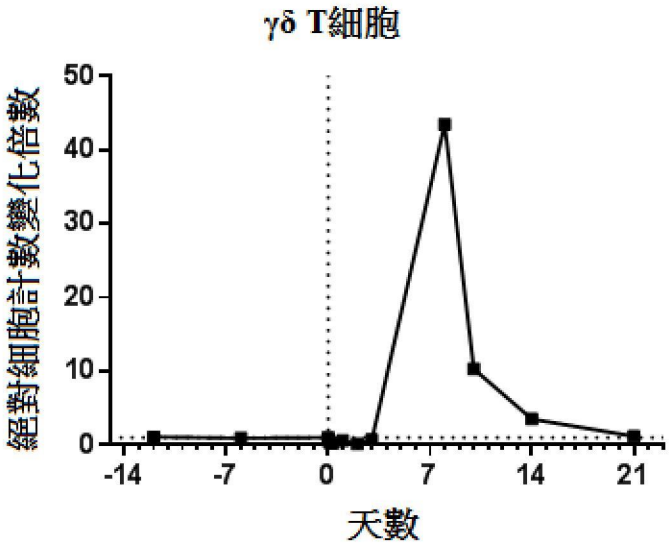
【圖88E】


CD56+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
5
4
3
2
1
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

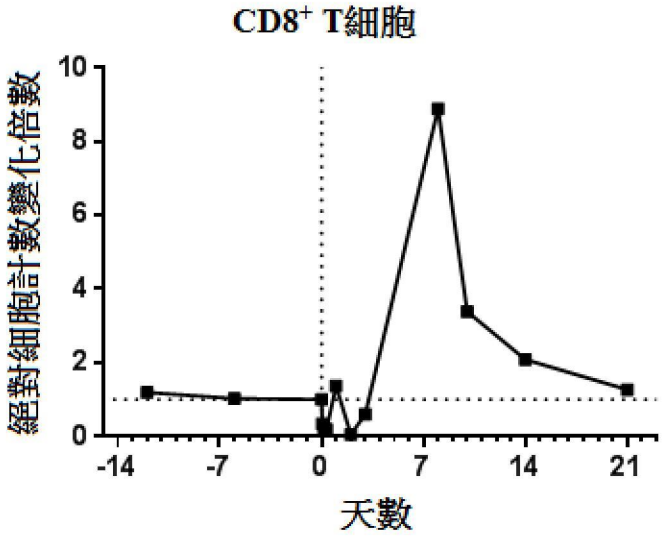
【圖89A】


CD16+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
6
4
2
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

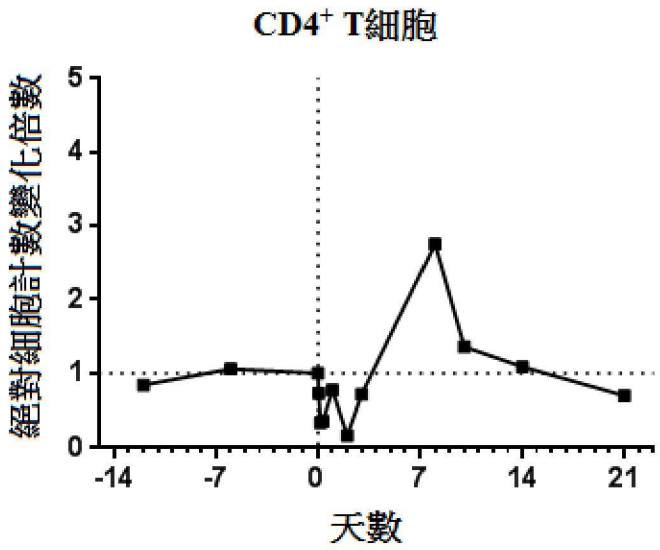
【圖89B】


γδ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
50
40
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

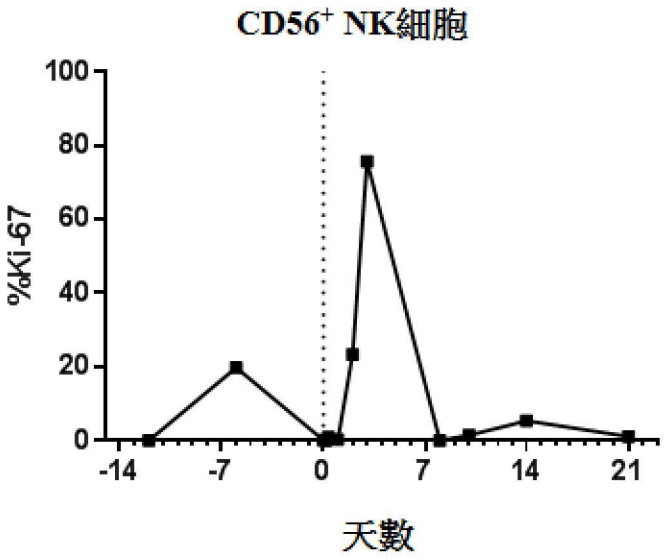
【圖89C】


CD8+ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
10
8
6
4
2
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

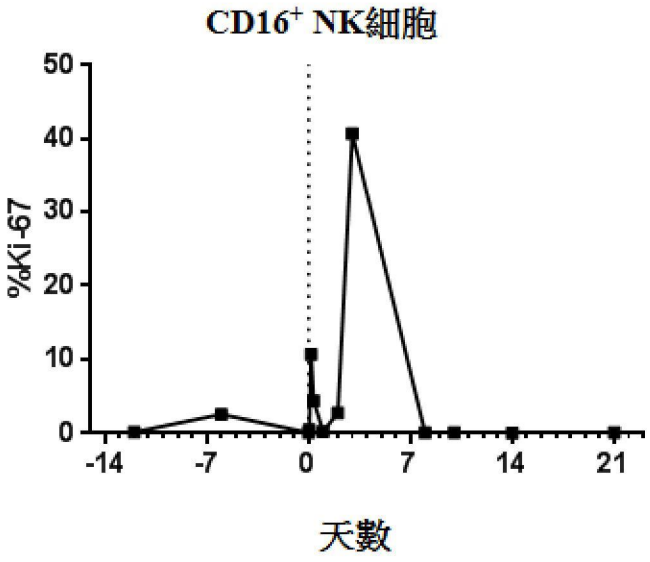
【圖89D】



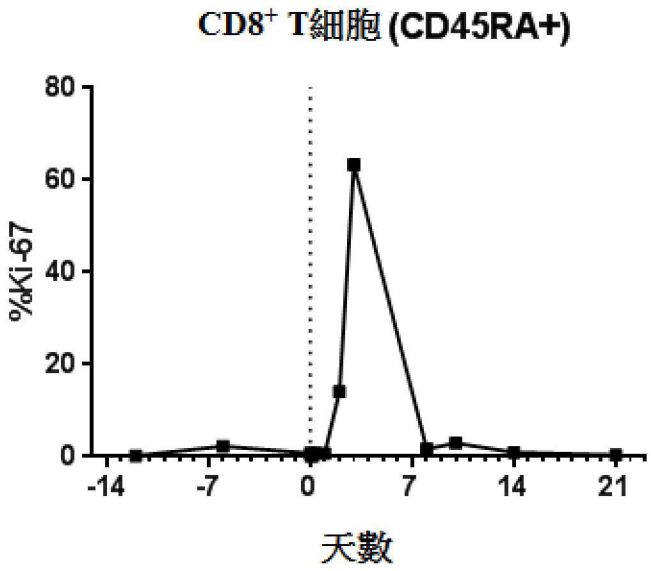
【圖89E】


CD56+ NK細胞
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

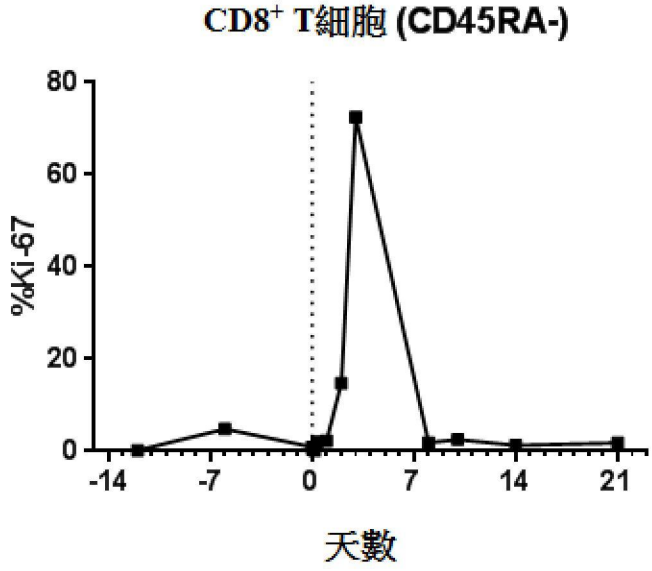
【圖90A】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
50
40
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

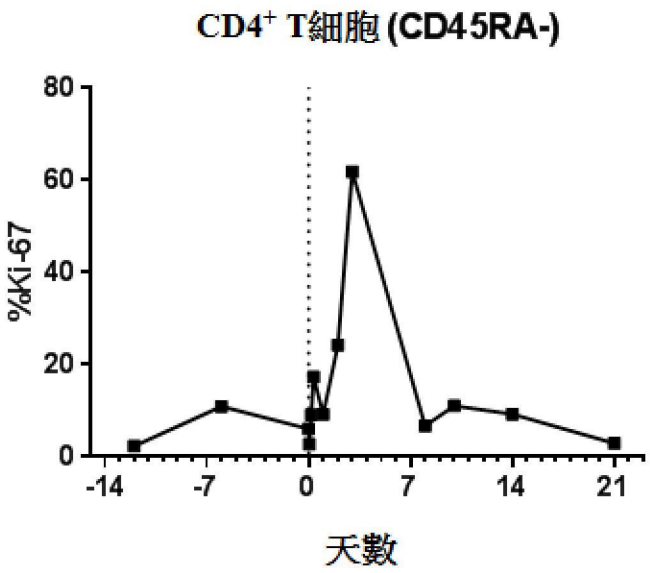
【圖90B】


CD8+ T細胞 (CD45RA+)
%Ki-67
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

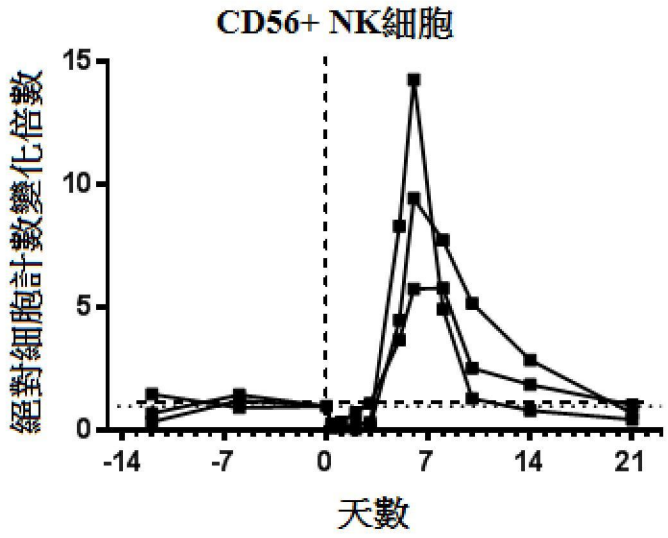
【圖90C】


CD8+ T細胞 (CD45RA-)
%Ki-67
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

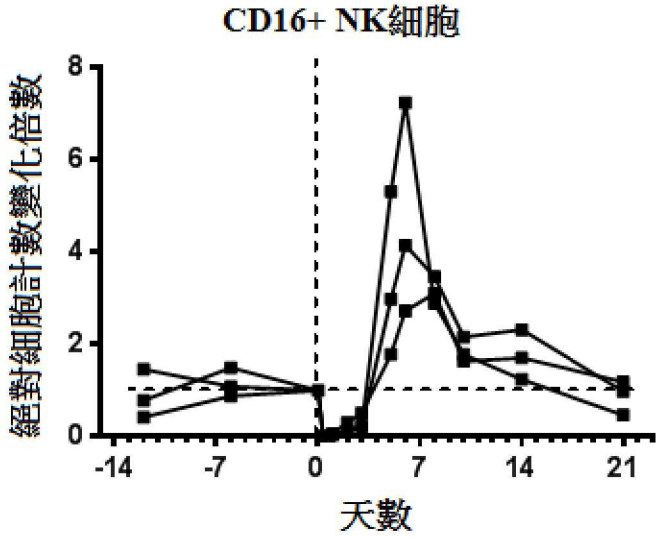
【圖90D】



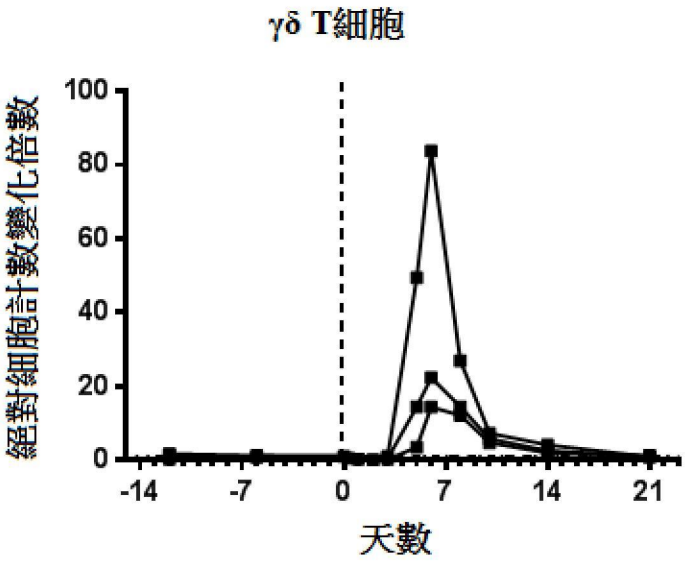
【圖90E】


CD56+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

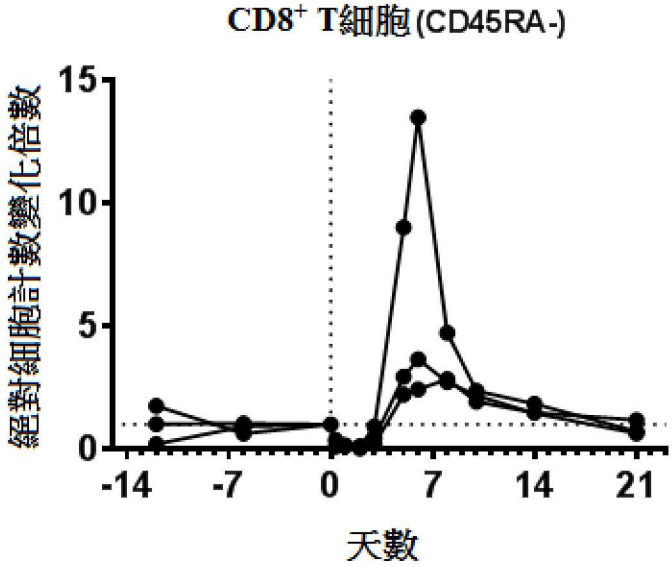
【圖91A】


CD16+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
8
6
4
2
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

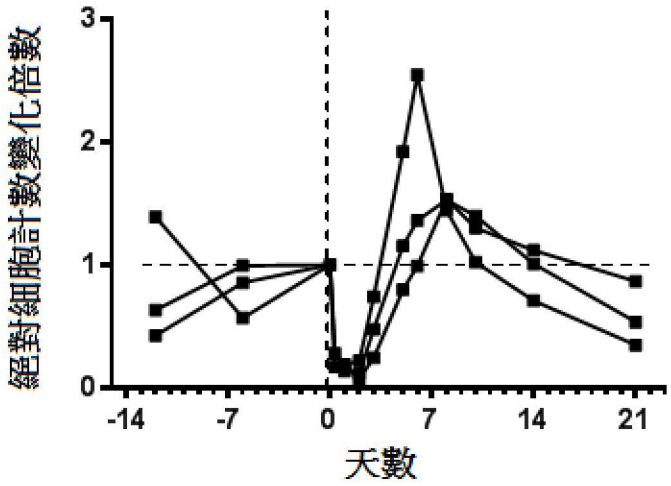
【圖91B】


γδ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

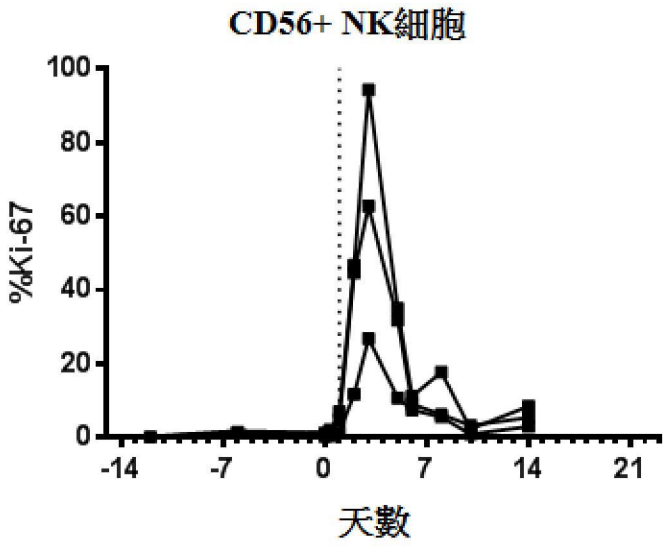
【圖91C】


CD8+ T細胞(CD45RA-)
絕對細胞計數變化倍數
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

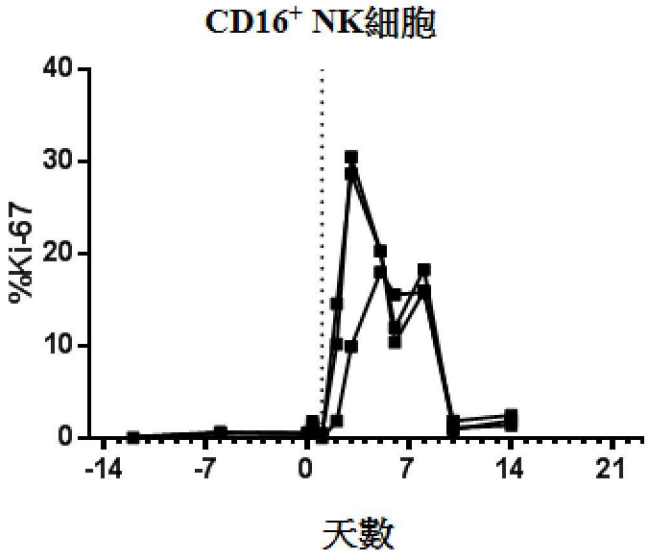
【圖91D】



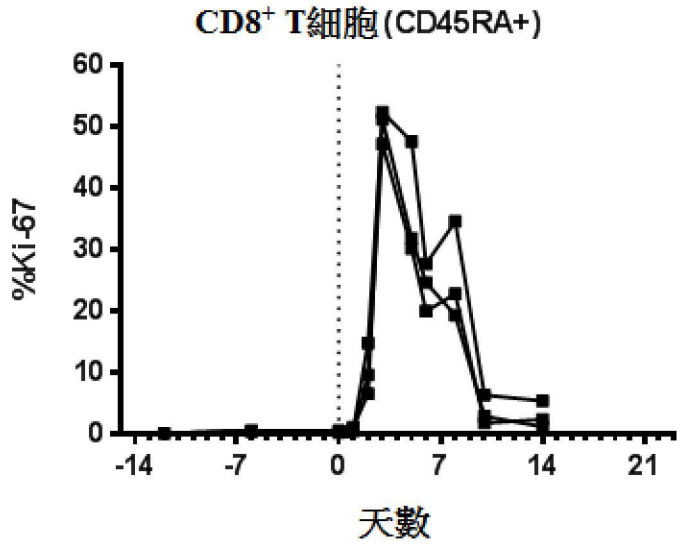
【圖91E】


CD56+ NK細胞
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

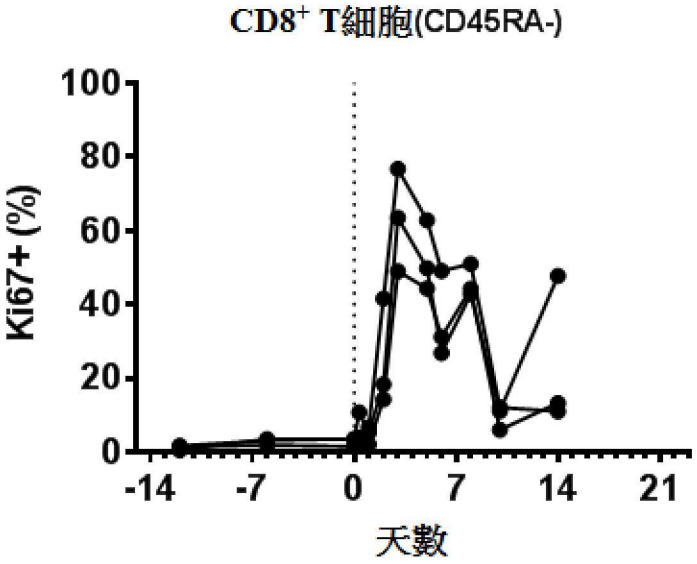
【圖92A】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
40
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

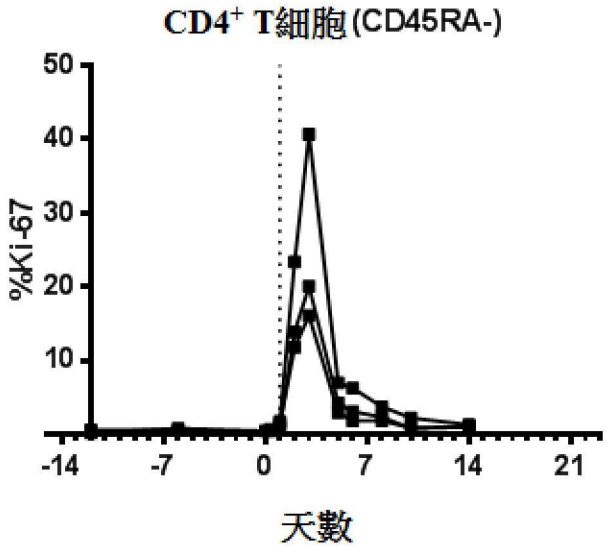
【圖92B】


CD8+ T細胞(CD45RA+)
%Ki-67
60
50
40
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

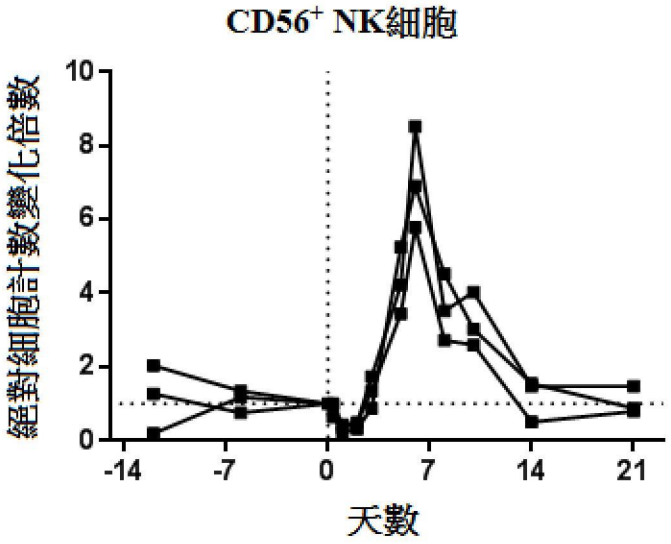
【圖92C】


CD8+ T細胞(CD45RA-)
Ki67+ (%)
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

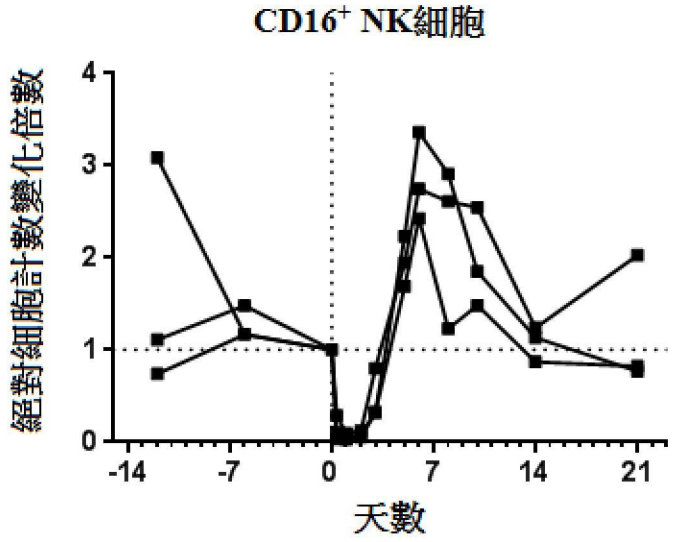
【圖92D】



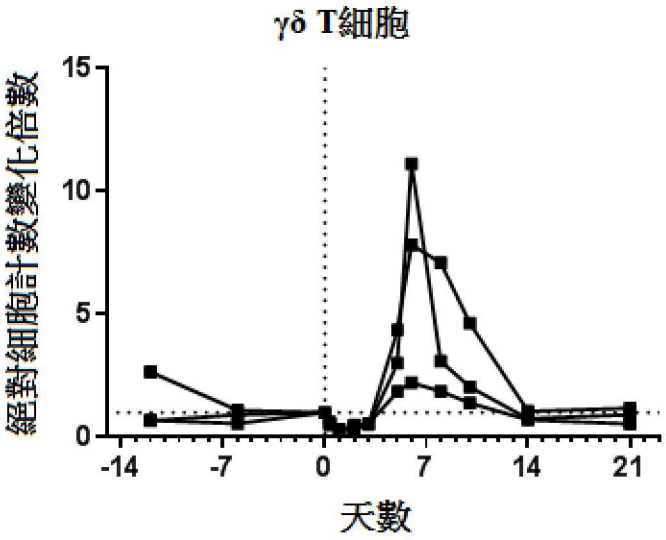
【圖92E】


CD56+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
10
8
6
4
2
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

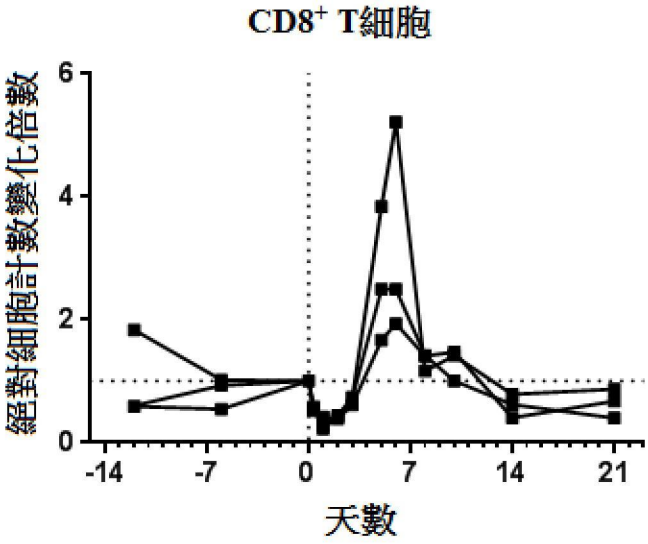
【圖93A】


CD16+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
4
3
2
1
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

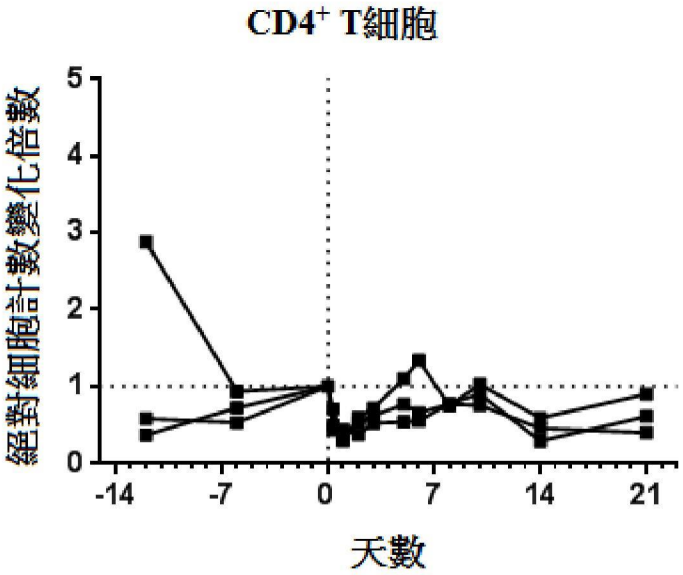
【圖93B】


γδ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

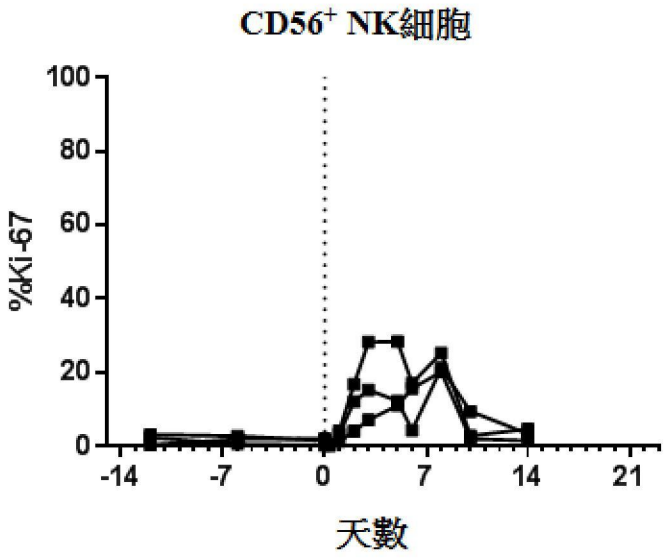
【圖93C】


CD8+ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
6
4
2
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

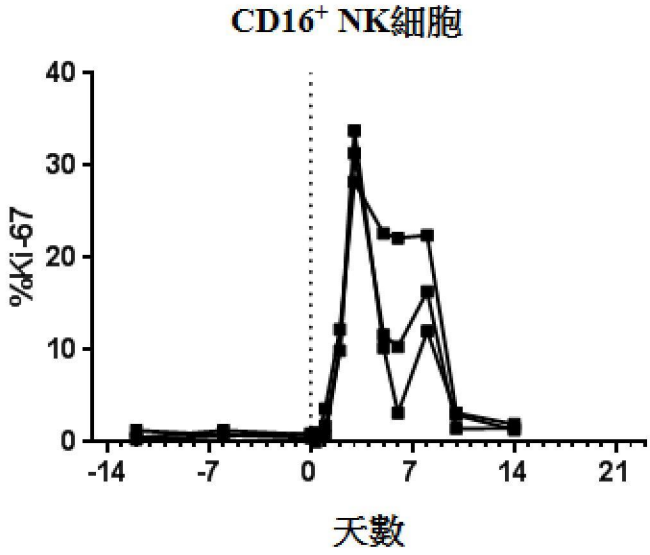
【圖93D】



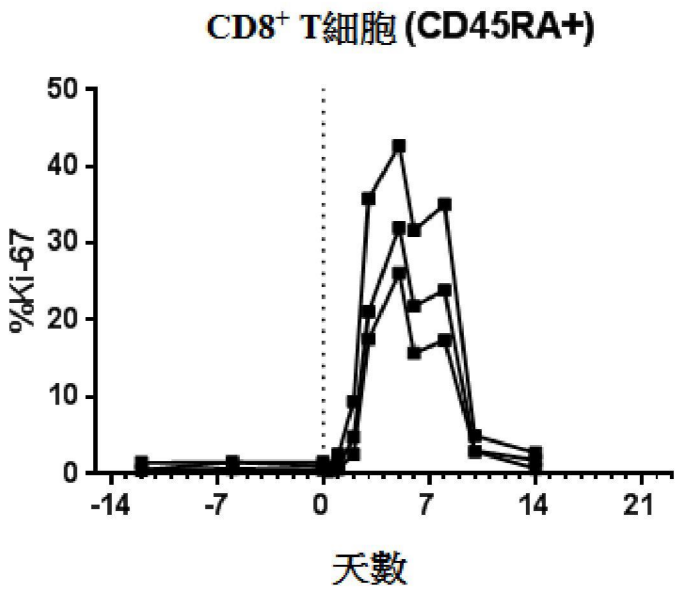
【圖93E】


CD56+ NK細胞
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

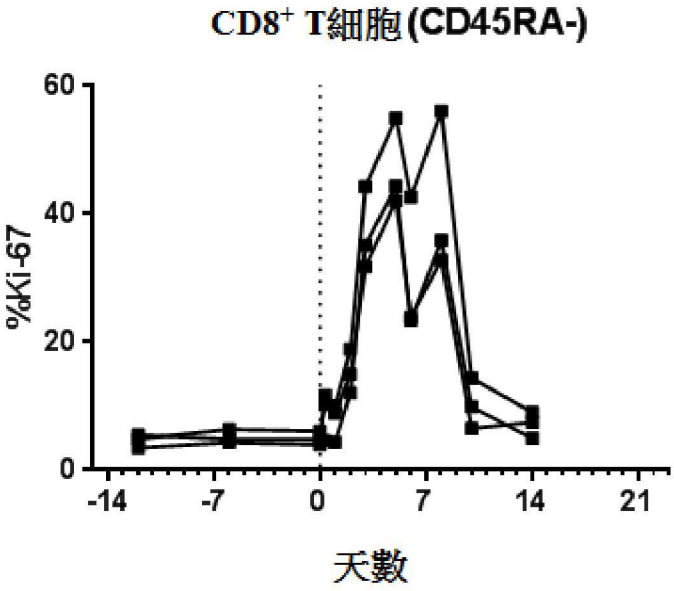
【圖94A】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
40
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

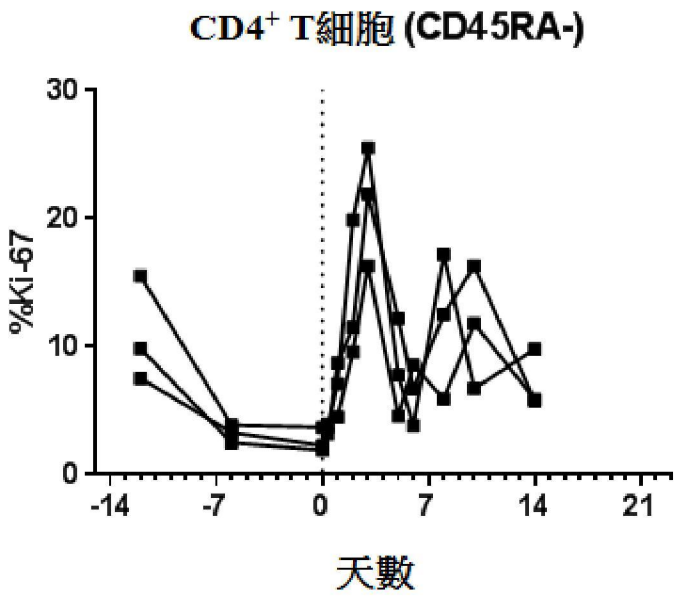
【圖94B】


CD8+ T細胞 (CD45RA+)
%Ki-67
50
40
30
20
10
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

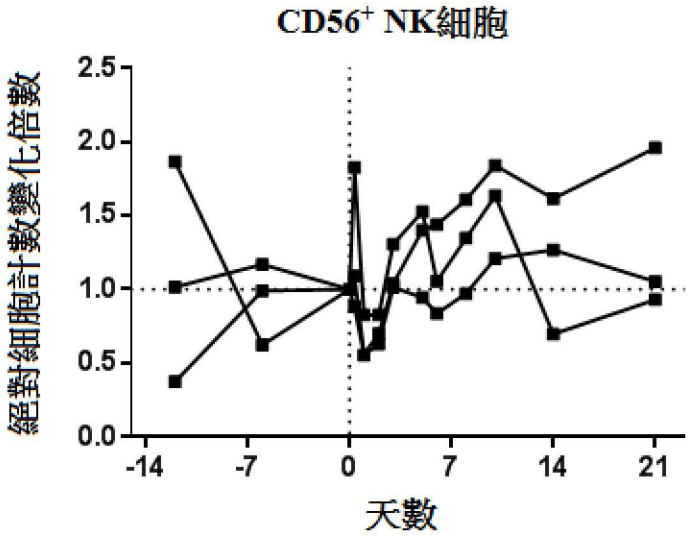
【圖94C】


CD8+ T細胞 (CD45RA-)
%Ki-67
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

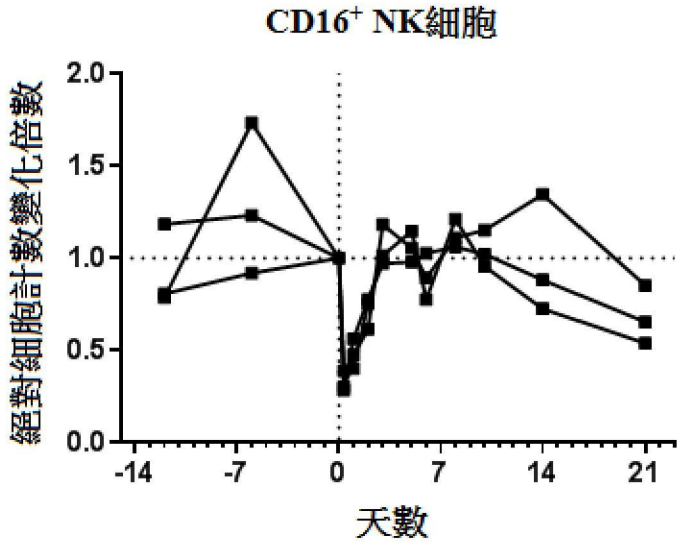
【圖94D】



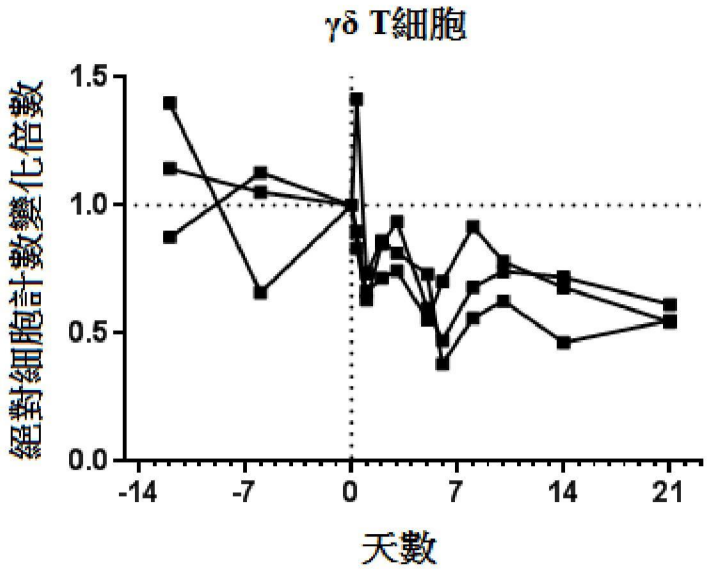
【圖94E】


CD56+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-14
-7
0
7
14
21
天數

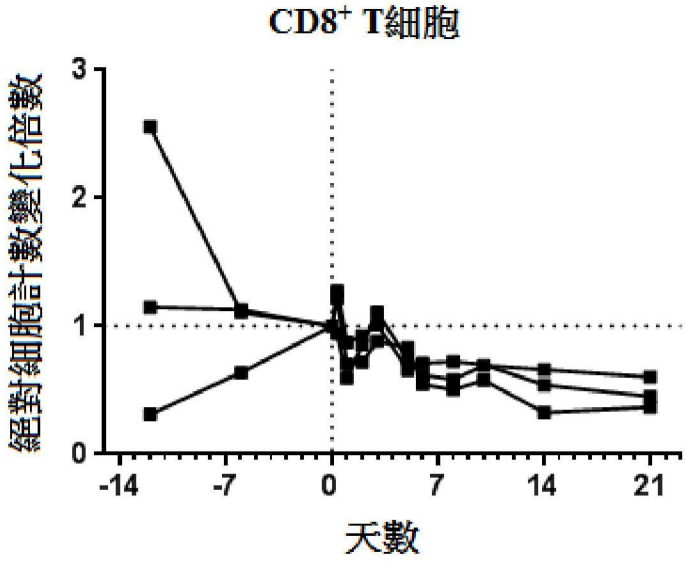
【圖95A】


CD16+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-14
-7
0
7
14
21
天數

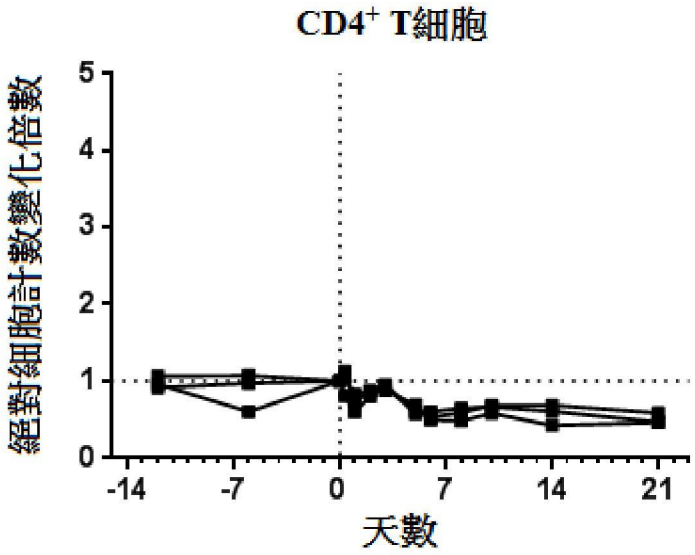
【圖95B】


γδ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
1.5
1.0
0.5
0.0
-14
-7
0
7
14
21
天數

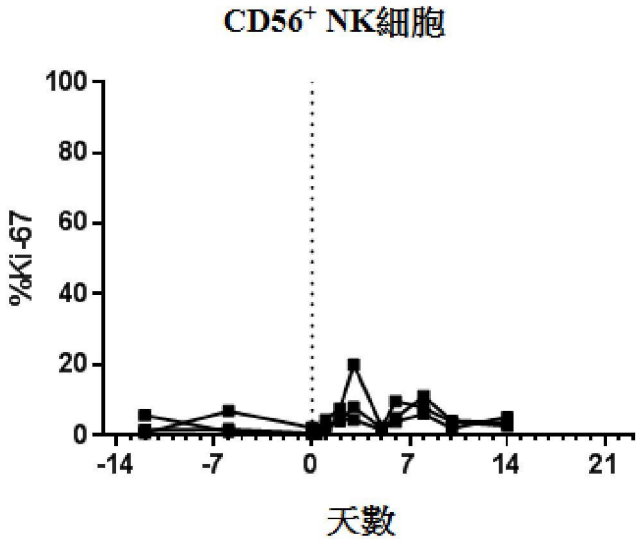
【圖95C】


CD8+ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
3
2
1
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

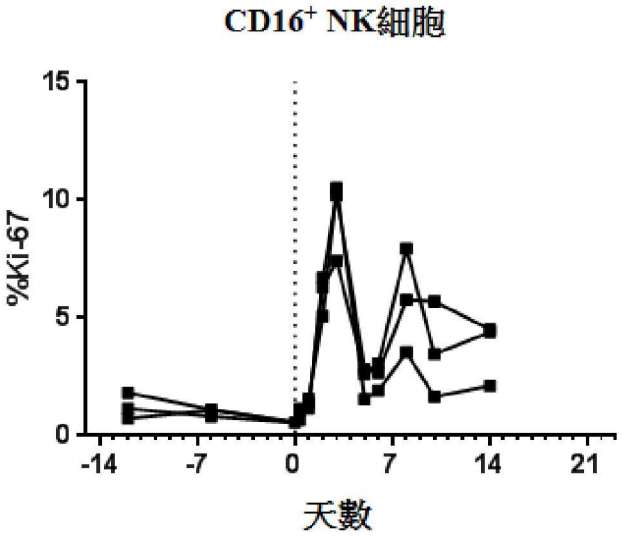
【圖95D】



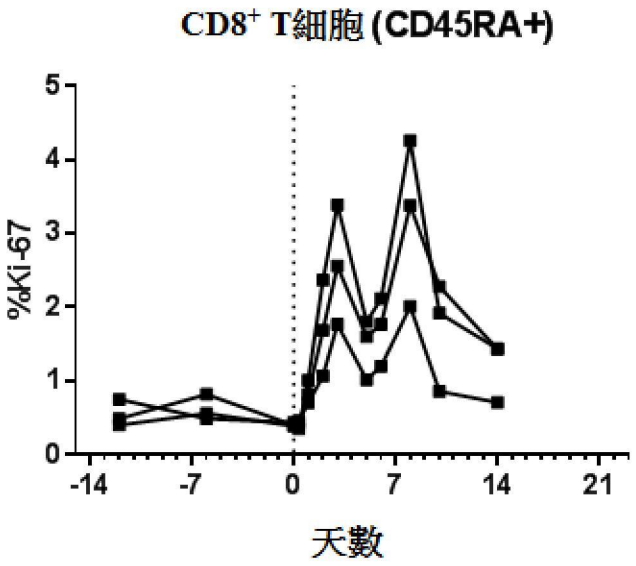
【圖95E】


CD56+ NK細胞
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

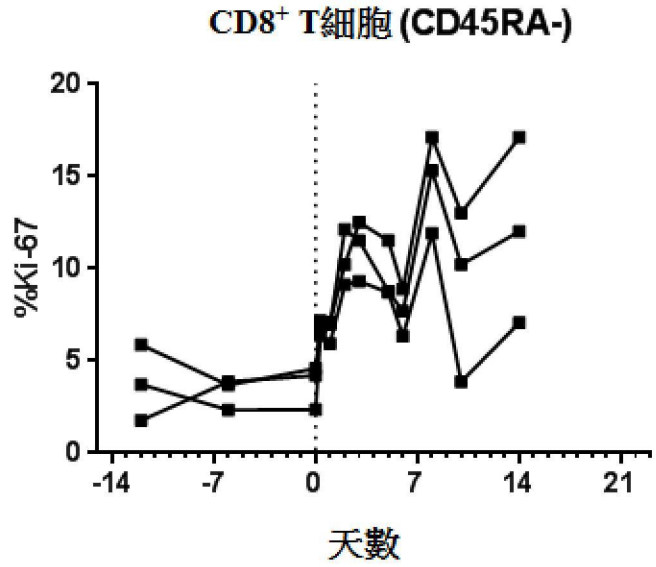
【圖96A】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

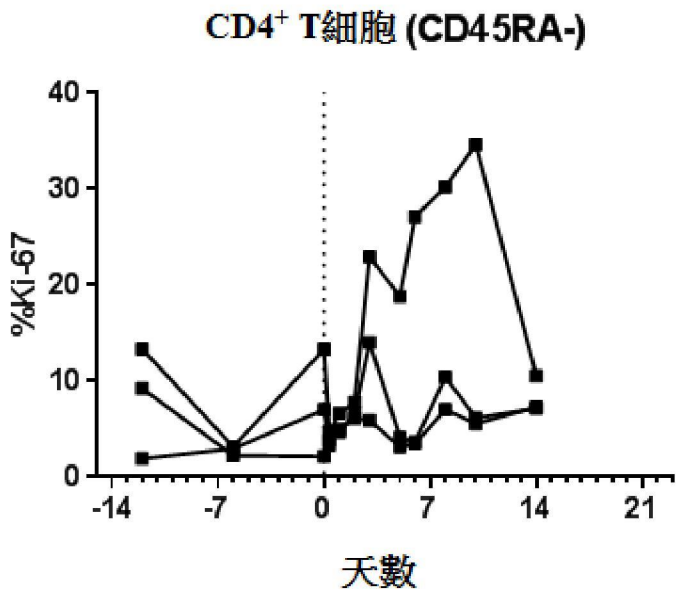
【圖96B】


CD8+ T細胞 (CD45RA+)
%Ki-67
0
1
2
3
4
5
-14
-7
0
7
14
21
天數

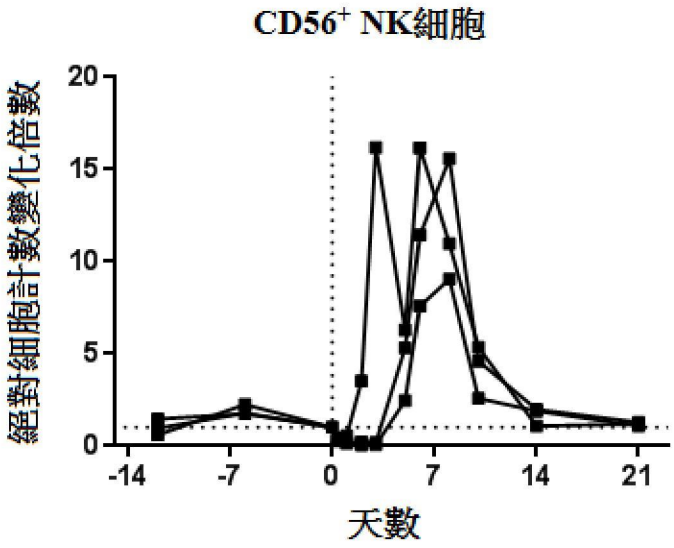
【圖96C】


CD8+ T細胞 (CD45RA-)
%Ki-67
0
5
10
15
20
-14
-7
0
7
14
21
天數

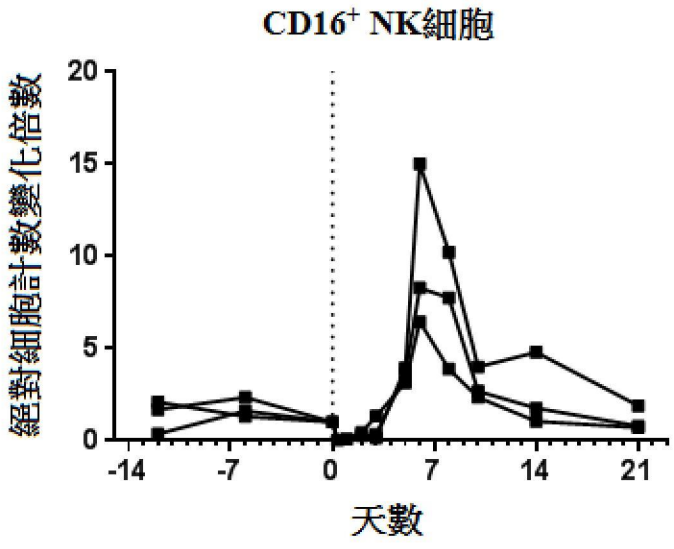
【圖96D】



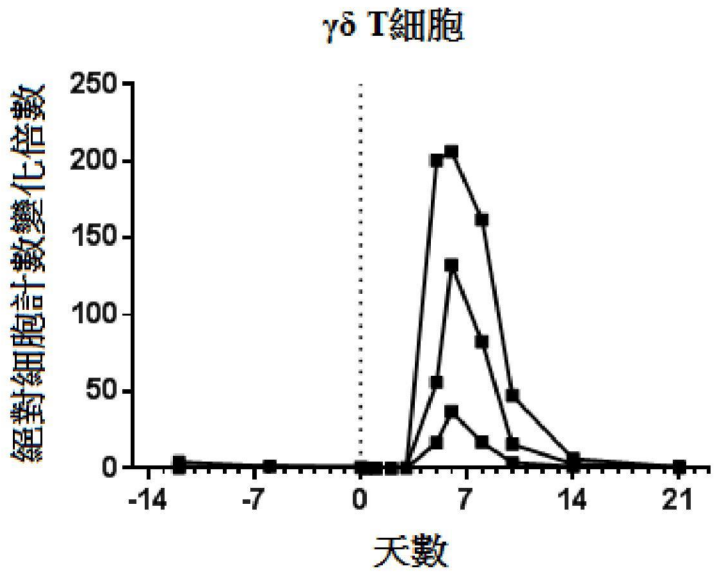
【圖96E】


CD56+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
20
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

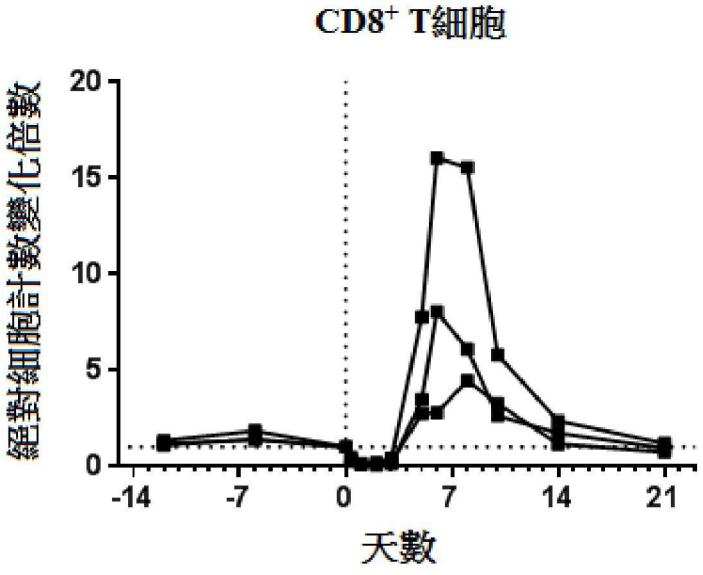
【圖97A】


CD16+ NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
20
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

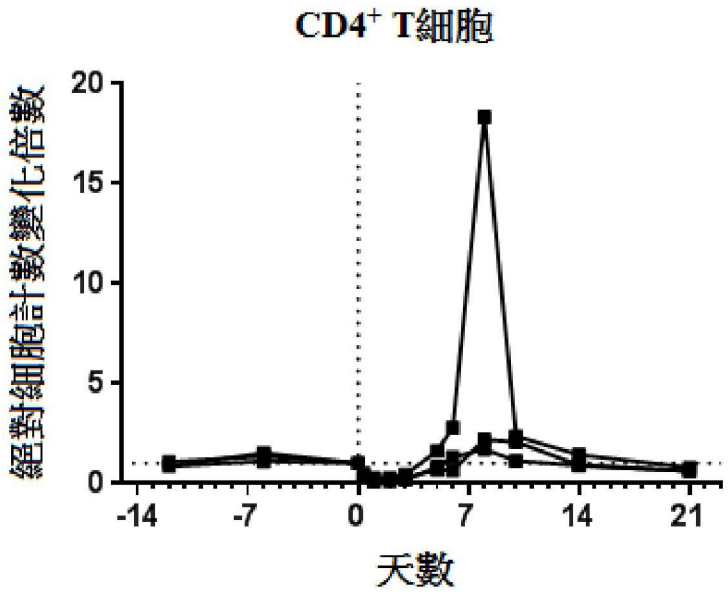
【圖97B】


γδ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
250
200
150
100
50
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

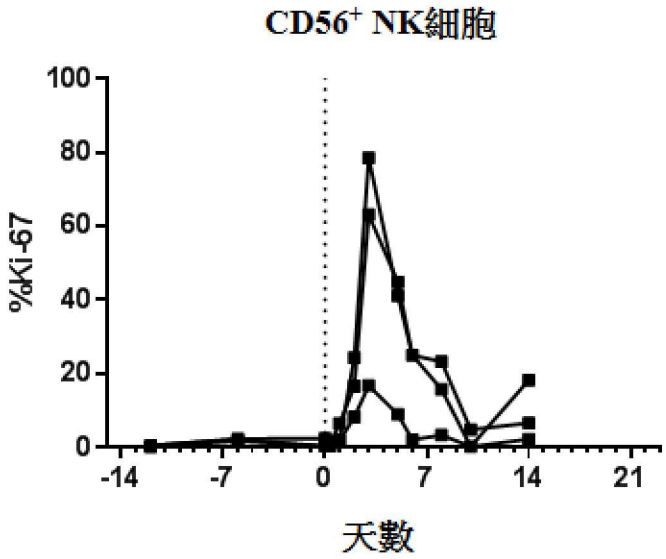
【圖97C】


CD8+ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
20
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

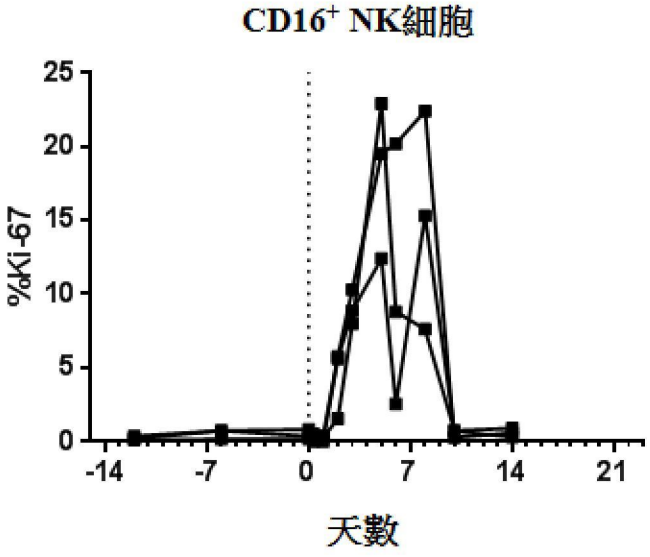
【圖97D】



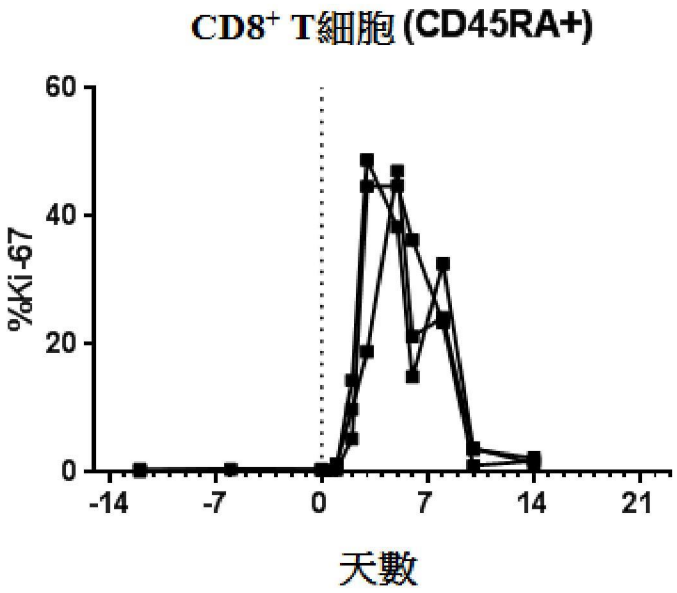
【圖97E】


CD56+ NK細胞
%Ki-67
100
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

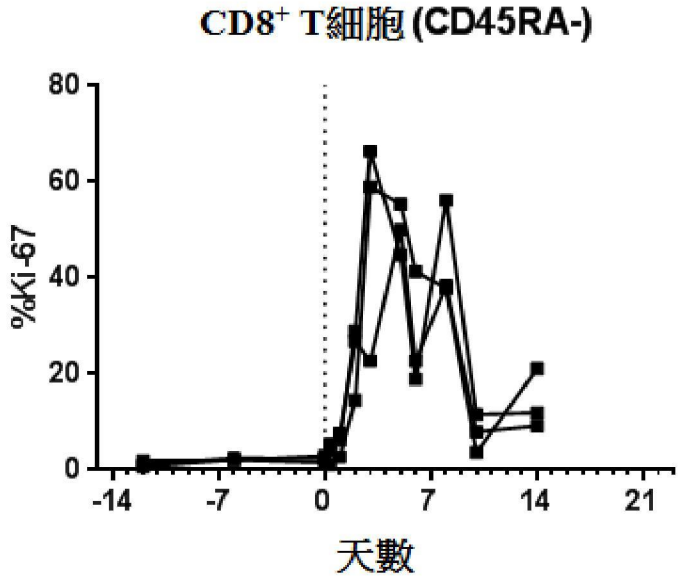
【圖98A】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
25
20
15
10
5
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

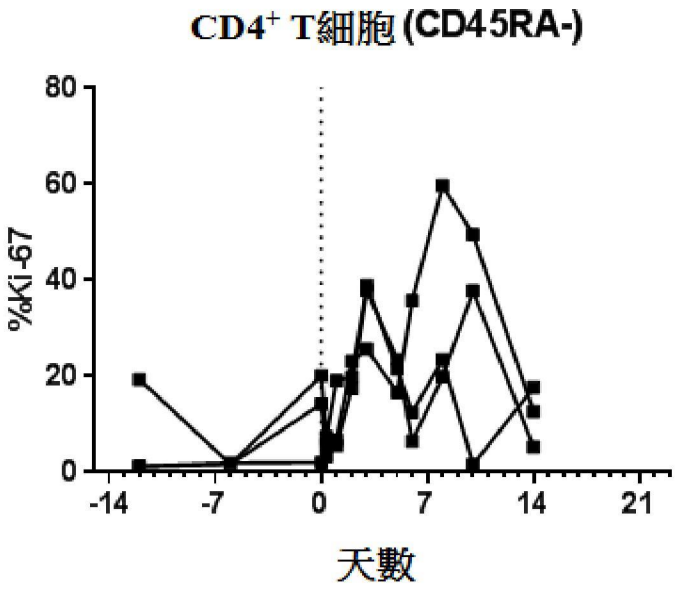
【圖98B】


CD8+ T細胞 (CD45RA+)
%Ki-67
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

【圖98C】


CD8+ T細胞 (CD45RA-)
%Ki-67
80
60
40
20
0
-14
-7
0
7
14
21
天數

【圖98D】



【圖98E】

>XENP023343 -人類_IL15_N65D_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 -人類_IL15_N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (18295) (SEQ ID NO:245)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (17761) (SEQ ID NO:246)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>XENP023504 人類_IL15_Q108E_(GGGGS)1-人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 –人類_IL15_Q108E_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:247)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID NO:248)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【圖99A】

>XENP024113 人類_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1-人類
IL15Rα(Sushi)(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 –人類_IL15_N4D/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:249)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPP
CPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
EEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGD
VFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S
(SEQ ID NO:250)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS
FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>XENP024301 人類_IL15_N4D/N65D-人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-
Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 –人類_IL15_N4D/N65D_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排
_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:251)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPV
AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV
SLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVL
HEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID
NO:252)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【圖99B】

>XENP024306 人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1-人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 –人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:253)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID NO:254)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

>XENP024341 人類_IL15_N1D/N65D-人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 –人類_IL15_N1D/N65D-人類_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:255)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID NO:256)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【圖99C】

>XENP025938 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/N65D_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 –人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/N65D_(單鏈)-_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:257)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 2 –空_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID NO:258)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【圖100】

>XENP024383 IL15_Q108E_(非共價)-人類_IL15Ra(Sushi)_空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

鏈 1 - IL15_Q108E (SEQ ID NO:259)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:260)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

鏈 3 –空_ Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID NO:261)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【圖101】

>XENP024346 人類_IL15(非共價; Q108E)-人類
_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S

鏈 1 –人類_IL15Rα(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S (SEQ ID NO:262)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

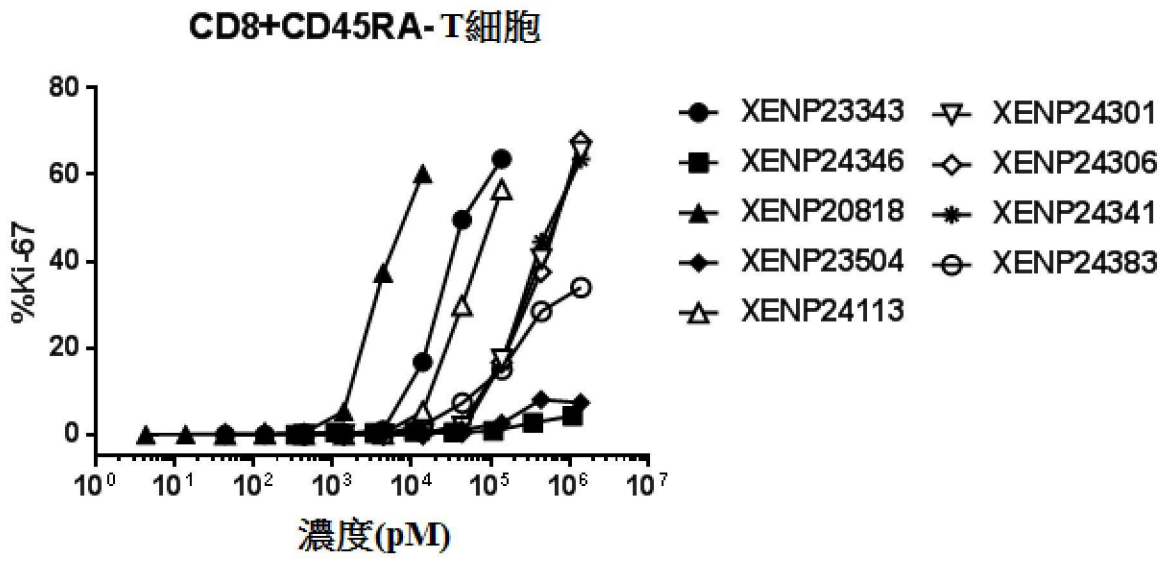
鏈 2 –人類_IL15(非共價; Q108E) (SEQ ID NO:263)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVEMFINTS

>XENP024351 人類_IL15(非共價; N4D/N65D)-人類
_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S

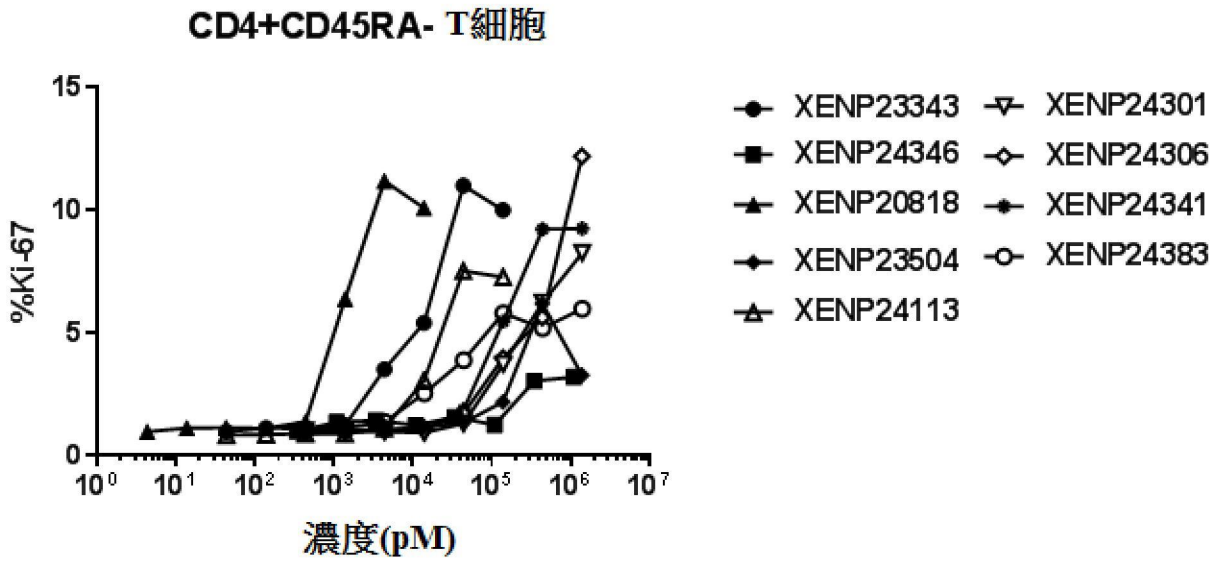
鏈 1 – IL15(N4D/N65D) (SEQ ID NO:264)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/M428L/N434S (SEQ ID NO:265)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
LTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

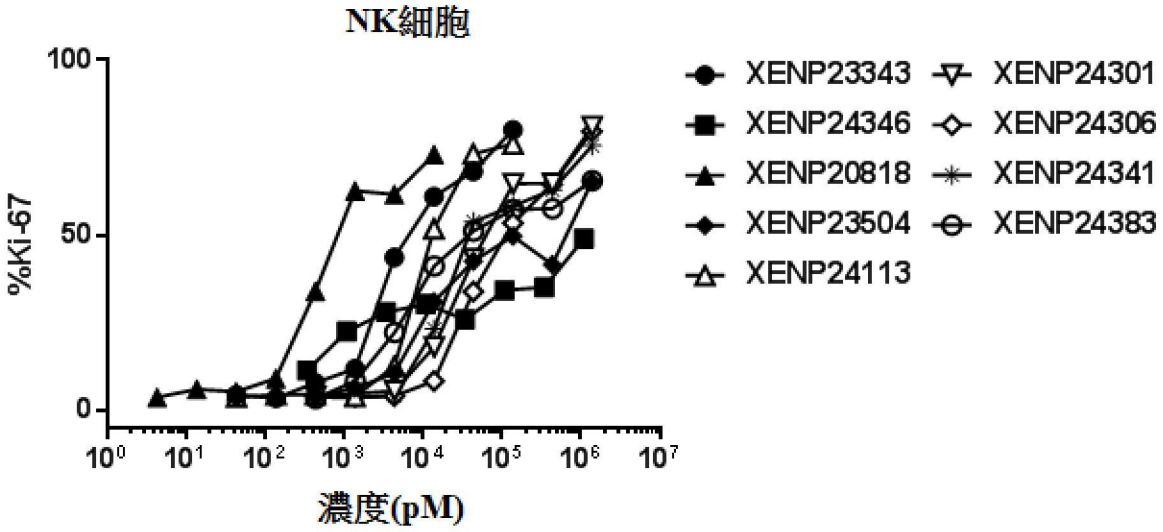
【圖102】


CD8+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP23343
XENP24346
XENP20818
XENP23504
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP24383

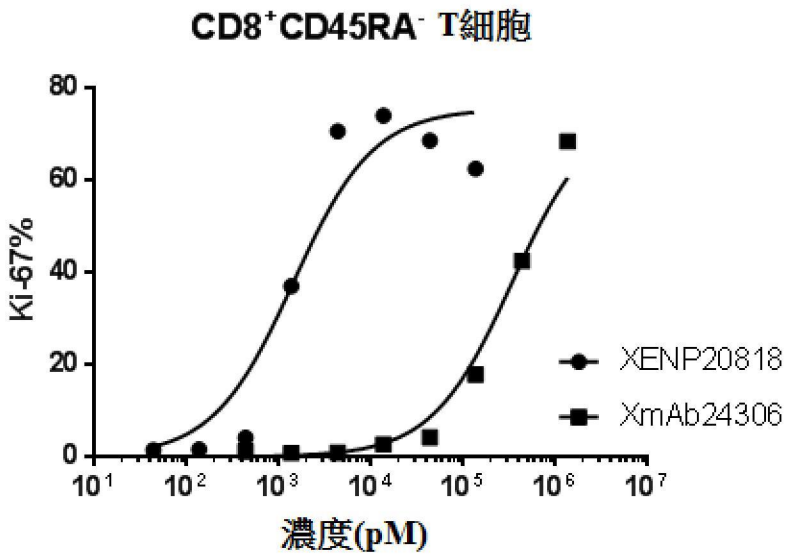
【圖103A】


CD4+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP23343
XENP24346
XENP20818
XENP23504
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP24383

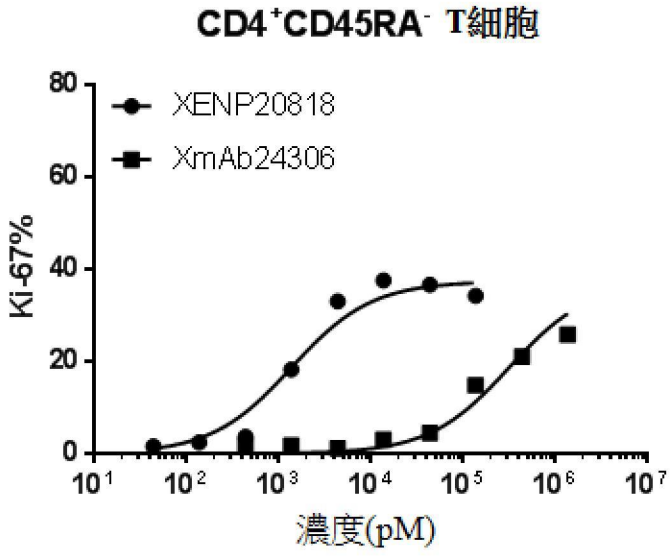
【圖103B】


NK細胞
%Ki-67
100
50
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP23343
XENP24301
XENP24346
XENP24306
XENP20818
XENP24341
XENP23504
XENP24383
XENP24113

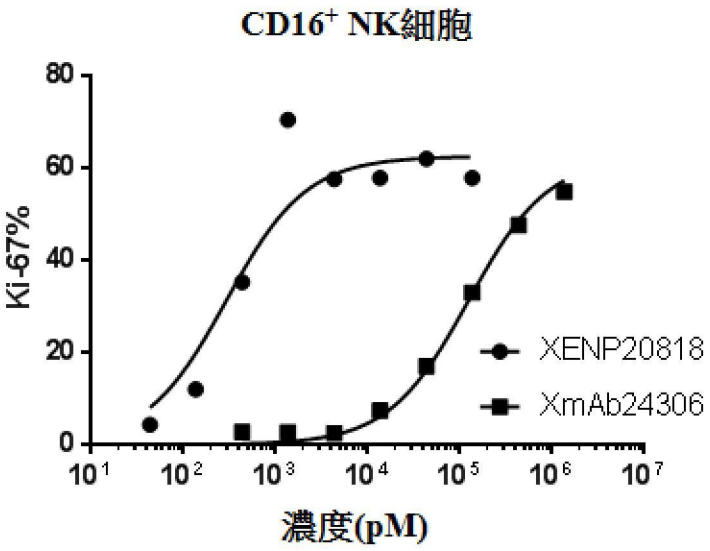
【圖103C】


CD8+CD45RA- T細胞
Ki-67%
80
60
40
20
0
10 1
10 2
10 3
10 4
10 5
10 6
10 7
濃度(pM)
XENP20818
XmAb24306

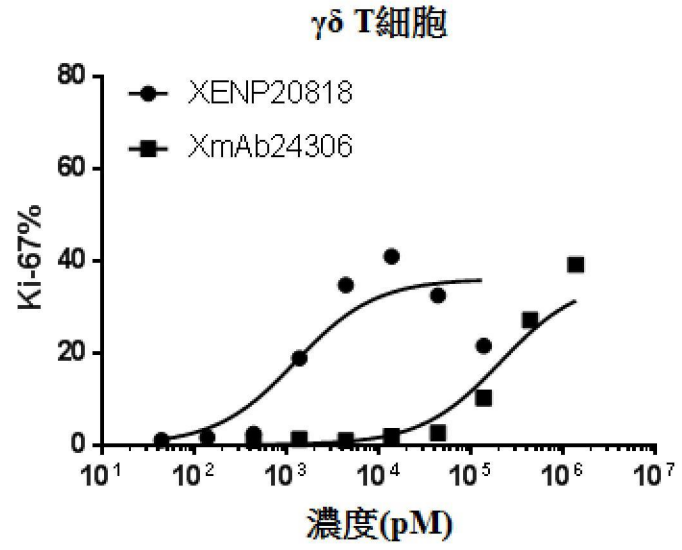
【圖104A】


CD4+CD45RA- T細胞
Ki-67%
80
60
40
20
0
10 1
10 2
10 3
10 4
10 5
10 6
10 7
濃度(pM)
XENP20818
XmAb24306

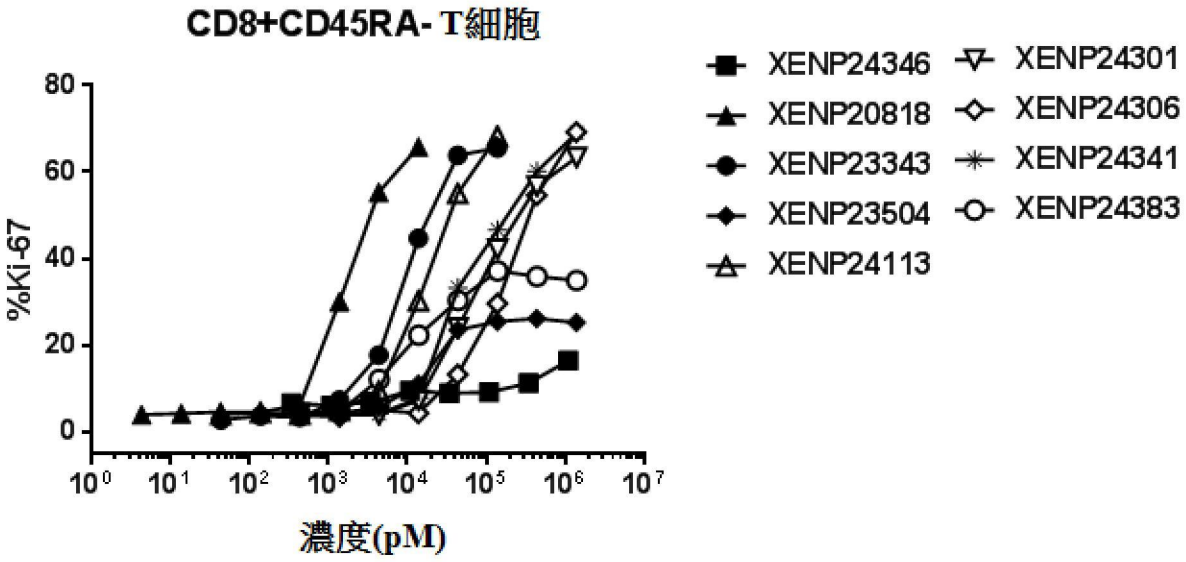
【圖104B】


CD16+ NK細胞
Ki-67%
80
60
40
20
0
10 1
10 2
10 3
10 4
10 5
10 6
10 7
XENP20818
XmAb24306
濃度(pM)

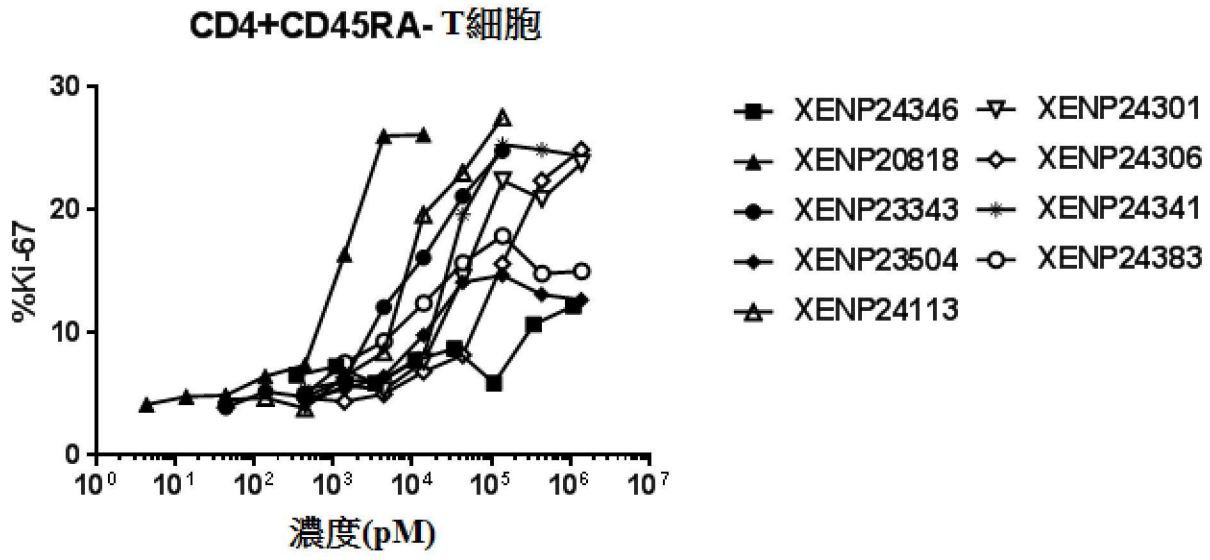
【圖104C】


γδ T細胞
XENP20818
XmAb24306
Ki-67%
80
60
40
20
0
10 1
10 2
10 3
10 4
10 5
10 6
10 7
濃度(pM)

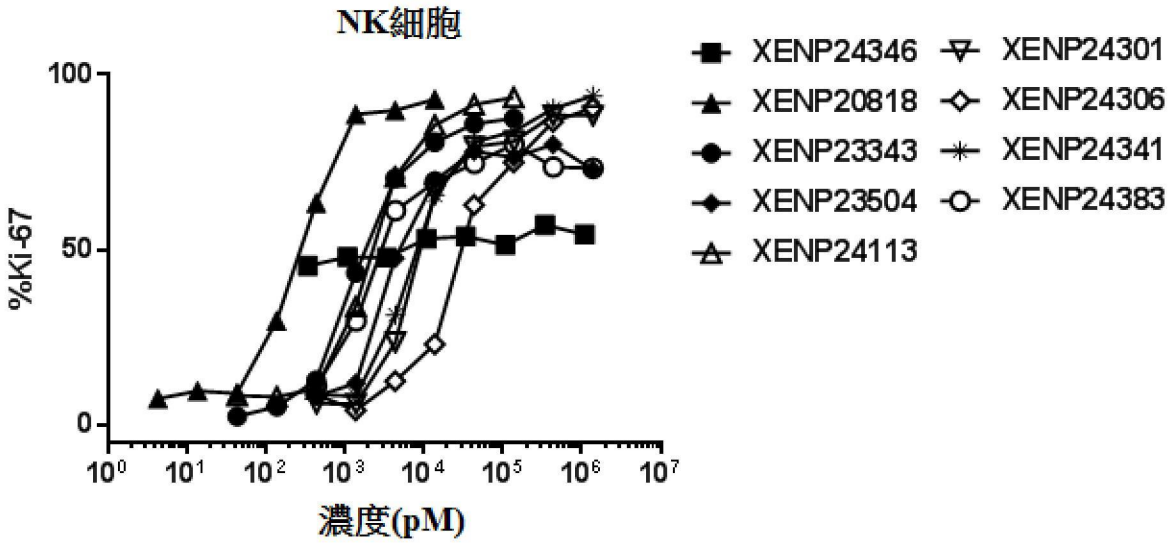
【圖104D】


CD8+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP24346
XENP20818
XENP23343
XENP23504
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP24383

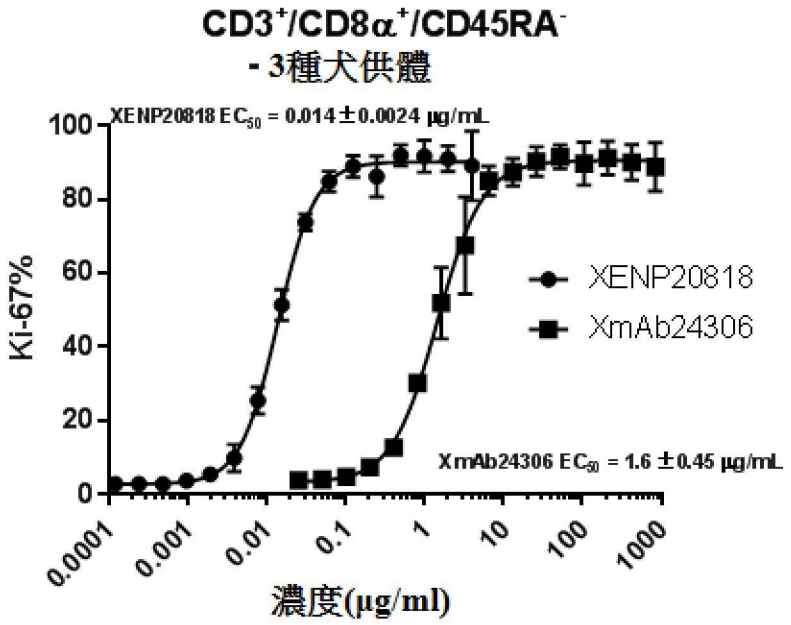
【圖105A】


CD4+CD45RA- T細胞
%Ki-67
濃度(pM)
XENP24346
XENP20818
XENP23343
XENP23504
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP24383

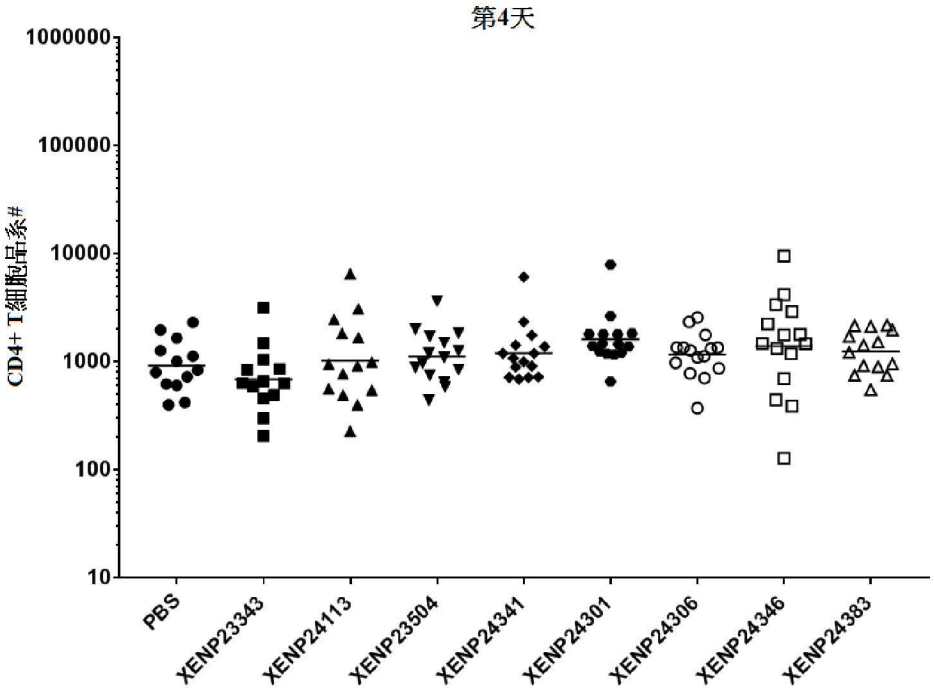
【圖105B】


NK細胞
%Ki-67
100
50
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP24346
XENP24301
XENP20818
XENP24306
XENP23343
XENP24341
XENP23504
XENP24383
XENP24113

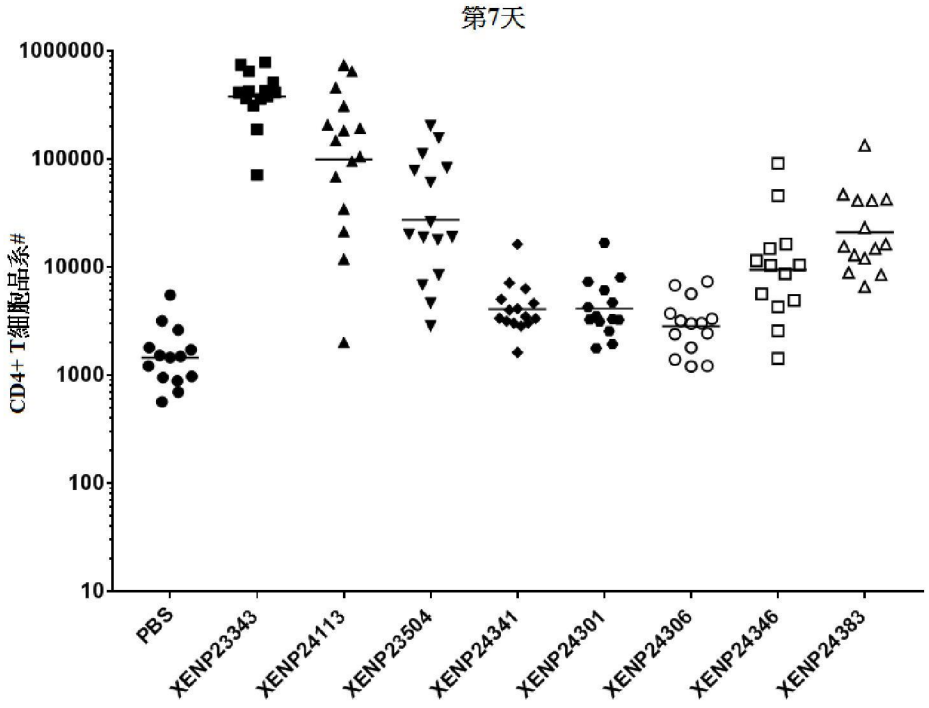
【圖105C】


CD3+/CD8α+/CD45RA-
- 3種犬供體
XENP20818 EC50 = 0.014 ±0.0024 µg/mL
XmAb24306 EC50 = 1.6 ±0.45 µg/mL
XENP20818
XmAb24306
Ki-67%
100
80
60
40
20
0
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
濃度(µg/ml)

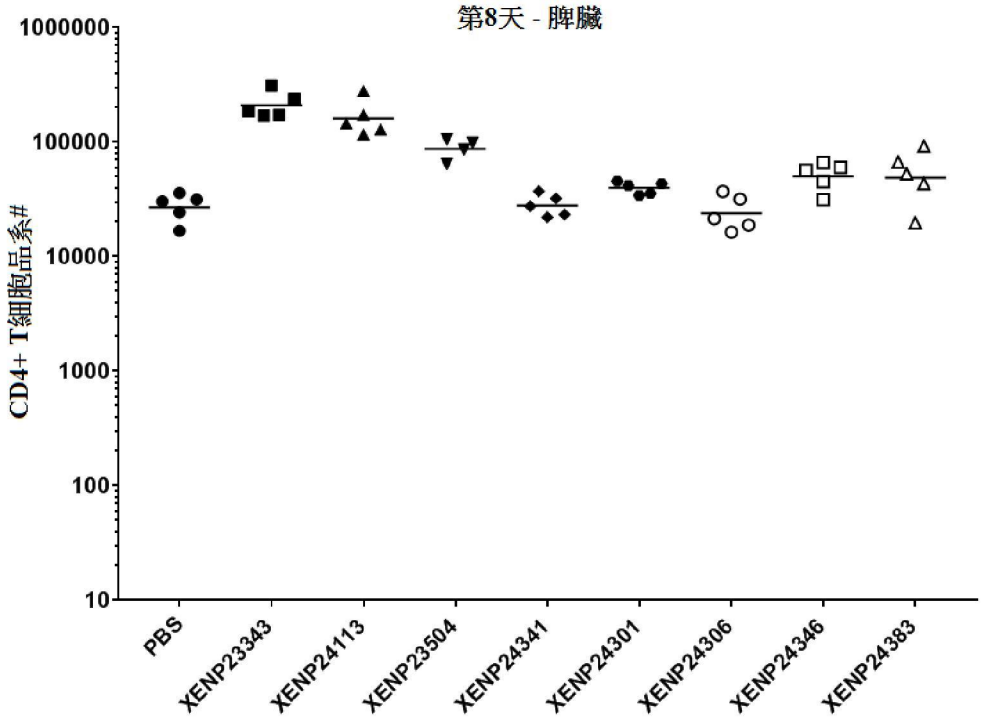
【圖106】


第4天
CD4+ T細胞品系#
1000000
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

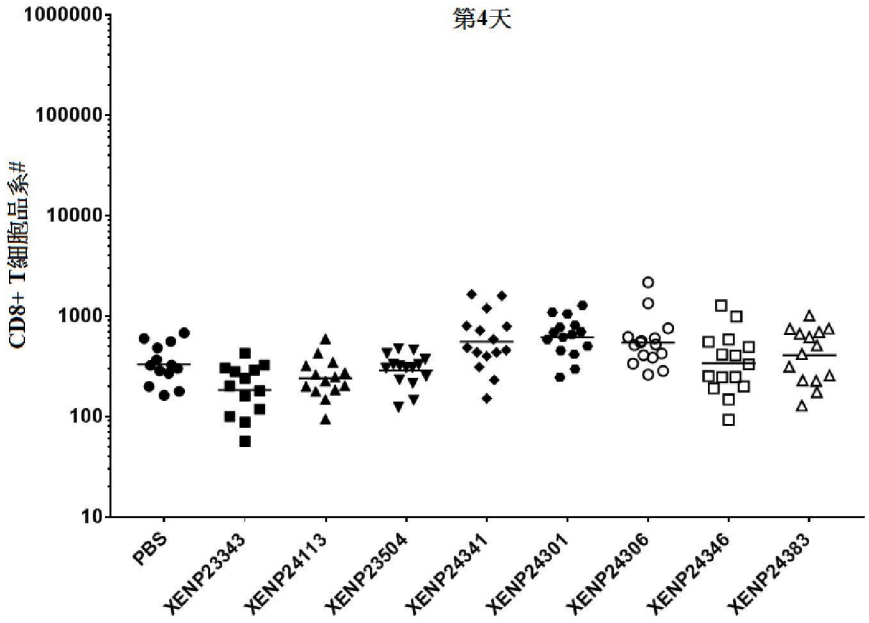
【圖107A】


第7天
CD4+ T細胞品系#
1000000
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

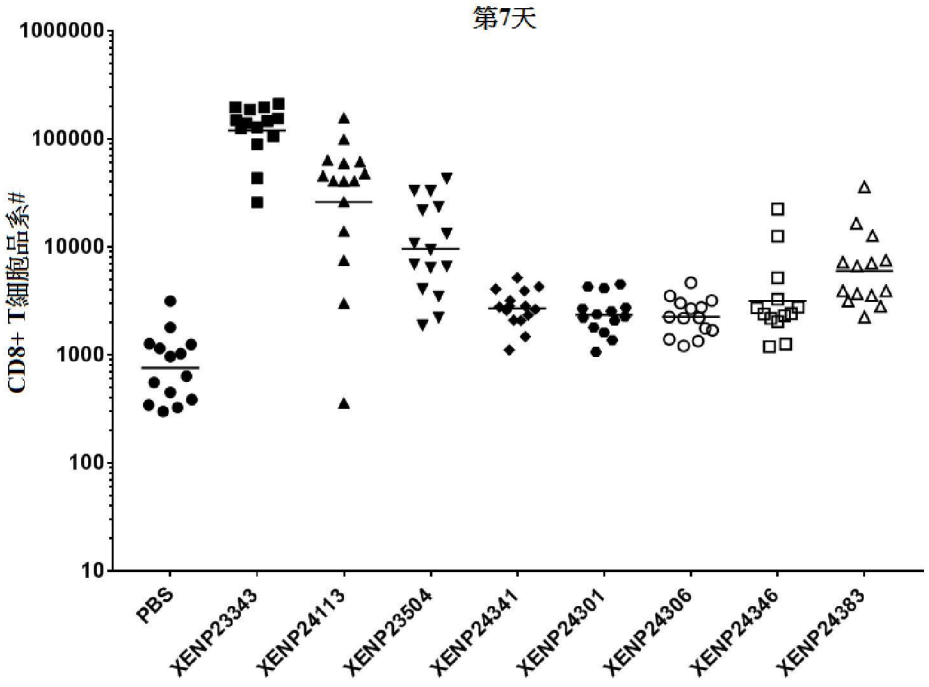
【圖107B】


第8天 - 脾臟
CD4+ T細胞品系#
1000000
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

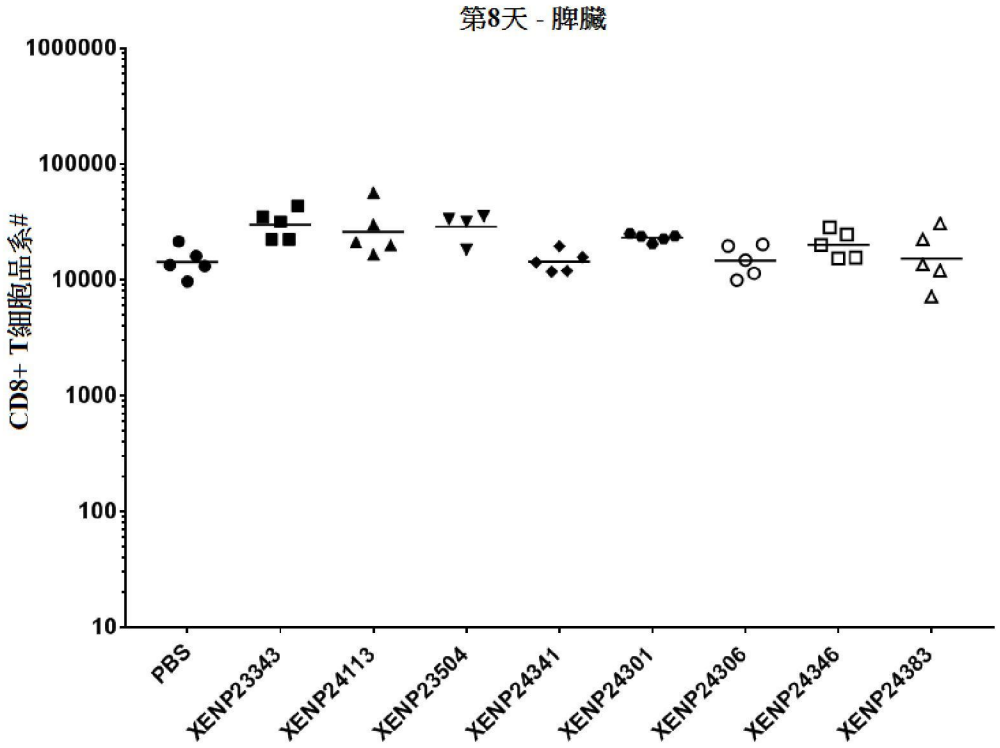
【圖107C】


第4天
CD8+ T細胞品系#
1000000
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

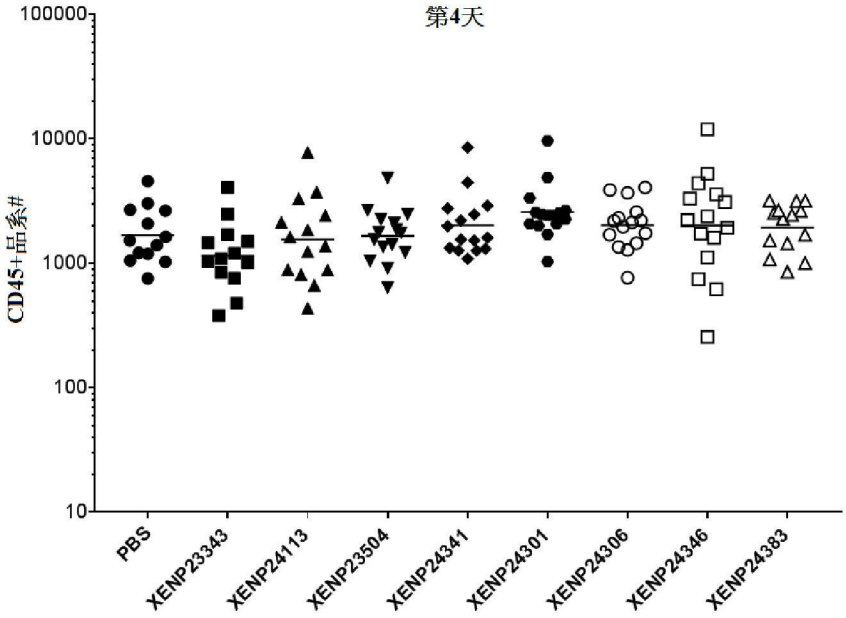
【圖108A】


第7天
CD8+ T細胞品系#
1000000
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

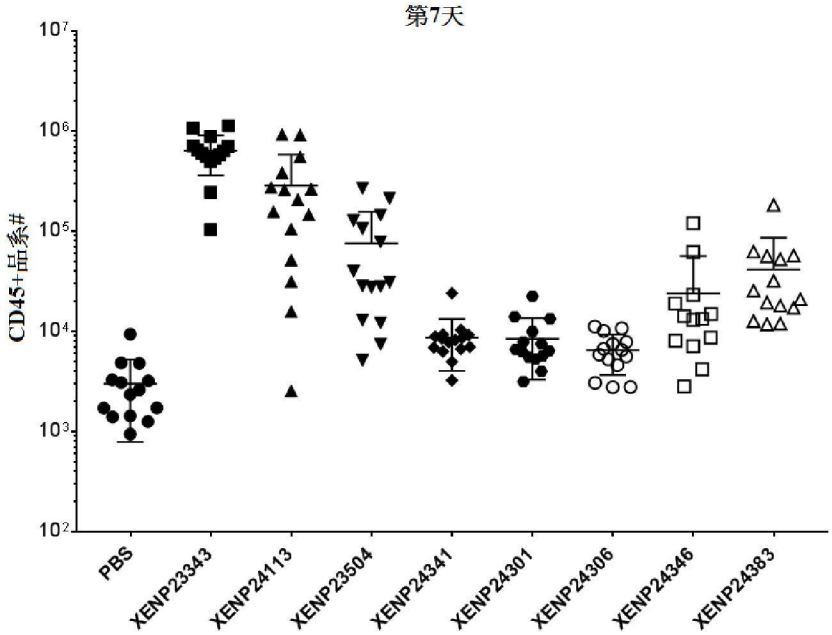
【圖108B】


第8天 - 脾臟
CD8+ T細胞品系#
1000000
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

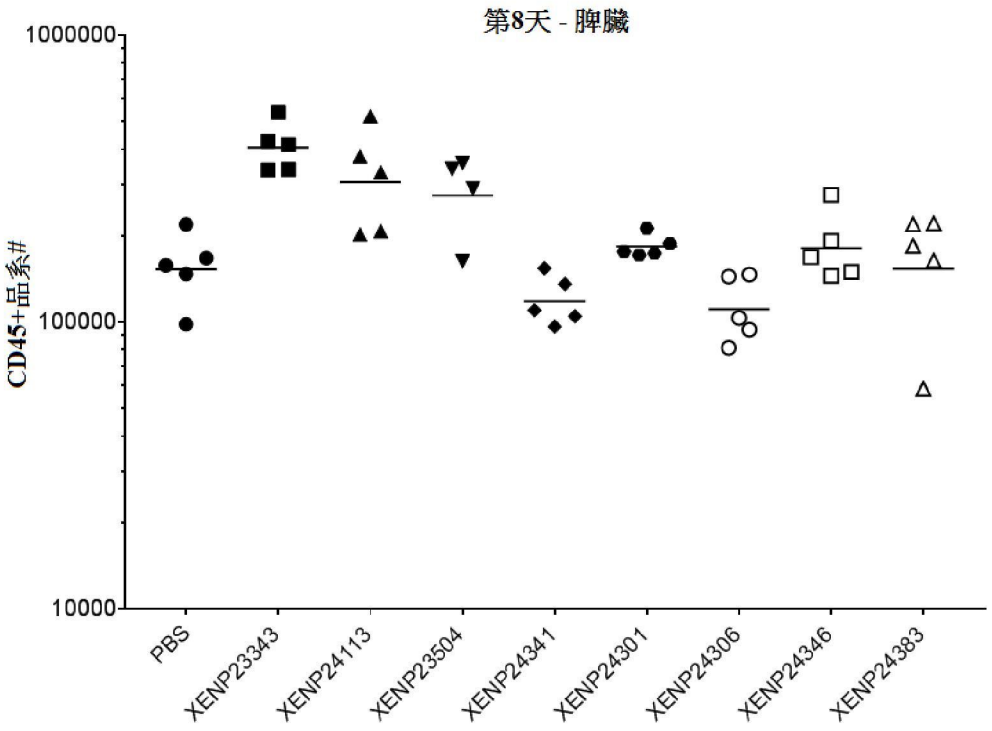
【圖108C】


第4天
CD45+品系#
100000
10000
1000
100
10
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

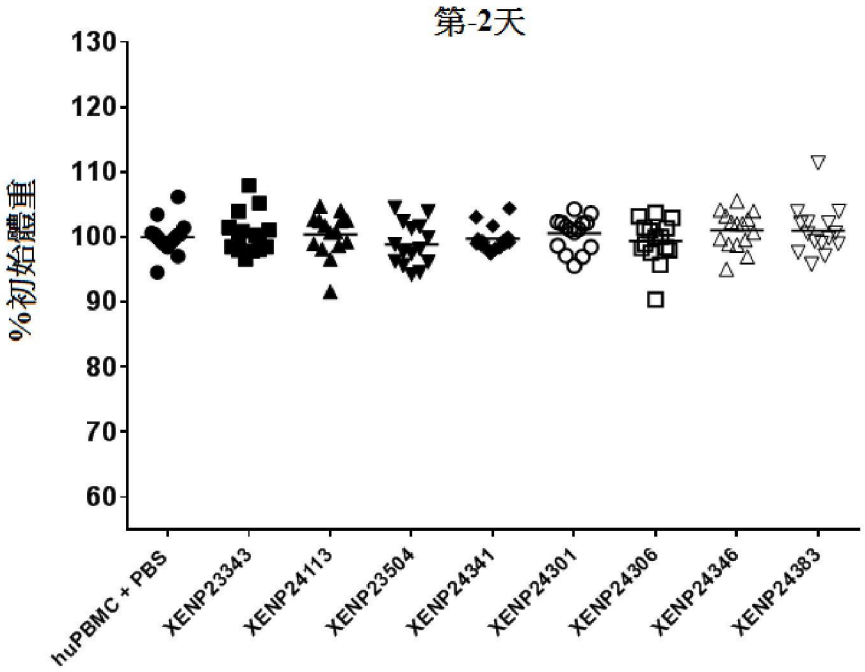
【圖109A】


第7天
CD45+品系#
10⁷
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

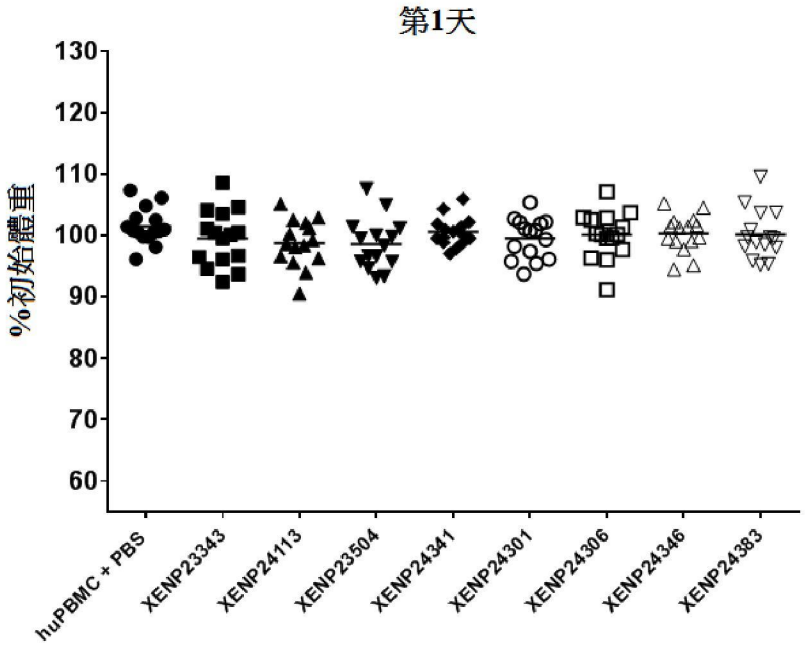
【圖109B】


第8天 - 脾臟
CD45+品系#
1000000
100000
10000
PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

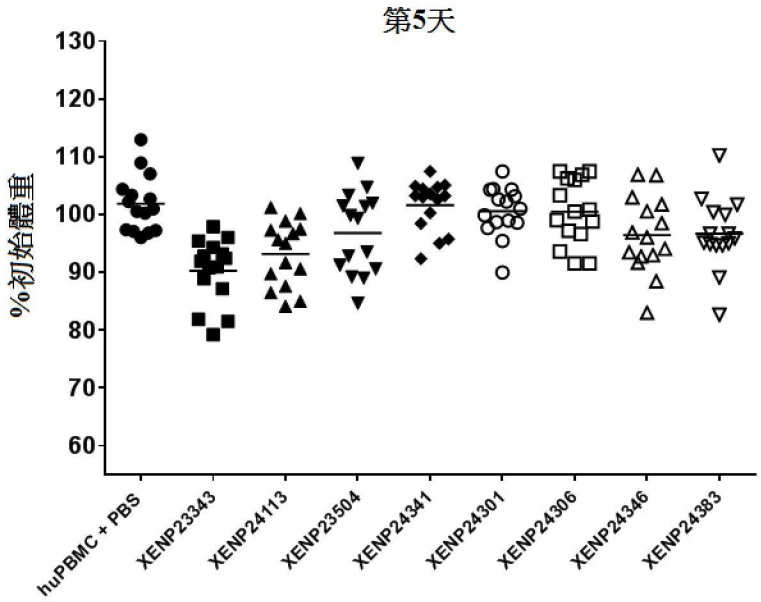
【圖109C】


第-2天
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

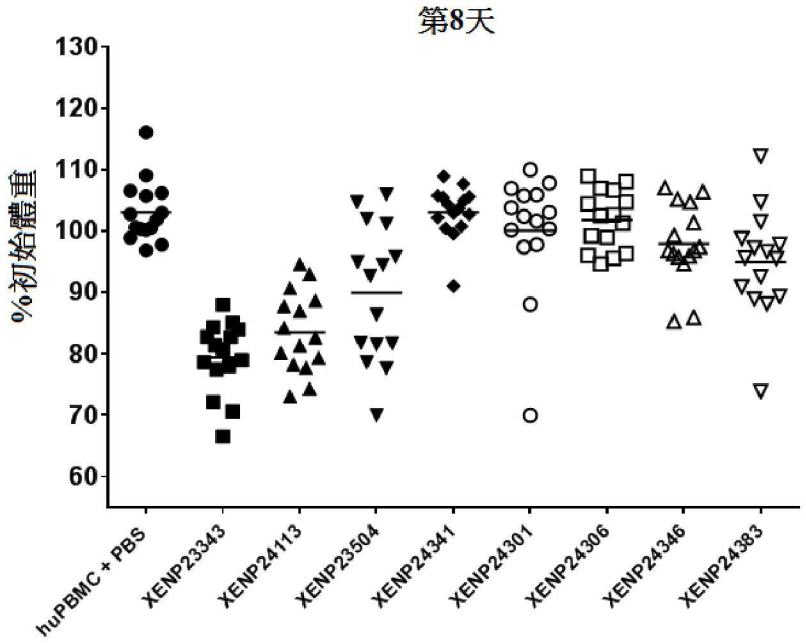
【圖110A】


第1天
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

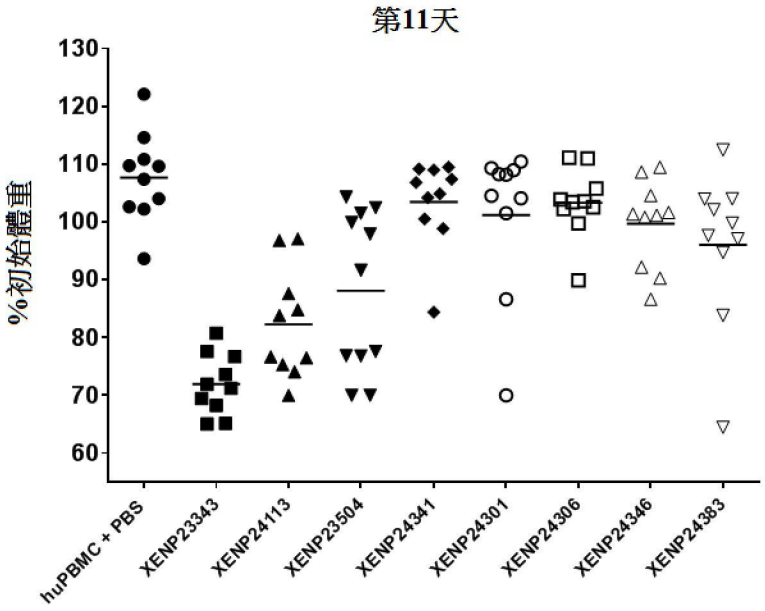
【圖110B】


第5天
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

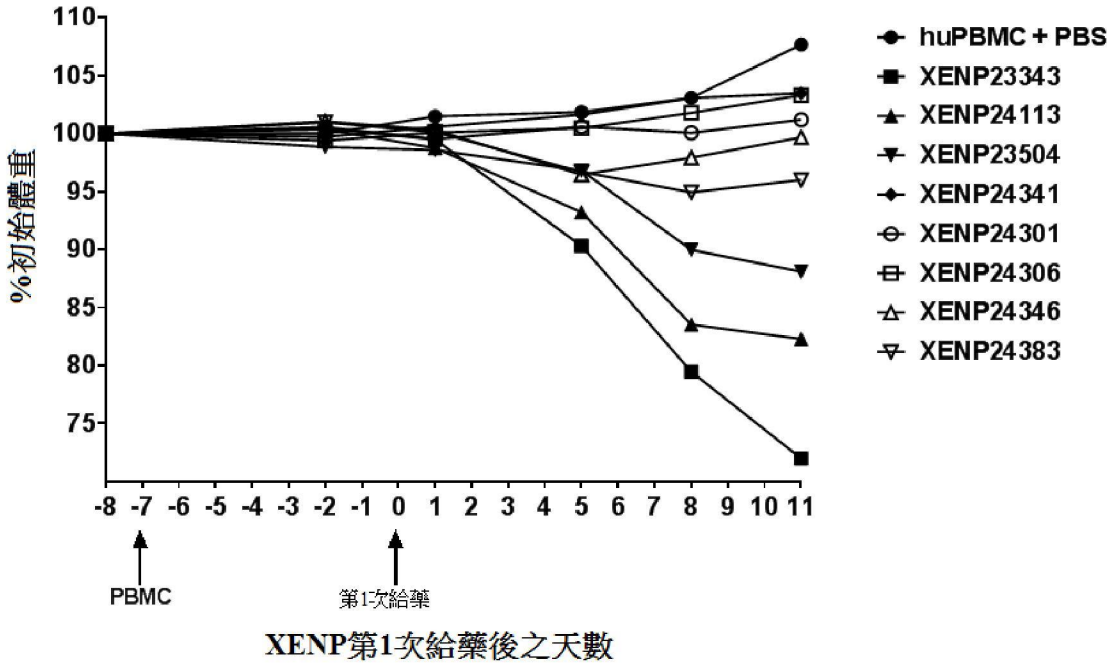
【圖110C】


第8天
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

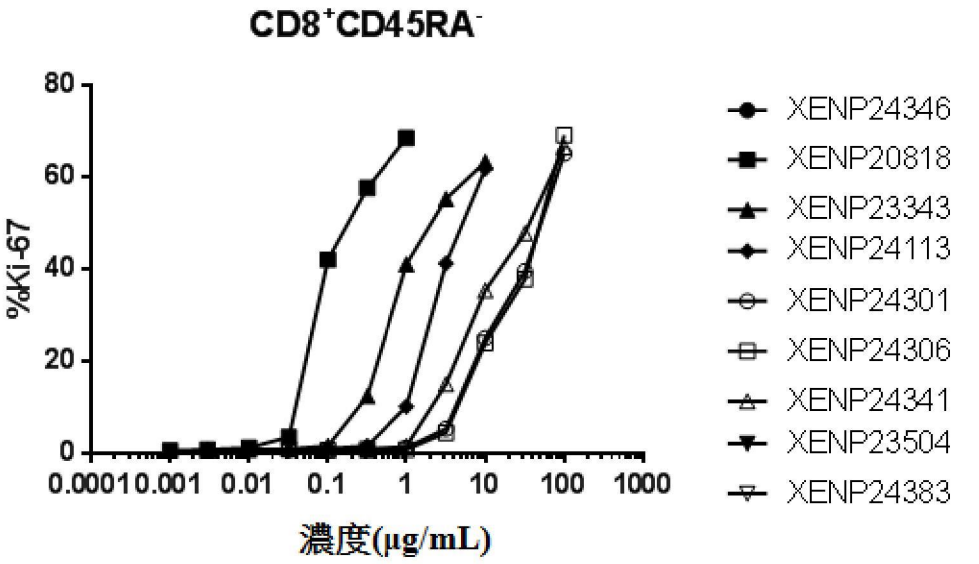
【圖110D】


第11天
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

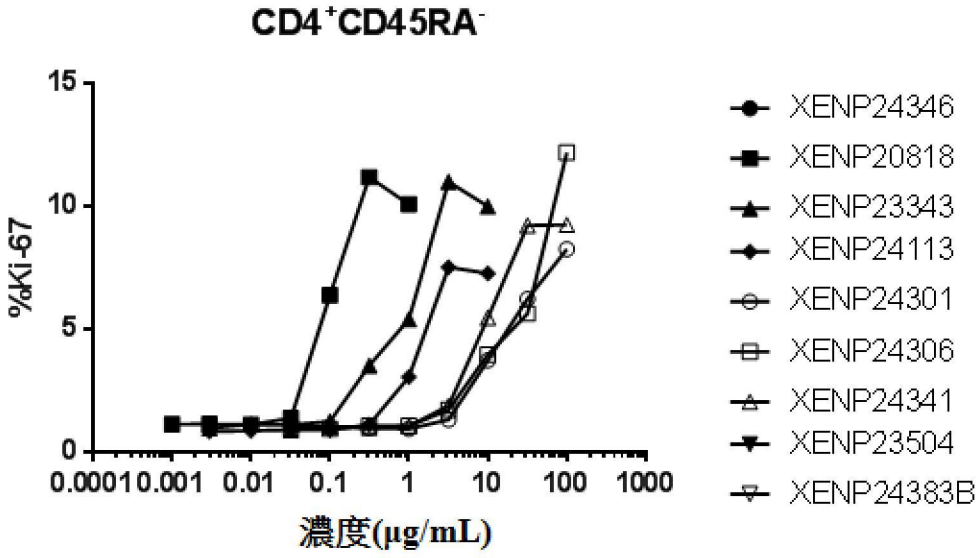
【圖110E】


%初始體重
110
105
100
95
90
85
80
75
-8 -7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11
PBMC
第1次給藥
XENP第1次給藥後之天數
huPBMC + PBS
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

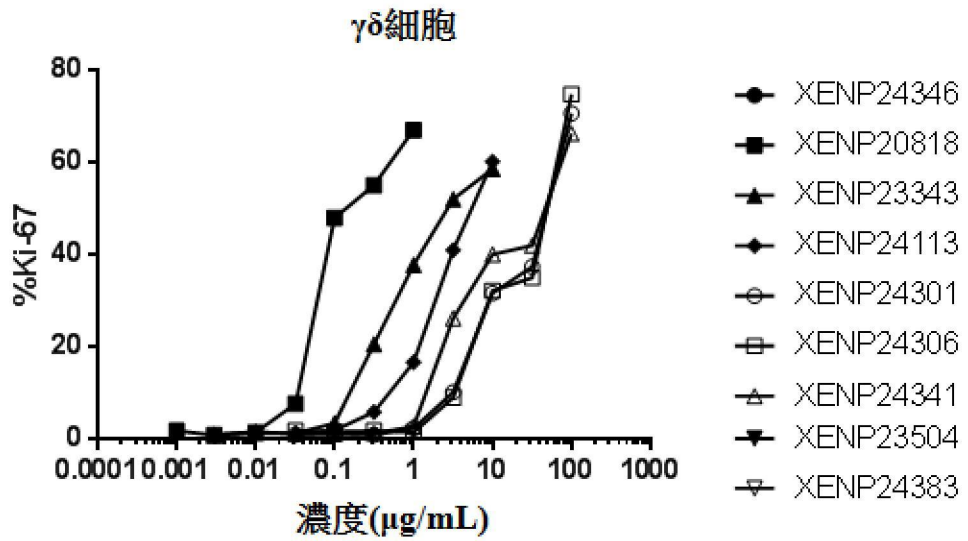
【圖110F】


CD8+CD45RA-
%Ki-67
80
60
40
20
0
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000
濃度(μg/mL)
XENP24346
XENP20818
XENP23343
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP23504
XENP24383

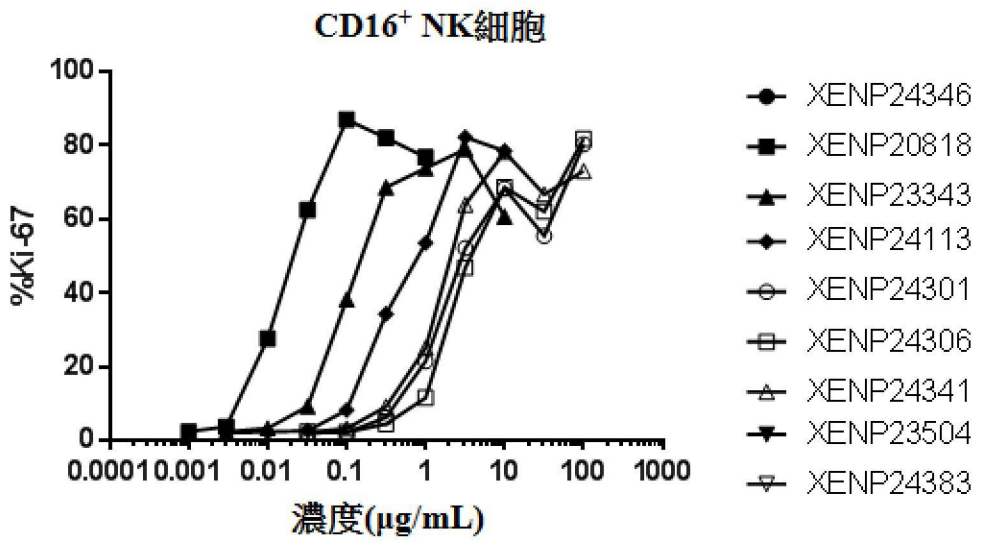
【圖111A】


CD4+CD45RA-
%Ki-67
15
10
5
0
0.0001 0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000
濃度(μg/mL)
XENP24346
XENP20818
XENP23343
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP23504
XENP24383B

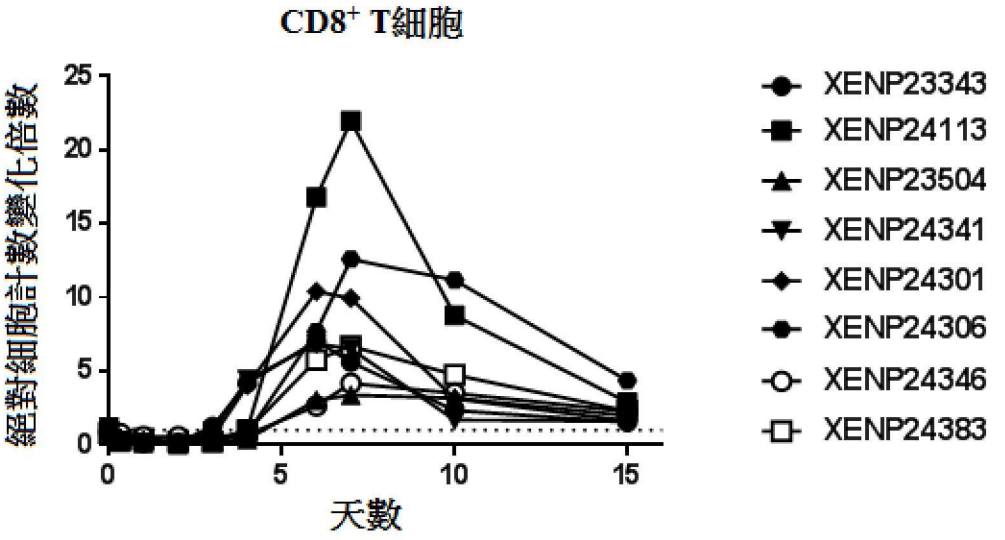
【圖111B】


γδ細胞
%Ki-67
濃度(μg/mL)
0
20
40
60
80
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
XENP24346
XENP20818
XENP23343
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP23504
XENP24383

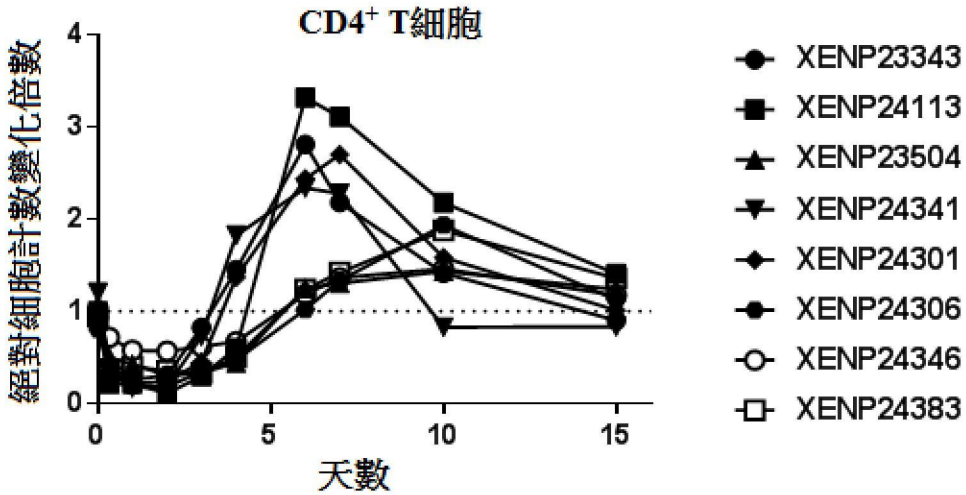
【圖111C】


CD16+ NK細胞
%Ki-67
濃度(μg/mL)
0
20
40
60
80
100
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
10
100
1000
XENP24346
XENP20818
XENP23343
XENP24113
XENP24301
XENP24306
XENP24341
XENP23504
XENP24383

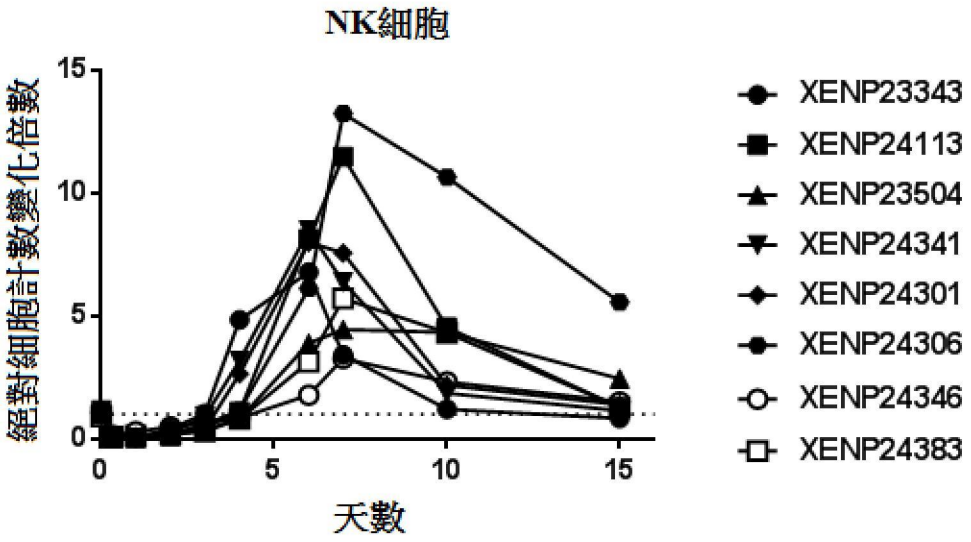
【圖111D】


CD8+ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
25
20
15
10
5
0
0
5
10
15
天數
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

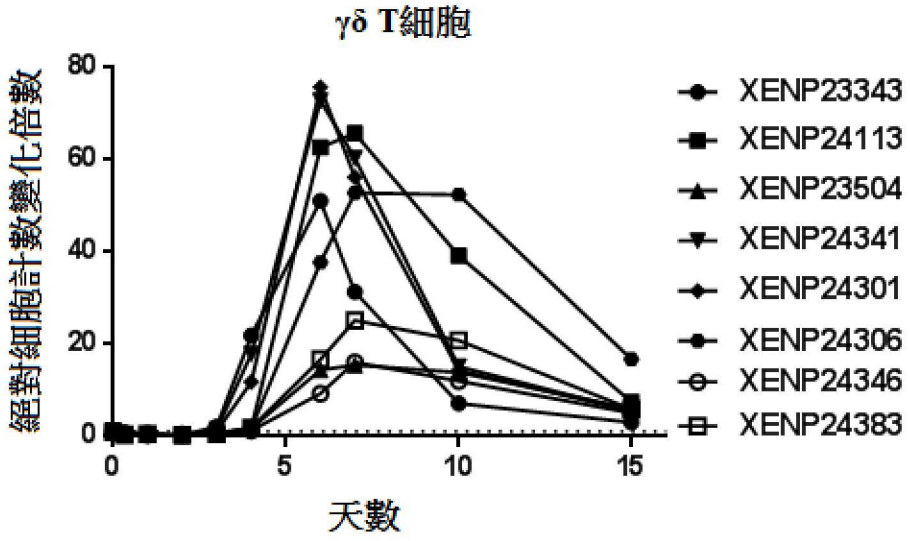
【圖112A】


CD4+ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
4
3
2
1
0
0
5
10
15
天數
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

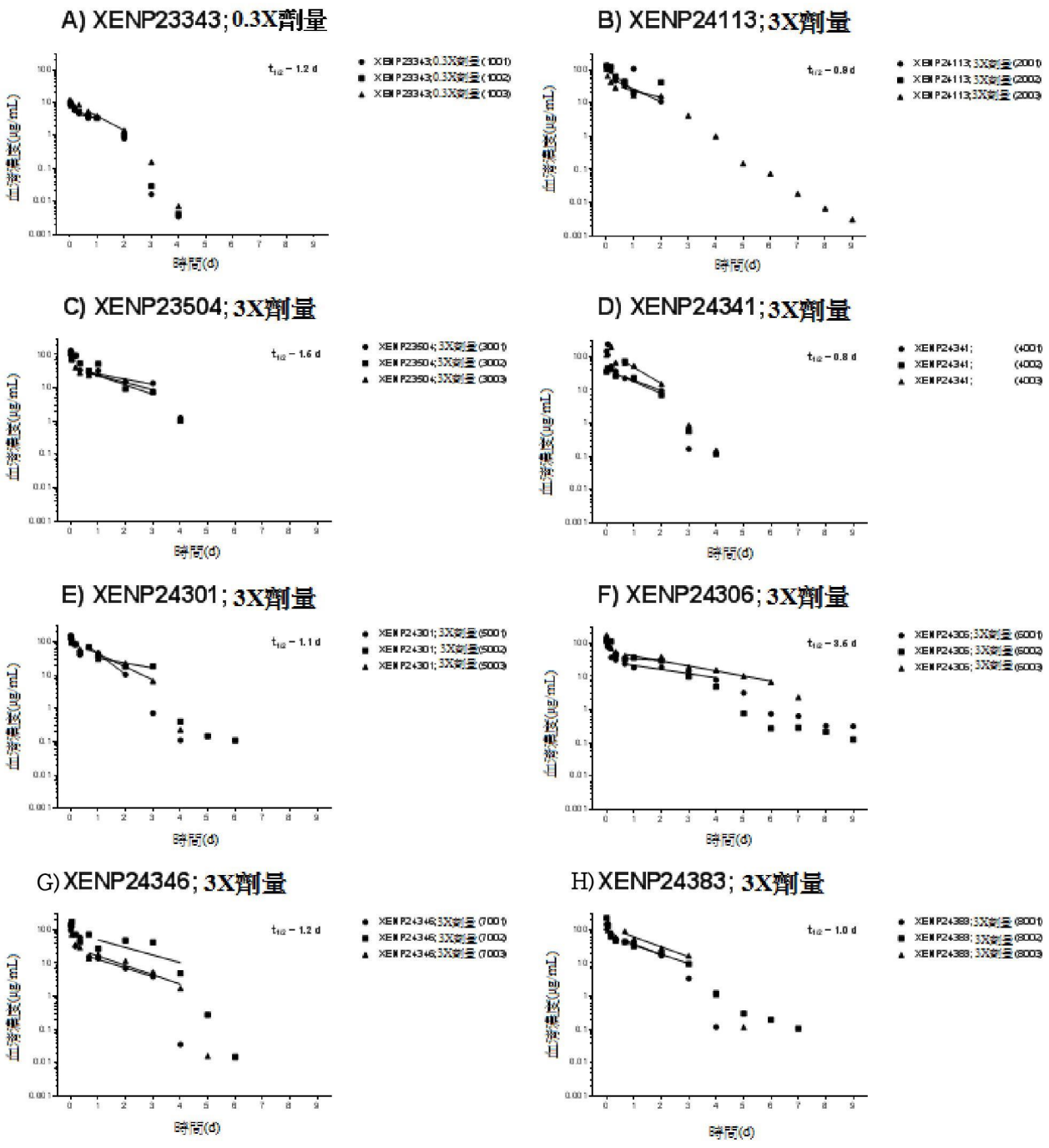
【圖112B】


NK細胞
絕對細胞計數變化倍數
15
10
5
0
0
5
10
15
天數
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

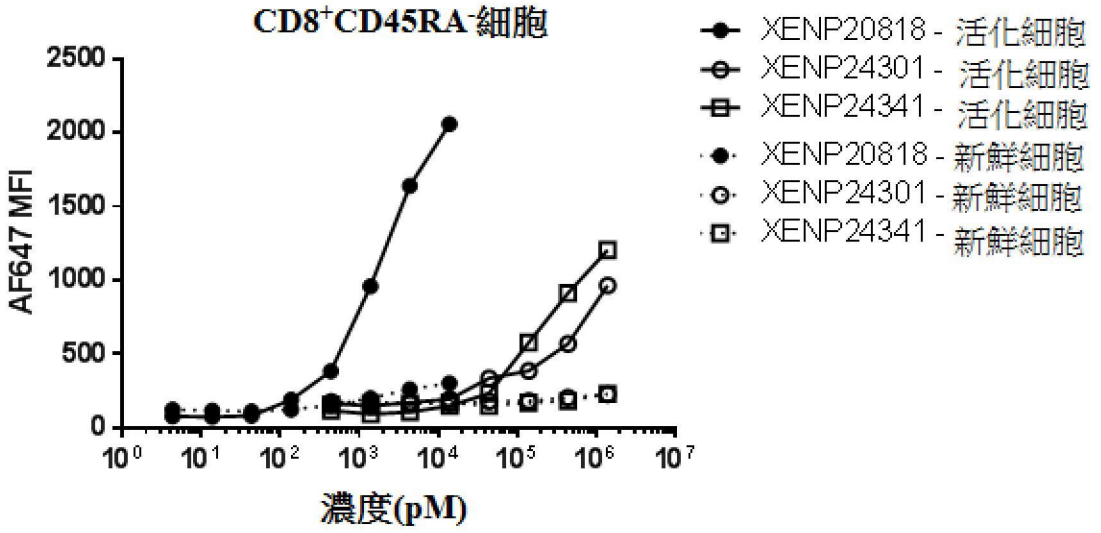
【圖112C】


γδ T細胞
絕對細胞計數變化倍數
80
60
40
20
0
0
5
10
15
天數
XENP23343
XENP24113
XENP23504
XENP24341
XENP24301
XENP24306
XENP24346
XENP24383

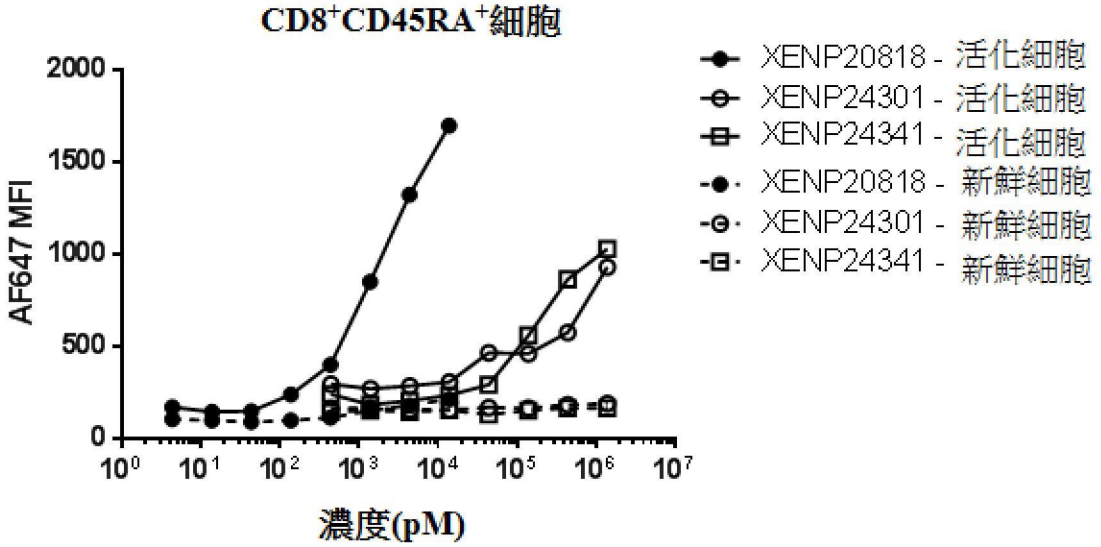
【圖112D】


A) XENP23343; 0.3X劑量
B) XENP24113; 3X劑量
C) XENP23504; 3X劑量
D) XENP24341; 3X劑量
E) XENP24301; 3X劑量
F) XENP24306; 3X劑量
G) XENP24346; 3X劑量
H) XENP24383; 3X劑量
血漿濃度(ug/mL)
時間(d)

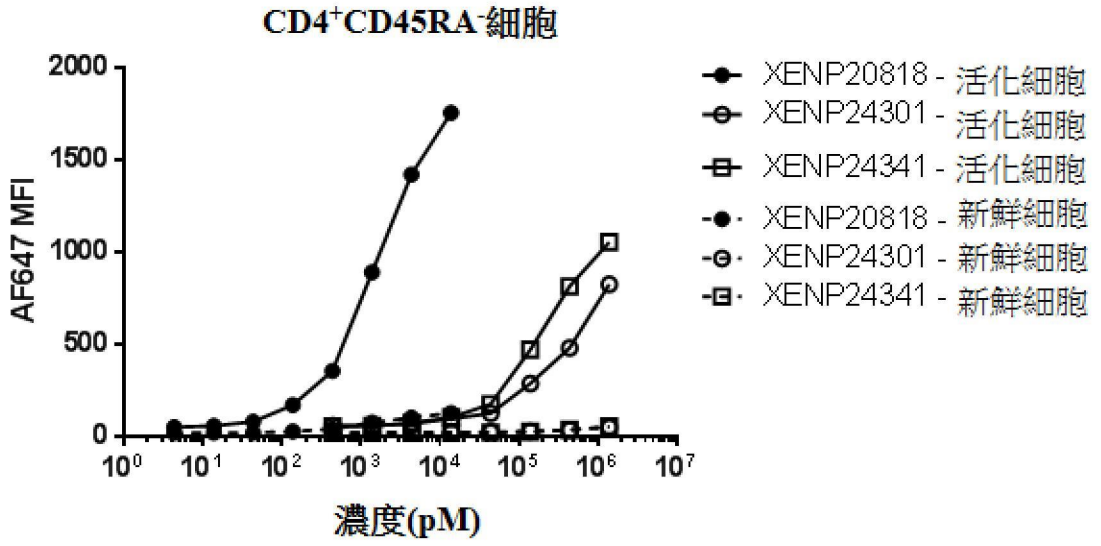
【圖113】


CD8+CD45RA-細胞
AF647 MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24301 - 活化細胞
XENP24341 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24301 - 新鮮細胞
XENP24341 - 新鮮細胞

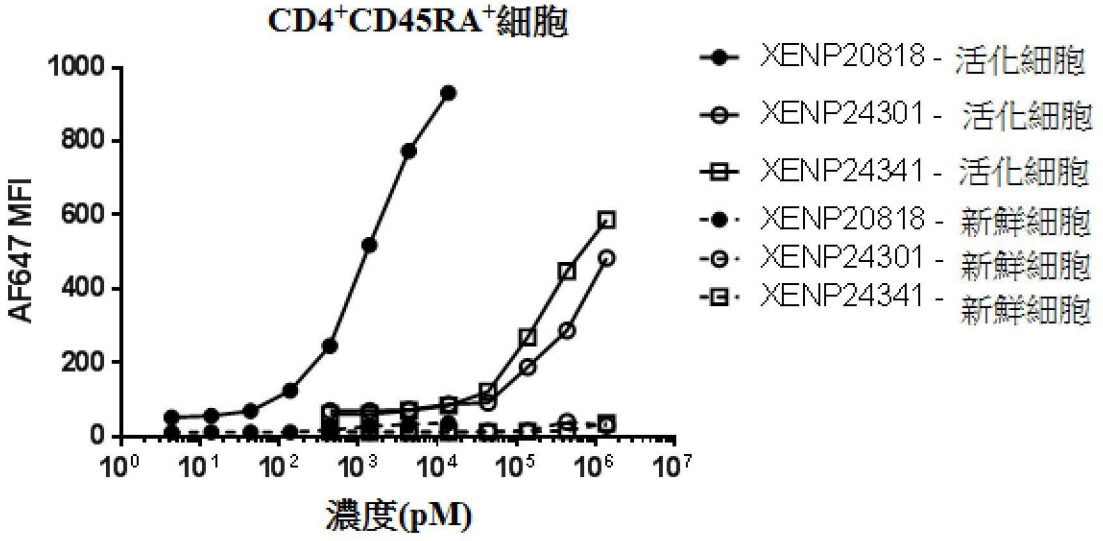
【圖114A】


CD8+CD45RA+細胞
AF647 MFI
2000
1500
1000
500
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24301 - 活化細胞
XENP24341 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24301 - 新鮮細胞
XENP24341 - 新鮮細胞

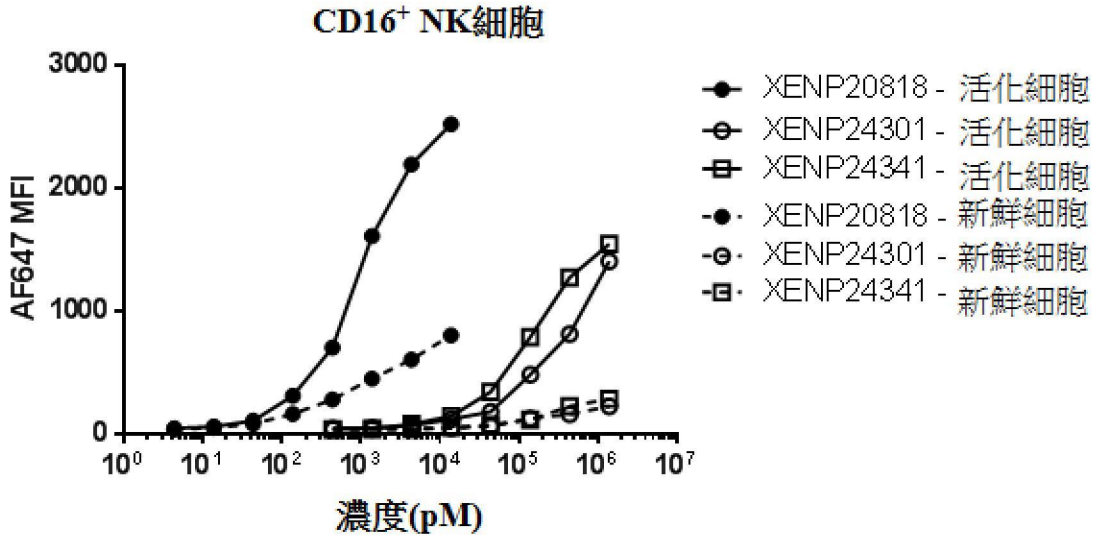
【圖114B】


CD4+CD45RA-細胞
AF647 MFI
2000
1500
1000
500
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24301 - 活化細胞
XENP24341 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24301 - 新鮮細胞
XENP24341 - 新鮮細胞

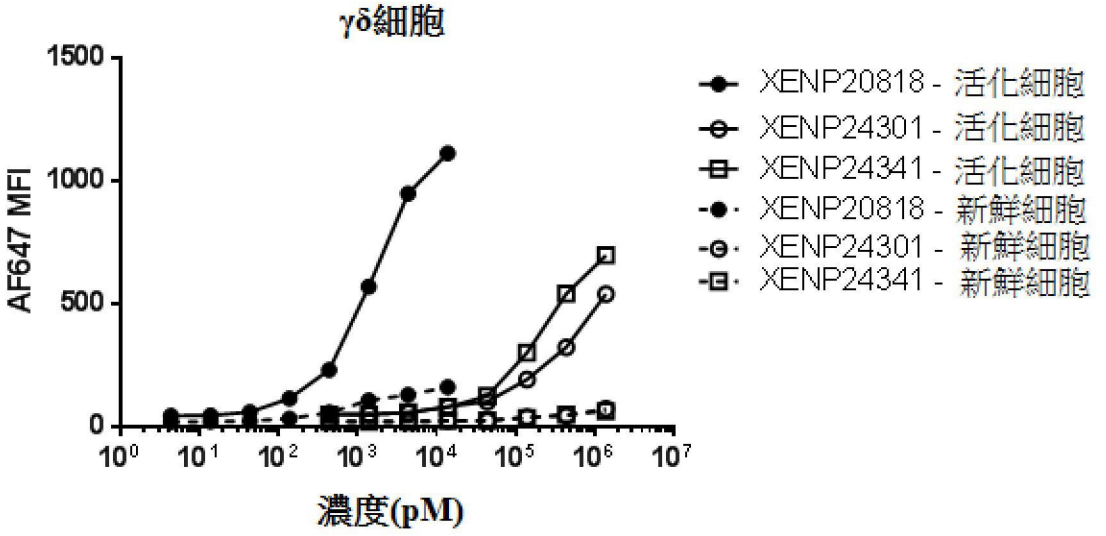
【圖114C】


CD4+CD45RA+細胞
AF647 MFI
1000
800
600
400
200
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24301 - 活化細胞
XENP24341 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24301 - 新鮮細胞
XENP24341 - 新鮮細胞

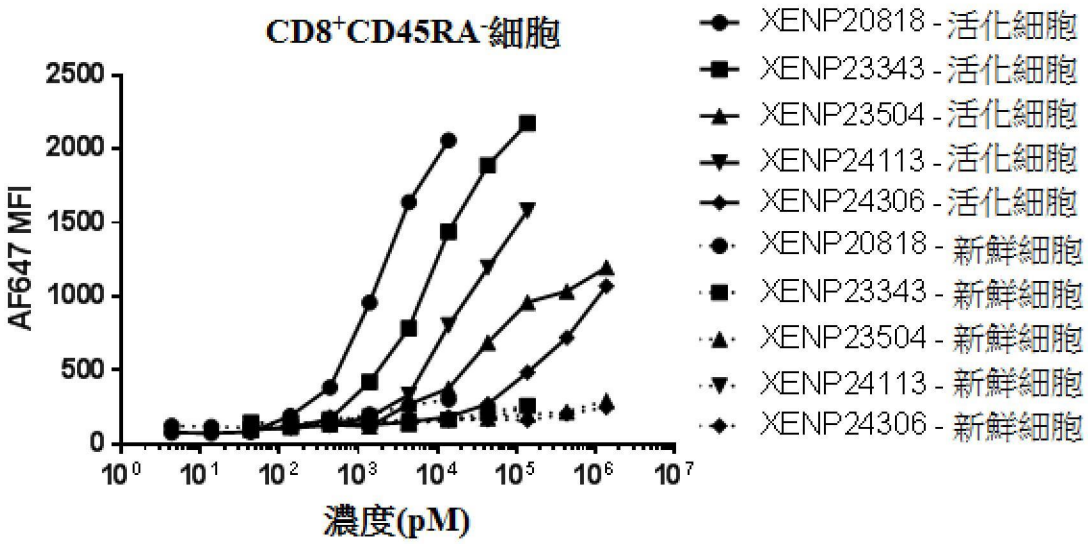
【圖114D】


CD16+ NK細胞
AF647 MFI
3000
2000
1000
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24301 - 活化細胞
XENP24341 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24301 - 新鮮細胞
XENP24341 - 新鮮細胞

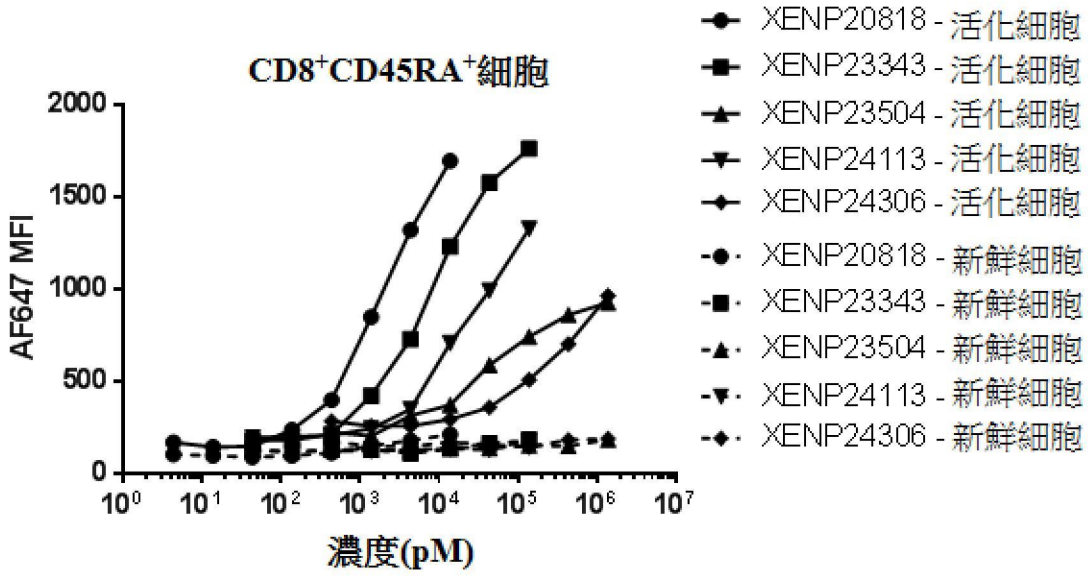
【圖114E】


γδ細胞
AF647 MFI
1500
1000
500
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24301 - 活化細胞
XENP24341 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24301 - 新鮮細胞
XENP24341 - 新鮮細胞

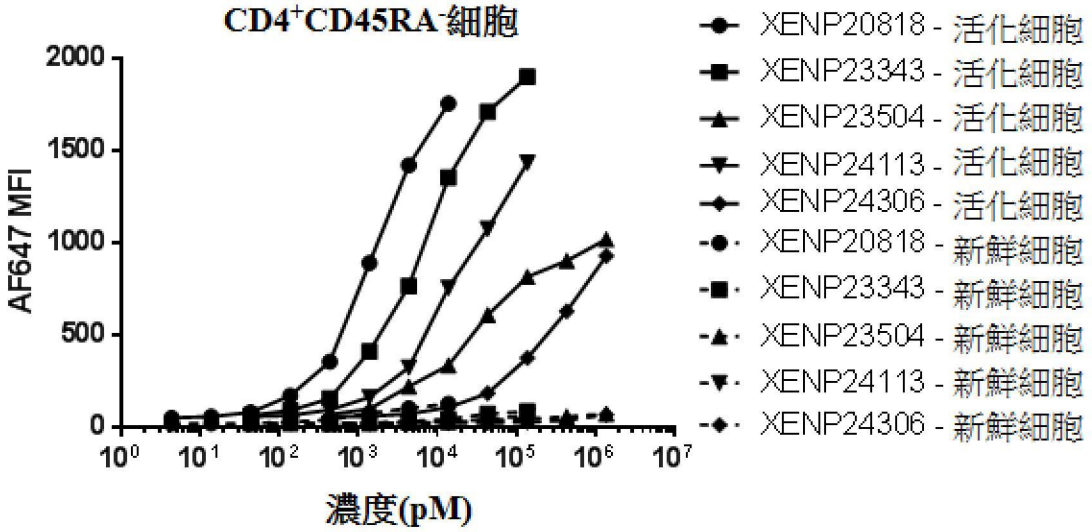
【圖114F】


CD8+CD45RA-細胞
AF647 MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
10 0
10 1
10 2
10 3
10 4
10 5
10 6
10 7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP23343 - 活化細胞
XENP23504 - 活化細胞
XENP24113 - 活化細胞
XENP24306 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP23343 - 新鮮細胞
XENP23504 - 新鮮細胞
XENP24113 - 新鮮細胞
XENP24306 - 新鮮細胞

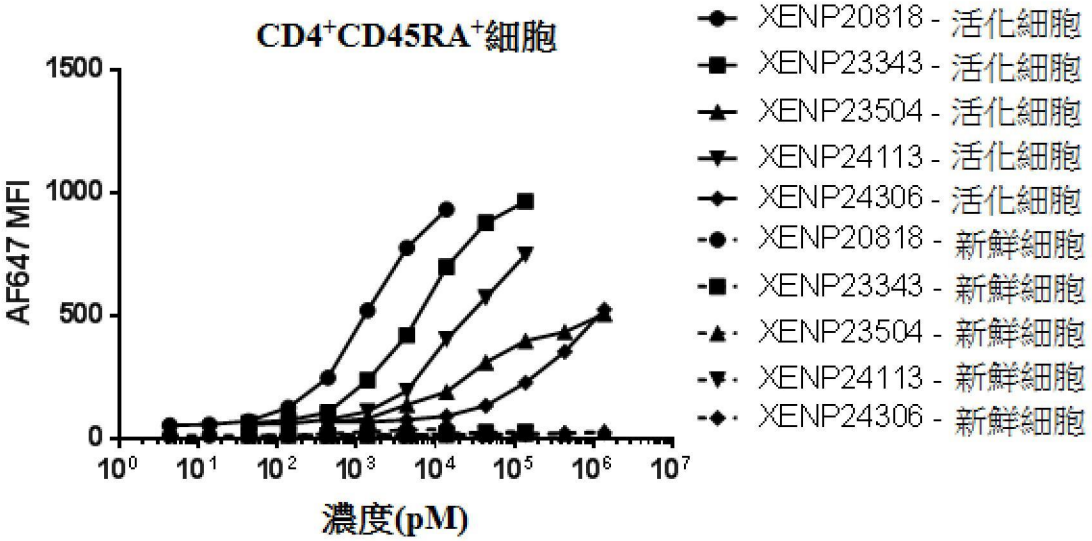
【圖115A】


CD8+CD45RA+細胞
AF647 MFI
2000
1500
1000
500
0
10 0
10 1
10 2
10 3
10 4
10 5
10 6
10 7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP23343 - 活化細胞
XENP23504 - 活化細胞
XENP24113 - 活化細胞
XENP24306 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP23343 - 新鮮細胞
XENP23504 - 新鮮細胞
XENP24113 - 新鮮細胞
XENP24306 - 新鮮細胞

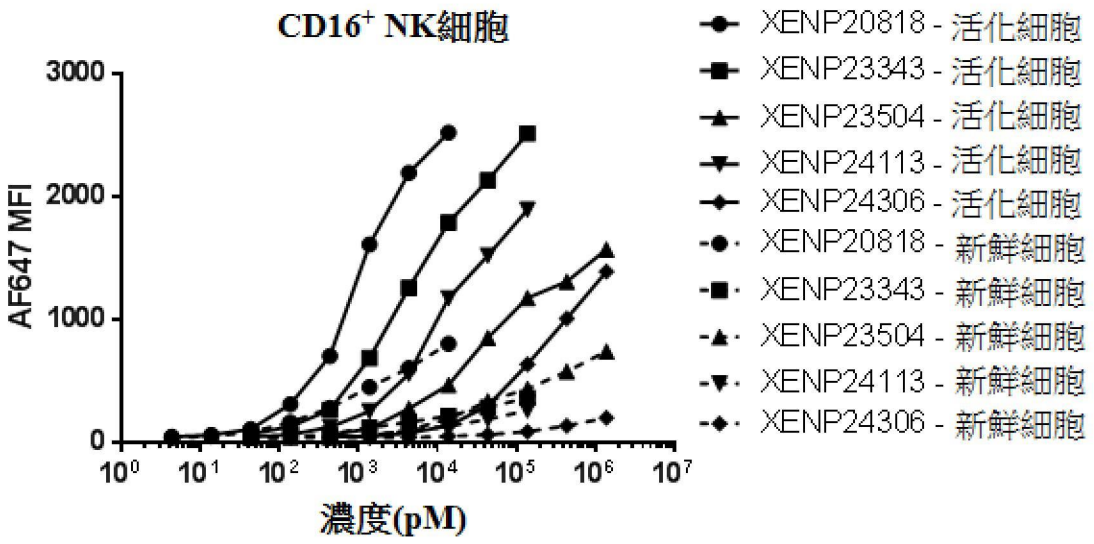
【圖115B】


CD4+CD45RA-細胞
AF647 MFI
2000
1500
1000
500
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP23343 - 活化細胞
XENP23504 - 活化細胞
XENP24113 - 活化細胞
XENP24306 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP23343 - 新鮮細胞
XENP23504 - 新鮮細胞
XENP24113 - 新鮮細胞
XENP24306 - 新鮮細胞

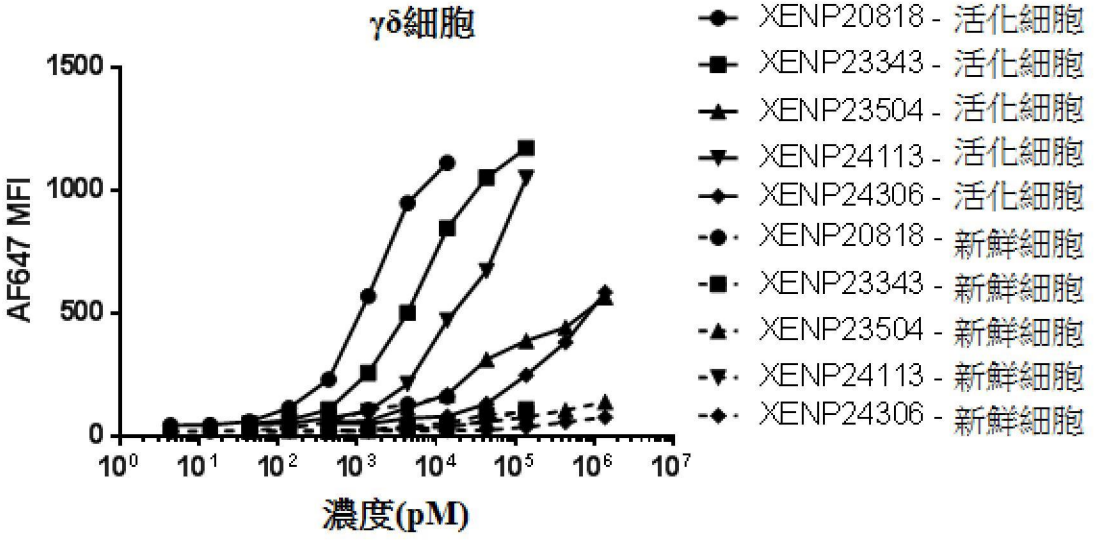
【圖115C】


CD4+CD45RA+細胞
AF647 MFI
1500
1000
500
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP23343 - 活化細胞
XENP23504 - 活化細胞
XENP24113 - 活化細胞
XENP24306 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP23343 - 新鮮細胞
XENP23504 - 新鮮細胞
XENP24113 - 新鮮細胞
XENP24306 - 新鮮細胞

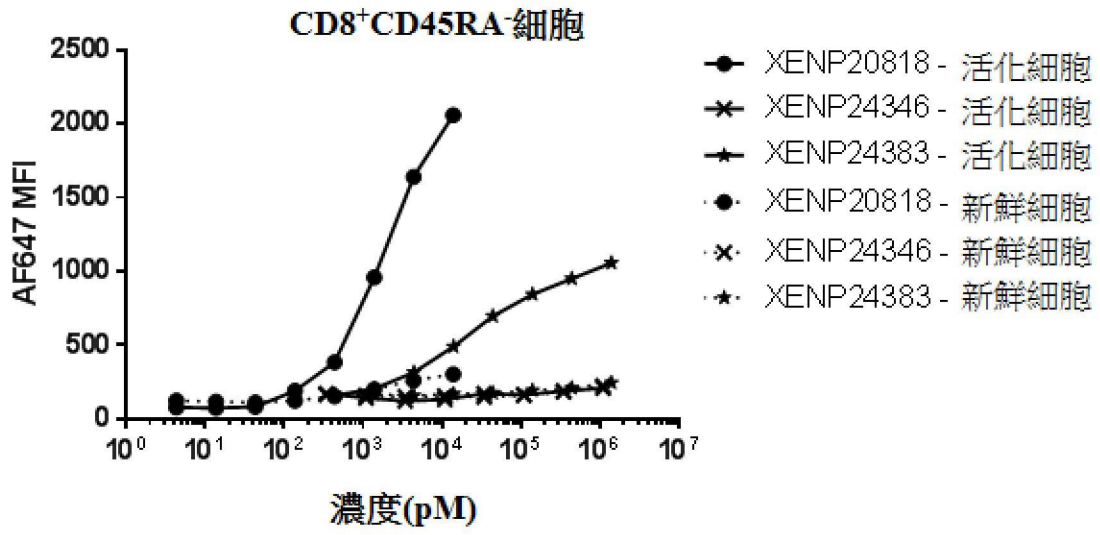
【圖115D】


CD16+ NK細胞
AF647 MFI
3000
2000
1000
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP23343 - 活化細胞
XENP23504 - 活化細胞
XENP24113 - 活化細胞
XENP24306 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP23343 - 新鮮細胞
XENP23504 - 新鮮細胞
XENP24113 - 新鮮細胞
XENP24306 - 新鮮細胞

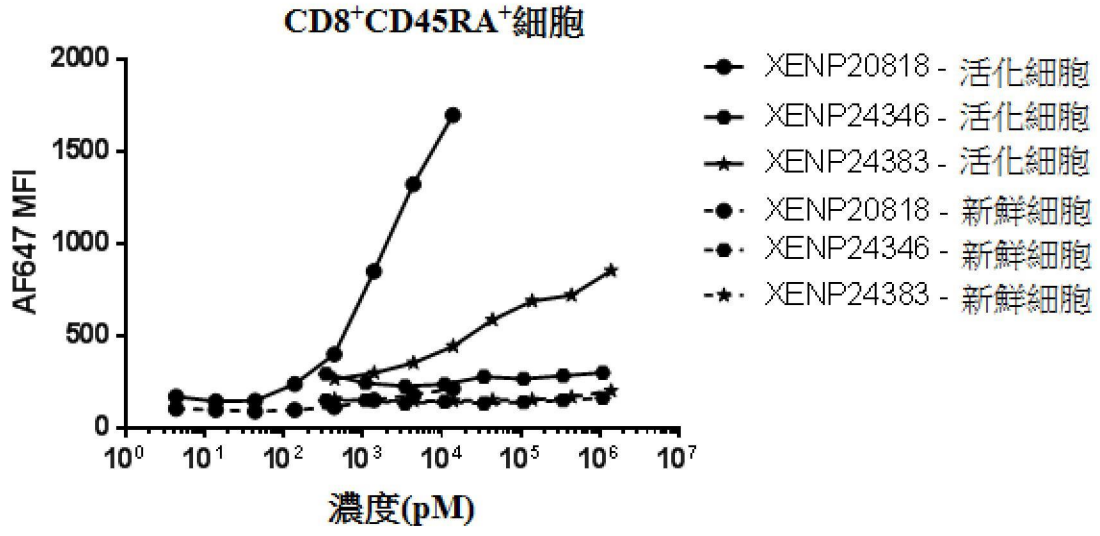
【圖115E】


γδ細胞
AF647 MFI
1500
1000
500
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP23343 - 活化細胞
XENP23504 - 活化細胞
XENP24113 - 活化細胞
XENP24306 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP23343 - 新鮮細胞
XENP23504 - 新鮮細胞
XENP24113 - 新鮮細胞
XENP24306 - 新鮮細胞

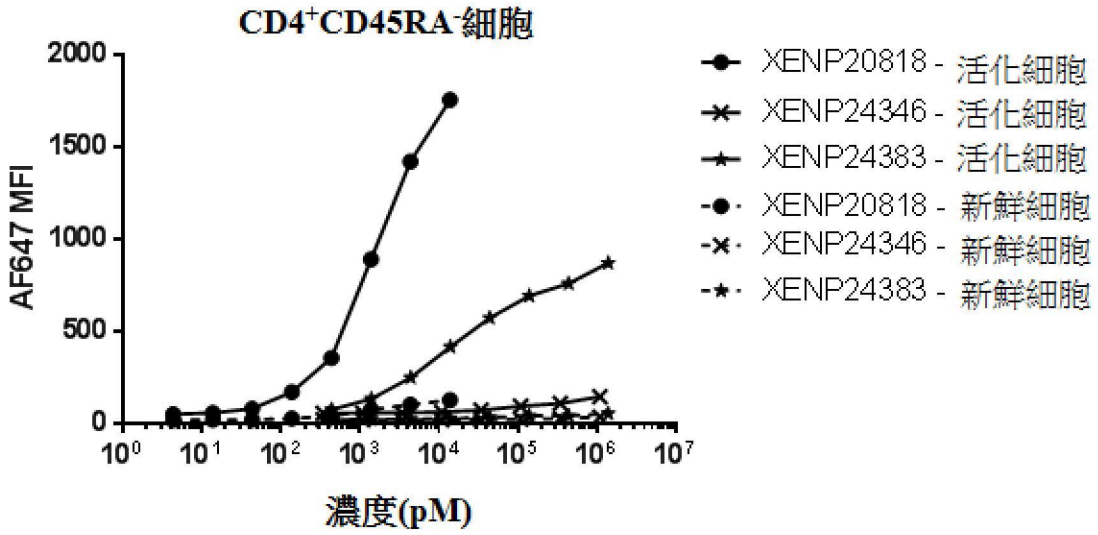
【圖115F】


CD8+CD45RA-細胞
AF647 MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24346 - 活化細胞
XENP24383 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24346 - 新鮮細胞
XENP24383 - 新鮮細胞

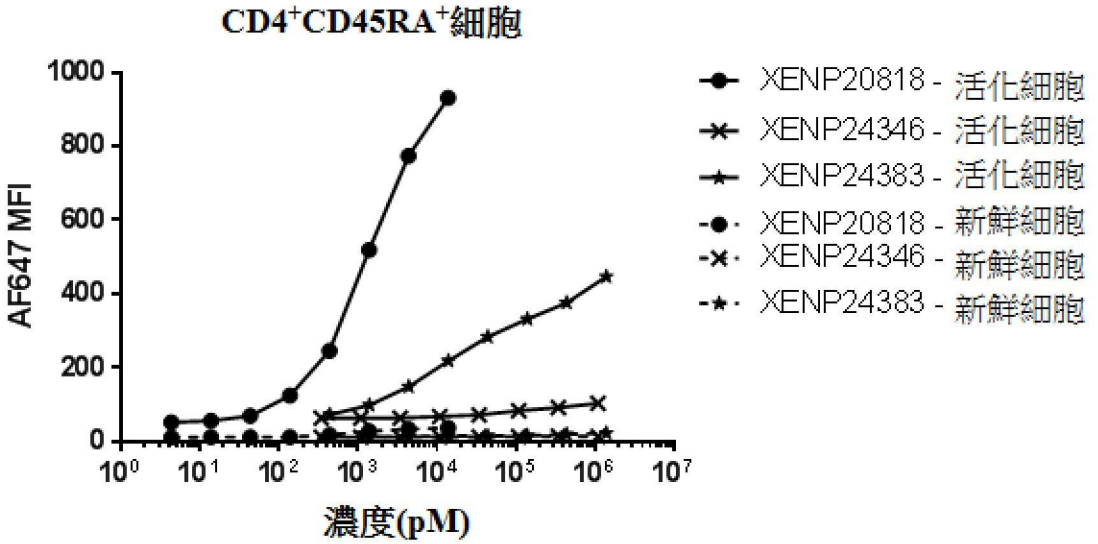
【圖116A】


CD8+CD45RA+細胞
AF647 MFI
2000
1500
1000
500
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24346 - 活化細胞
XENP24383 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24346 - 新鮮細胞
XENP24383 - 新鮮細胞

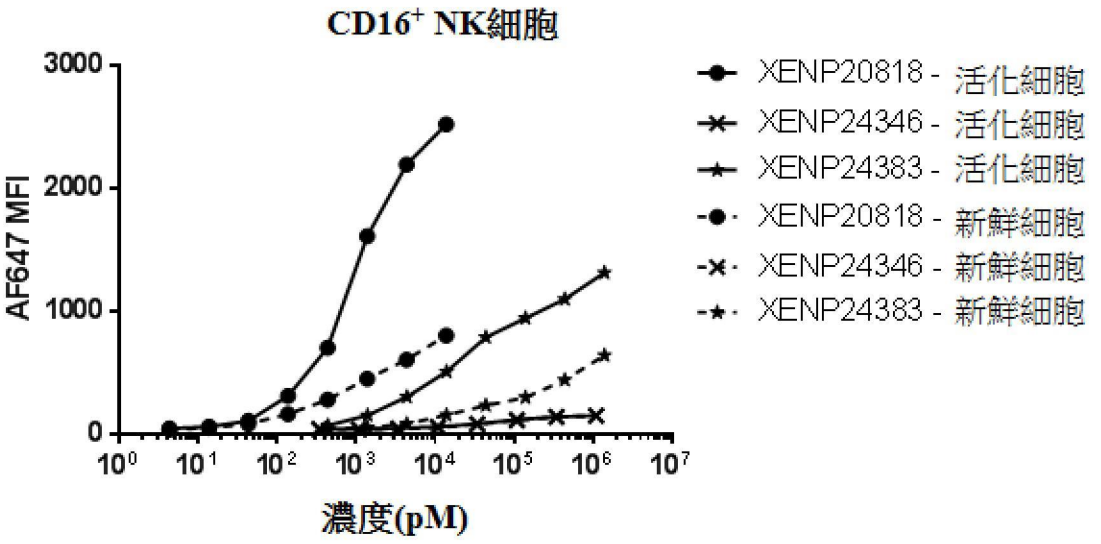
【圖116B】


CD4+CD45RA-細胞
AF647 MFI
2000
1500
1000
500
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24346 - 活化細胞
XENP24383 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24346 - 新鮮細胞
XENP24383 - 新鮮細胞

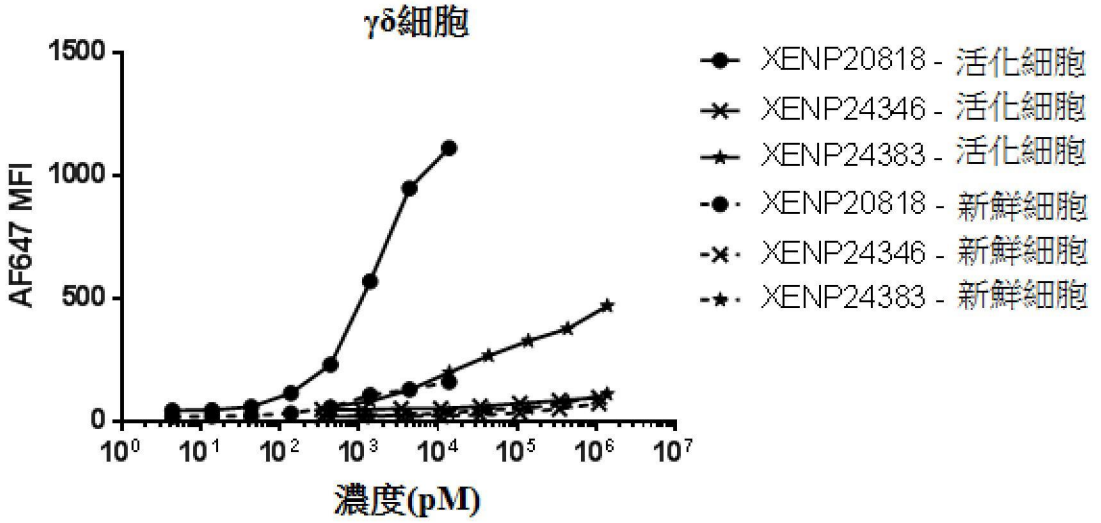
【圖116C】


CD4+CD45RA+細胞
AF647 MFI
1000
800
600
400
200
0
10^0 10^1 10^2 10^3 10^4 10^5 10^6 10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24346 - 活化細胞
XENP24383 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24346 - 新鮮細胞
XENP24383 - 新鮮細胞

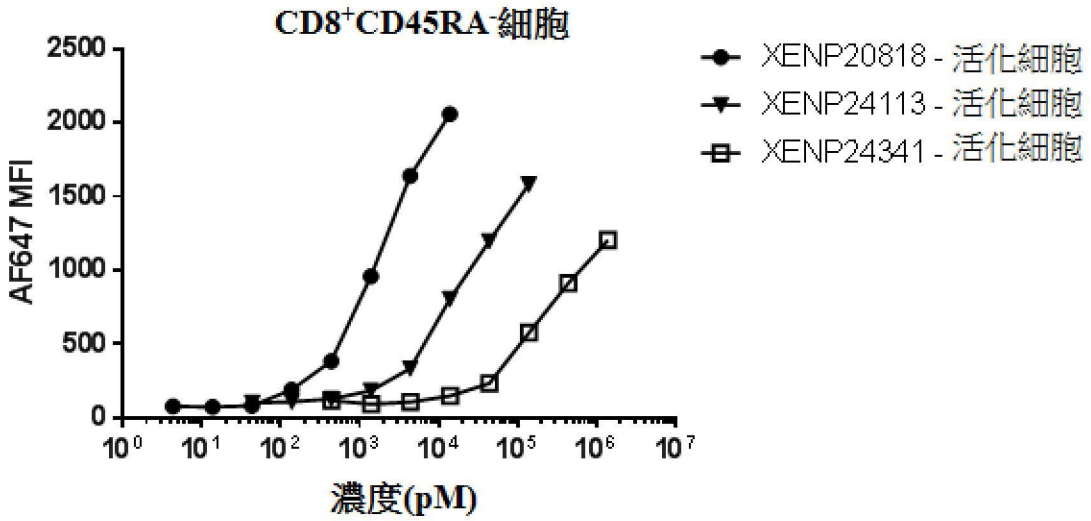
【圖116D】


CD16+ NK細胞
AF647 MFI
3000
2000
1000
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24346 - 活化細胞
XENP24383 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24346 - 新鮮細胞
XENP24383 - 新鮮細胞

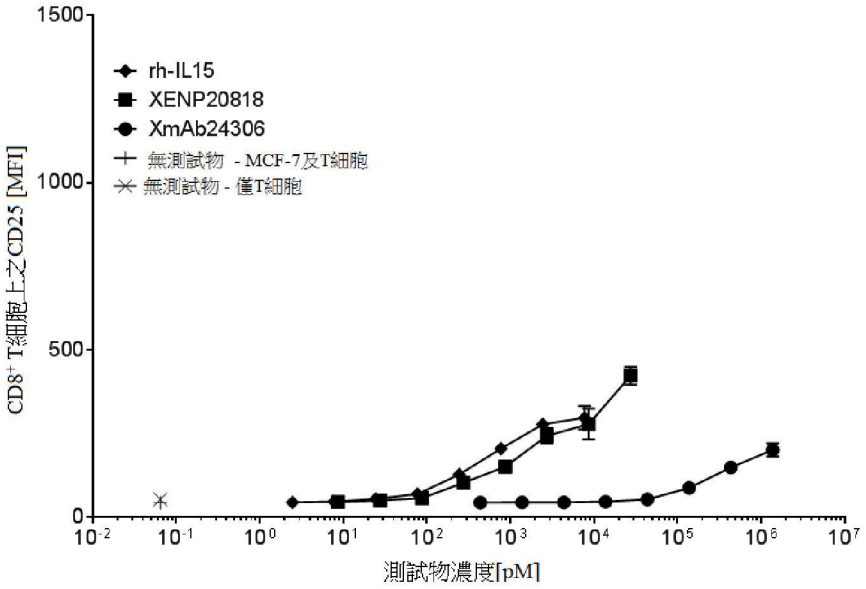
【圖116E】


γδ細胞
AF647 MFI
1500
1000
500
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24346 - 活化細胞
XENP24383 - 活化細胞
XENP20818 - 新鮮細胞
XENP24346 - 新鮮細胞
XENP24383 - 新鮮細胞

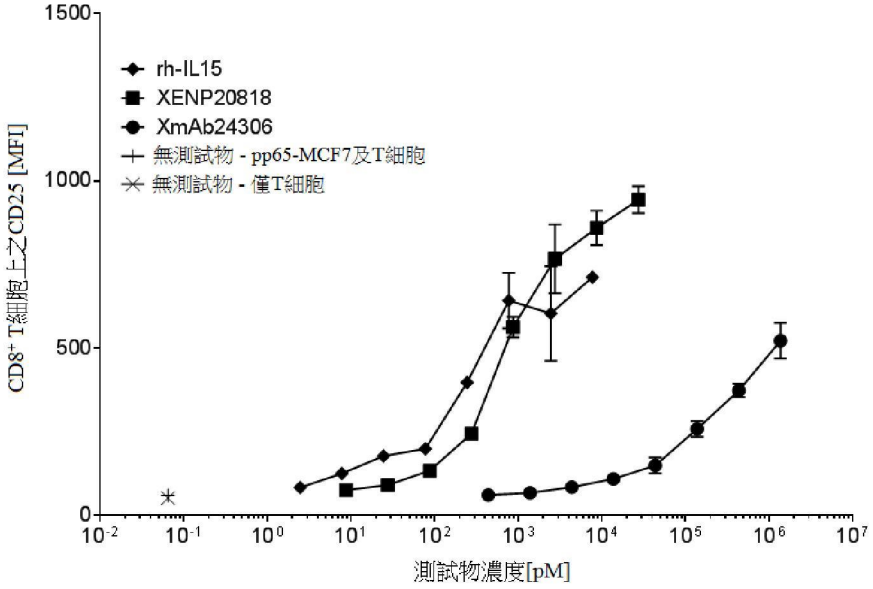
【圖116F】


CD8+CD45RA-細胞
AF647 MFI
2500
2000
1500
1000
500
0
10 0
10 1
10 2
10 3
10 4
10 5
10 6
10 7
濃度(pM)
XENP20818 - 活化細胞
XENP24113 - 活化細胞
XENP24341 - 活化細胞

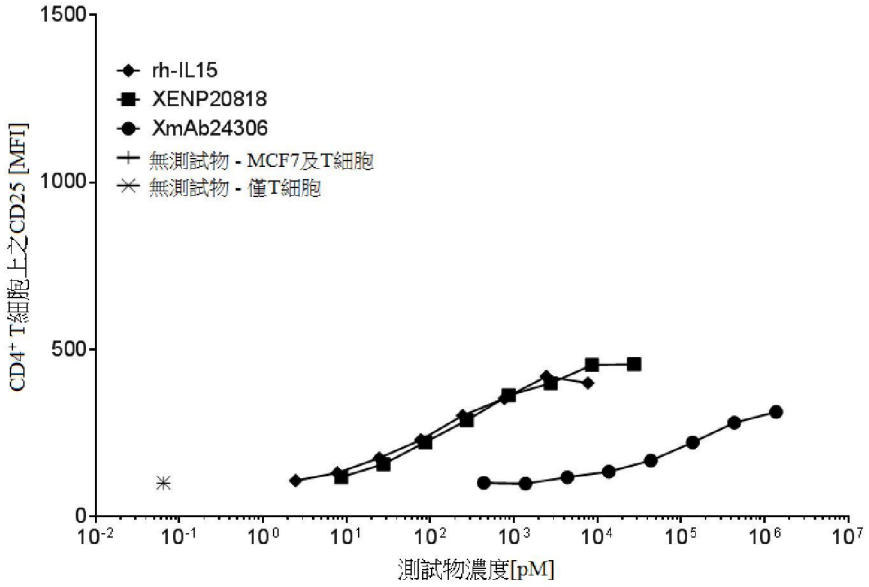
【圖117】


1500
1000
500
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF-7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞上之CD25 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

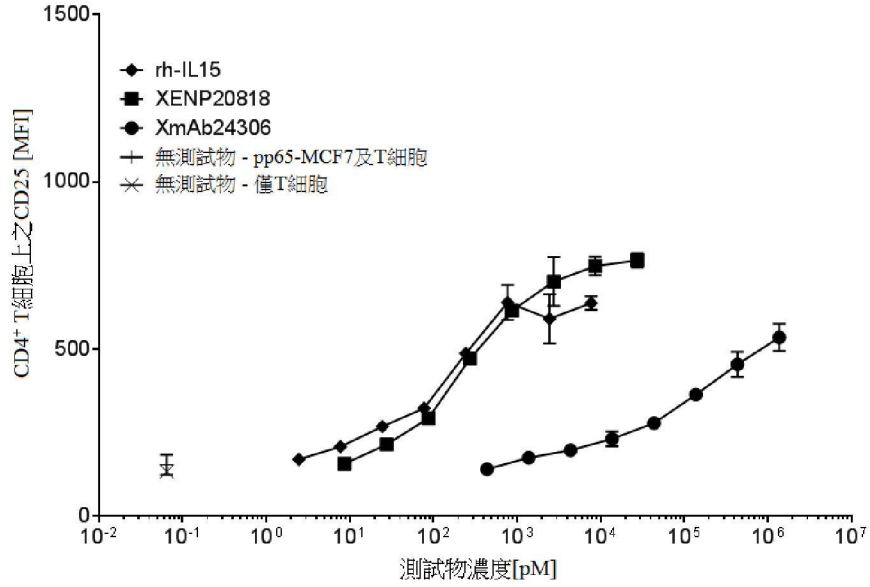
【圖118A】


1500
1000
500
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞上之CD25 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

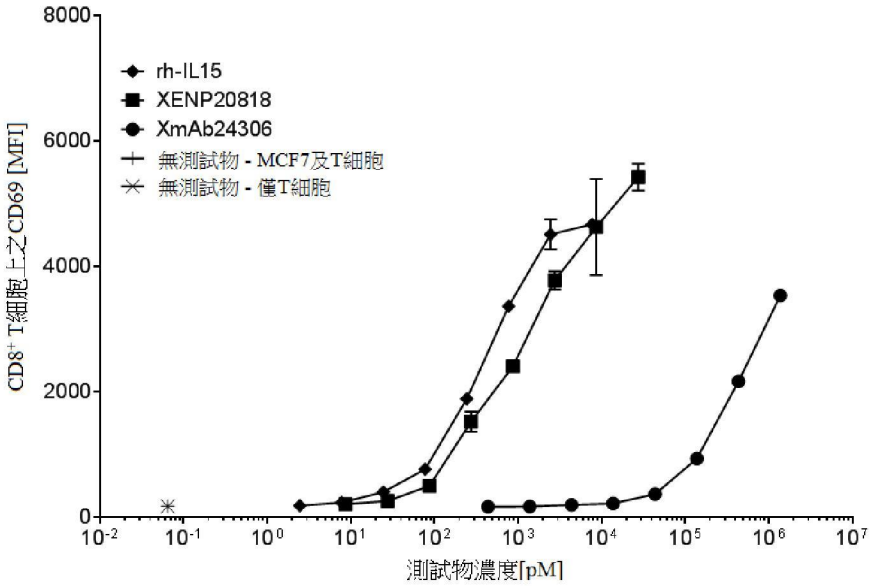
【圖118B】


1500
1000
500
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞上之CD25 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

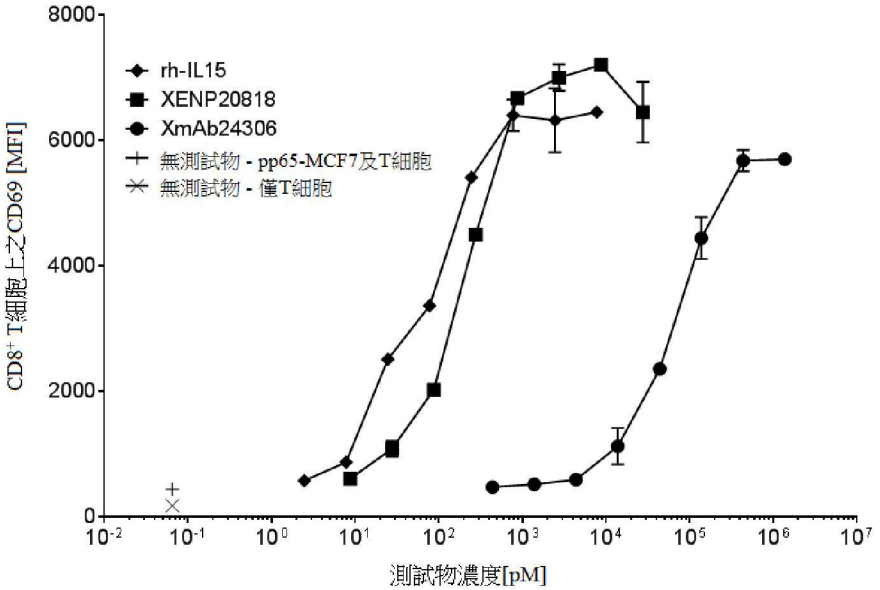
【圖119A】


1500
1000
500
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞上之CD25 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

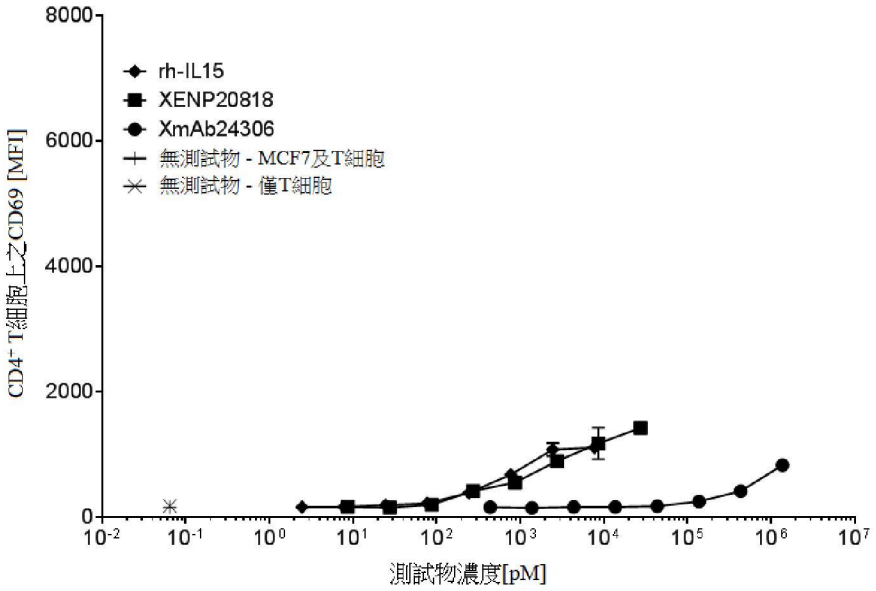
【圖119B】


8000
6000
4000
2000
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞上之CD69 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

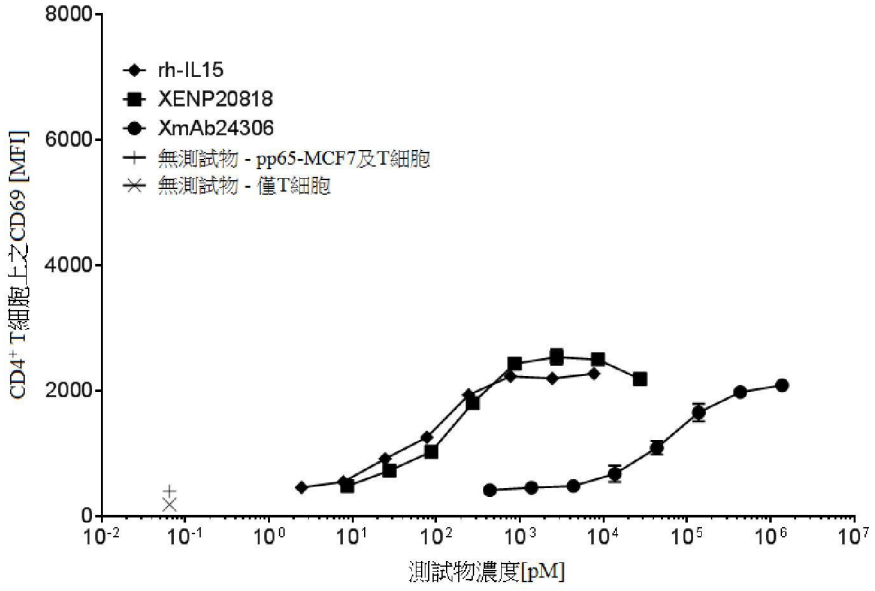
【圖120A】


8000
6000
4000
2000
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞上之CD69 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

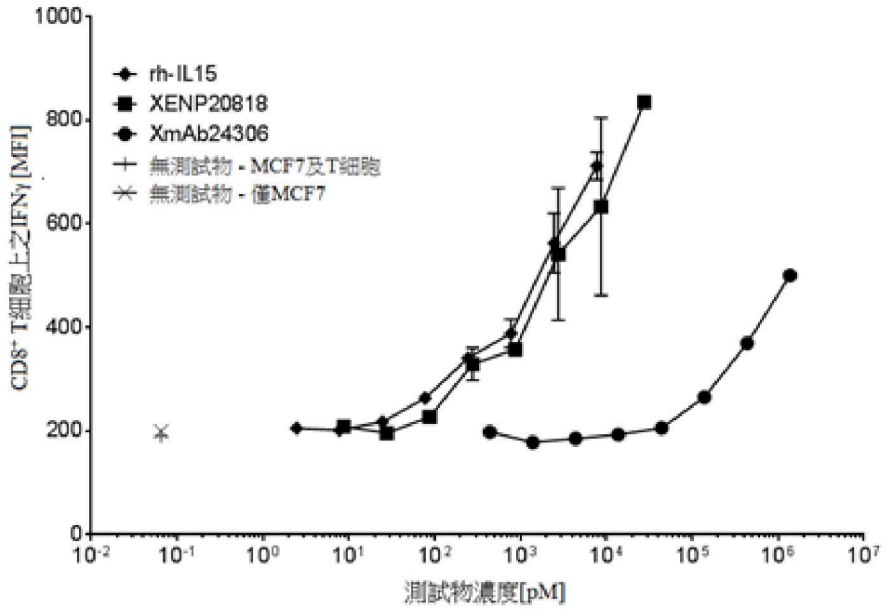
【圖120B】


8000
6000
4000
2000
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞上之CD69 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

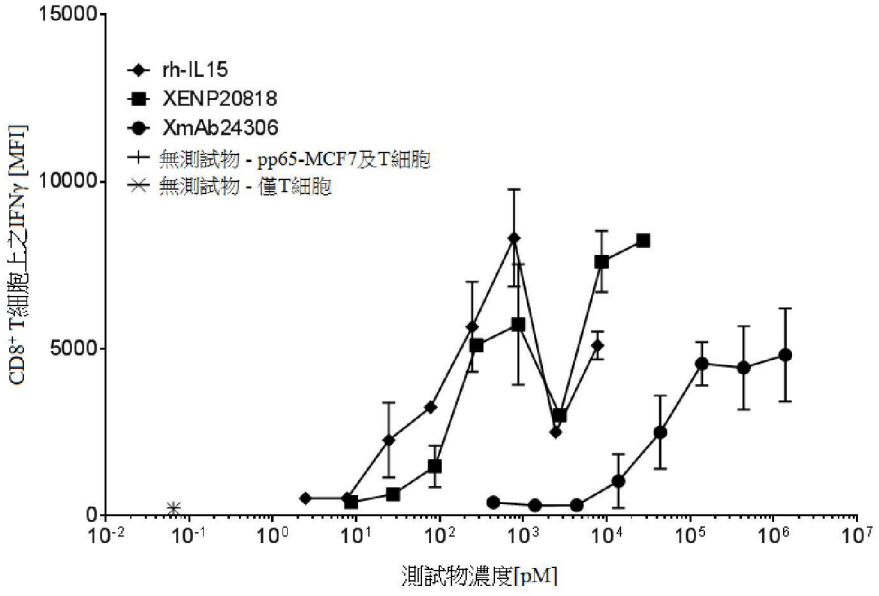
【圖121A】


8000
6000
4000
2000
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞上之CD69 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

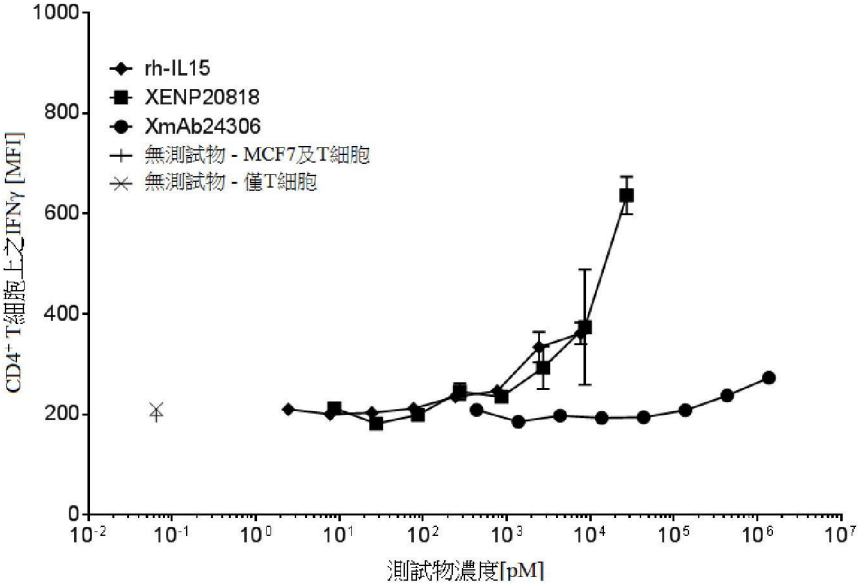
【圖121B】


1000
800
600
400
200
0
CD8+ T細胞上之IFNγ [MFI]
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅MCF7
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

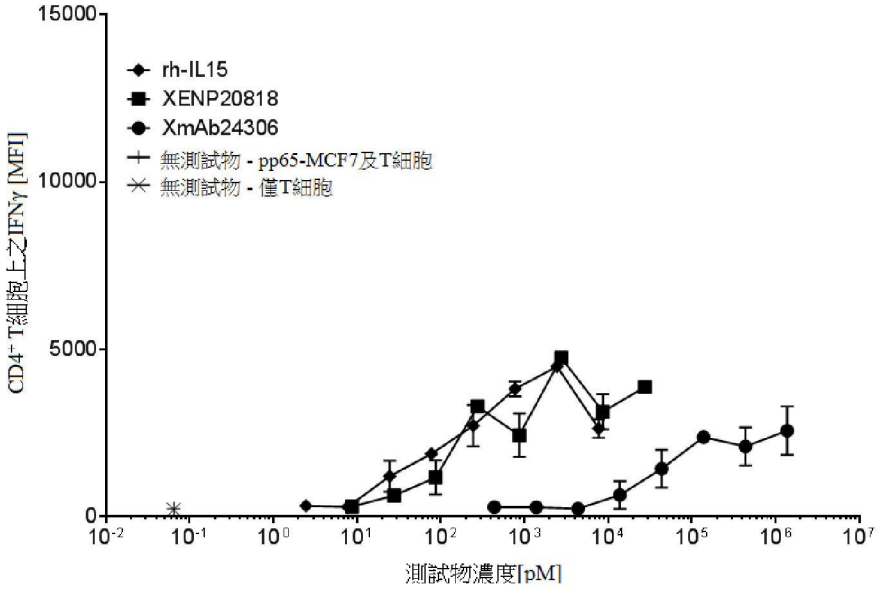
【圖122A】


15000
10000
5000
0
CD8+ T細胞上之IFNγ [MFI]
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

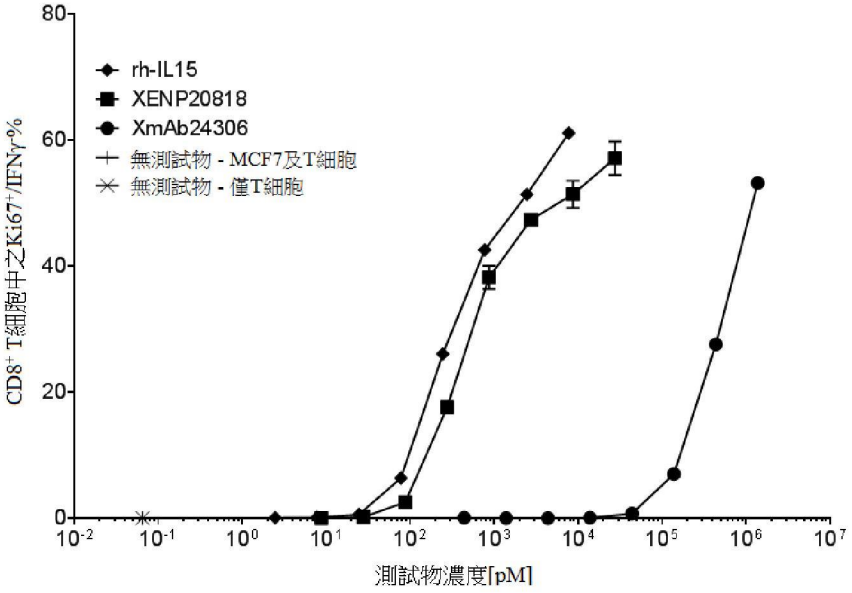
【圖122B】


1000
800
600
400
200
0
CD4+ T細胞上之IFNγ [MFI]
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

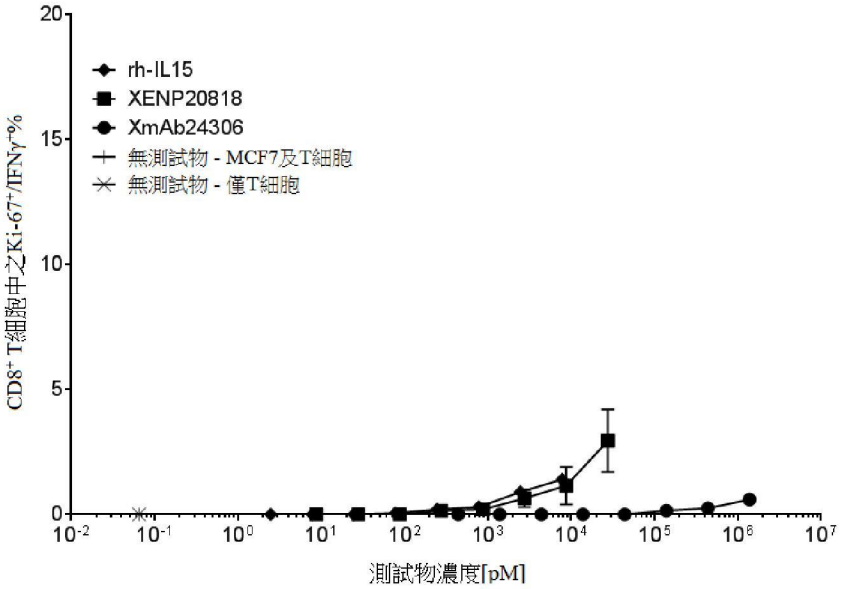
【圖123A】


15000
10000
5000
0
CD4+ T細胞上之IFNγ [MFI]
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

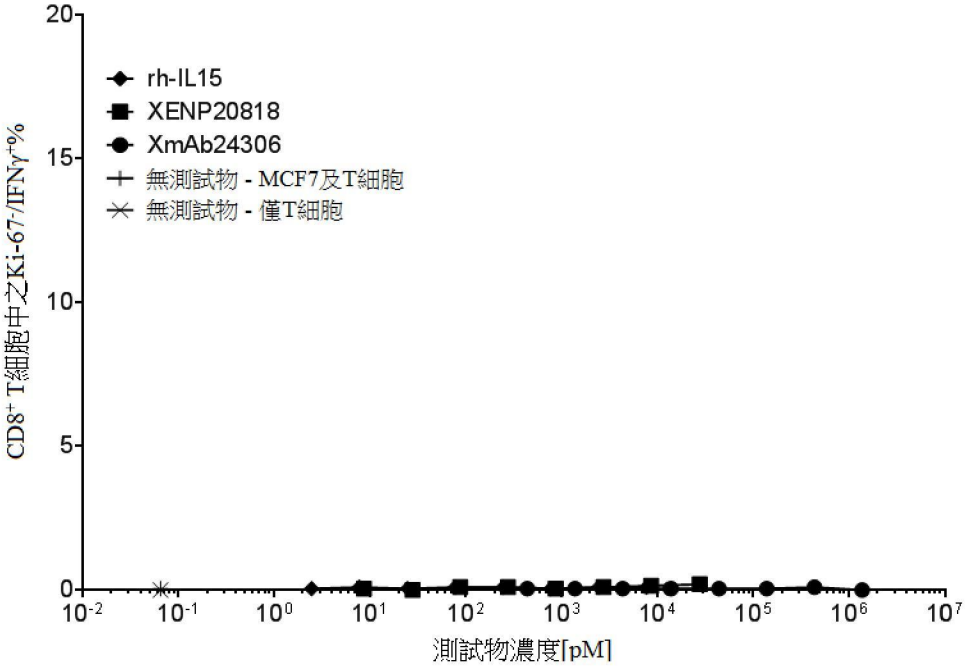
【圖123B】


80
60
40
20
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

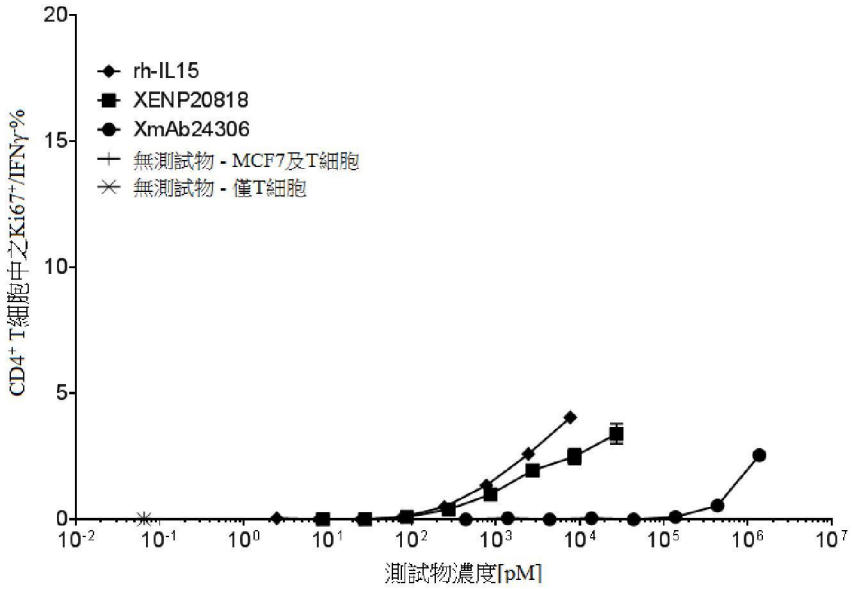
【圖124A】


20
15
10
5
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki-67+/IFNγ+%
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

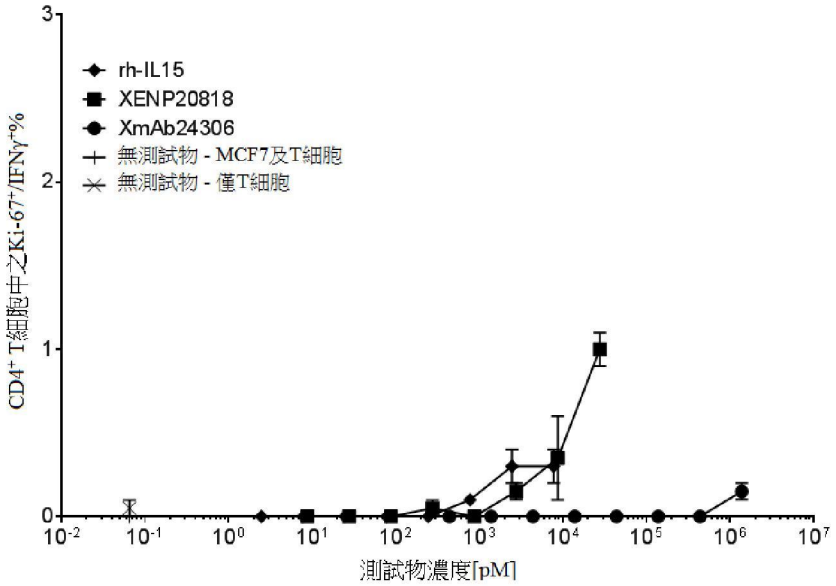
【圖124B】


20
15
10
5
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki-67+/IFNγ+%
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

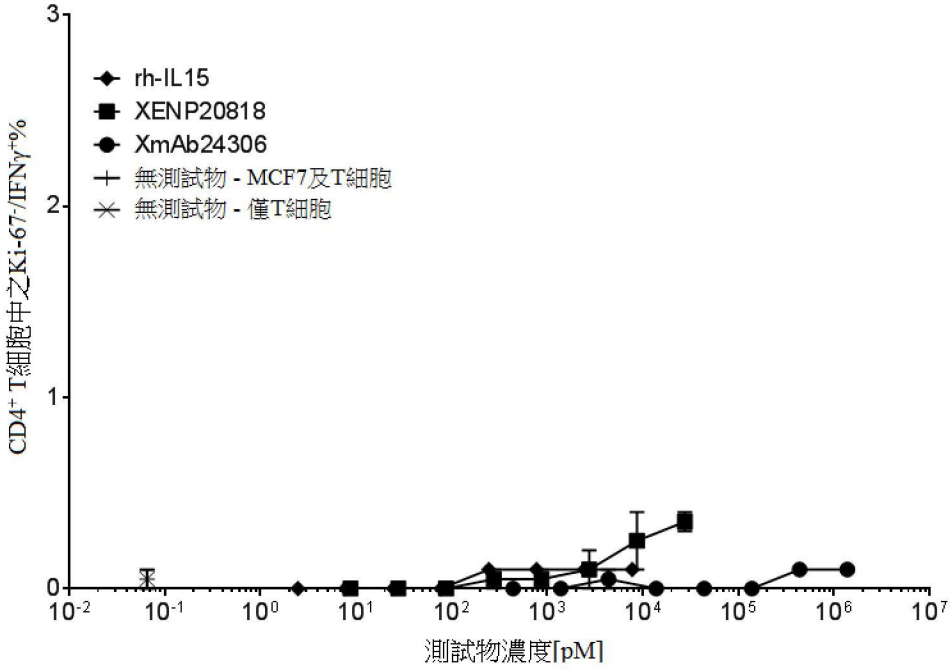
【圖124C】


rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
測試物濃度[pM]

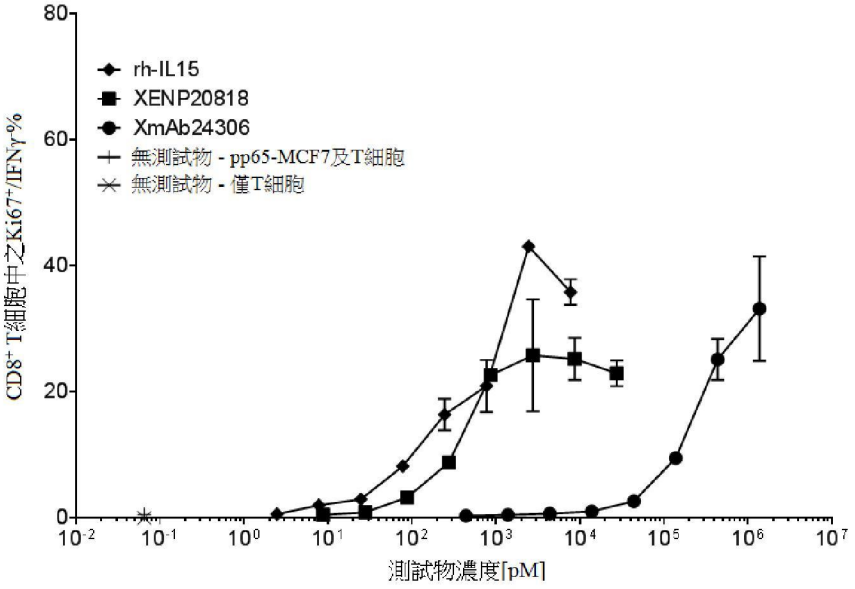
【圖125A】


rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki-67+/IFNγ+%
測試物濃度[pM]

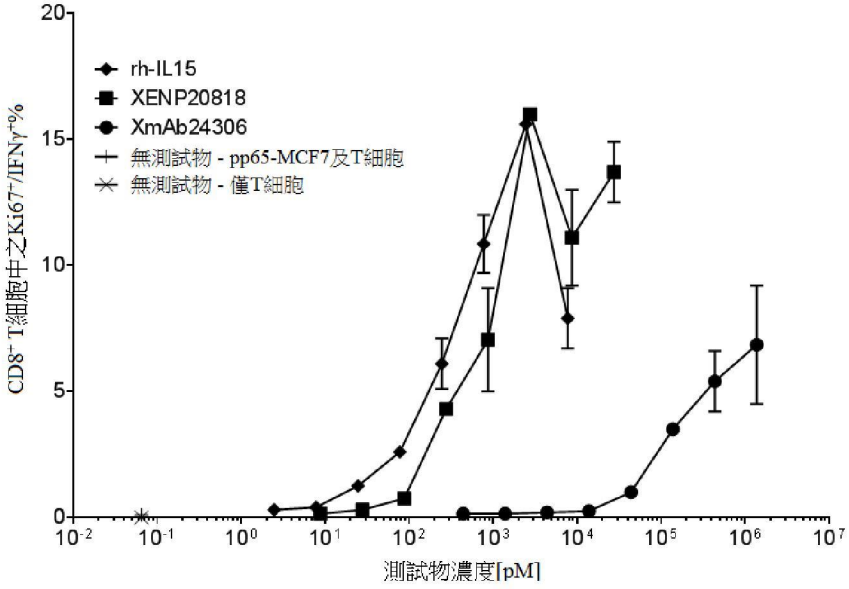
【圖125B】


rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki-67+/IFNγ+%
測試物濃度[pM]

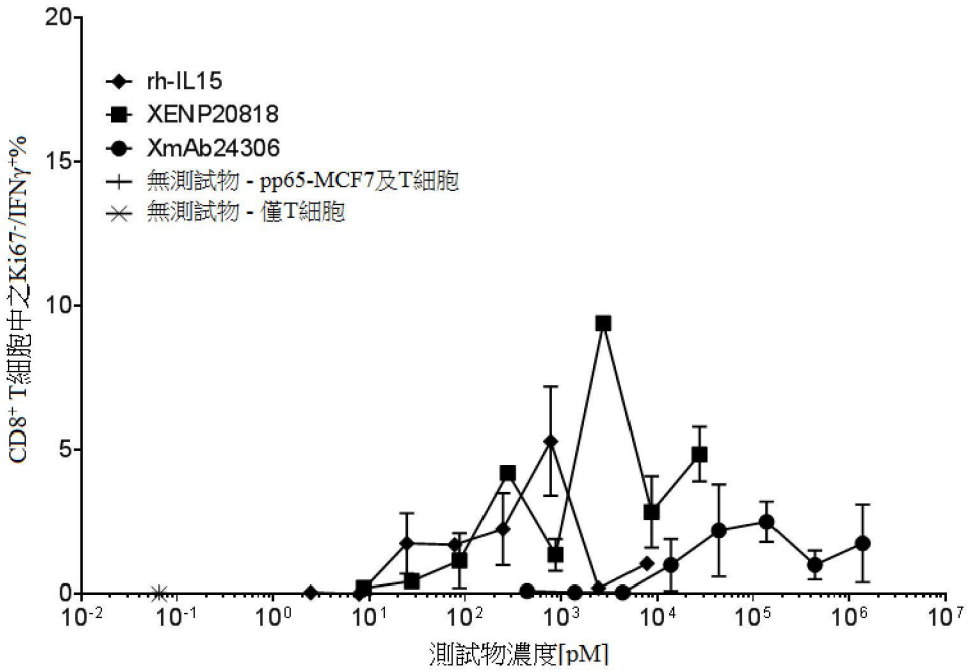
【圖125C】


80
60
40
20
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

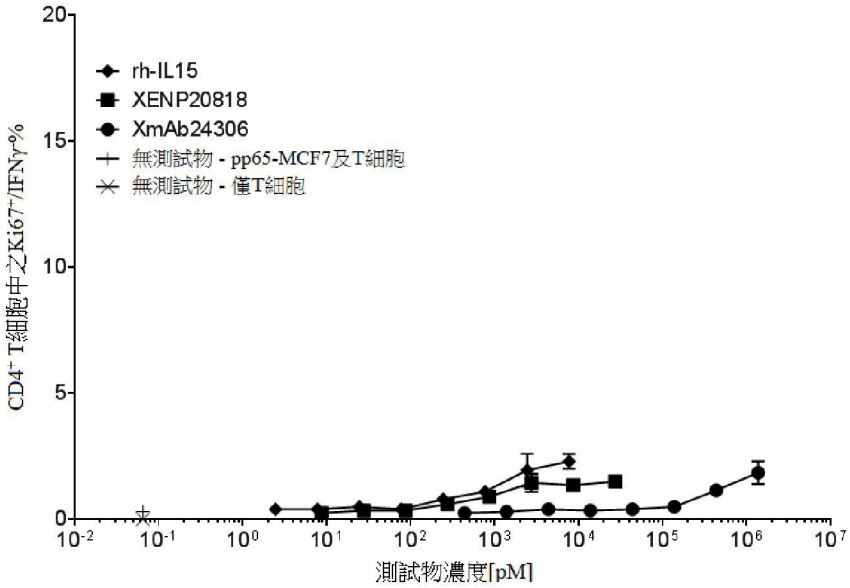
【圖126A】


20
15
10
5
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

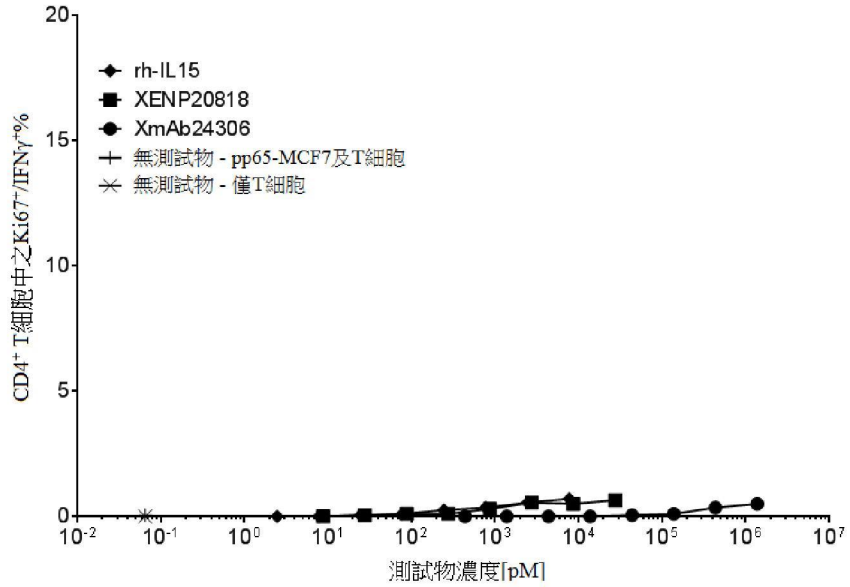
【圖126B】


20
15
10
5
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

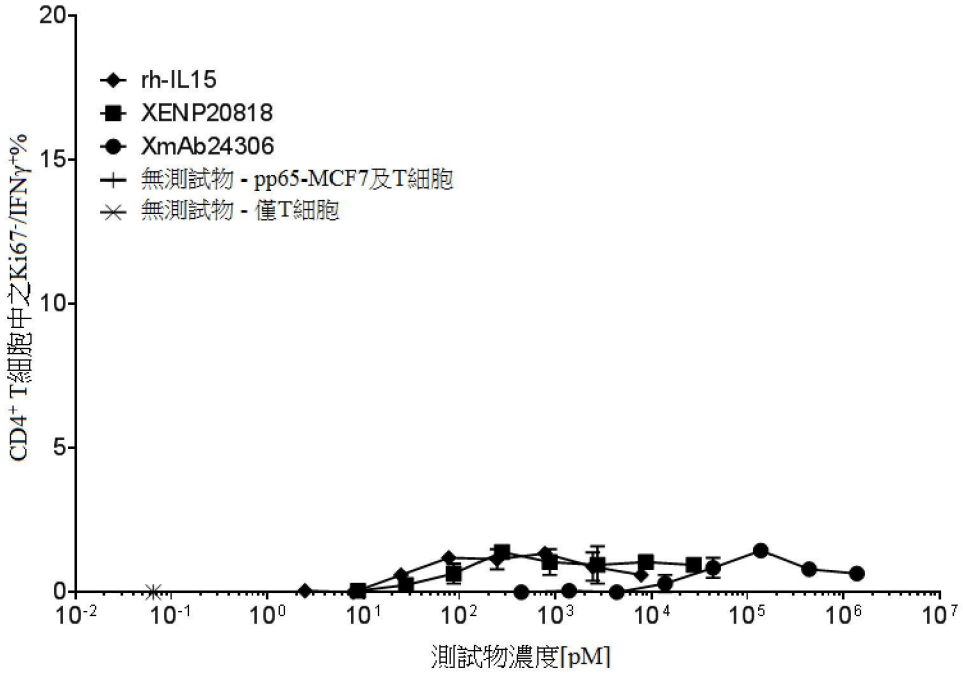
【圖126C】


rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
測試物濃度[pM]

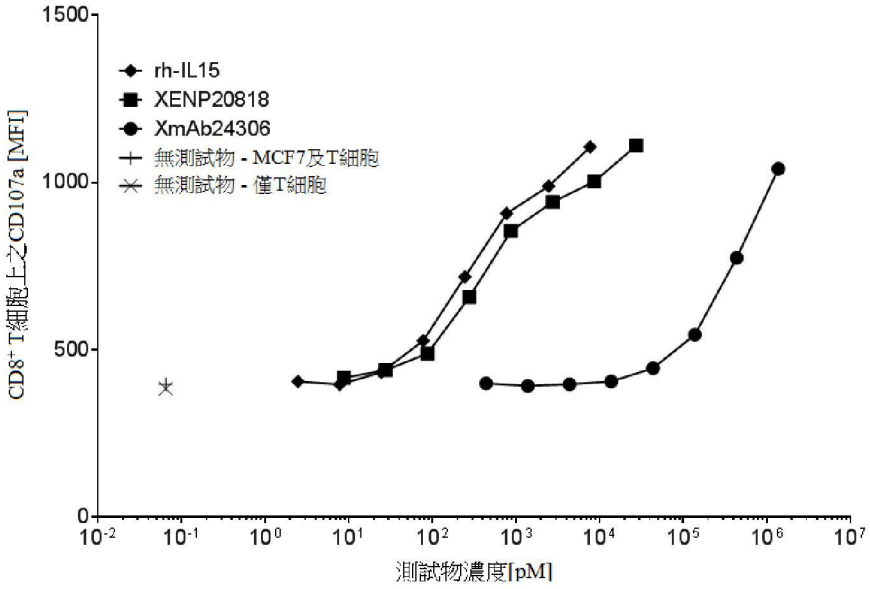
【圖127A】


rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
測試物濃度[pM]

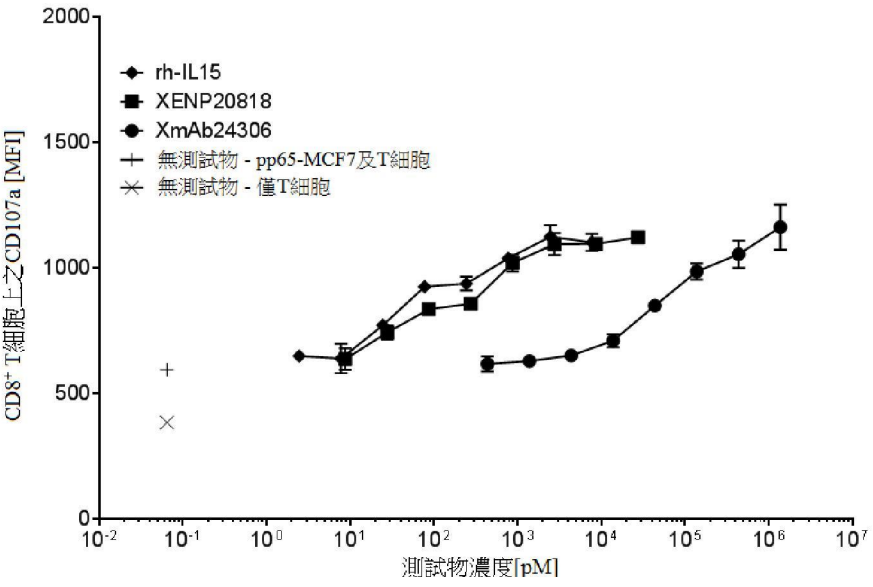
【圖127B】


20
15
10
5
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki67+/IFNγ+%
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

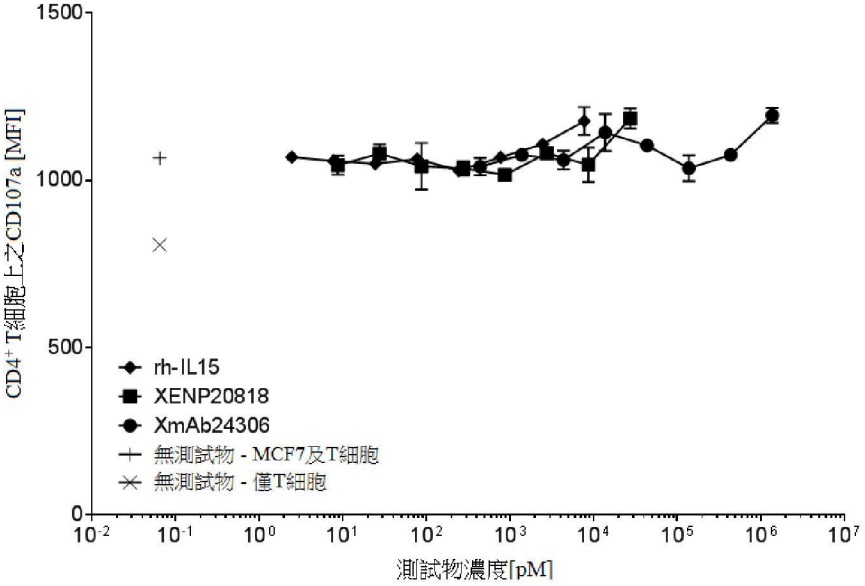
【圖127C】


1500
1000
500
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞上之CD107a [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

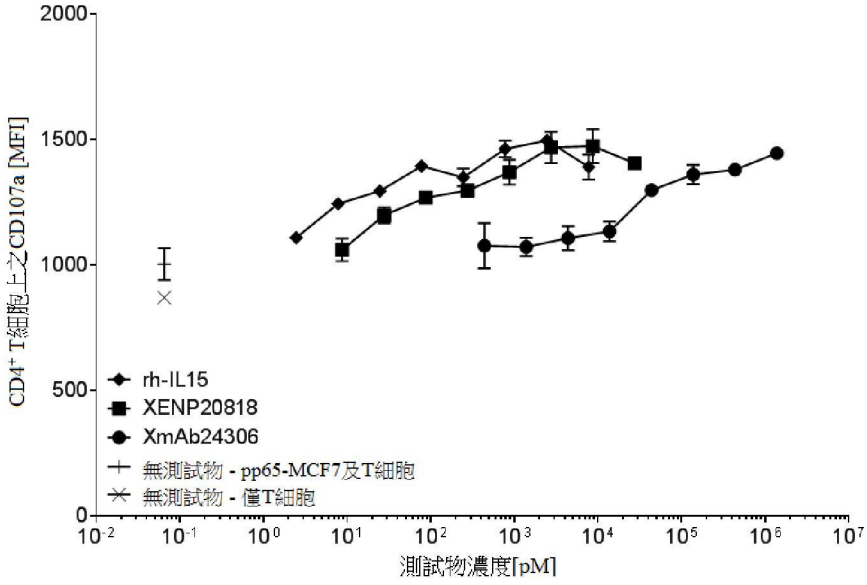
【圖128A】


2000
1500
1000
500
0
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
CD8+ T細胞上之CD107a [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

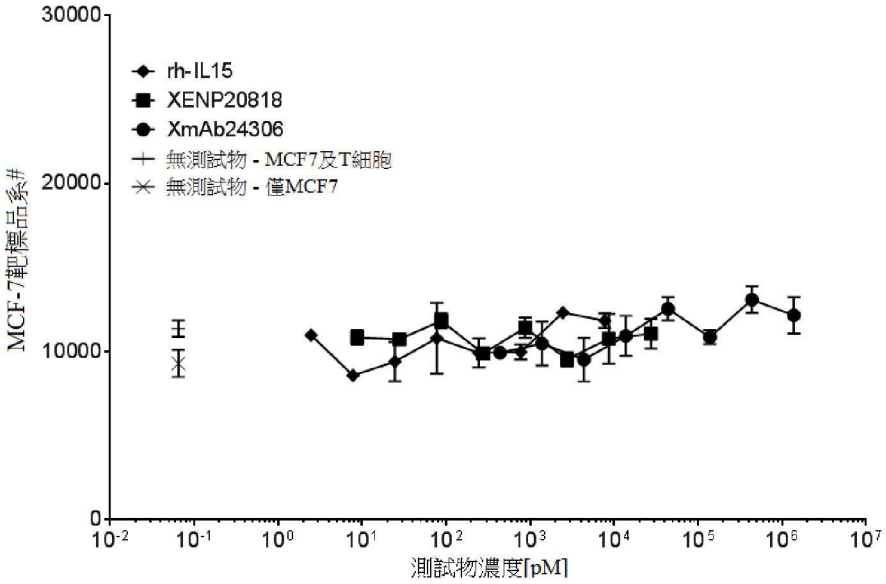
【圖128B】


1500
1000
500
0
CD4+ T細胞上之CD107a [MFI]
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

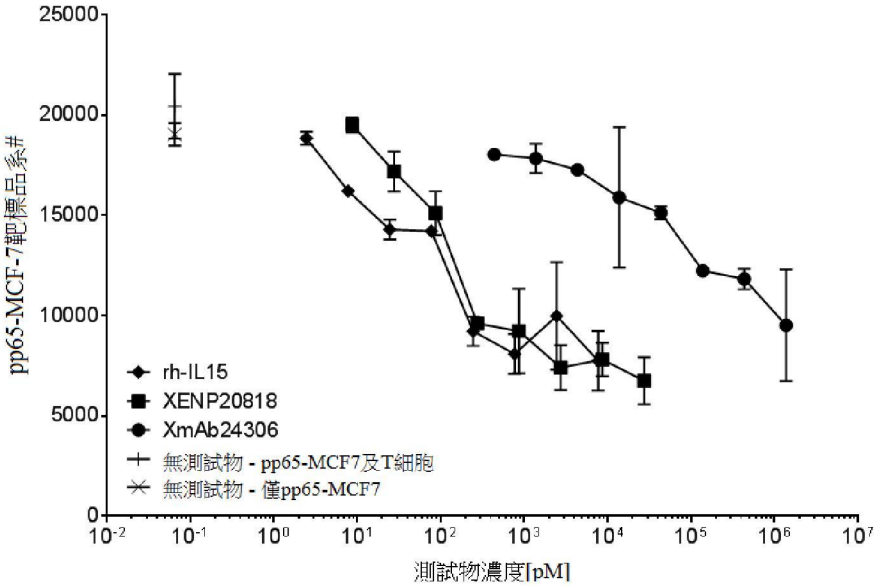
【圖129A】


2000
1500
1000
500
0
CD4+ T細胞上之CD107a [MFI]
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅T細胞
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

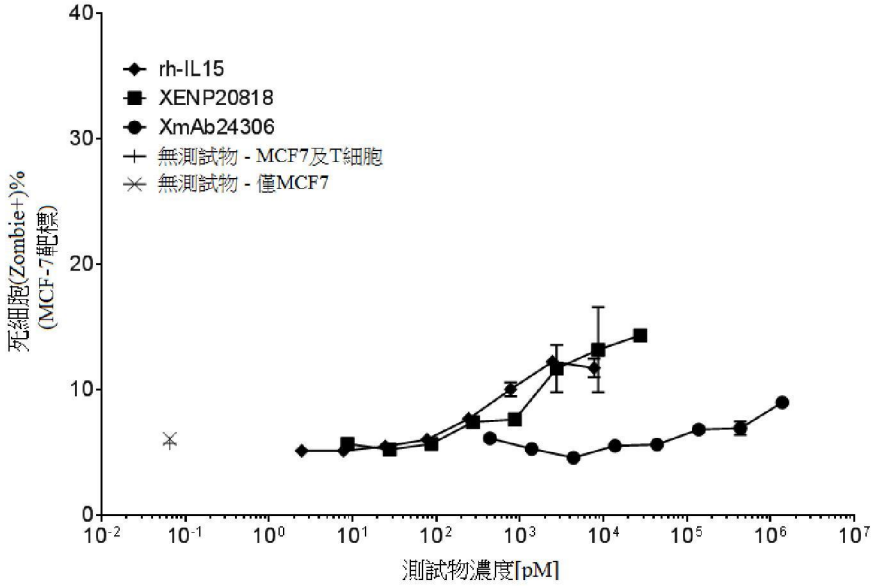
【圖129B】


30000
20000
10000
0
MCF-7靶標品系#
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅MCF7
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

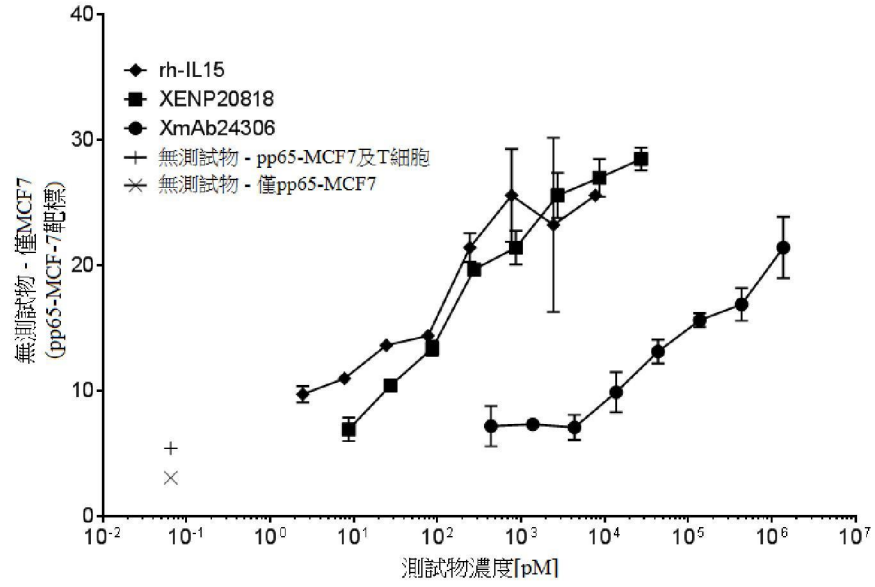
【圖130A】


25000
20000
15000
10000
5000
0
pp65-MCF-7靶標品系#
rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅pp65-MCF7
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

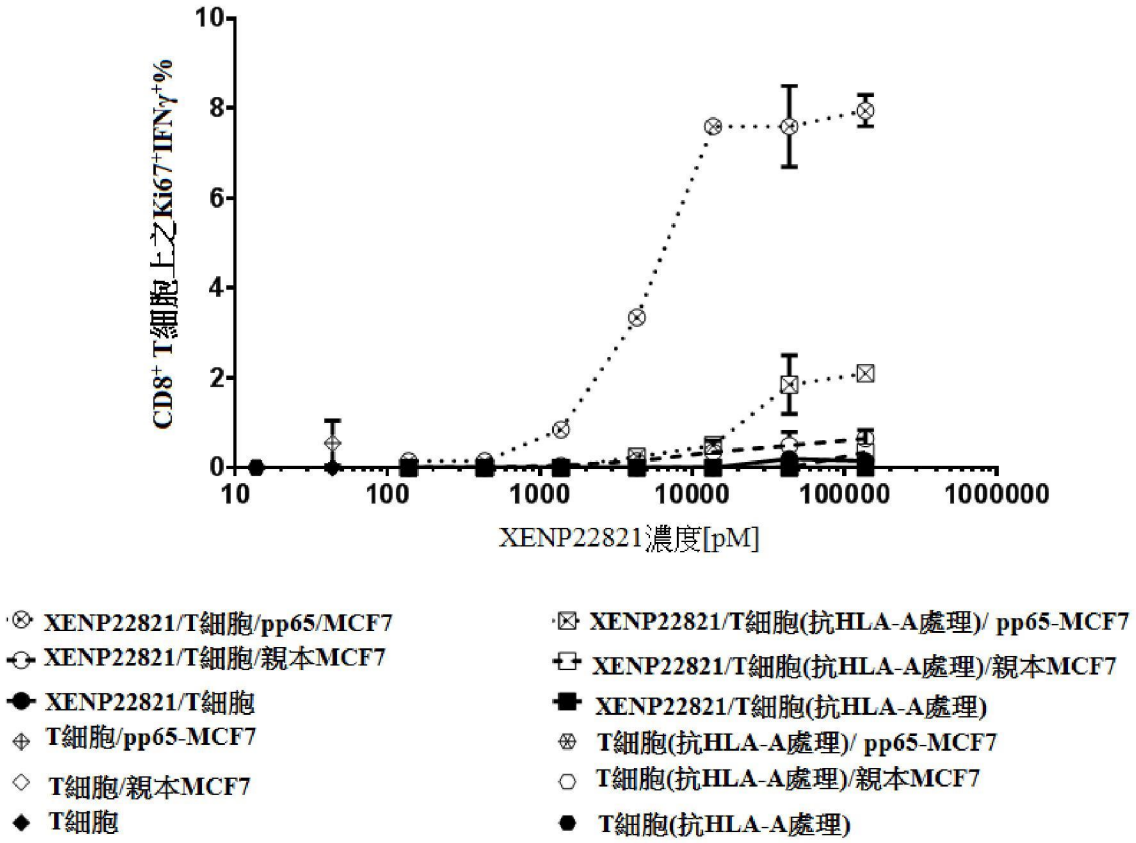
【圖130B】


rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - MCF7及T細胞
無測試物 - 僅MCF7
死細胞(Zombie+)%
(MCF-7靶標)
測試物濃度[pM]

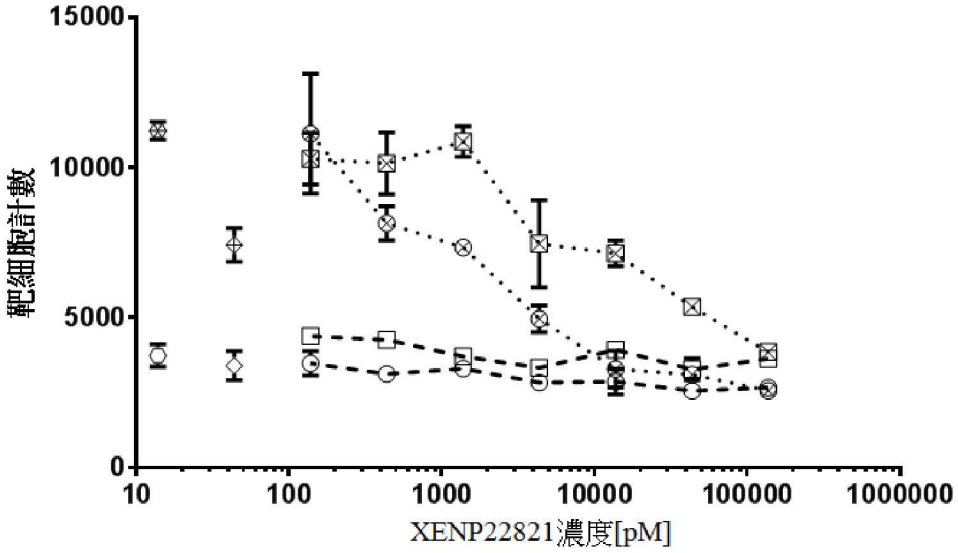
【圖131A】


rh-IL15
XENP20818
XmAb24306
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 - 僅pp65-MCF7
無測試物 - 僅MCF7
(pp65-MCF-7靶標)
測試物濃度[pM]

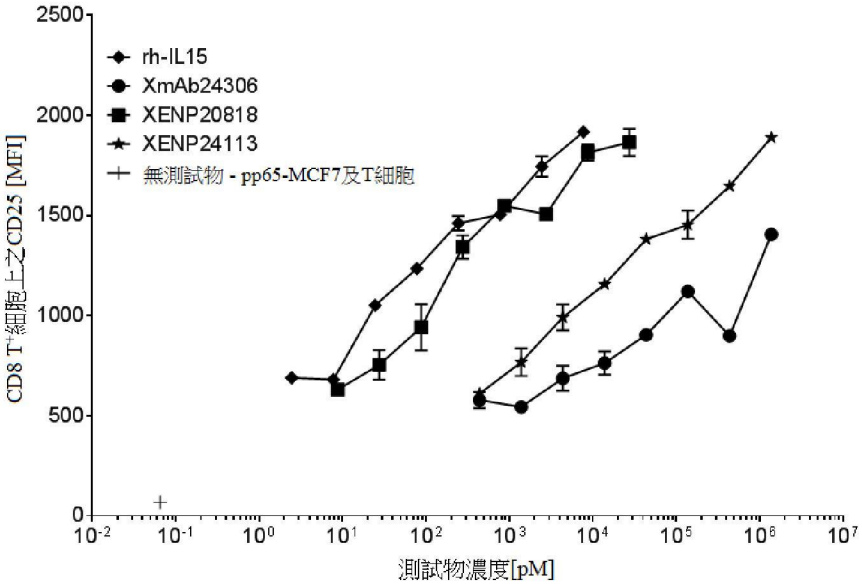
【圖131B】


CD8+ T細胞上之Ki67+IFNγ+%
10
8
6
4
2
0
10
100
1000
10000
100000
1000000
XENP22821濃度[pM]
XENP22821/T細胞/pp65/MCF7
XENP22821/T細胞/親本MCF7
XENP22821/T細胞
T細胞/pp65-MCF7
T細胞/親本MCF7
T細胞
XENP22821/T細胞(抗HLA-A處理)/ pp65-MCF7
XENP22821/T細胞(抗HLA-A處理)/親本MCF7
XENP22821/T細胞(抗HLA-A處理)
T細胞(抗HLA-A處理)/ pp65-MCF7
T細胞(抗HLA-A處理)/親本MCF7
T細胞(抗HLA-A處理)

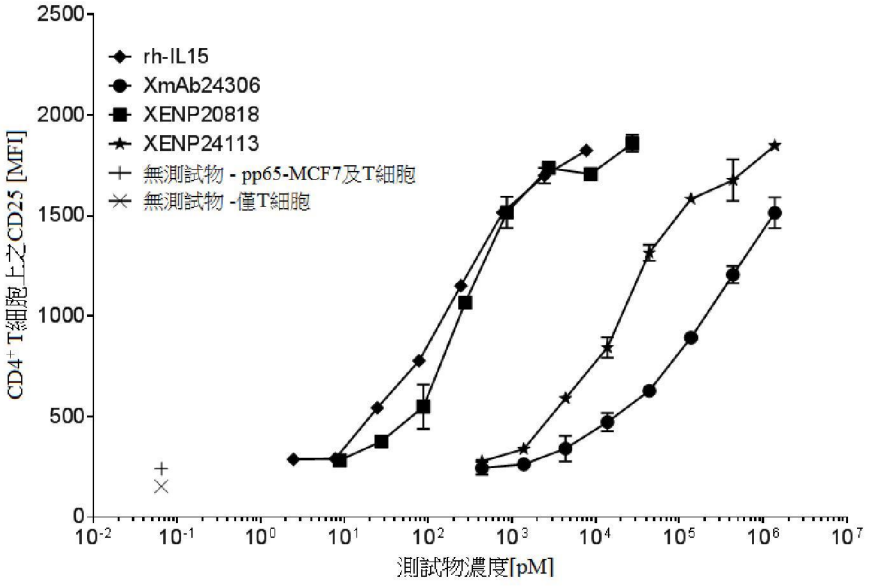
【圖132】


15000
10000
5000
0
靶細胞計數
10
100
1000
10000
100000
1000000
XENP22821濃度[pM]
XENP22821/T細胞/pp65-MCF7
XENP22821/T細胞/親本MCF7
T細胞/pp65-MCF7
T細胞/親本MCF7
XENP22821/T細胞(抗HLA-A處理)/ pp65-MCF7
XENP22821/T細胞(抗HLA-A處理)/親本MCF7
T細胞(抗HLA-A處理)/ pp65-MCF7
T細胞(抗HLA-A處理)/親本MCF7

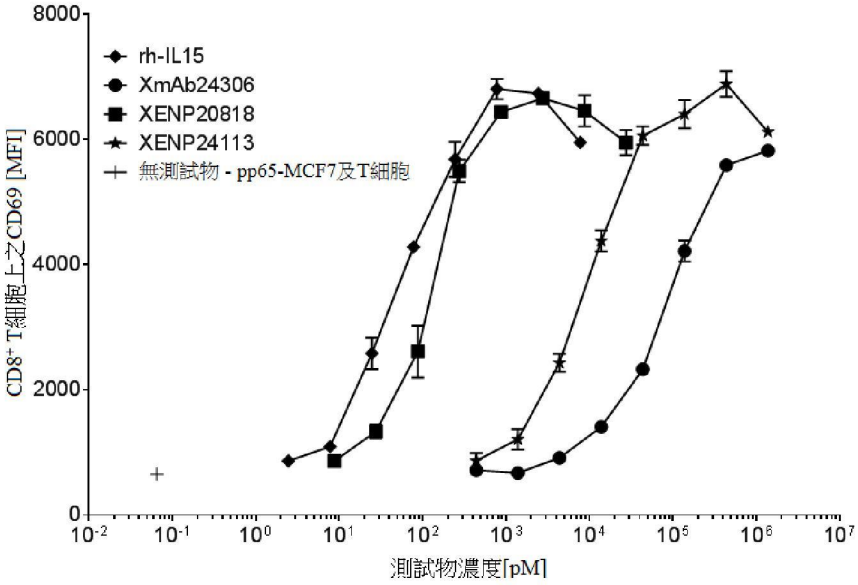
【圖133】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
CD8 T細胞上之CD25 [MFI]
測試物濃度[pM]

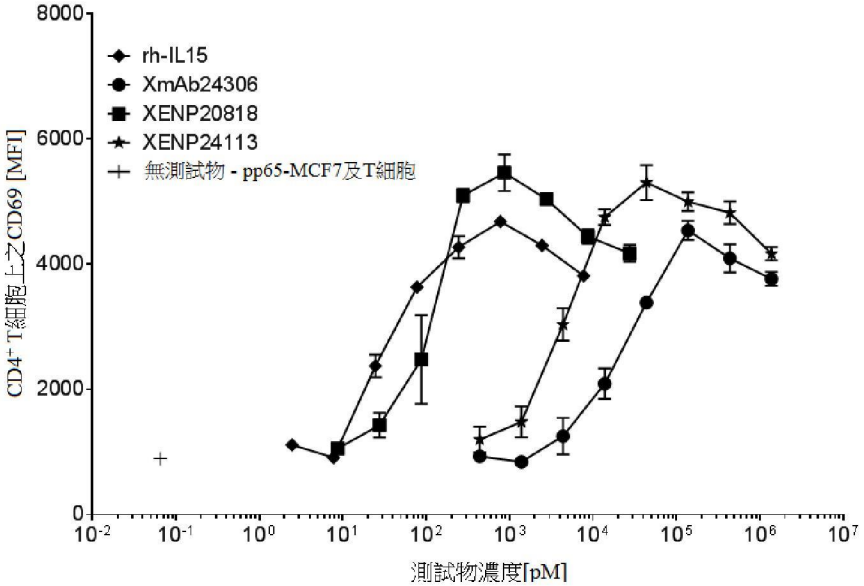
【圖134A】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD4+ T細胞上之CD25 [MFI]
測試物濃度[pM]

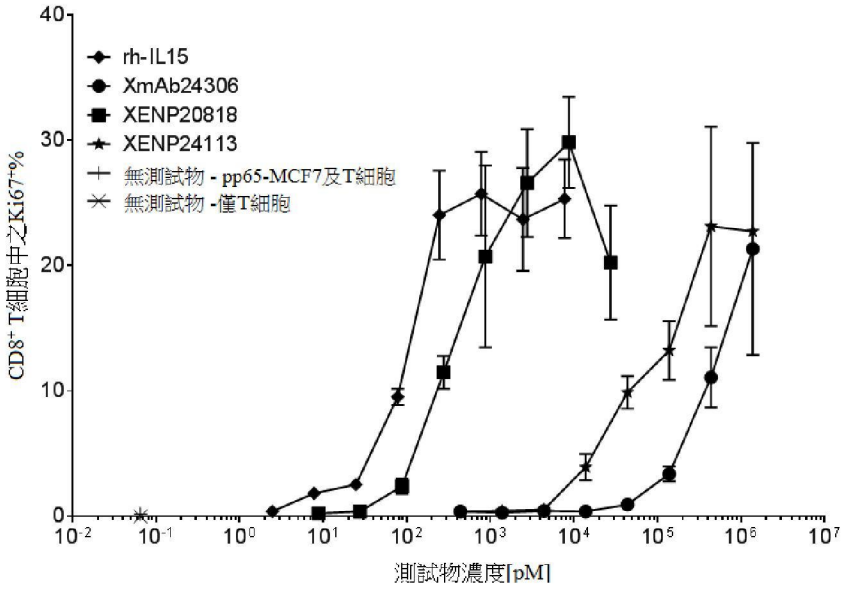
【圖134B】


8000
6000
4000
2000
0
rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
CD8+ T細胞上之CD69 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

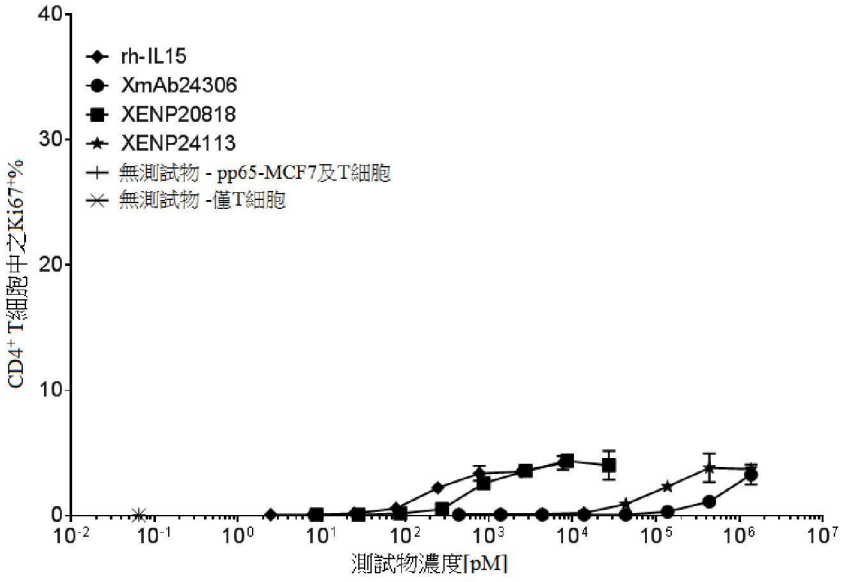
【圖135A】


8000
6000
4000
2000
0
rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
CD4+ T細胞上之CD69 [MFI]
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

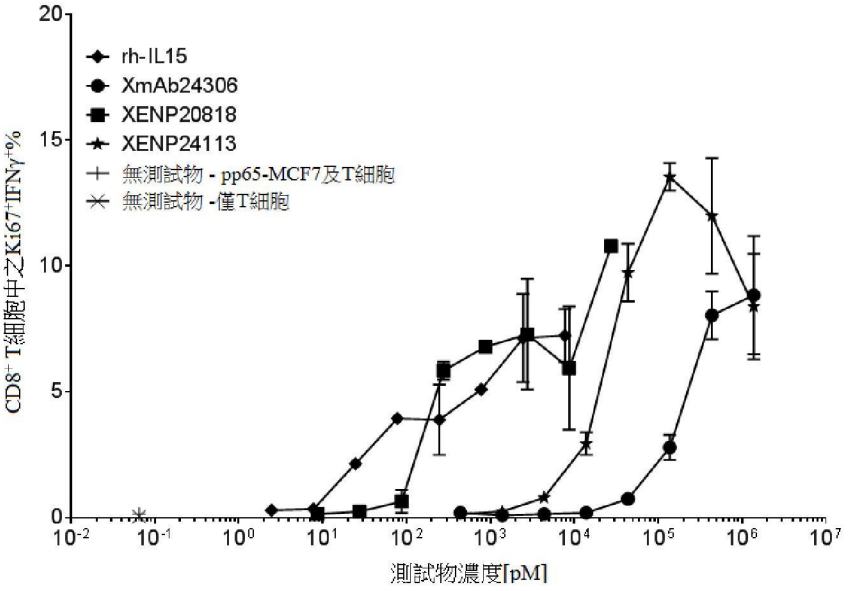
【圖135B】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki67+%
測試物濃度[pM]

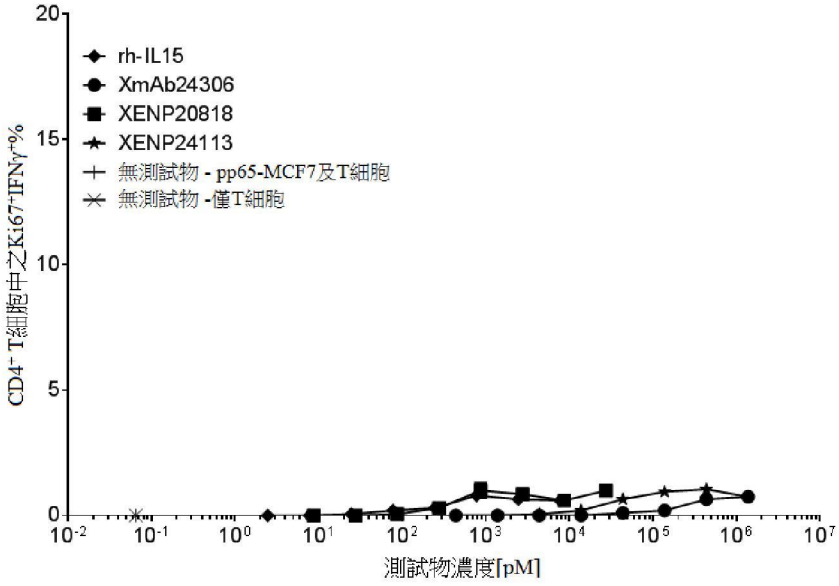
【圖136A】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki67+%
測試物濃度[pM]

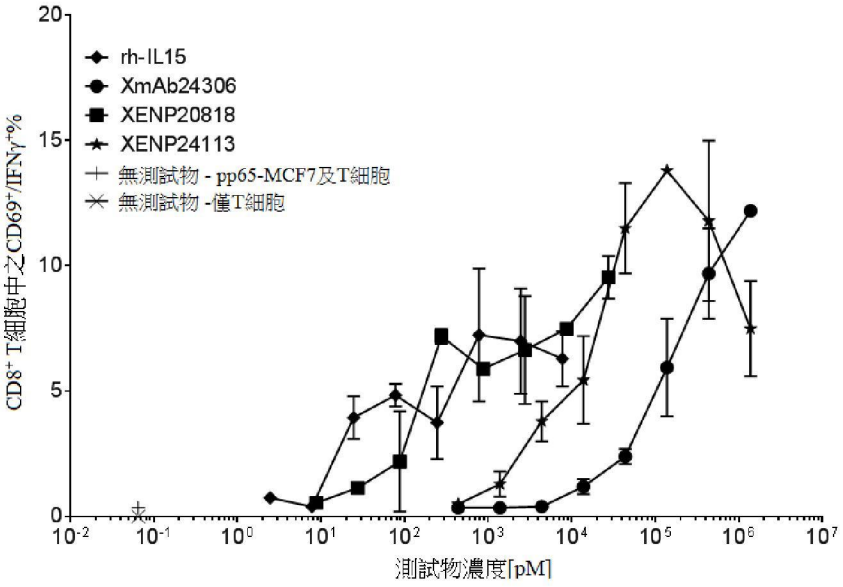
【圖136B】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD8+ T細胞中之Ki67+IFNγ+%
測試物濃度[pM]

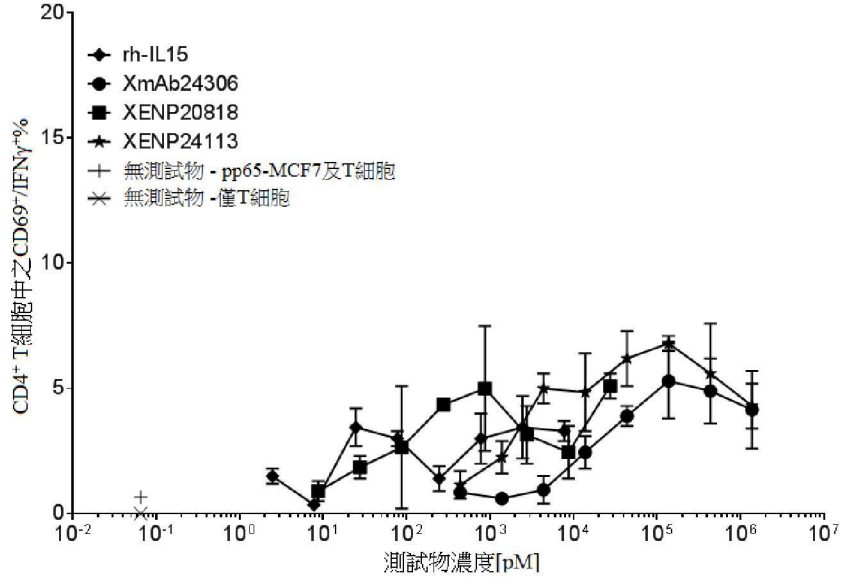
【圖137A】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD4+ T細胞中之Ki67+IFNγ+%
測試物濃度[pM]

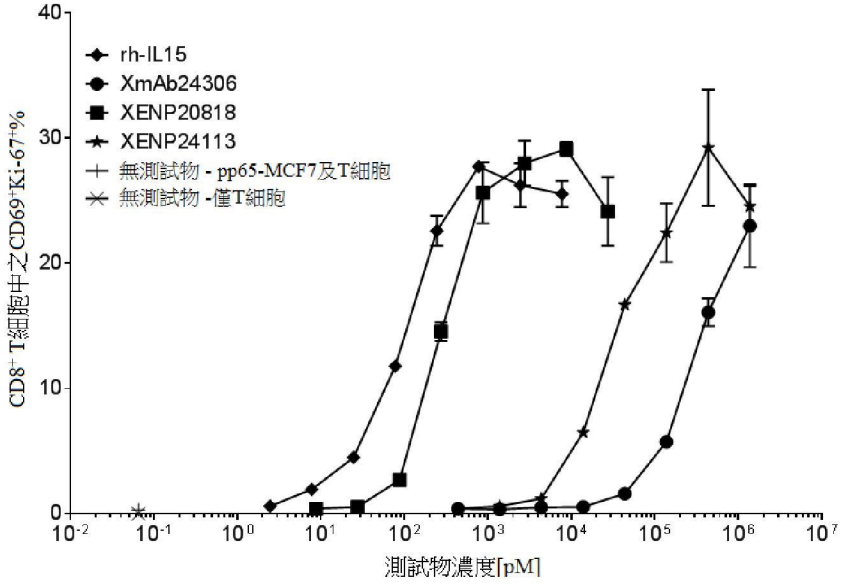
【圖137B】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD8+ T細胞中之CD69+/IFNγ+%
測試物濃度[pM]

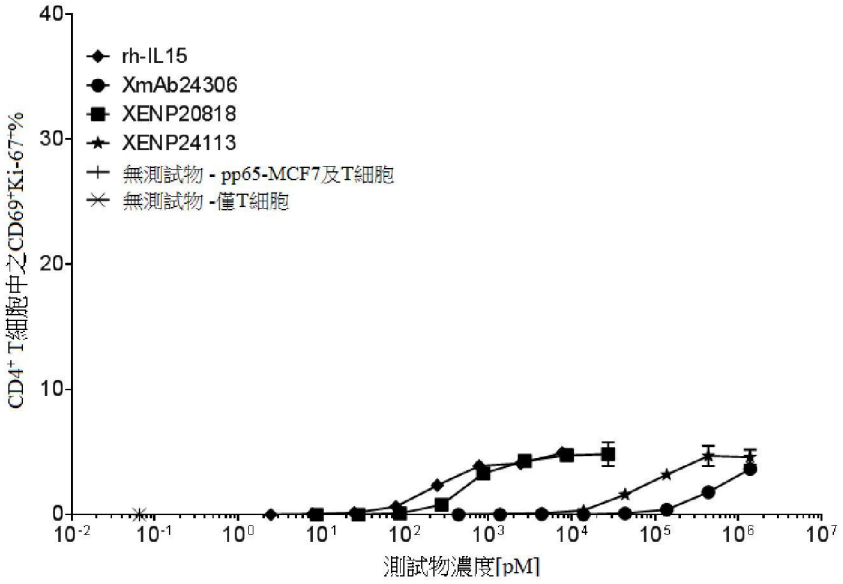
【圖138A】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD4+ T細胞中之CD69+/IFNγ+%
測試物濃度[pM]

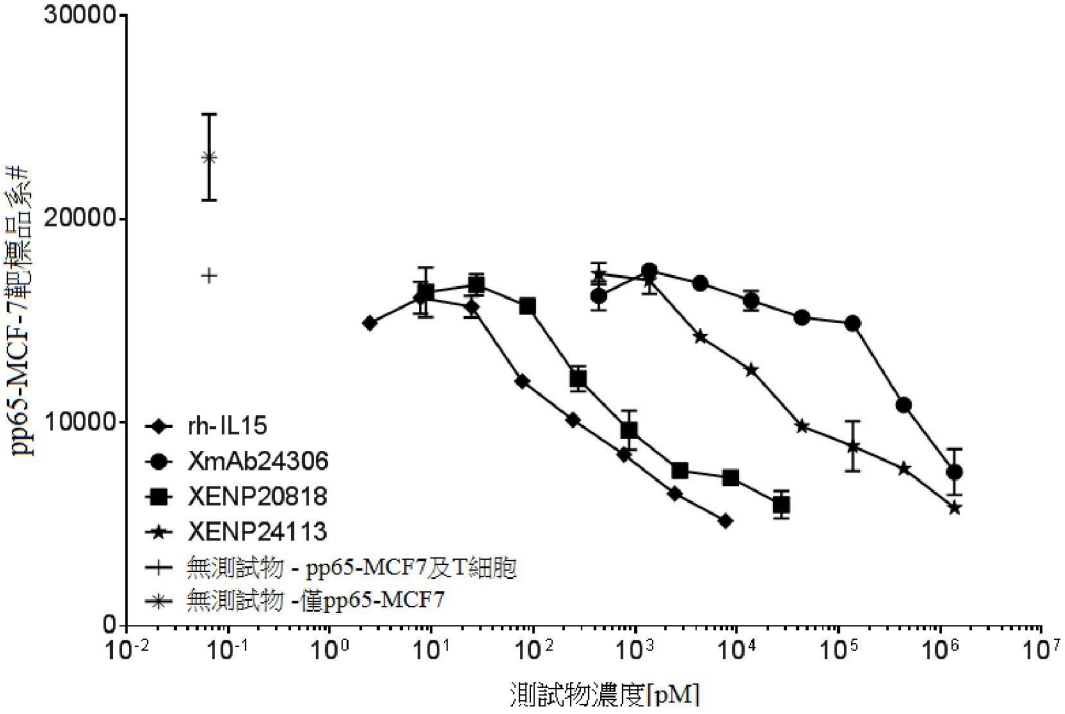
【圖138B】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD8+ T細胞中之CD69+Ki-67+%
測試物濃度[pM]

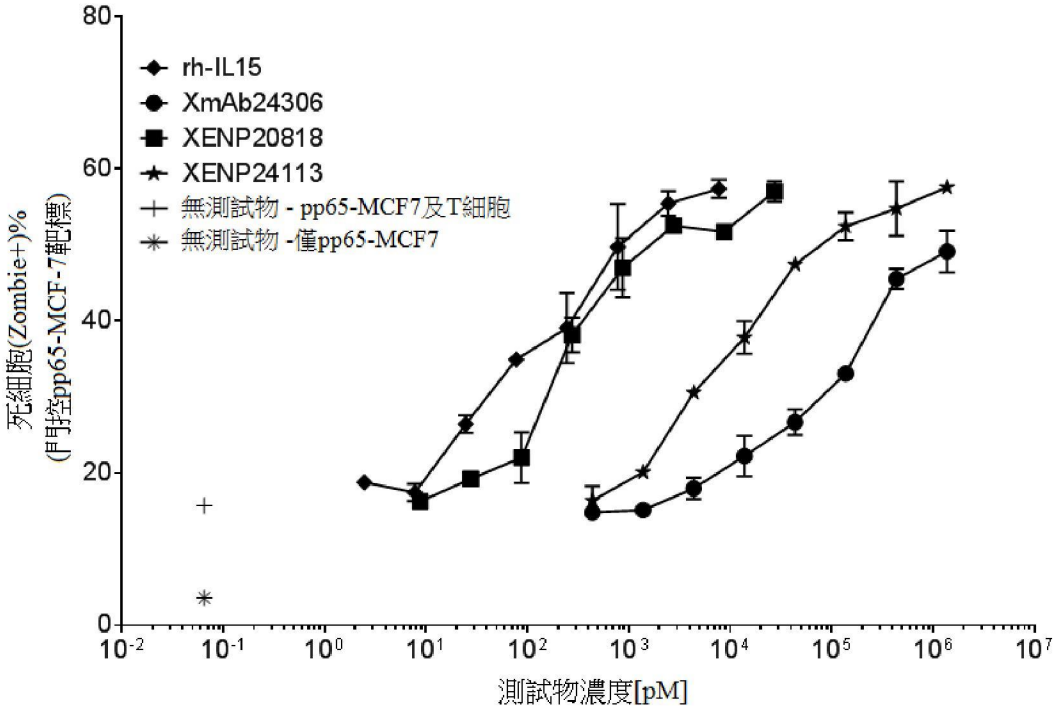
【圖139A】


rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅T細胞
CD4+ T細胞中之CD69+Ki-67+%
測試物濃度[pM]

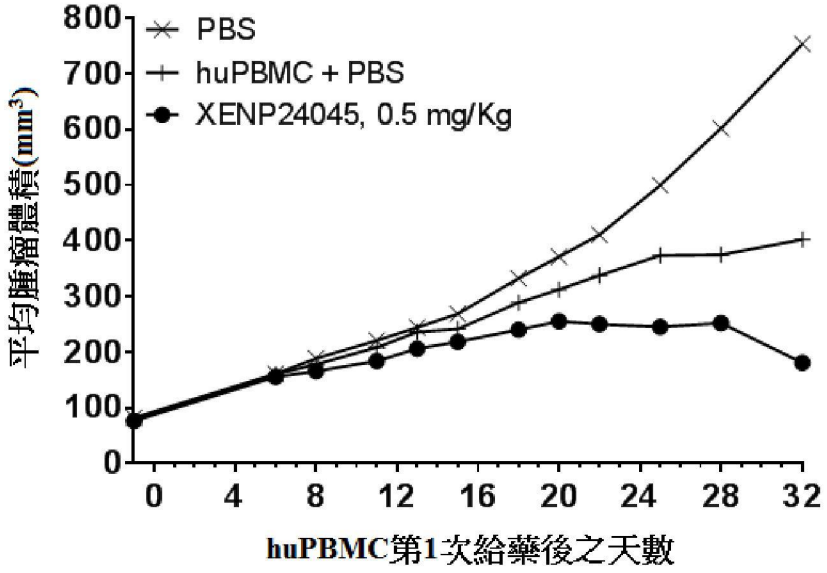
【圖139B】


30000
20000
10000
0
pp65-MCF-7靶標品系#
rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅pp65-MCF7
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

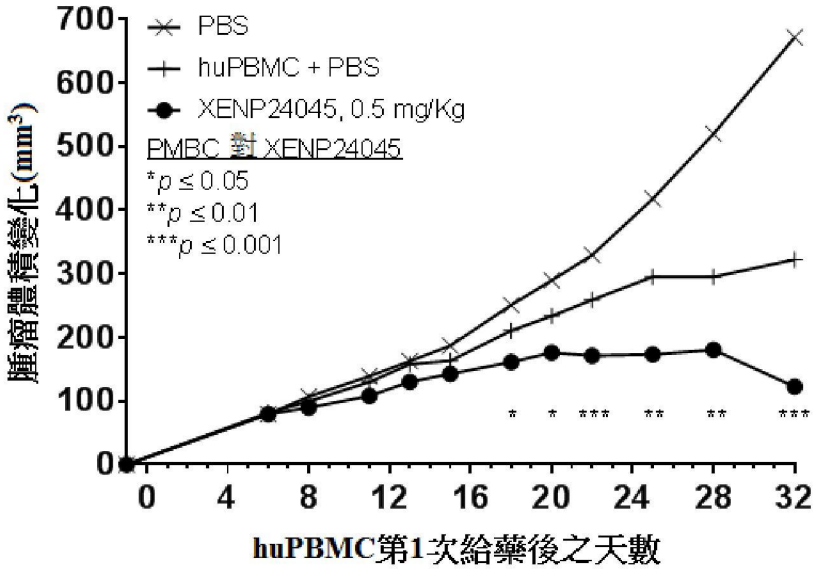
【圖140】


80
60
40
20
0
rh-IL15
XmAb24306
XENP20818
XENP24113
無測試物 - pp65-MCF7及T細胞
無測試物 -僅pp65-MCF7
死細胞(Zombie+)%
(用於pp65-MCF-7靶標)
10-2
10-1
100
101
102
103
104
105
106
107
測試物濃度[pM]

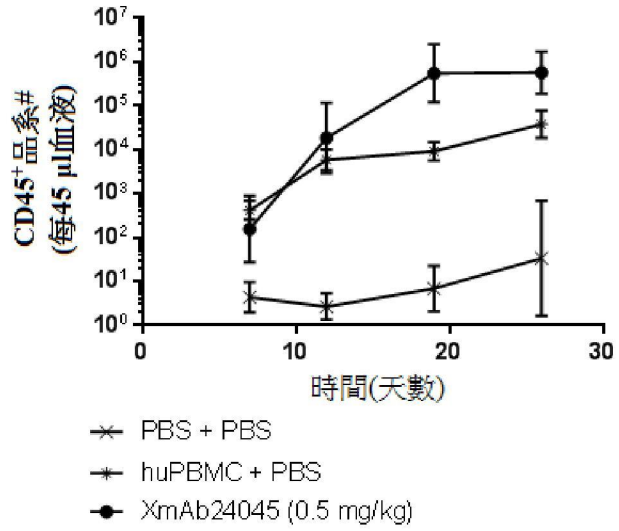
【圖141】


PBS
huPBMC + PBS
XENP24045, 0.5 mg/Kg
平均腫瘤體積(mm3)
huPBMC第1次給藥後之天數

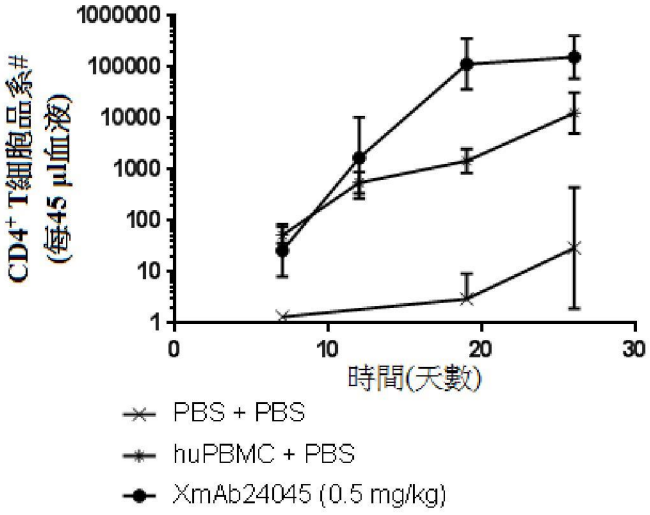
【圖142A】


PBS
huPBMC + PBS
XENP24045, 0.5 mg/Kg
PMBC 對 XENP24045
*p ≤ 0.05
**p ≤ 0.01
***p ≤ 0.001
腫瘤體積變化(mm3)
huPBMC第1次給藥後之天數

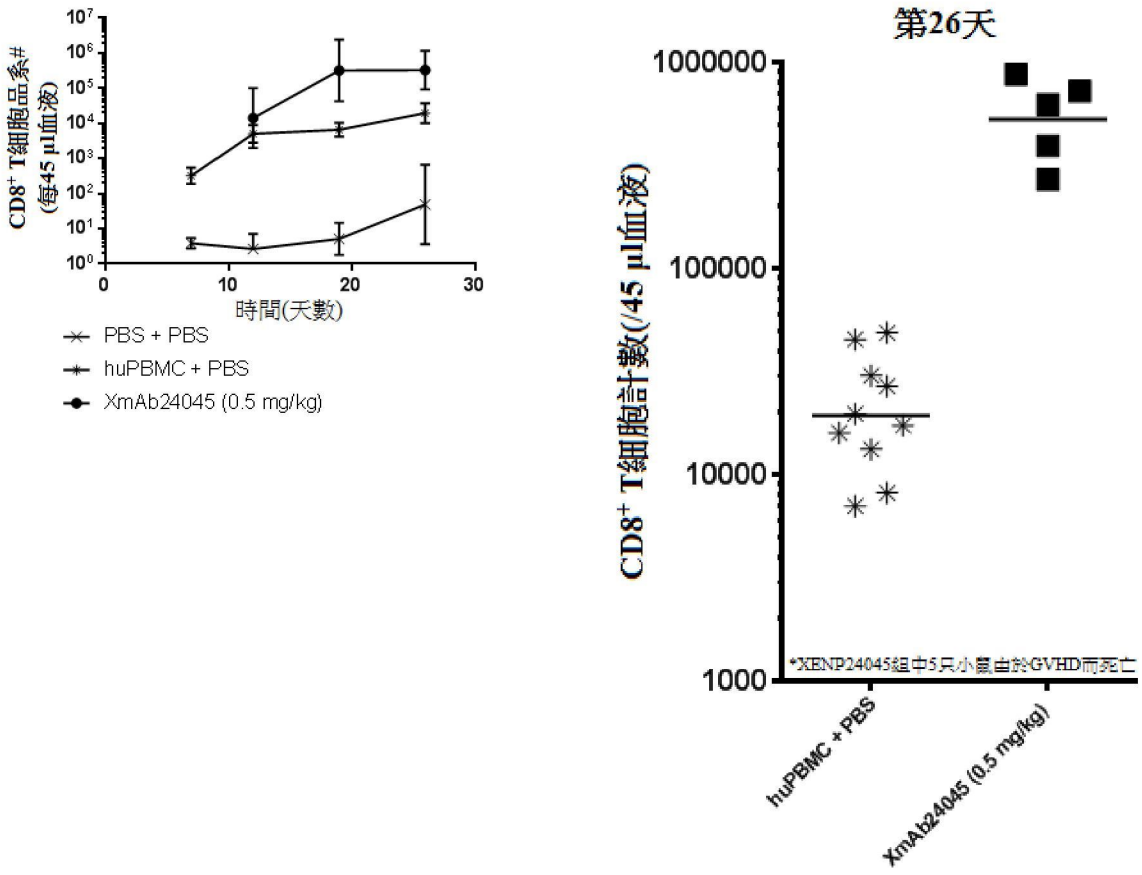
【圖142B】


CD45+品系#
(每45 µl血液)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
0
10
20
30
時間(天數)
PBS + PBS
huPBMC + PBS
XmAb24045 (0.5 mg/kg)

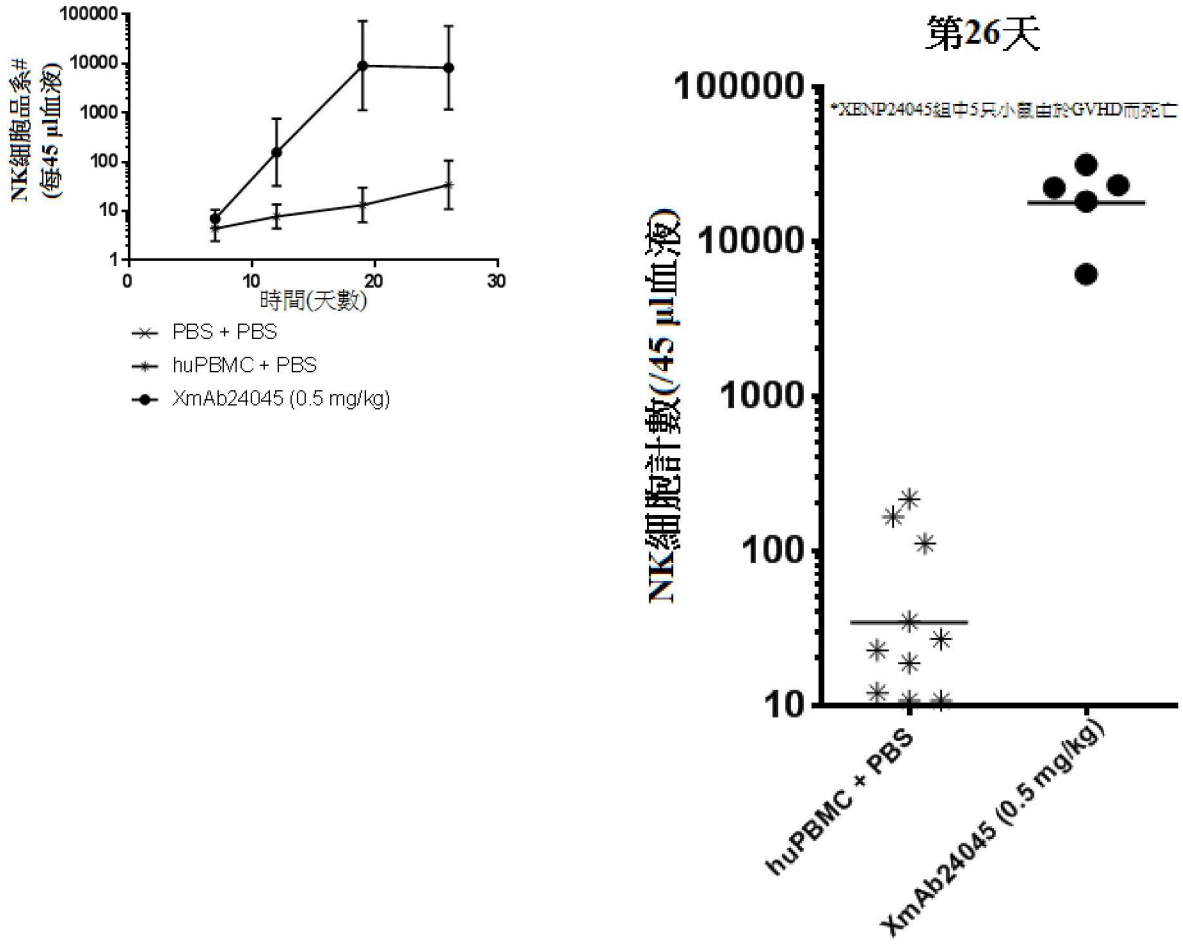
【圖143A】


CD4+ T細胞品系#
(每45 µl血液)
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0
10
20
30
時間(天數)
PBS + PBS
huPBMC + PBS
XmAb24045 (0.5 mg/kg)

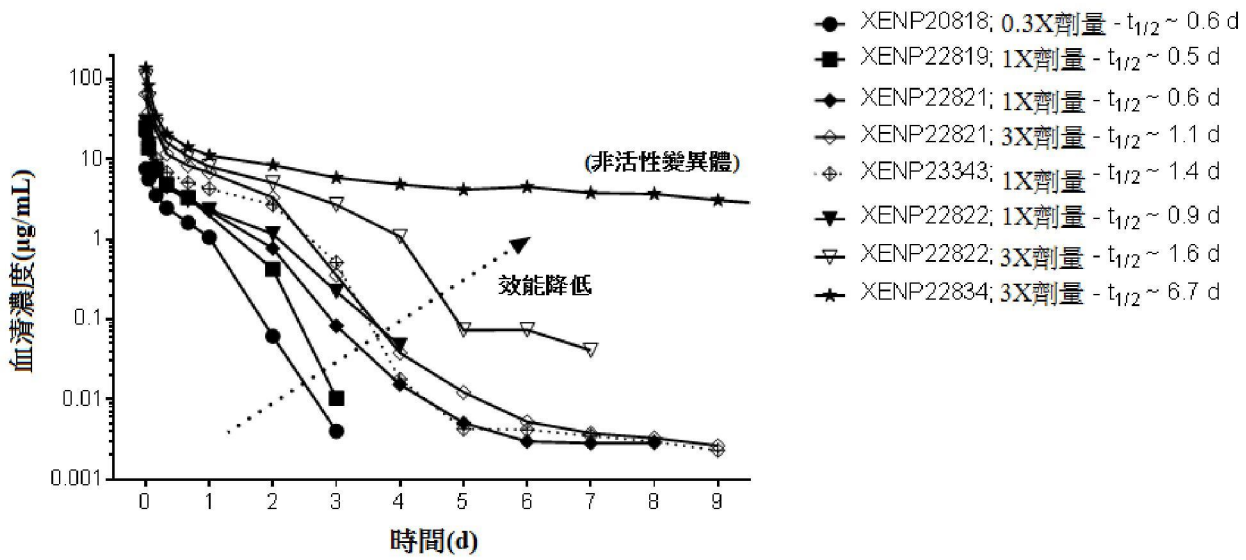
【圖143B】


CD8+ T細胞品系#
(每45 µl血液)
時間(天數)
PBS + PBS
huPBMC + PBS
XmAb24045 (0.5 mg/kg)
第26天
CD8+ T細胞計數(/45 µl血液)
*XENP24045組中5只小鼠由於GVHD而死亡
huPBMC + PBS
XmAb24045 (0.5 mg/kg)

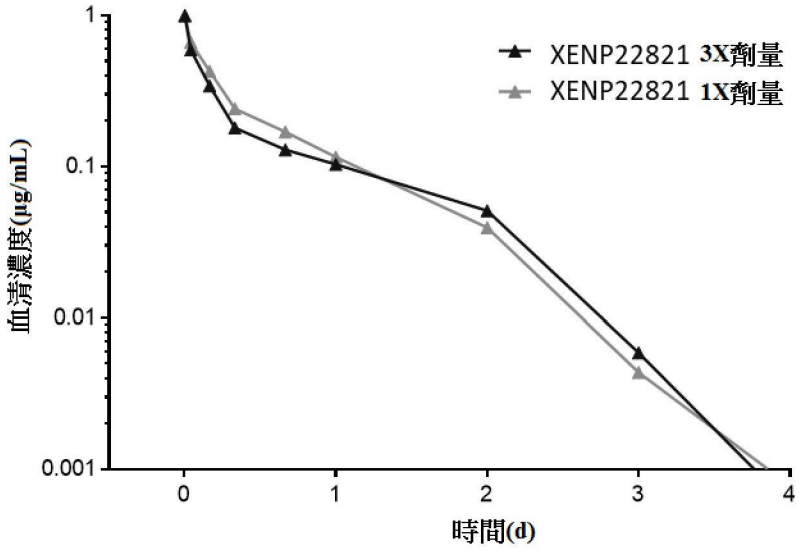
【圖143C】


NK細胞品系#
(每45 µl血液)
100000
10000
1000
100
10
1
0
10
20
30
時間(天數)
PBS + PBS
huPBMC + PBS
XmAb24045 (0.5 mg/kg)
第26天
*XENP24045組中5只小鼠由於GVHD而死亡
NK細胞計數(/45 µl血液)
100000
10000
1000
100
10
huPBMC + PBS
XmAb24045 (0.5 mg/kg)

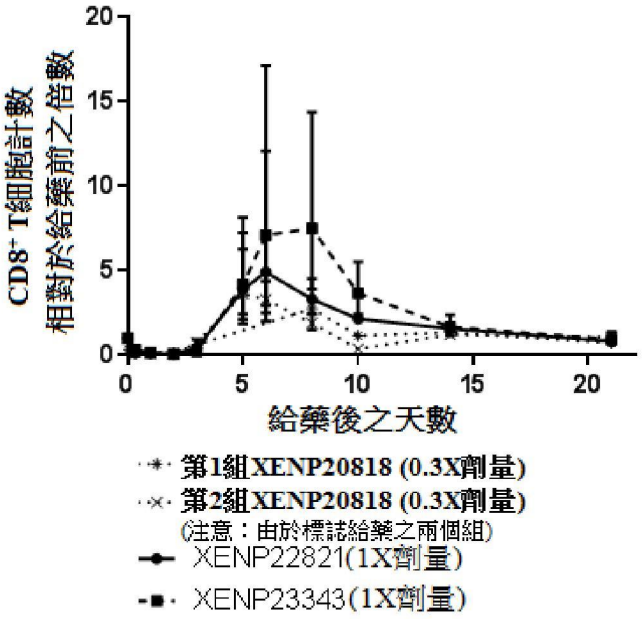
【圖143D】


血清濃度(μg/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
時間(d)
(非活性變異體)
效能降低
XENP20818; 0.3X劑量 - t1/2 ~ 0.6 d
XENP22819; 1X劑量 - t1/2 ~ 0.5 d
XENP22821; 1X劑量 - t1/2 ~ 0.6 d
XENP22821; 3X劑量 - t1/2 ~ 1.1 d
XENP23343; 1X劑量 - t1/2 ~ 1.4 d
XENP22822; 1X劑量 - t1/2 ~ 0.9 d
XENP22822; 3X劑量 - t1/2 ~ 1.6 d
XENP22834; 3X劑量 - t1/2 ~ 6.7 d

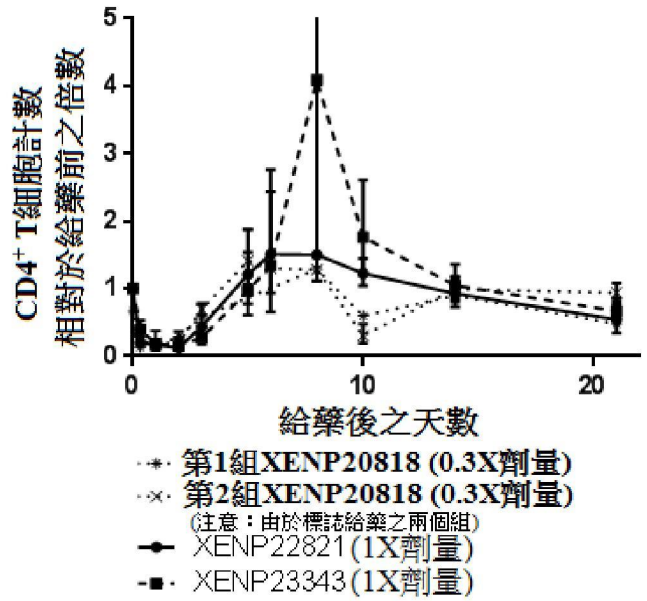
【圖144】


XENP22821 3X劑量
XENP22821 1X劑量
血清濃度(μg/mL)
1
0.1
0.01
0.001
0
1
2
3
4
時間(d)

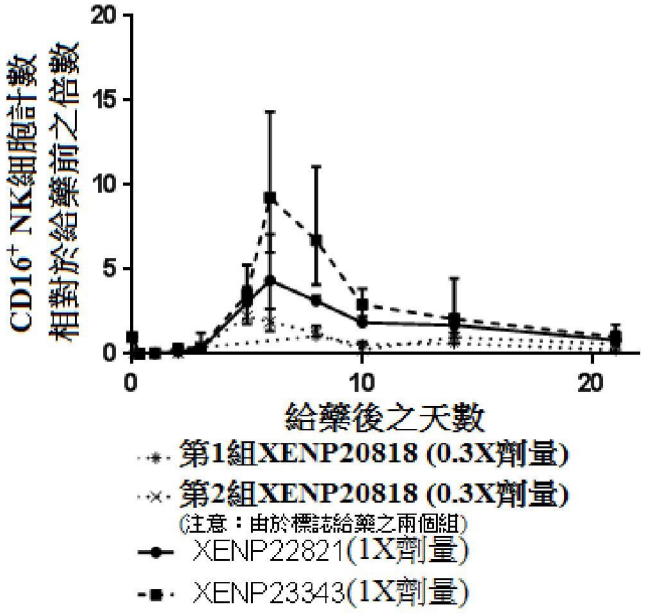
【圖145】


CD8⁺ T細胞計數
相對於給藥前之倍數
20
15
10
5
0
0
5
10
15
20
給藥後之天數
第1組XENP20818 (0.3X劑量)
第2組XENP20818 (0.3X劑量)
(注意：由於標誌給藥之兩個組)
XENP22821(1X劑量)
XENP23343(1X劑量)

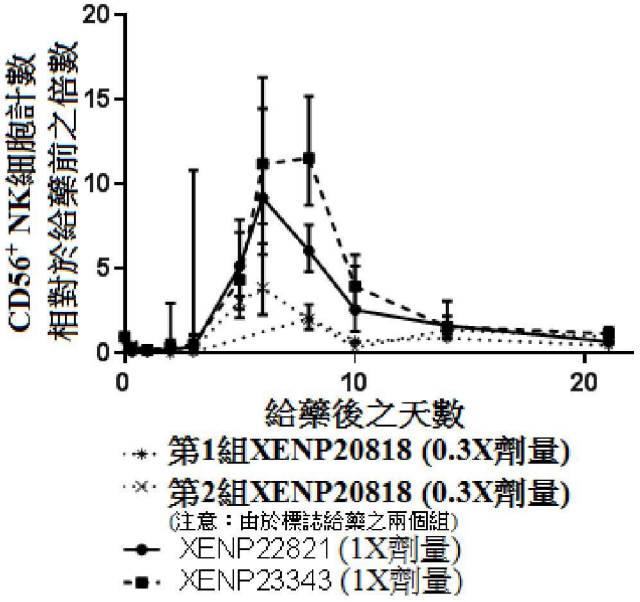
【圖146A】


CD4⁺ T細胞計數
相對於給藥前之倍數
5
4
3
2
1
0
0
10
20
給藥後之天數
第1組XENP20818 (0.3X劑量)
第2組XENP20818 (0.3X劑量)
(注意：由於標誌給藥之兩個組)
XENP22821(1X劑量)
XENP23343(1X劑量)

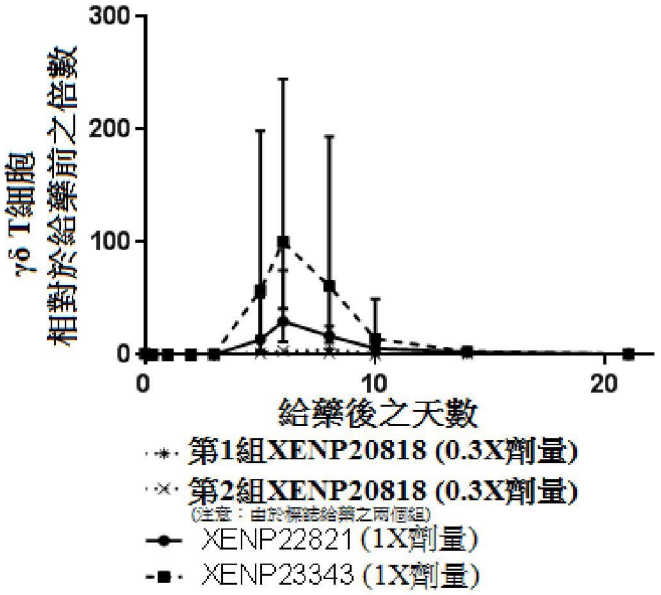
【圖146B】


CD16+ NK細胞計數
相對於給藥前之倍數
20
15
10
5
0
0
10
20
給藥後之天數
第1組XENP20818 (0.3X劑量)
第2組XENP20818 (0.3X劑量)
(注意：由於標誌給藥之兩個組)
XENP22821(1X劑量)
XENP23343(1X劑量)

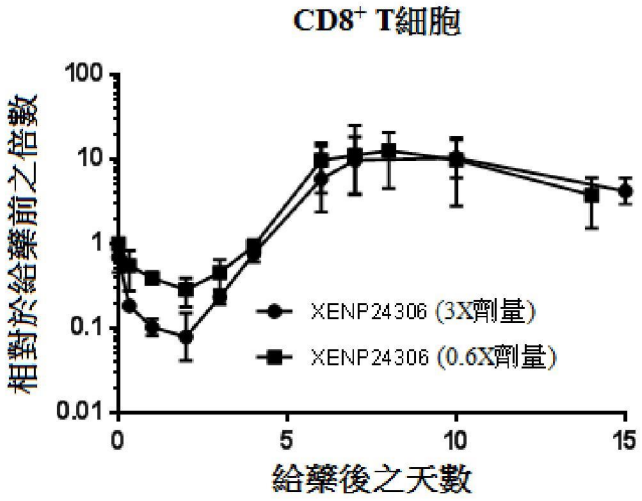
【圖146C】


CD56+ NK細胞計數
相對於給藥前之倍數
20
15
10
5
0
0
10
20
給藥後之天數
第1組XENP20818 (0.3X劑量)
第2組XENP20818 (0.3X劑量)
(注意：由於標誌給藥之兩個組)
XENP22821 (1X劑量)
XENP23343 (1X劑量)

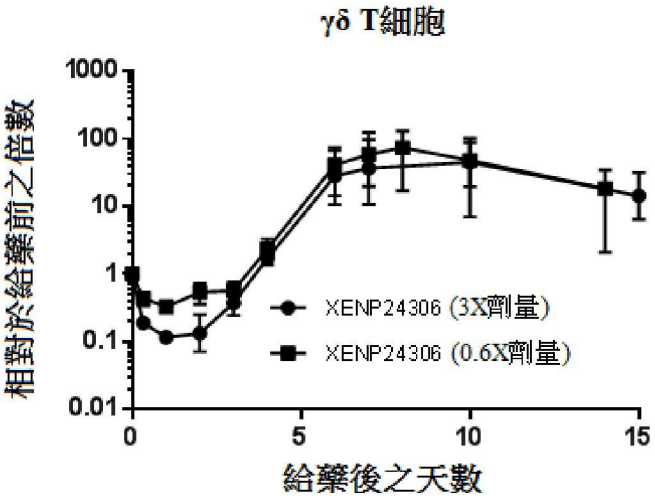
【圖146D】


300
200
100
0
0
10
20
γδ T細胞
相對於給藥前之倍數
給藥後之天數
第1組XENP20818 (0.3X劑量)
第2組XENP20818 (0.3X劑量)
(注意：由於標籤給藥之兩個組)
XENP22821 (1X劑量)
XENP23343 (1X劑量)

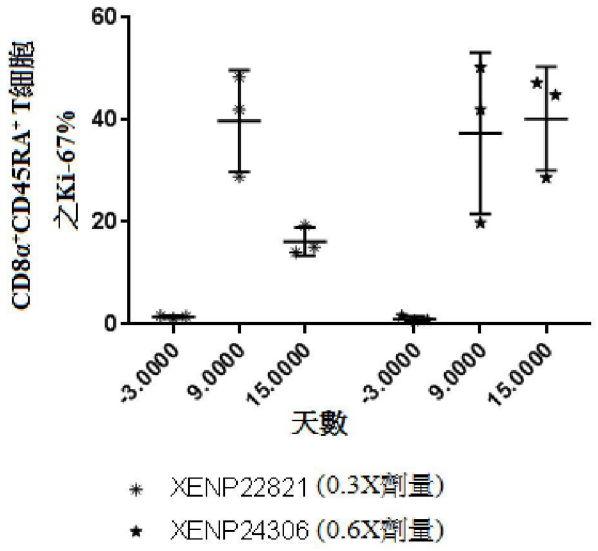
【圖146E】


CD8+ T細胞
相對於給藥前之倍數
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
給藥後之天數
XENP24306 (3X劑量)
XENP24306 (0.6X劑量)

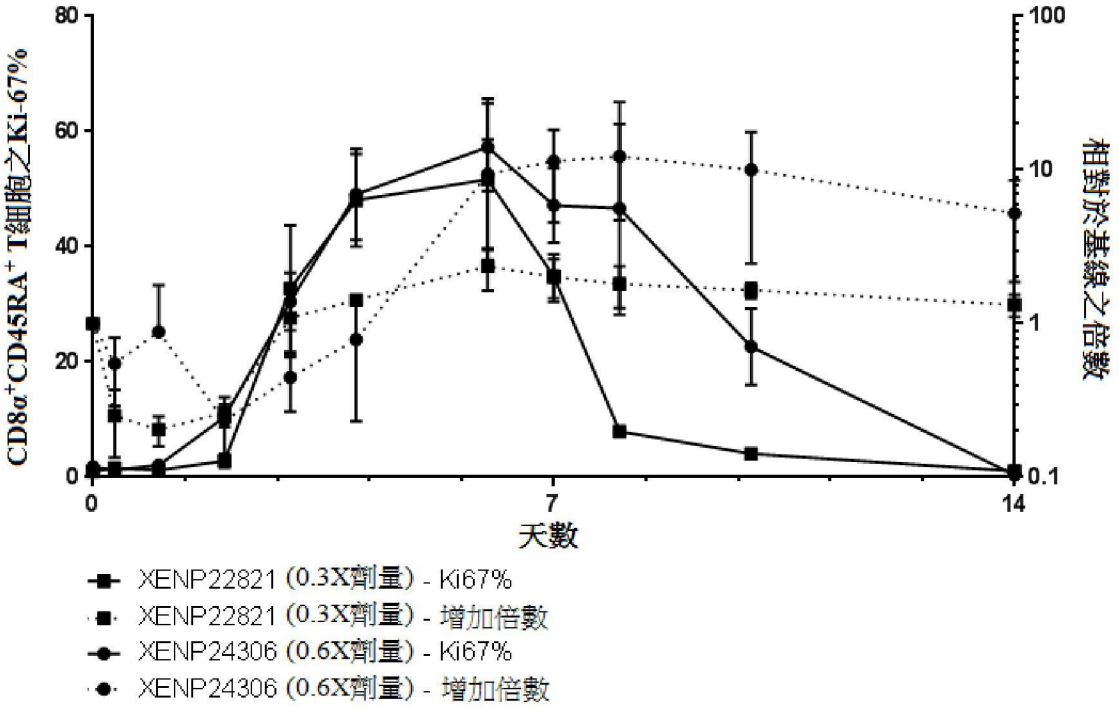
【圖147A】


γδ T細胞
相對於給藥前之倍數
1000
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
給藥後之天數
XENP24306 (3X劑量)
XENP24306 (0.6X劑量)

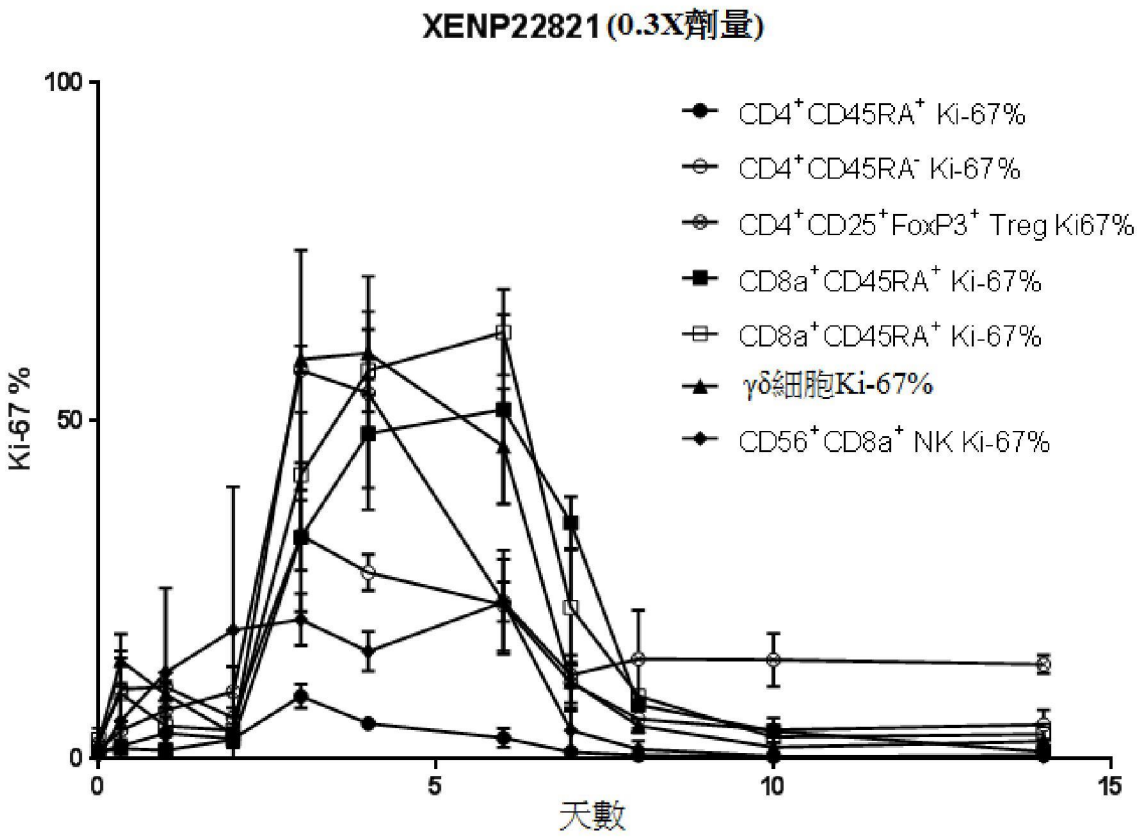
【圖147B】


60
40
20
0
CD8α⁻CD45RA⁻ T細胞
之Ki-67%
-3.0000
9.0000
15.0000
-3.0000
9.0000
15.0000
天數
XENP22821 (0.3X劑量)
XENP24306 (0.6X劑量)

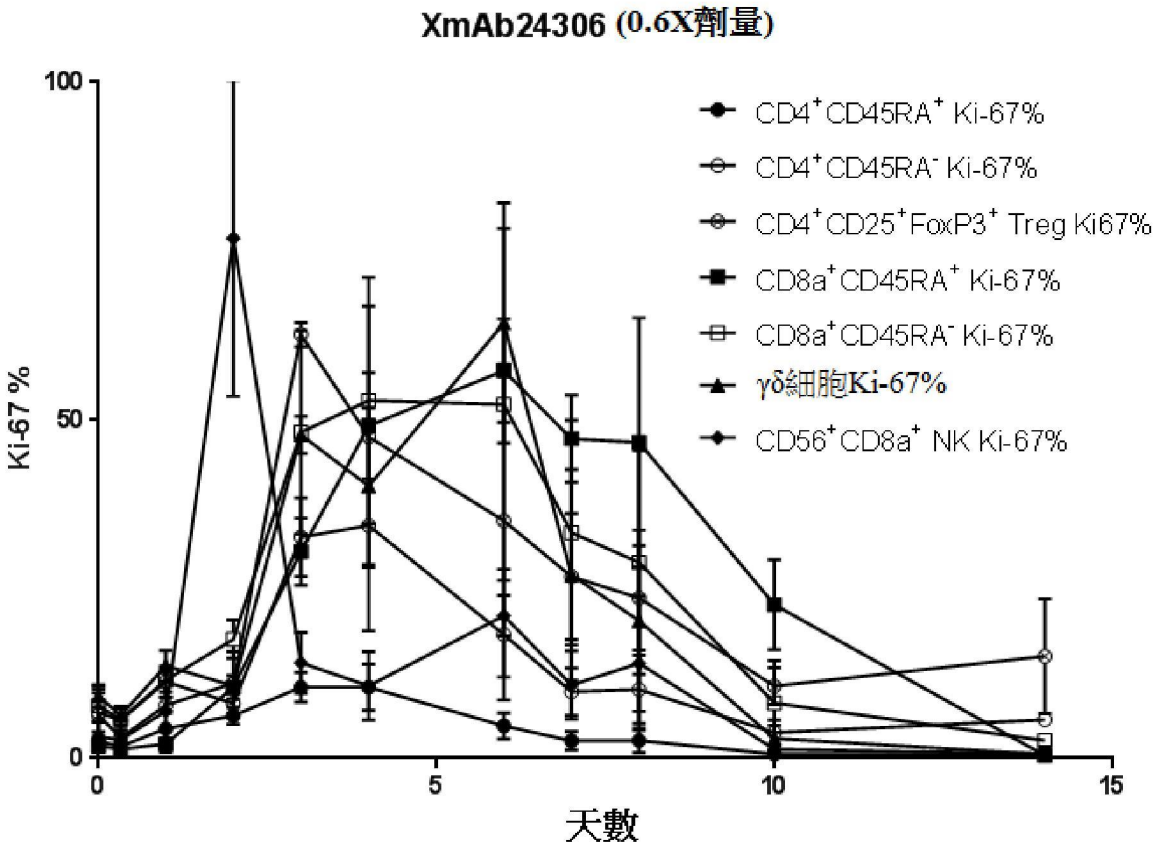
【圖148】


80
60
40
20
0
100
10
1
0.1
0
7
14
天數
CD8α+CD45RA+ T細胞之Ki-67%
相對於基線之倍數
XENP22821 (0.3X劑量) - Ki67%
XENP22821 (0.3X劑量) - 增加倍數
XENP24306 (0.6X劑量) - Ki67%
XENP24306 (0.6X劑量) - 增加倍數

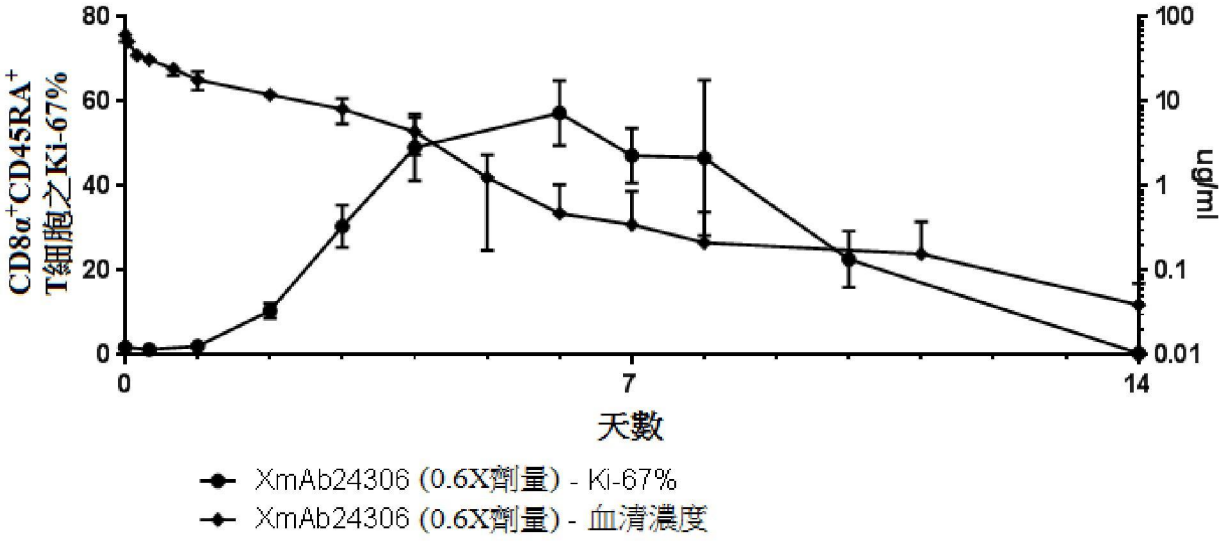
【圖149】


XENP22821 (0.3X劑量)
Ki-67 %
100
50
0
0
5
10
15
天數
CD4+CD45RA+ Ki-67%
CD4+CD45RA- Ki-67%
CD4+CD25+FoxP3+ Treg Ki67%
CD8a+CD45RA+ Ki-67%
CD8a+CD45RA+ Ki-67%
γδ細胞Ki-67%
CD56+CD8a+ NK Ki-67%

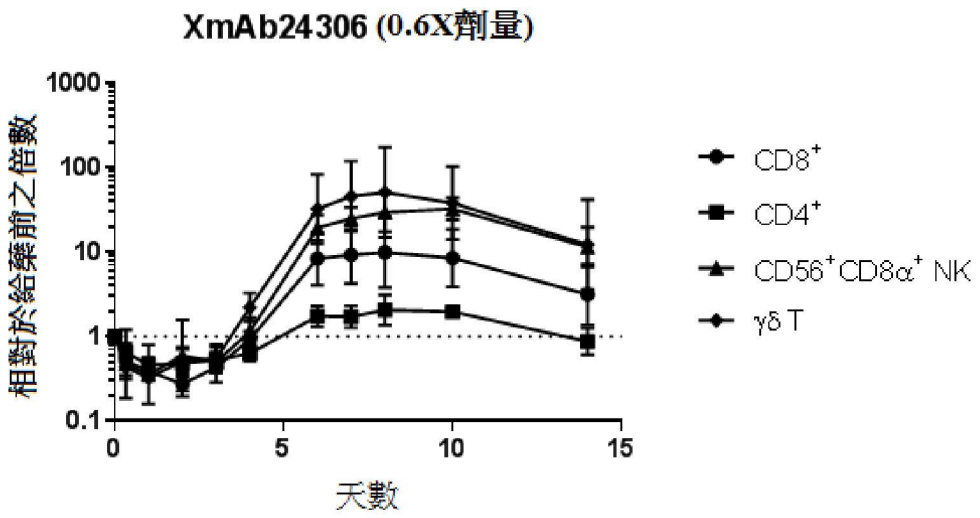
【圖150】


XmAb24306 (0.6X劑量)
100
50
0
Ki-67 %
0
5
10
15
天數
CD4+CD45RA+ Ki-67%
CD4+CD45RA- Ki-67%
CD4+CD25+FoxP3+ Treg Ki67%
CD8a+CD45RA+ Ki-67%
CD8a+CD45RA- Ki-67%
γδ細胞Ki-67%
CD56+CD8a+ NK Ki-67%

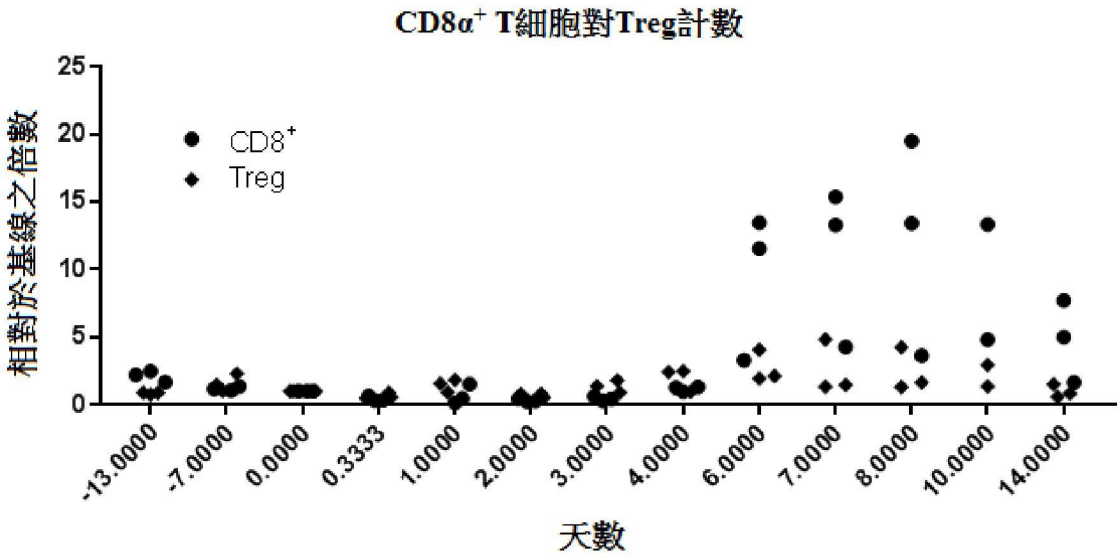
【圖151】


80
60
40
20
0
CD8α+CD45RA+
T細胞之Ki-67%
100
10
1
0.1
0.01
ug/ml
0
7
14
天數
XmAb24306 (0.6X劑量) - Ki-67%
XmAb24306 (0.6X劑量) - 血清濃度

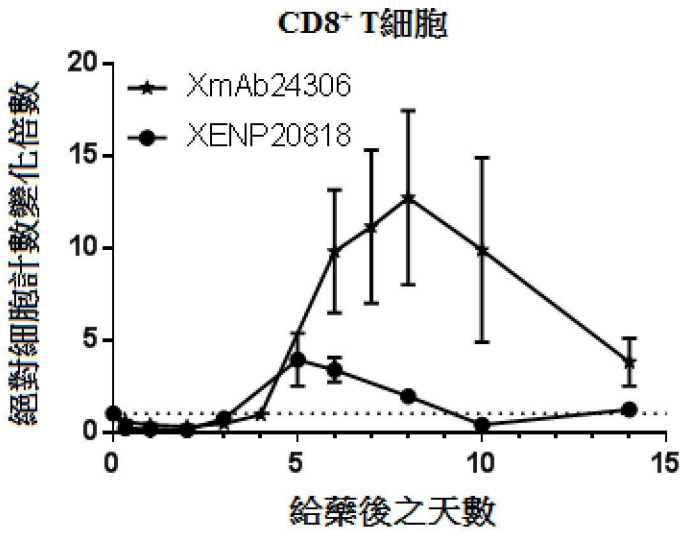
【圖152】


XmAb24306 (0.6X劑量)
相對於給藥前之倍數
1000
100
10
1
0.1
0
5
10
15
天數
CD8+
CD4+
CD56+CD8α+ NK
γδ T

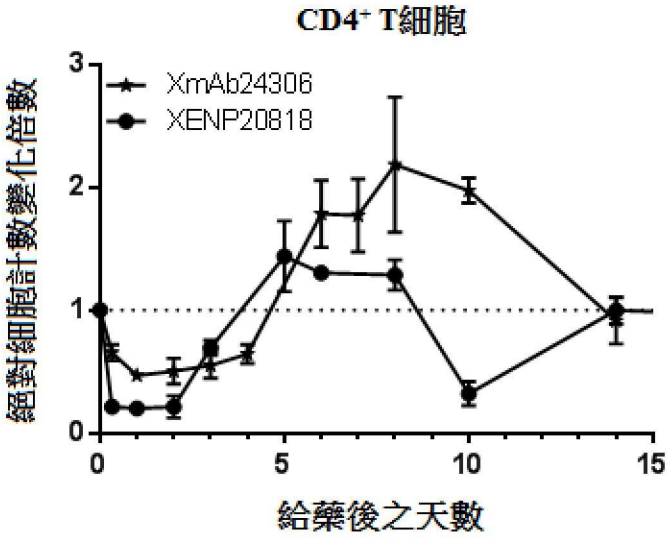
【圖153】


CD8α+ T細胞對Treg計數
相對於基線之倍數
25
20
15
10
5
0
CD8+
Treg
-13.0000
-7.0000
0.0000
0.3333
1.0000
2.0000
3.0000
4.0000
6.0000
7.0000
8.0000
10.0000
14.0000
天數

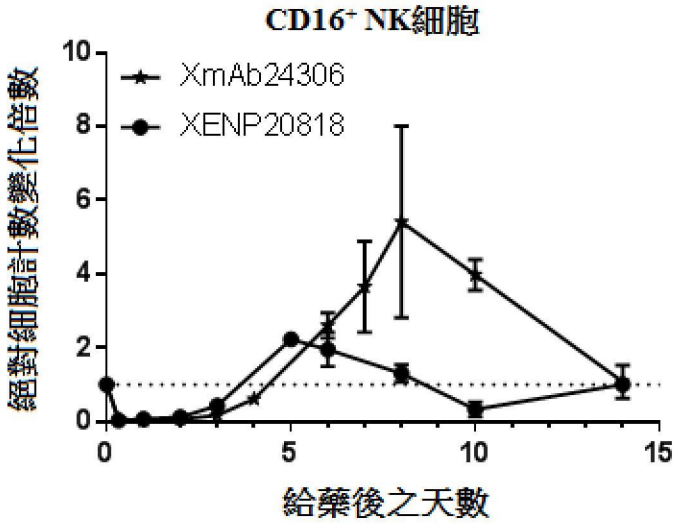
【圖154】


CD8+ T細胞
XmAb24306
XENP20818
絕對細胞計數變化倍數
給藥後之天數
0
5
10
15
20

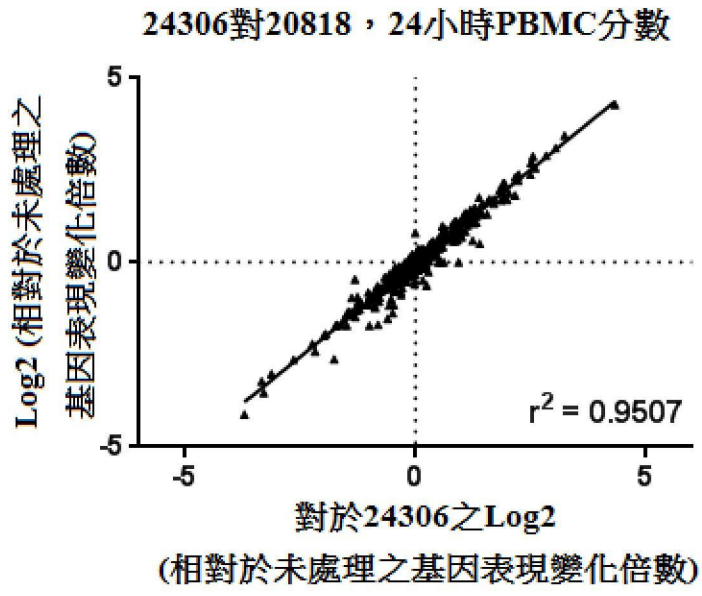
【圖155A】


CD4+ T細胞
XmAb24306
XENP20818
絕對細胞計數變化倍數
給藥後之天數
0
1
2
3
5
10
15

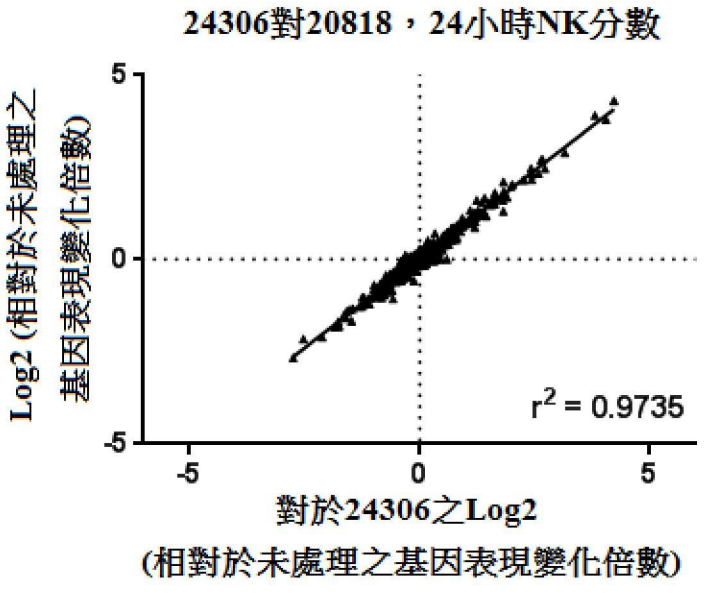
【圖155B】


CD16+ NK細胞
XmAb24306
XENP20818
絕對細胞計數變化倍數
給藥後之天數
0
2
4
6
8
10
0
5
10
15

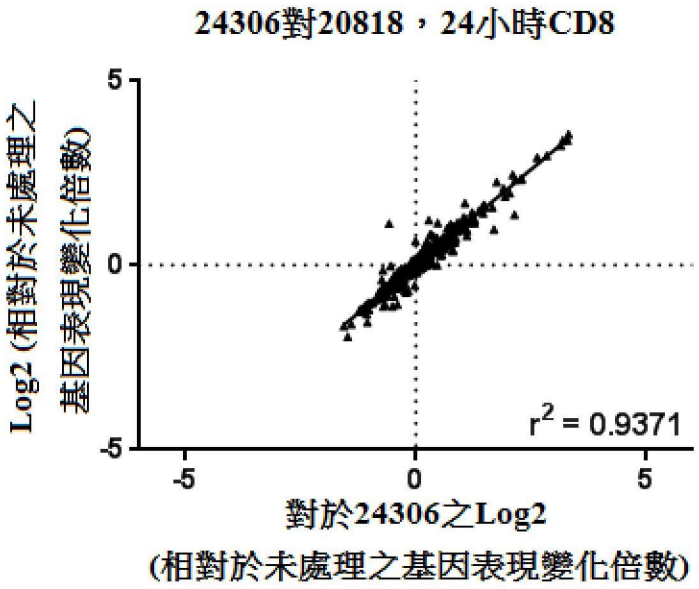
【圖155C】


24306對20818，24小時PBMC分數
Log2 (相對於未處理之基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r2 = 0.9507
對於24306之Log2
(相對於未處理之基因表現變化倍數)

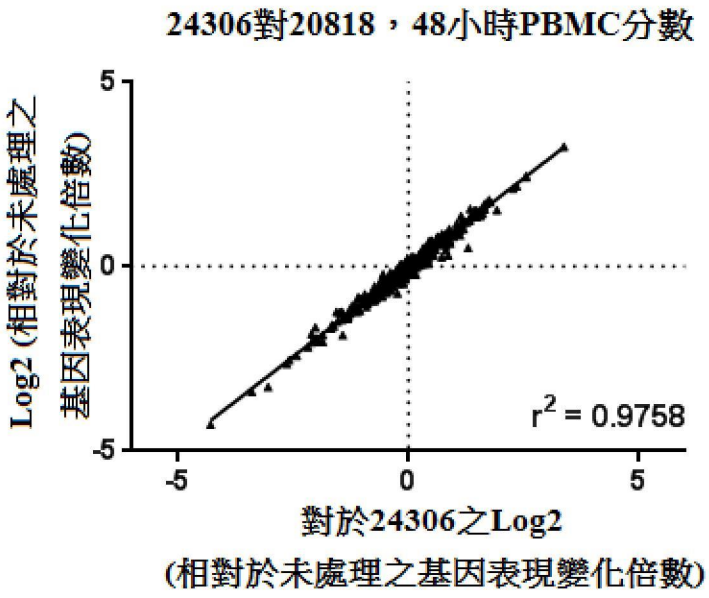
【圖156A】


24306對20818，24小時NK分數
Log2 (相對於未處理之基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r2 = 0.9735
對於24306之Log2
(相對於未處理之基因表現變化倍數)

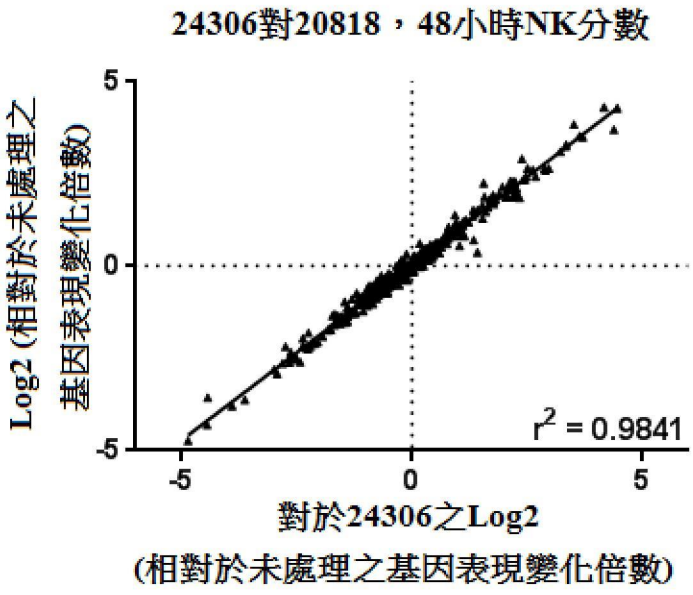
【圖156B】


24306對20818，24小時CD8
Log2 (相對於未處理之基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r2 = 0.9371
對於24306之Log2
(相對於未處理之基因表現變化倍數)

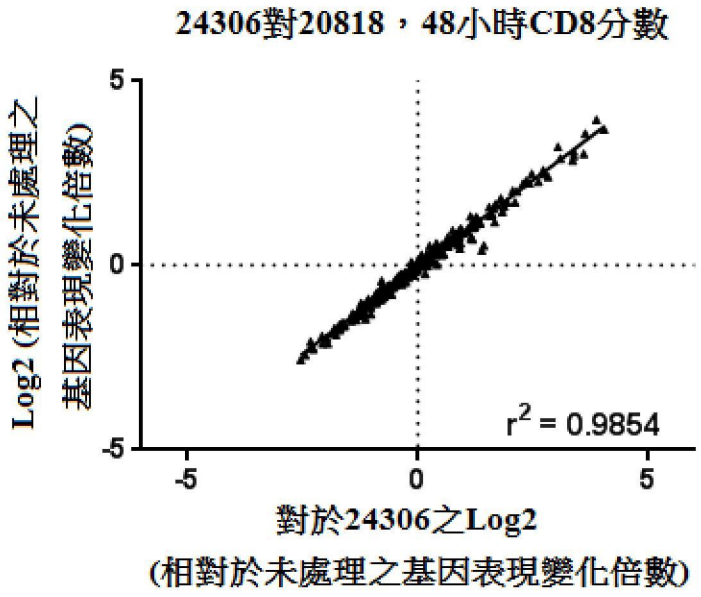
【圖156C】


24306對20818，48小時PBMC分數
Log2 (相對於未處理之基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r2 = 0.9758
對於24306之Log2
(相對於未處理之基因表現變化倍數)

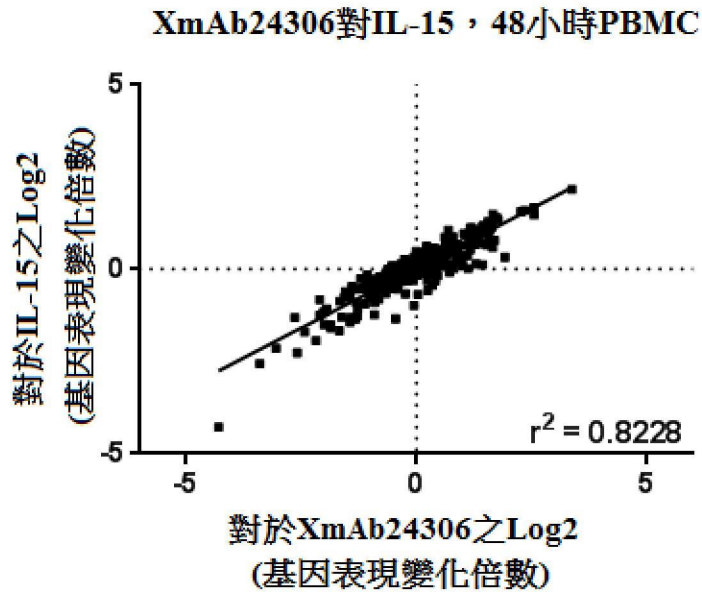
【圖157A】


24306對20818，48小時NK分數
Log2 (相對於未處理之基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r2 = 0.9841
對於24306之Log2
(相對於未處理之基因表現變化倍數)

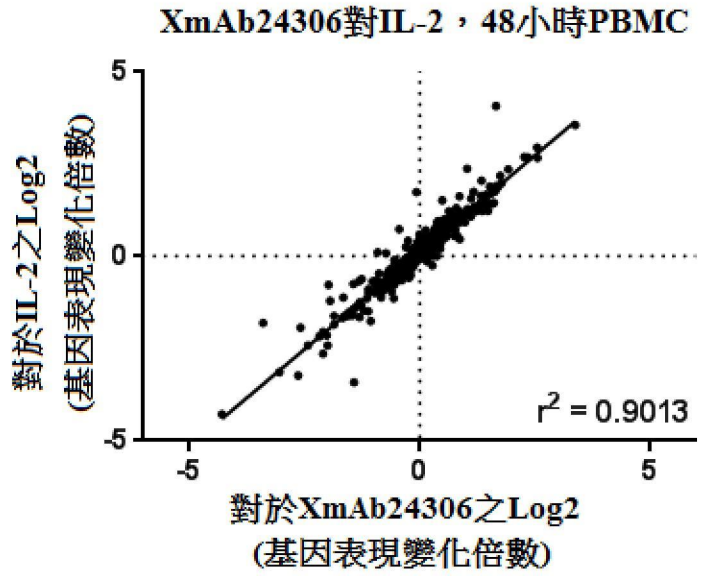
【圖157B】


24306對20818，48小時CD8分數
Log2 (相對於未處理之基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r^2 = 0.9854
對於24306之Log2
(相對於未處理之基因表現變化倍數)

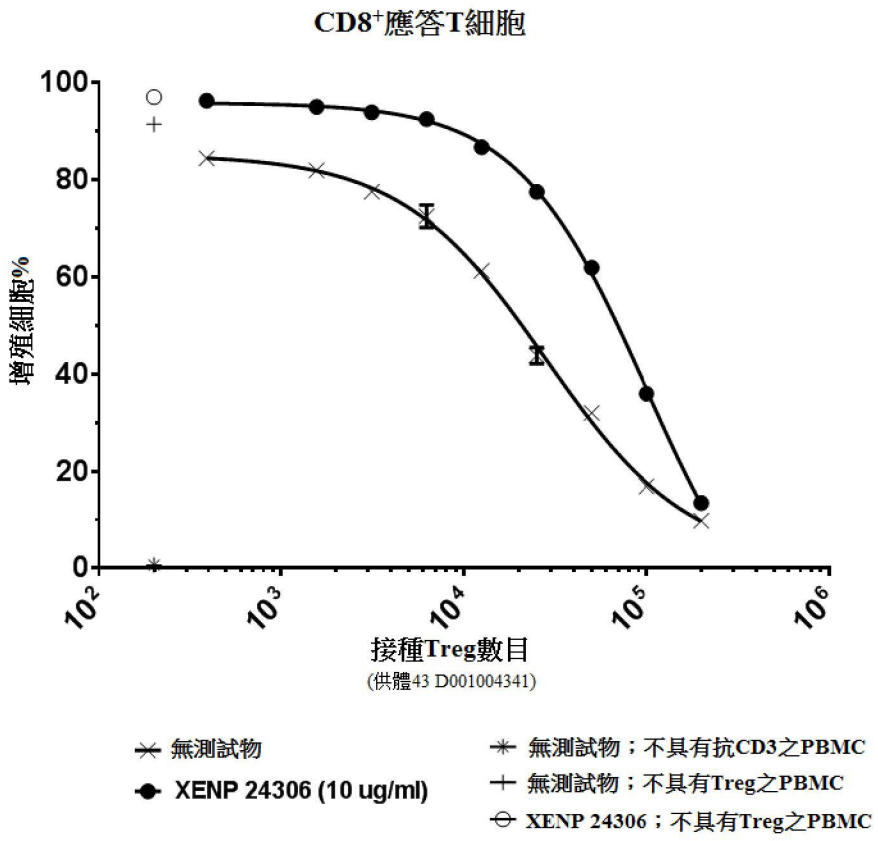
【圖157C】


XmAb24306對IL-15，48小時PBMC
對於IL-15之Log2
(基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r2 = 0.8228
對於XmAb24306之Log2
(基因表現變化倍數)

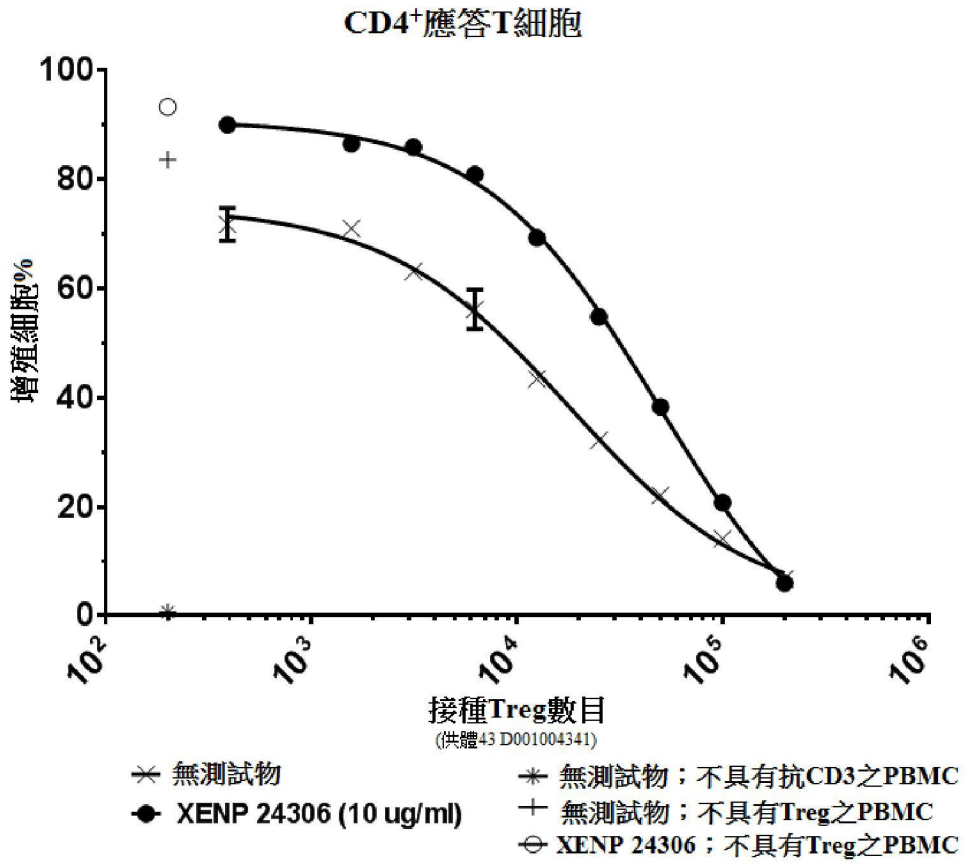
【圖158A】


XmAb24306對IL-2，48小時PBMC
對於IL-2之Log2
(基因表現變化倍數)
5
0
-5
-5
0
5
r2 = 0.9013
對於XmAb24306之Log2
(基因表現變化倍數)

【圖158B】


CD8+應答T細胞
增殖細胞%
100
80
60
40
20
0
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
接種Treg數目
(供體43 D001004341)
無測試物
XENP 24306 (10 ug/ml)
無測試物；不具有抗CD3之PBMC
無測試物；不具有Treg之PBMC
XENP 24306；不具有Treg之PBMC

【圖159A】


CD4+應答T細胞
增殖細胞%
100
80
60
40
20
0
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
接種Treg數目
(供體43 D001004341)
無測試物
XENP 24306 (10 ug/ml)
無測試物；不具有抗CD3之PBMC
無測試物；不具有Treg之PBMC
XENP 24306；不具有Treg之PBMC

【圖159B】

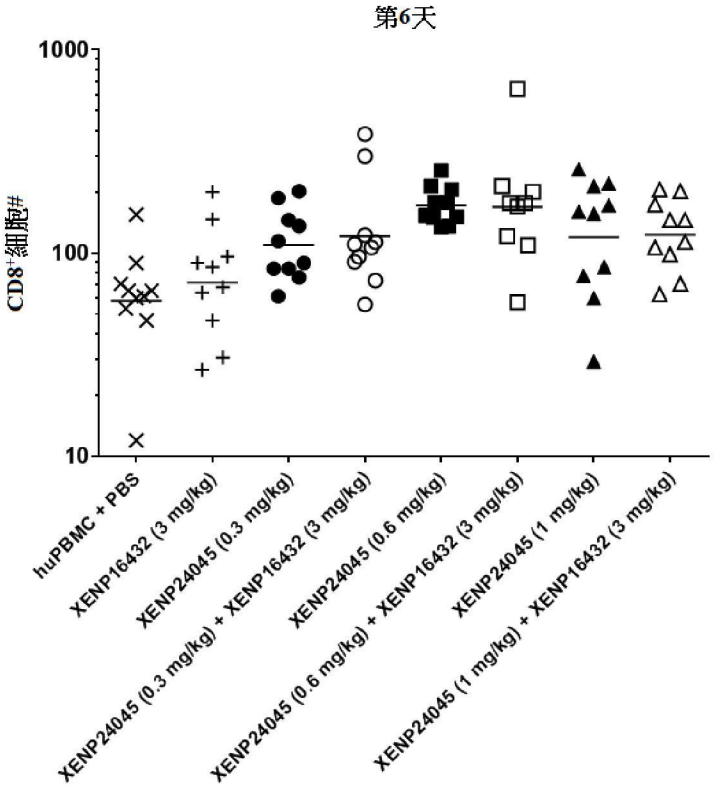
XENP016432 納武單抗_H0L0_IgG1_PVA_/S267K 重鏈 (SEQ ID NO:266)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWYDGSKRYYAD
SVKGRFTISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSS/ASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

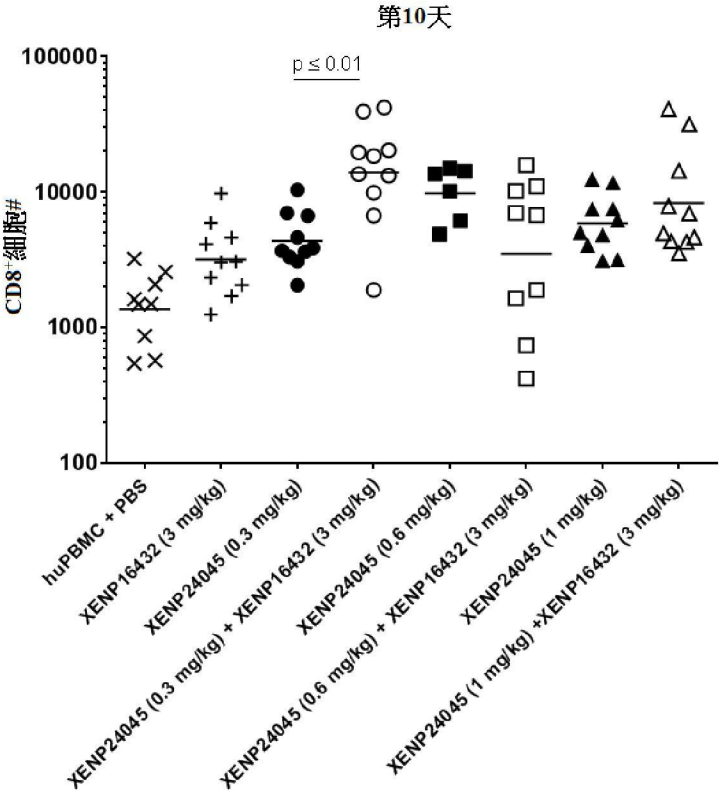
XENP016432 納武單抗_H0L0_IgG1_PVA_/S267K 輕鏈 (SEQ ID NO:267)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSG
SGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK/RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

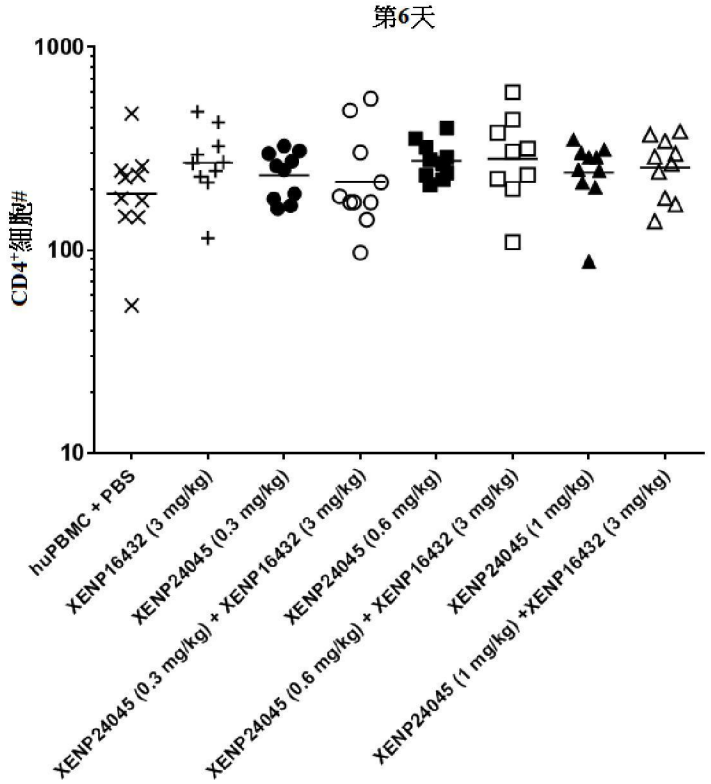
【圖160】


第6天
1000
100
10
CD8+細胞#
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

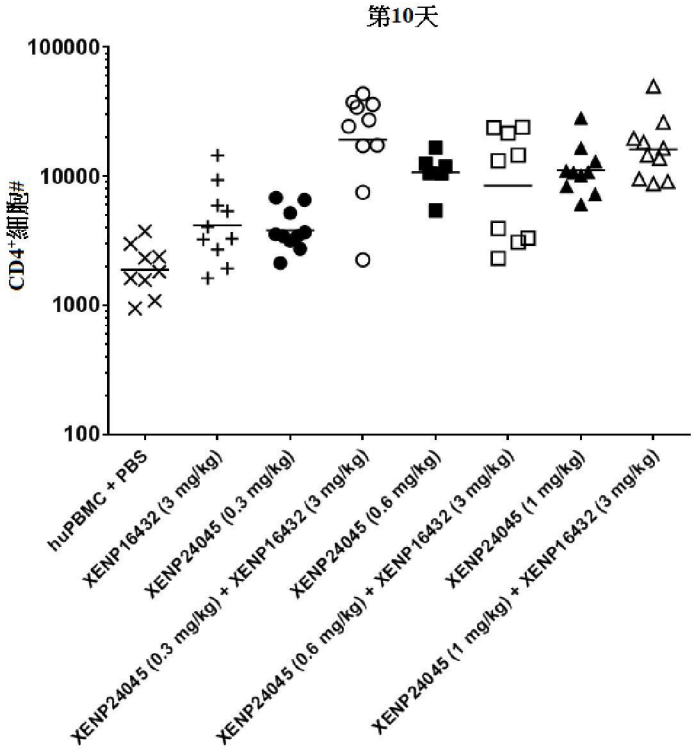
【圖161A】


第10天
p ≤ 0.01
100000
10000
1000
100
CD8+細胞#
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

【圖161B】

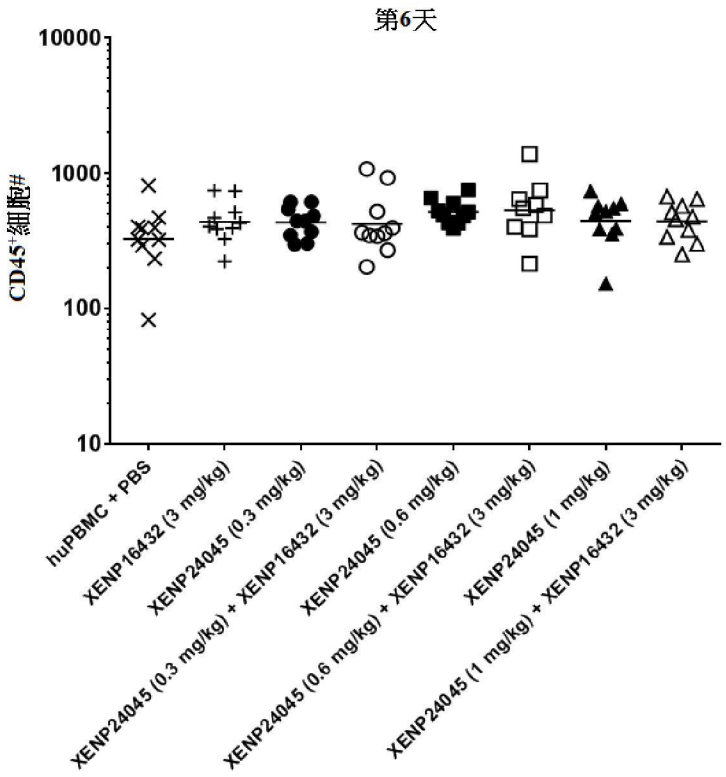


【圖162A】

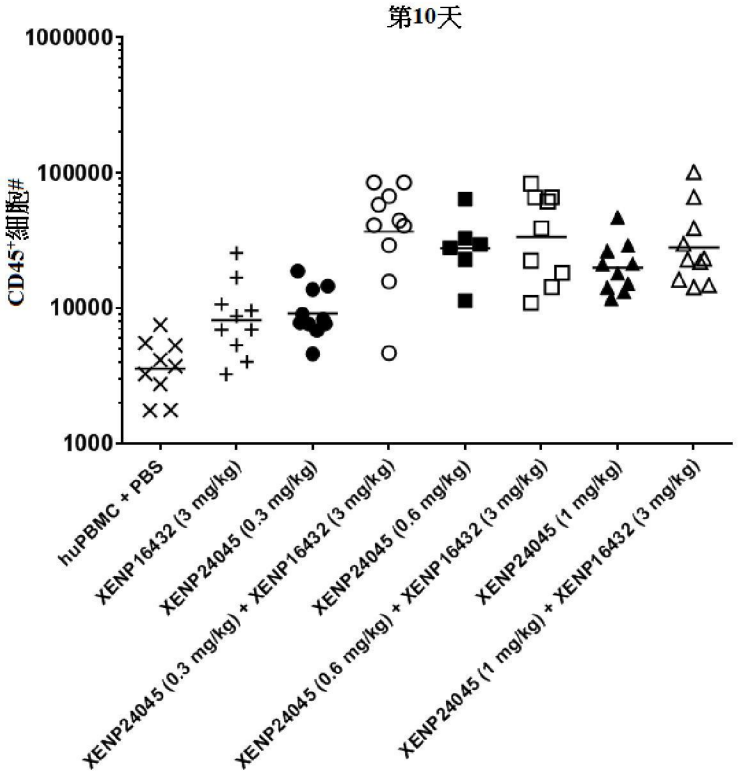


【圖162B】

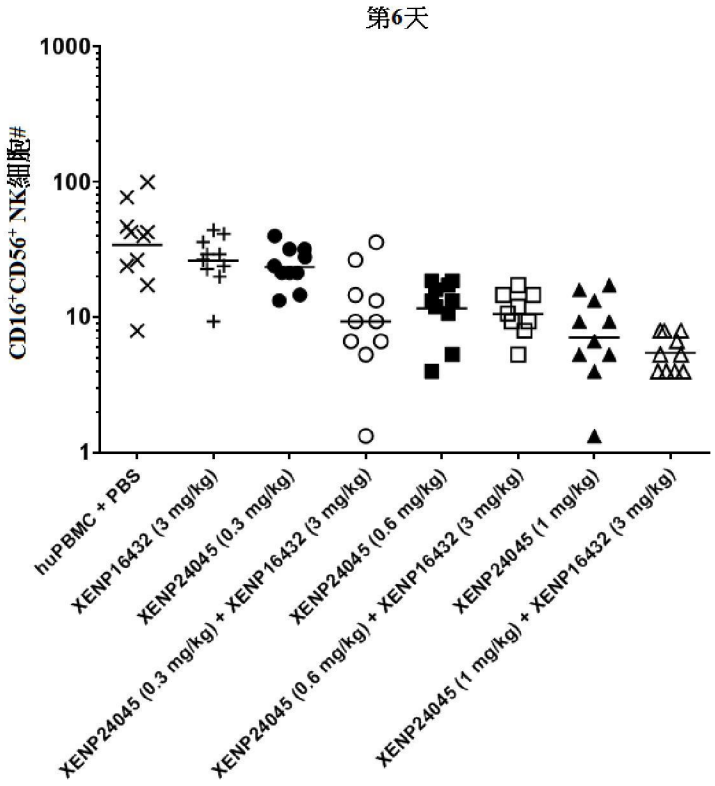
圖163A-163B描繪在指定測試物第一次給藥後(圖163A)第6天及(圖163B)第10天小鼠全血中之$CD45^+$ T細胞。


第6天
10000
1000
100
10
CD45+細胞#
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

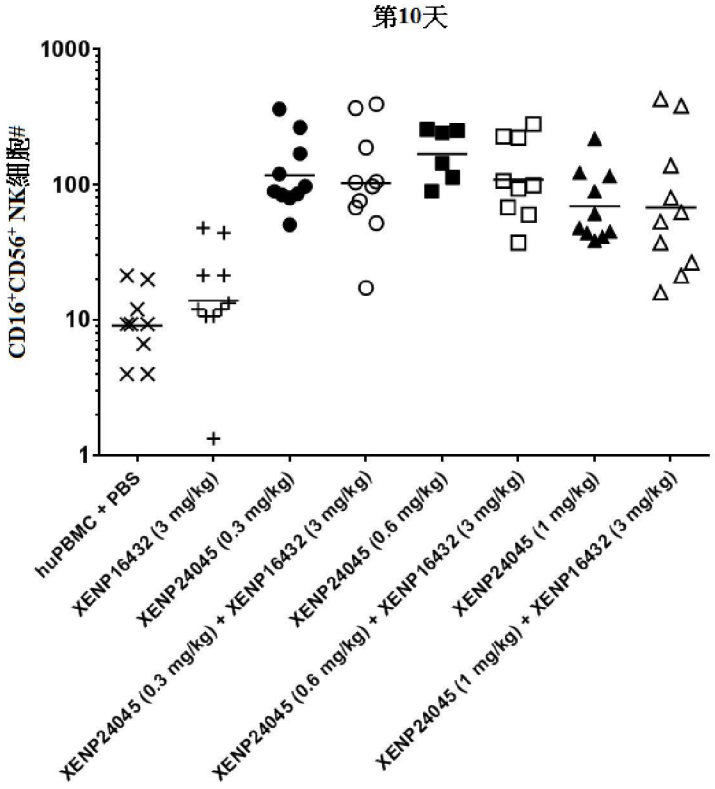
【圖163A】


第10天
1000000
100000
10000
1000
CD45+細胞#
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

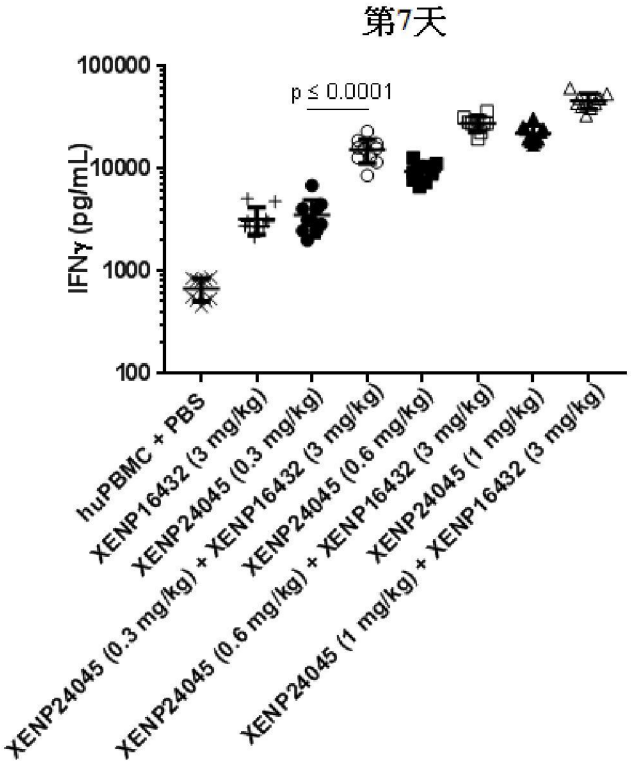
【圖163B】


第6天
1000
100
10
1
CD16+CD56+ NK細胞#
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

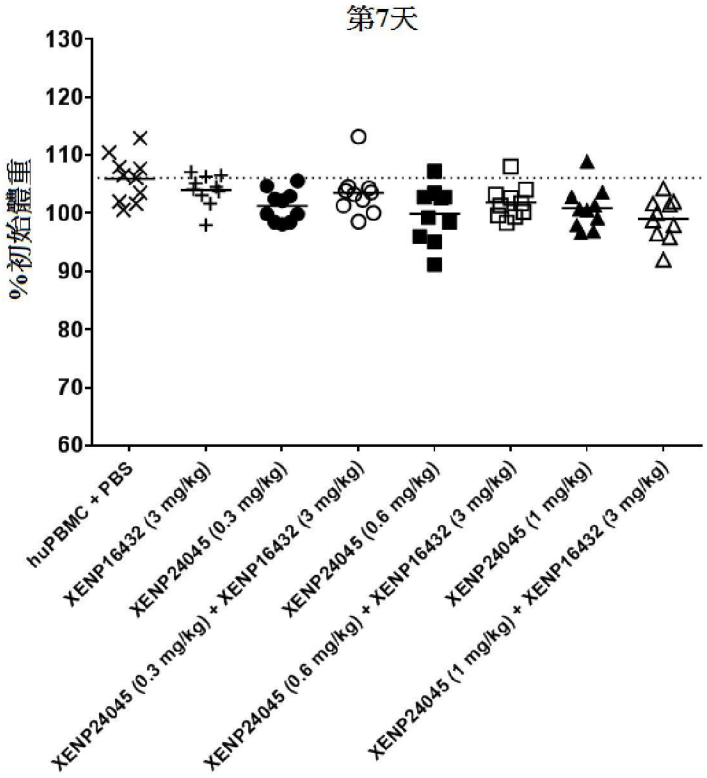
【圖164A】


第10天
1000
100
10
1
CD16+CD56+ NK細胞#
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

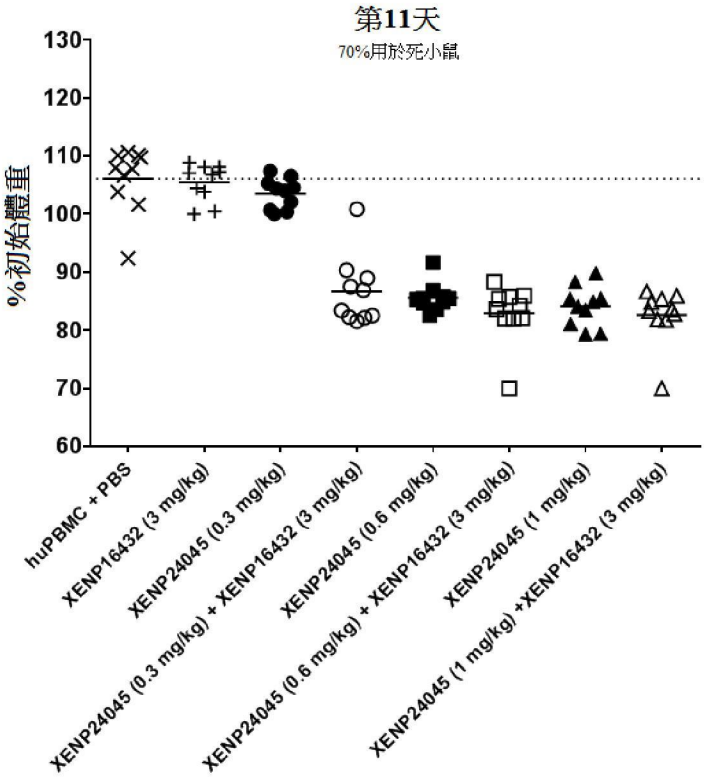
【圖164B】


第7天
100000
10000
1000
100
IFNγ (pg/mL)
p ≤ 0.0001
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

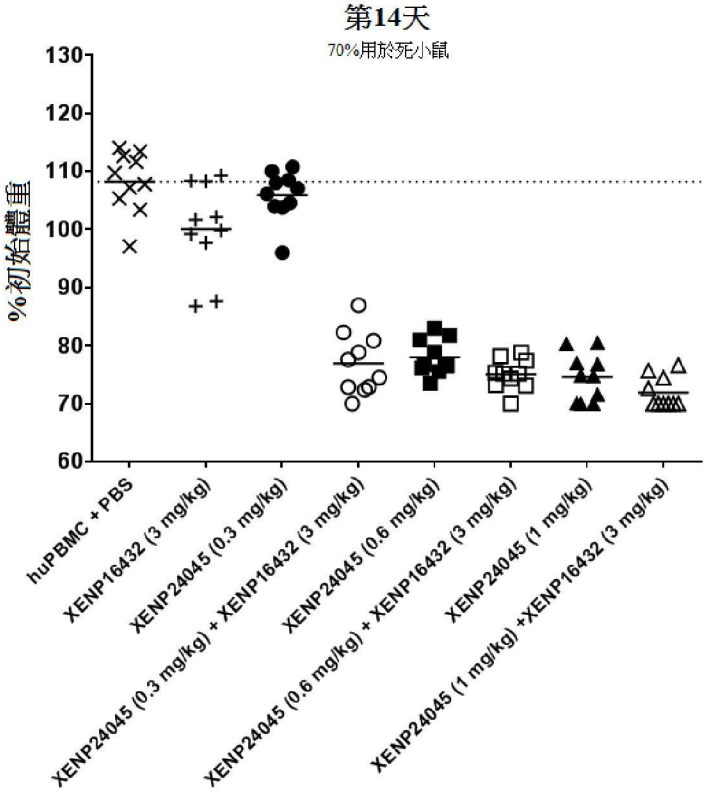
【圖165】


第7天
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

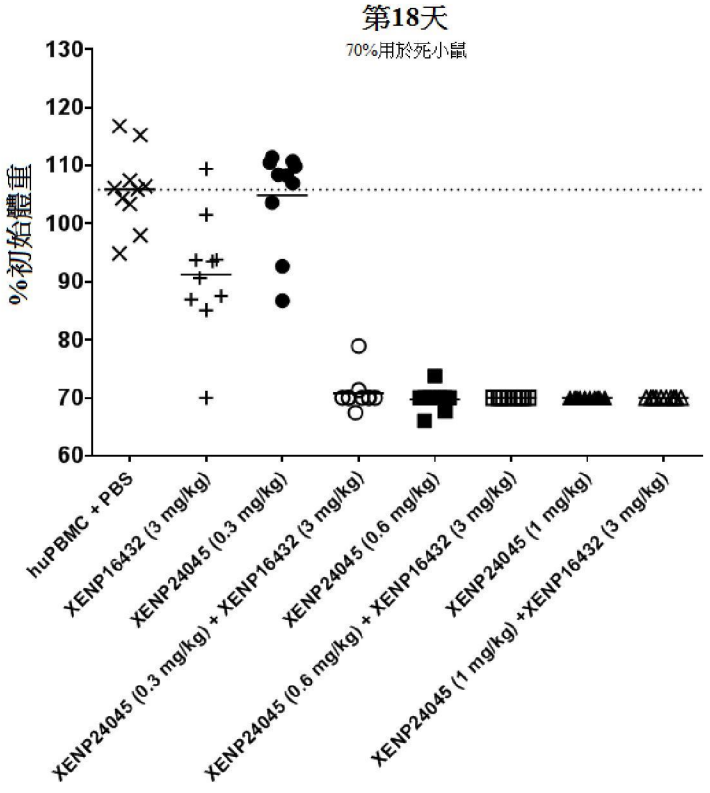
【圖166A】


第11天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

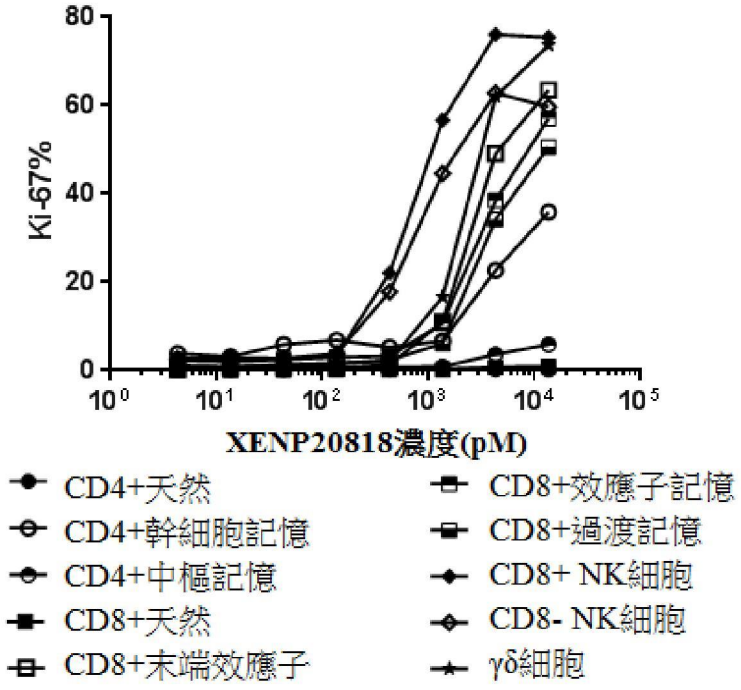
【圖166B】


第14天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

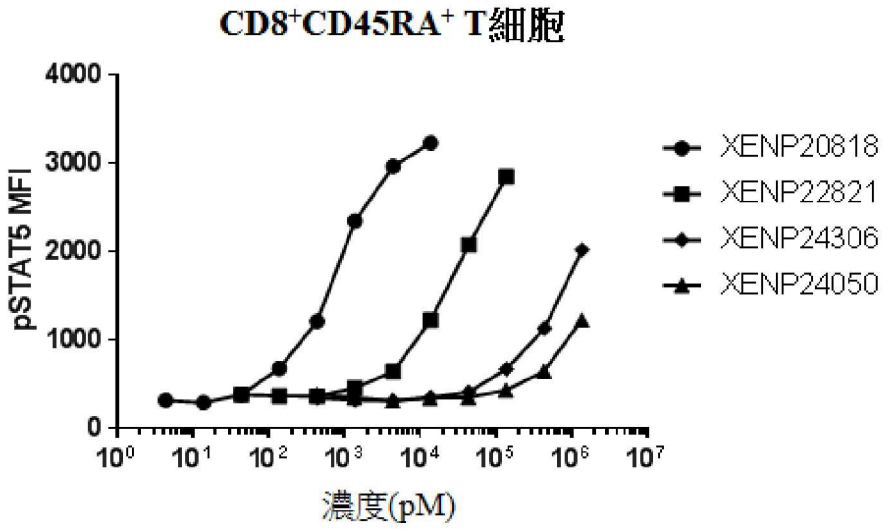
【圖166C】


第18天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

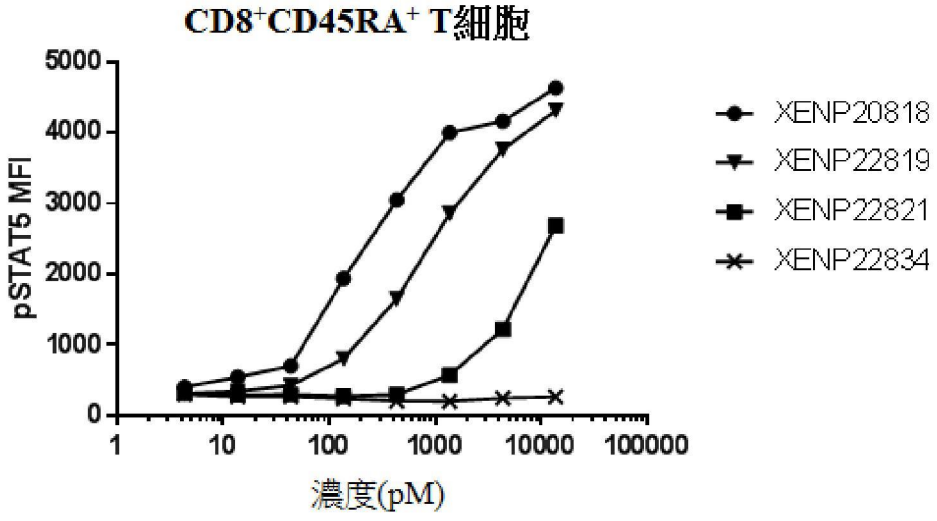
【圖166D】


80
60
40
20
0
Ki-67%
10⁰
10¹
10²
10³
10⁴
10⁵
XENP20818濃度(pM)
CD4+天然
CD4+幹細胞記憶
CD4+中樞記憶
CD8+天然
CD8+末端效應子
CD8+效應子記憶
CD8+過渡記憶
CD8+ NK細胞
CD8- NK細胞
γδ細胞

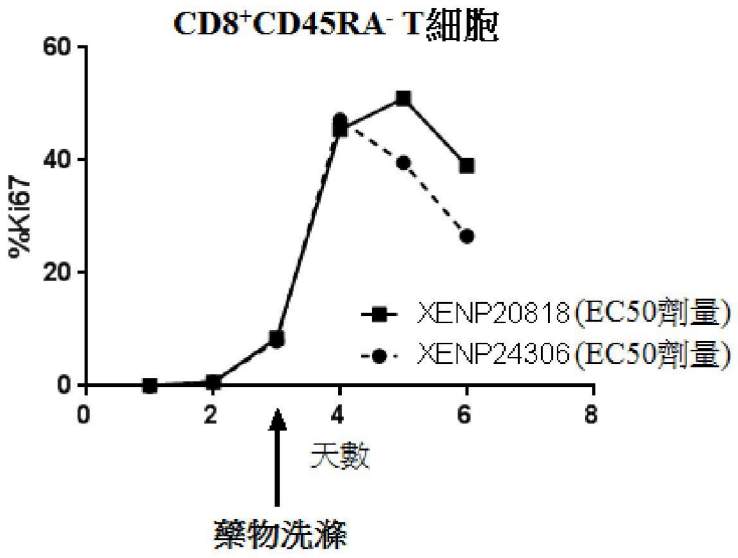
【圖167】


CD8+CD45RA+ T細胞
pSTAT5 MFI
4000
3000
2000
1000
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)
XENP20818
XENP22821
XENP24306
XENP24050

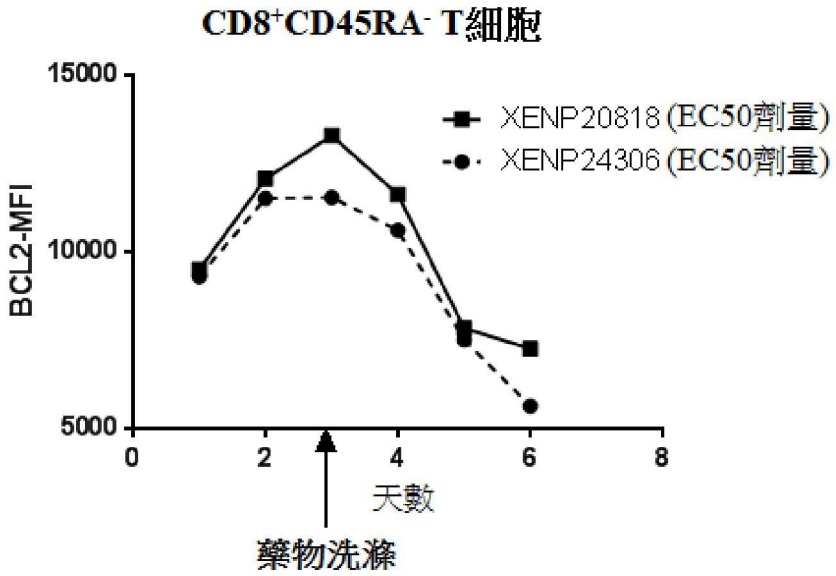
【圖168】


CD8+CD45RA+ T細胞
pSTAT5 MFI
5000
4000
3000
2000
1000
0
1
10
100
1000
10000
100000
濃度(pM)
XENP20818
XENP22819
XENP22821
XENP22834

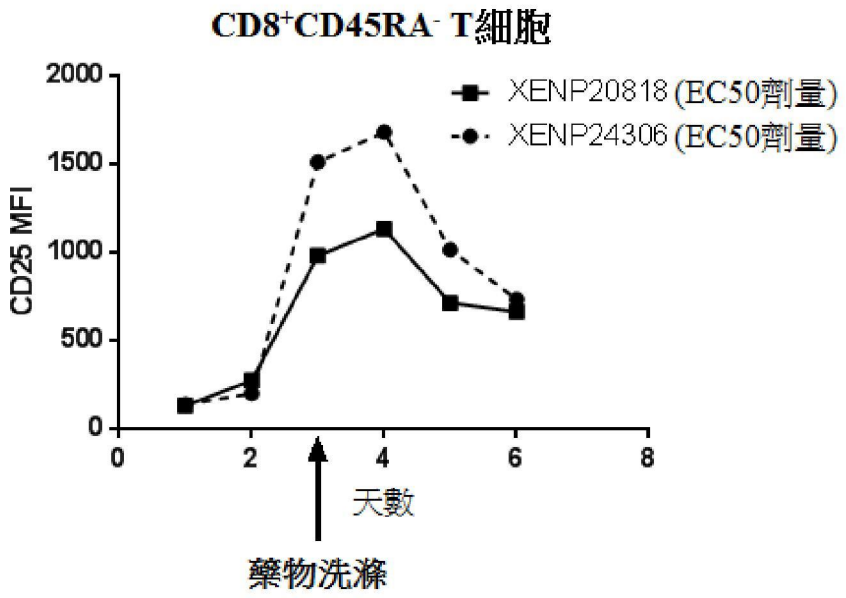
【圖169】


CD8+CD45RA- T細胞
%Ki67
60
40
20
0
0
2
4
6
8
天數
XENP20818 (EC50劑量)
XENP24306 (EC50劑量)
藥物洗滌

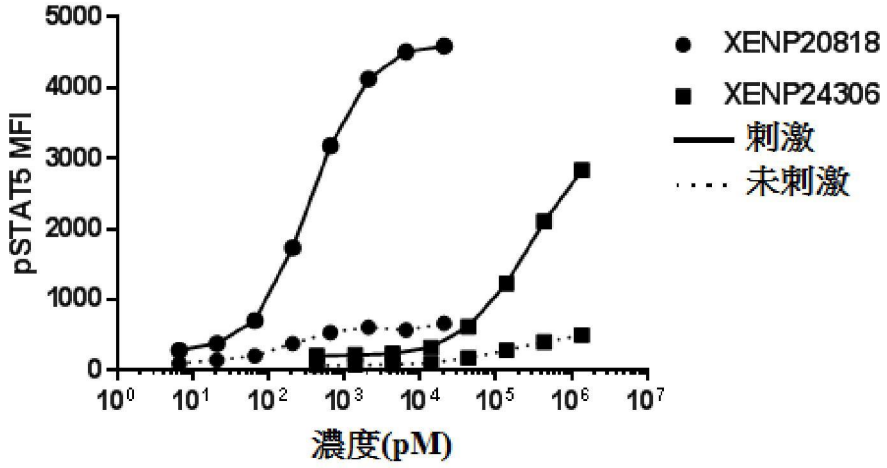
【圖170】


CD8+CD45RA- T細胞
BCL2-MFI
15000
10000
5000
0
2
4
6
8
天數
XENP20818 (EC50劑量)
XENP24306 (EC50劑量)
藥物洗滌

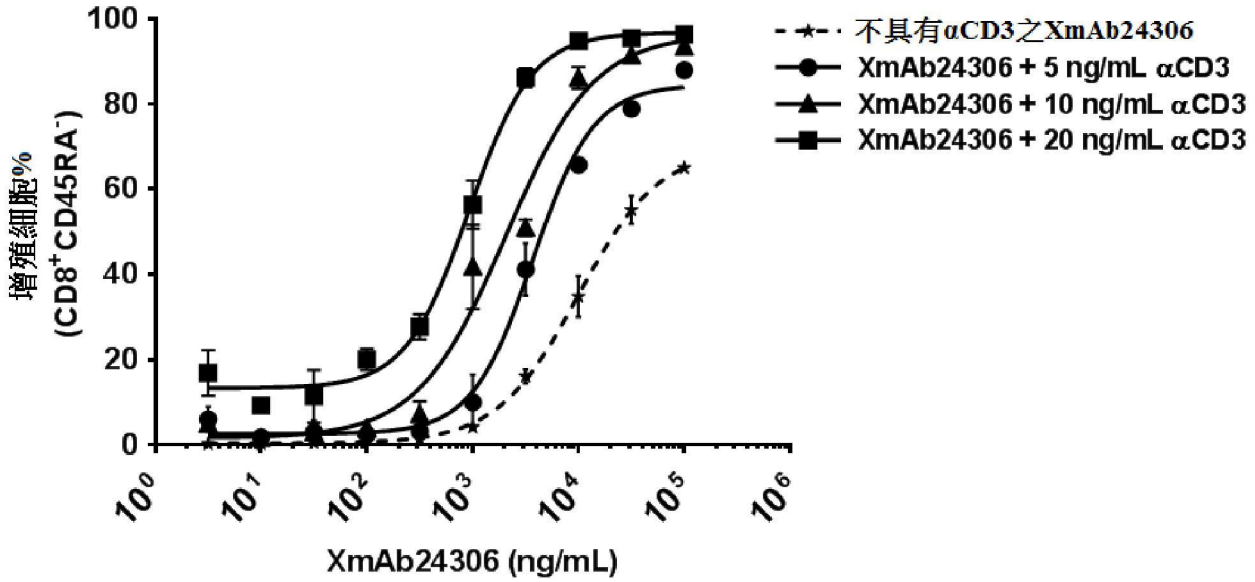
【圖171】


CD8+CD45RA- T細胞
XENP20818 (EC50劑量)
XENP24306 (EC50劑量)
CD25 MFI
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
天數
藥物洗滌

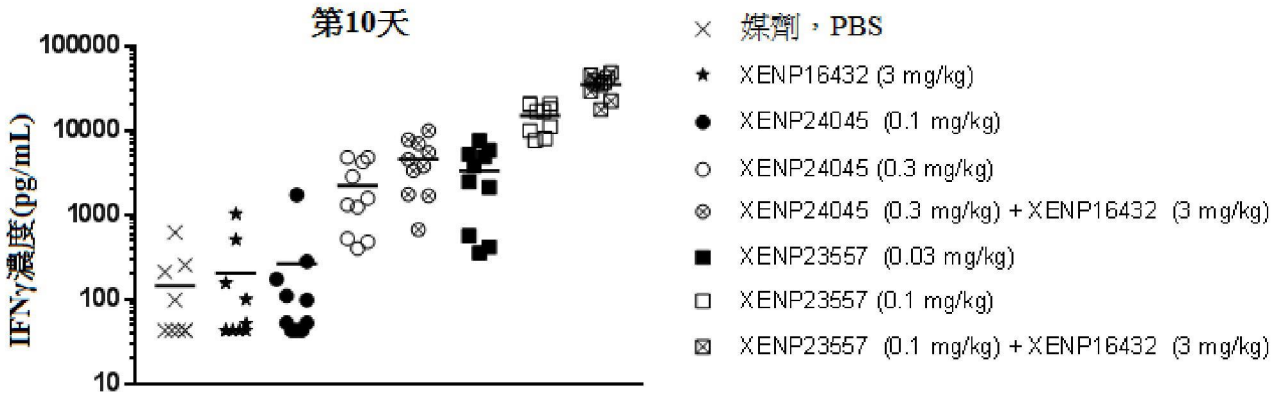
【圖172】


XENP20818
XENP24306
刺激
未刺激
pSTAT5 MFI
5000
4000
3000
2000
1000
0
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
10^7
濃度(pM)

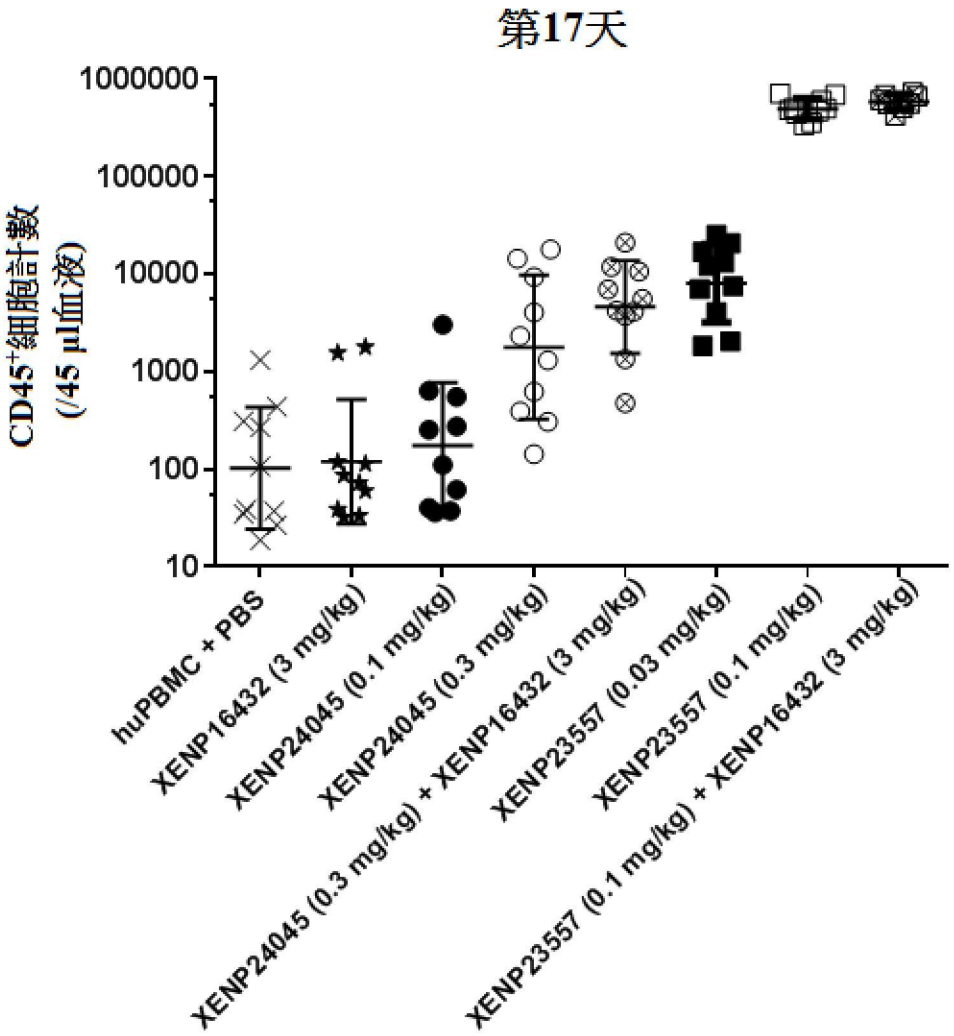
【圖173】


100
80
60
40
20
0
增殖細胞%
(CD8+CD45RA-)
10^0
10^1
10^2
10^3
10^4
10^5
10^6
XmAb24306 (ng/mL)
不具有αCD3之XmAb24306
XmAb24306 + 5 ng/mL αCD3
XmAb24306 + 10 ng/mL αCD3
XmAb24306 + 20 ng/mL αCD3

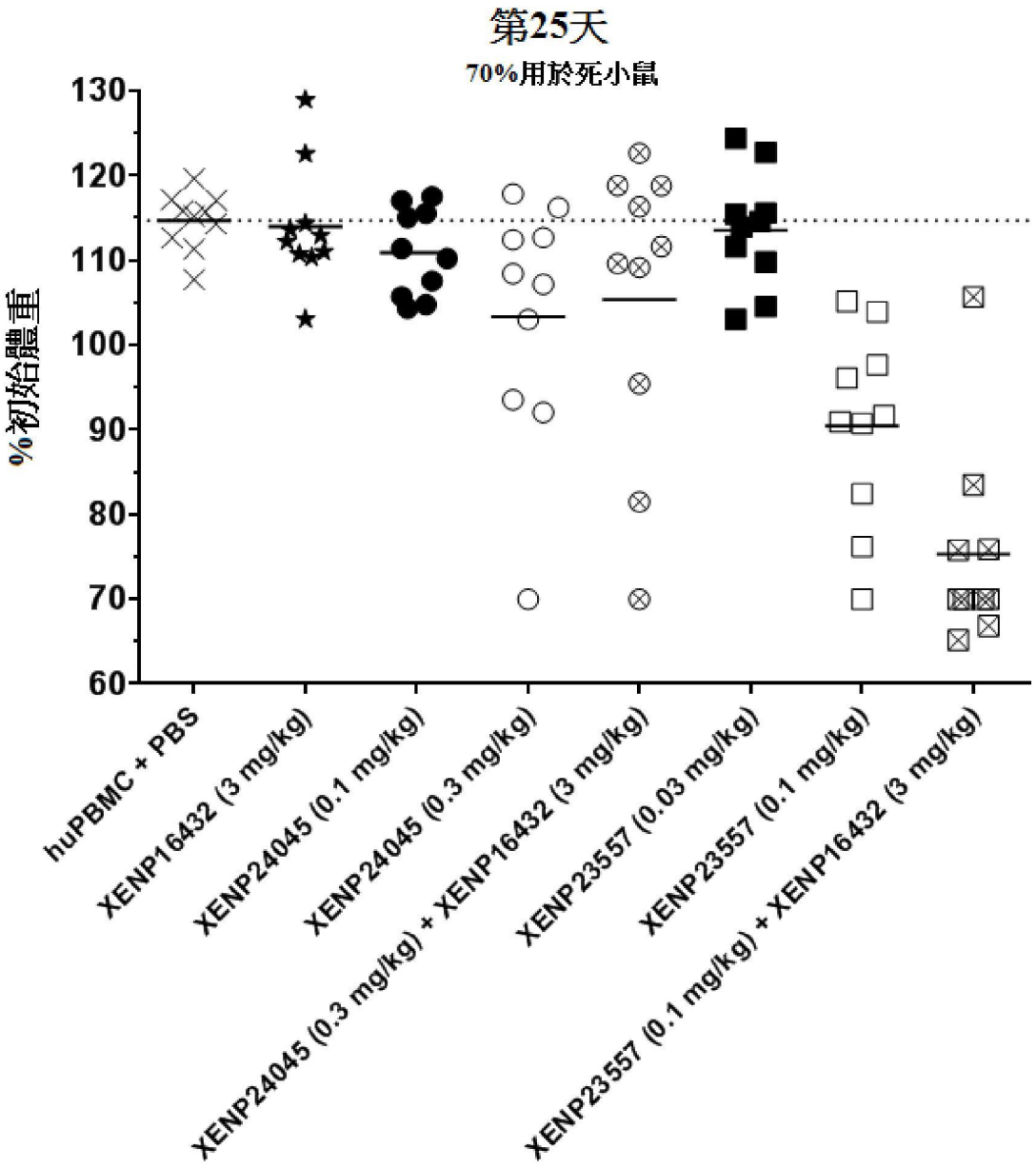
【圖174】


第10天
100000
10000
1000
100
10
IFNγ濃度(pg/mL)
媒劑，PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.1 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP23557 (0.03 mg/kg)
XENP23557 (0.1 mg/kg)
XENP23557 (0.1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

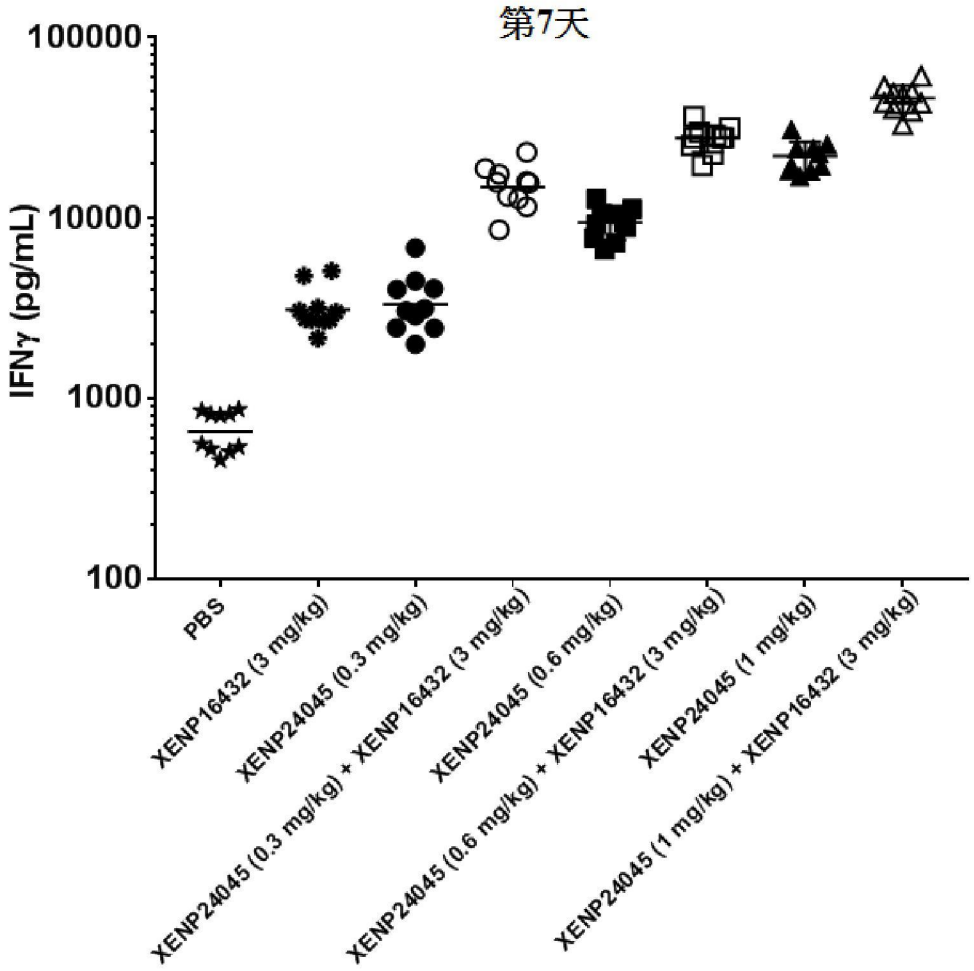
【圖175】


第17天
CD45+細胞計數
(/45 μl血液)
1000000
100000
10000
1000
100
10
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.1 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP23557 (0.03 mg/kg)
XENP23557 (0.1 mg/kg)
XENP23557 (0.1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

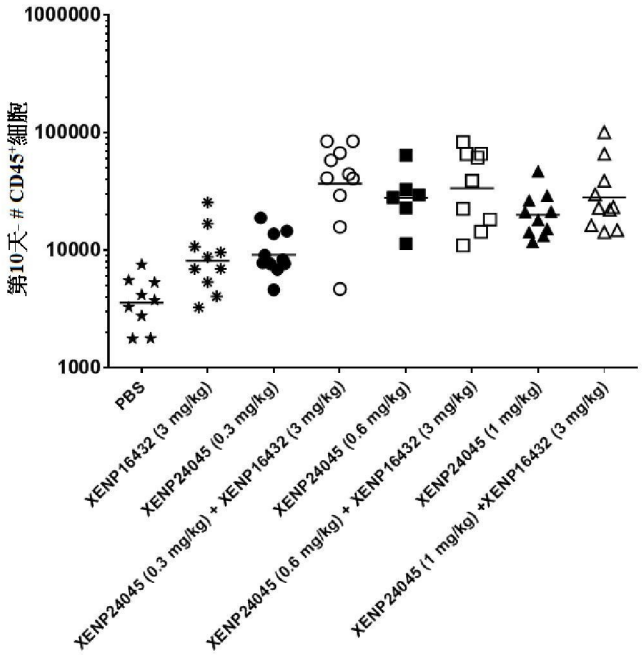
【圖176】


第25天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
huPBMC + PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.1 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP23557 (0.03 mg/kg)
XENP23557 (0.1 mg/kg)
XENP23557 (0.1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

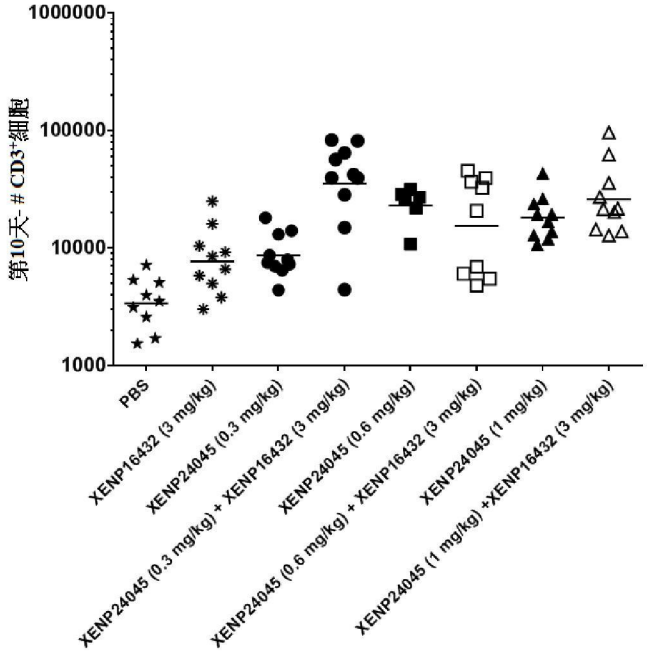
【圖177】


第7天
IFNγ (pg/mL)
100000
10000
1000
100
PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)

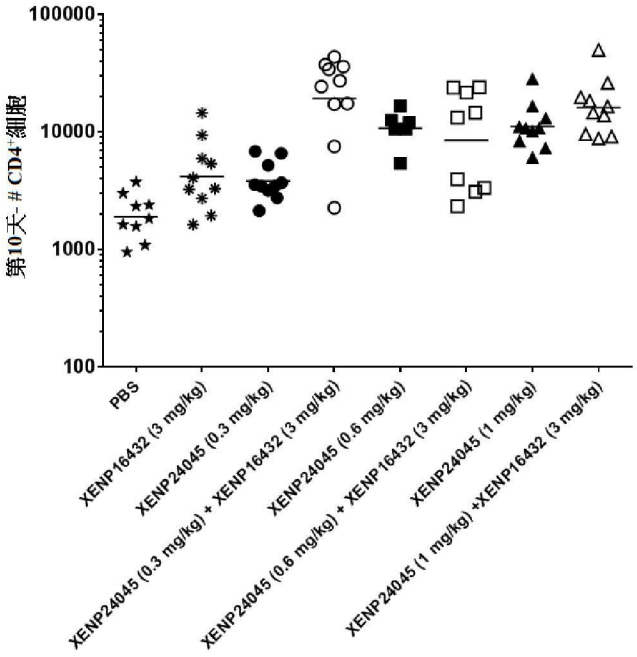
【圖178】


1000000
100000
10000
1000
第10天- # CD45+細胞
PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

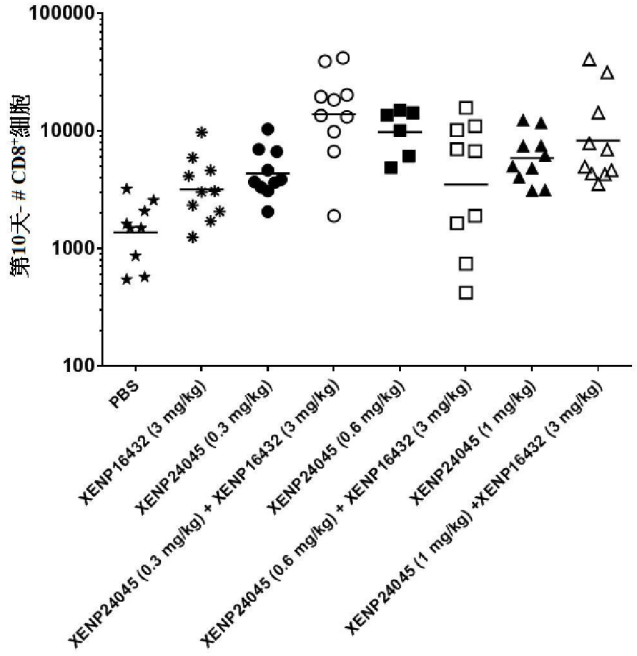
【圖179A】


1000000
100000
10000
1000
第10天- # CD3+細胞
PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

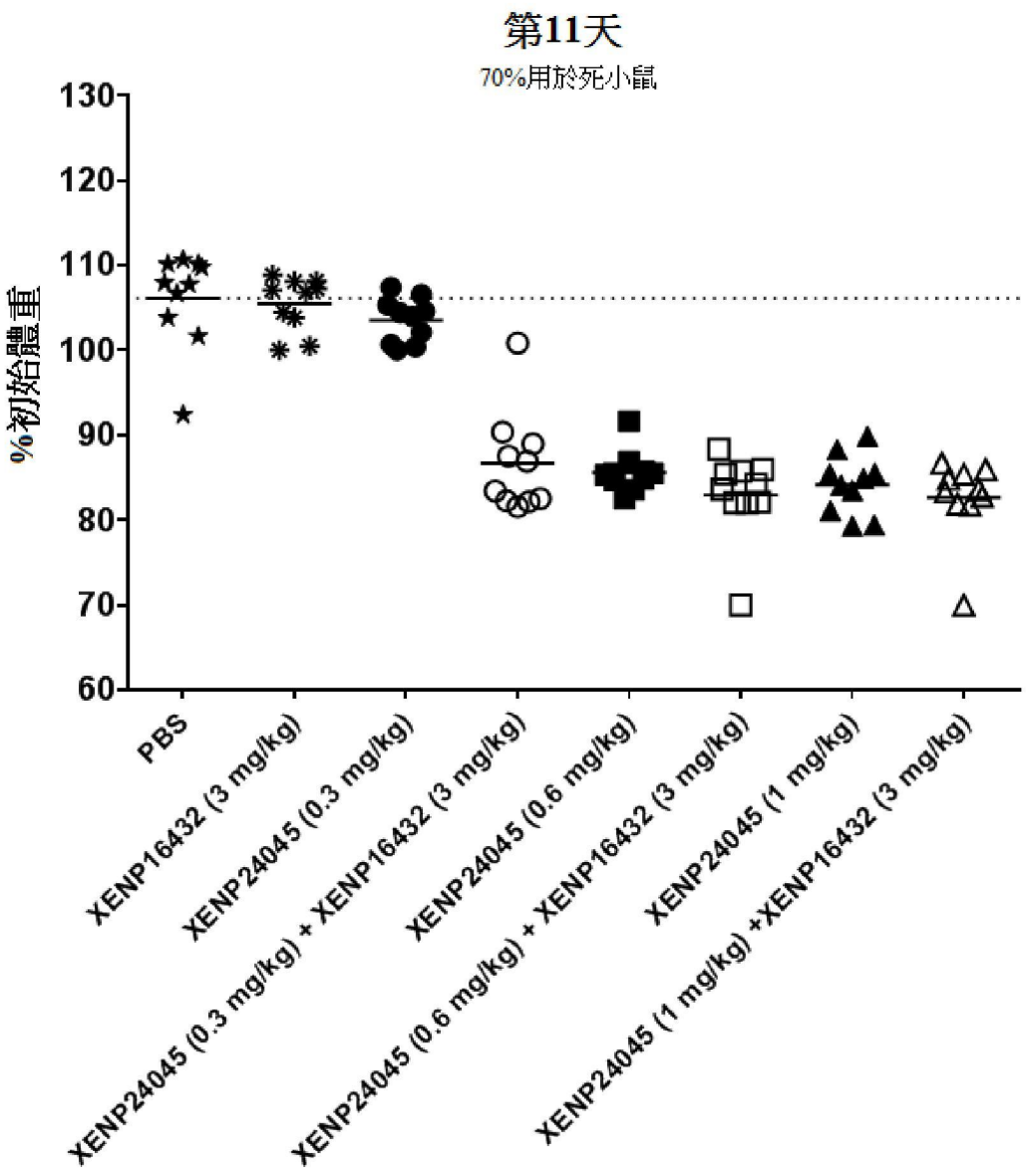
【圖179B】


100000
10000
1000
100
第10天- # CD4+細胞
PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

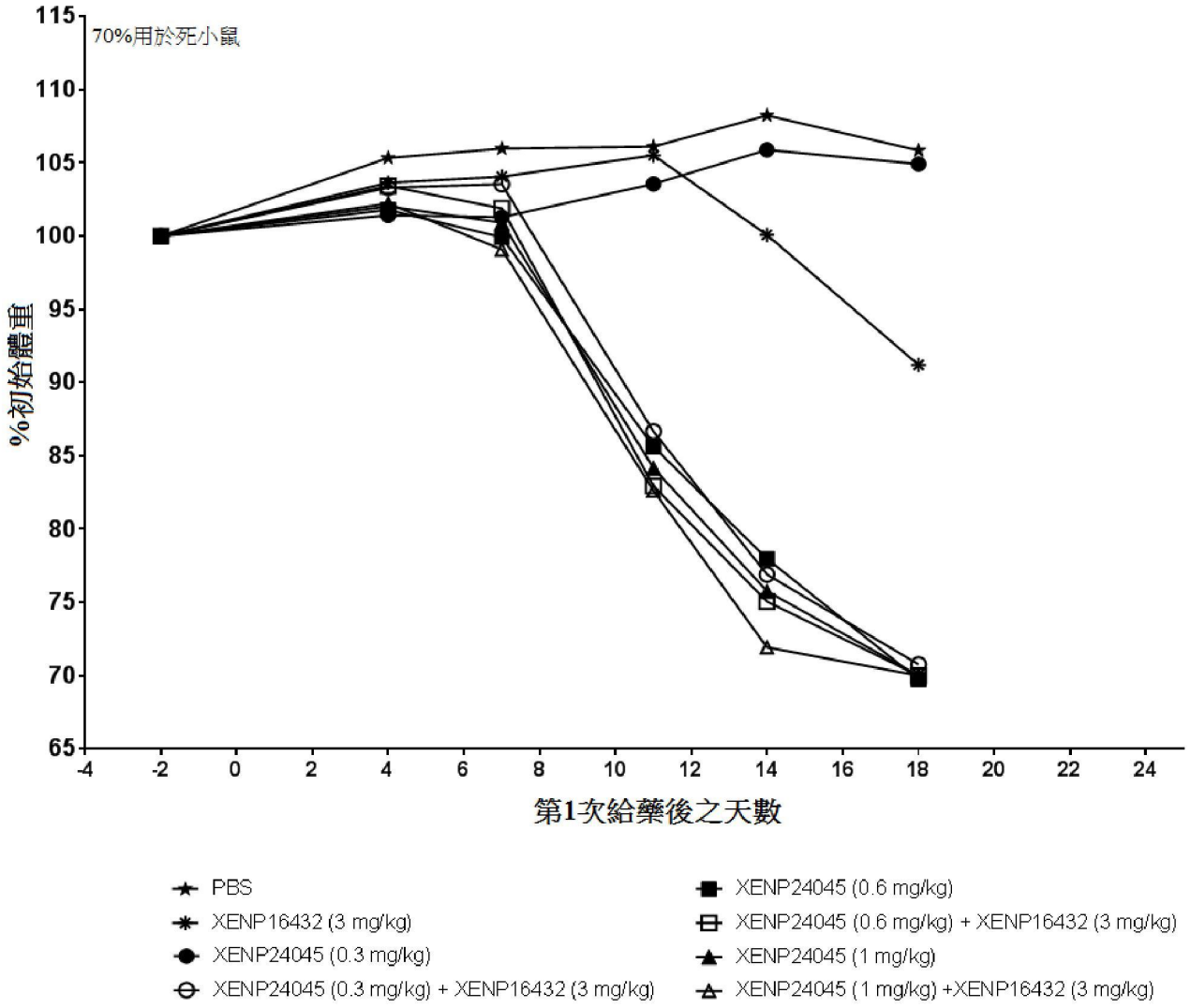
【圖179C】


100000
10000
1000
100
第10天- # CD8+細胞
PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

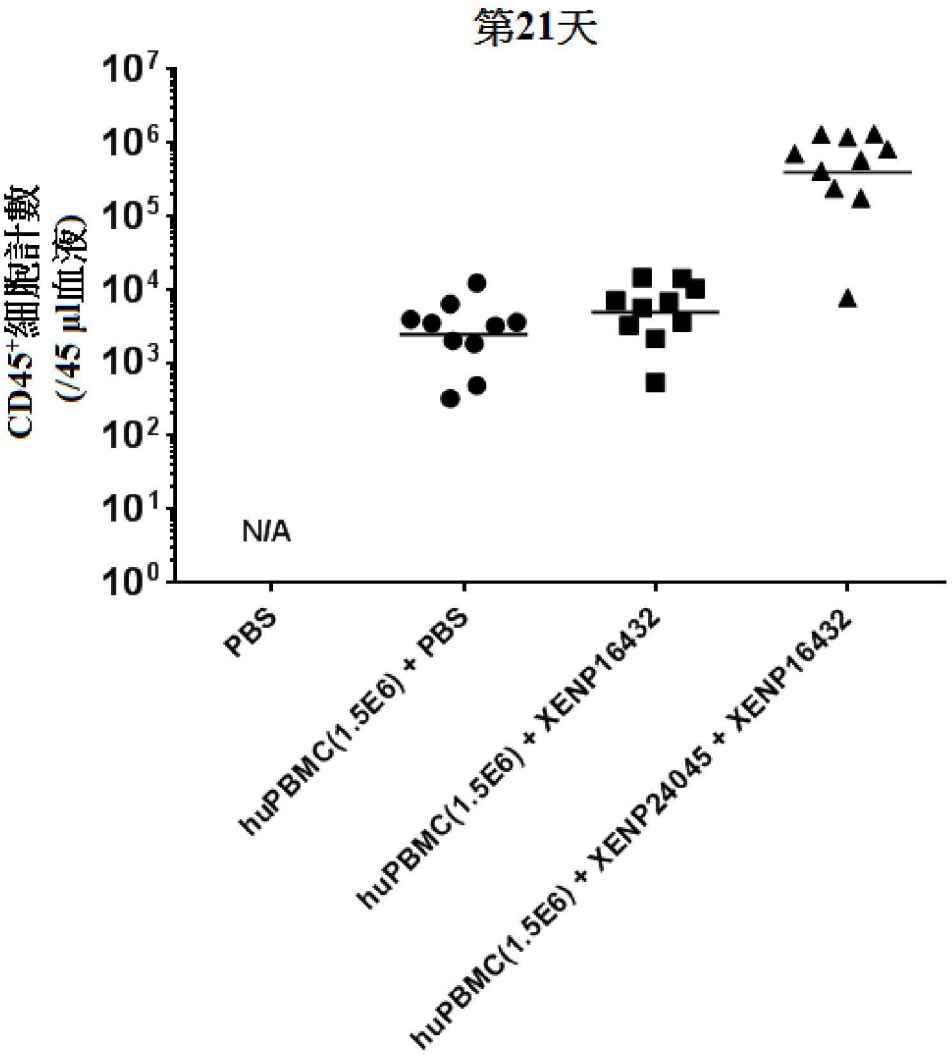
【圖179D】


第11天
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

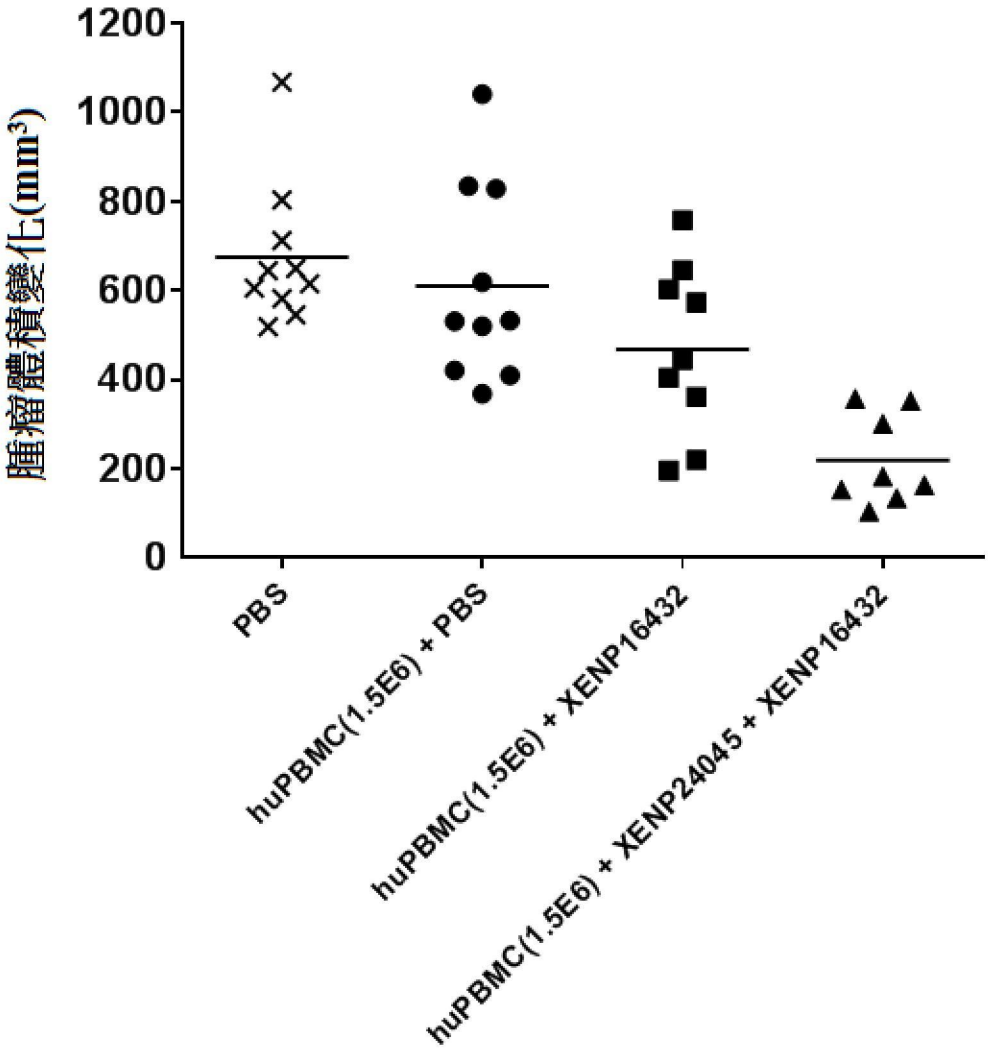
【圖180】


70%用於死小鼠
%初始體重
第1次給藥後之天數
PBS
XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg)
XENP24045 (0.3 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg)
XENP24045 (0.6 mg/kg) + XENP16432 (3 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg)
XENP24045 (1 mg/kg) +XENP16432 (3 mg/kg)

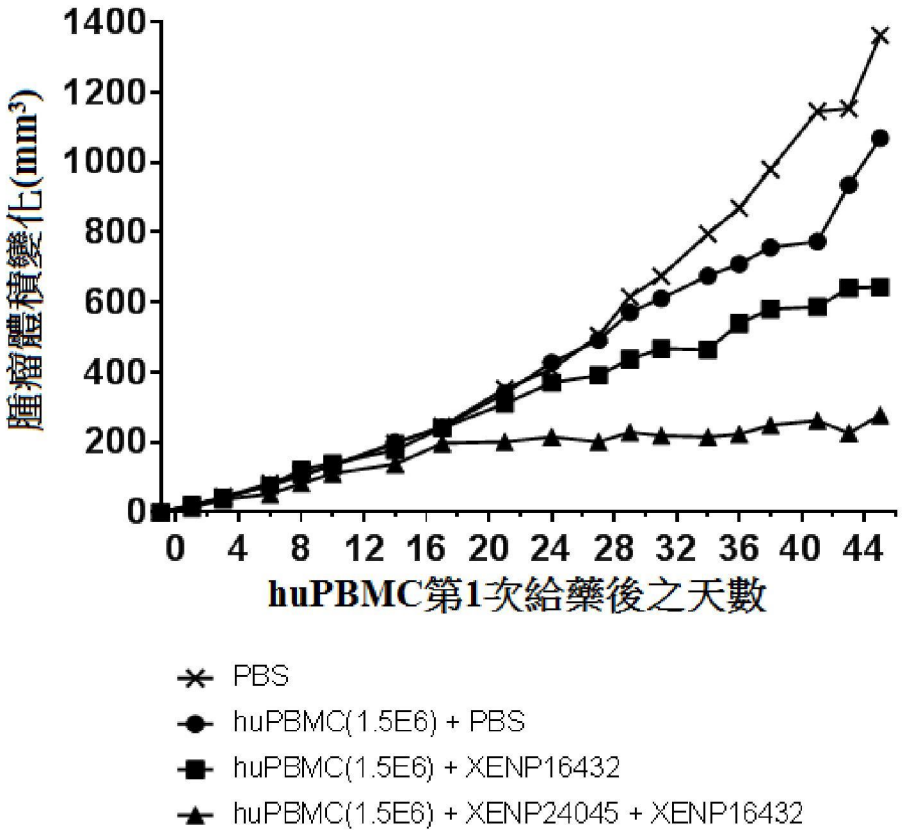
【圖181】


第21天
CD45+細胞計數
(/45 μl血液)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
N/A
PBS
huPBMC(1.5E6) + PBS
huPBMC(1.5E6) + XENP16432
huPBMC(1.5E6) + XENP24045 + XENP16432

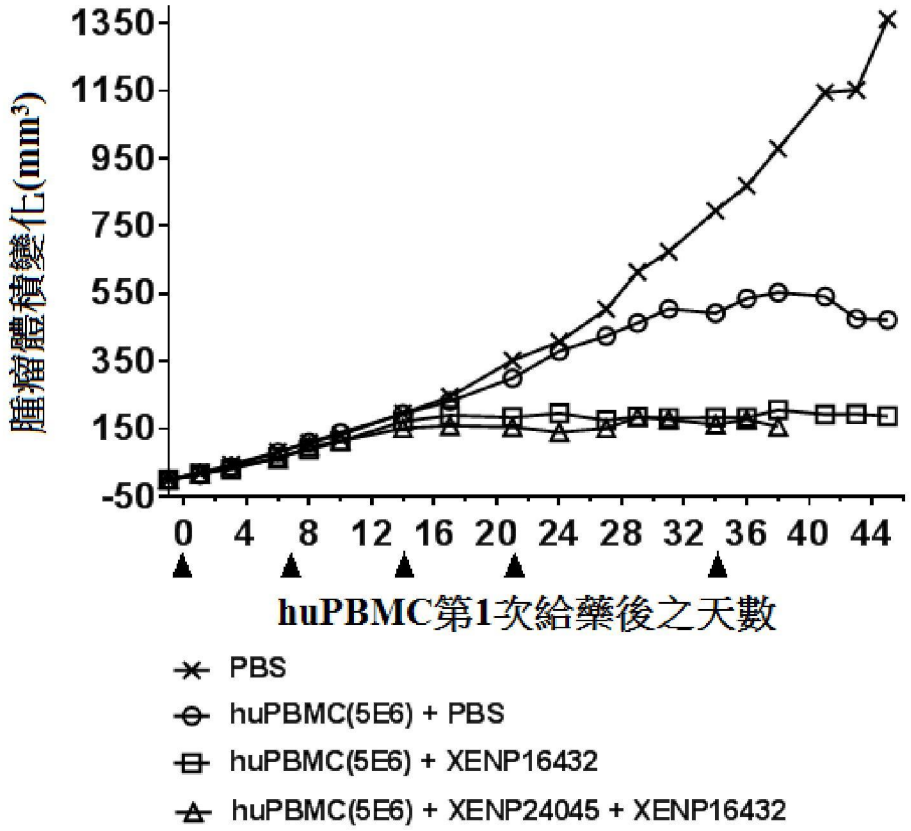
【圖182】


腫瘤體積變化(mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
PBS
huPBMC(1.5E6) + PBS
huPBMC(1.5E6) + XENP16432
huPBMC(1.5E6) + XENP24045 + XENP16432

【圖183】


腫瘤體積變化(mm³)
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
huPBMC第1次給藥後之天數
PBS
huPBMC(1.5E6) + PBS
huPBMC(1.5E6) + XENP16432
huPBMC(1.5E6) + XENP24045 + XENP16432

【圖184】


腫瘤體積變化(mm³)
1350
1150
950
750
550
350
150
-50
0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44
huPBMC第1次給藥後之天數
PBS
huPBMC(5E6) + PBS
huPBMC(5E6) + XENP16432
huPBMC(5E6) + XENP24045 + XENP16432

【圖185】

>XENP21993 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

XENP21993 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15(單鏈)_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:268)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP21993 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:269)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖186】

>XENP22853 人類_IL15_(GGGGS)1-人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

XENP22853 鏈 1 -人類_IL15_(GGGGS)1-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:270)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

XENP22853 鏈 2 -人類_IL15Ra(Sushi)_(GGGGS)1-
Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID NO:271)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

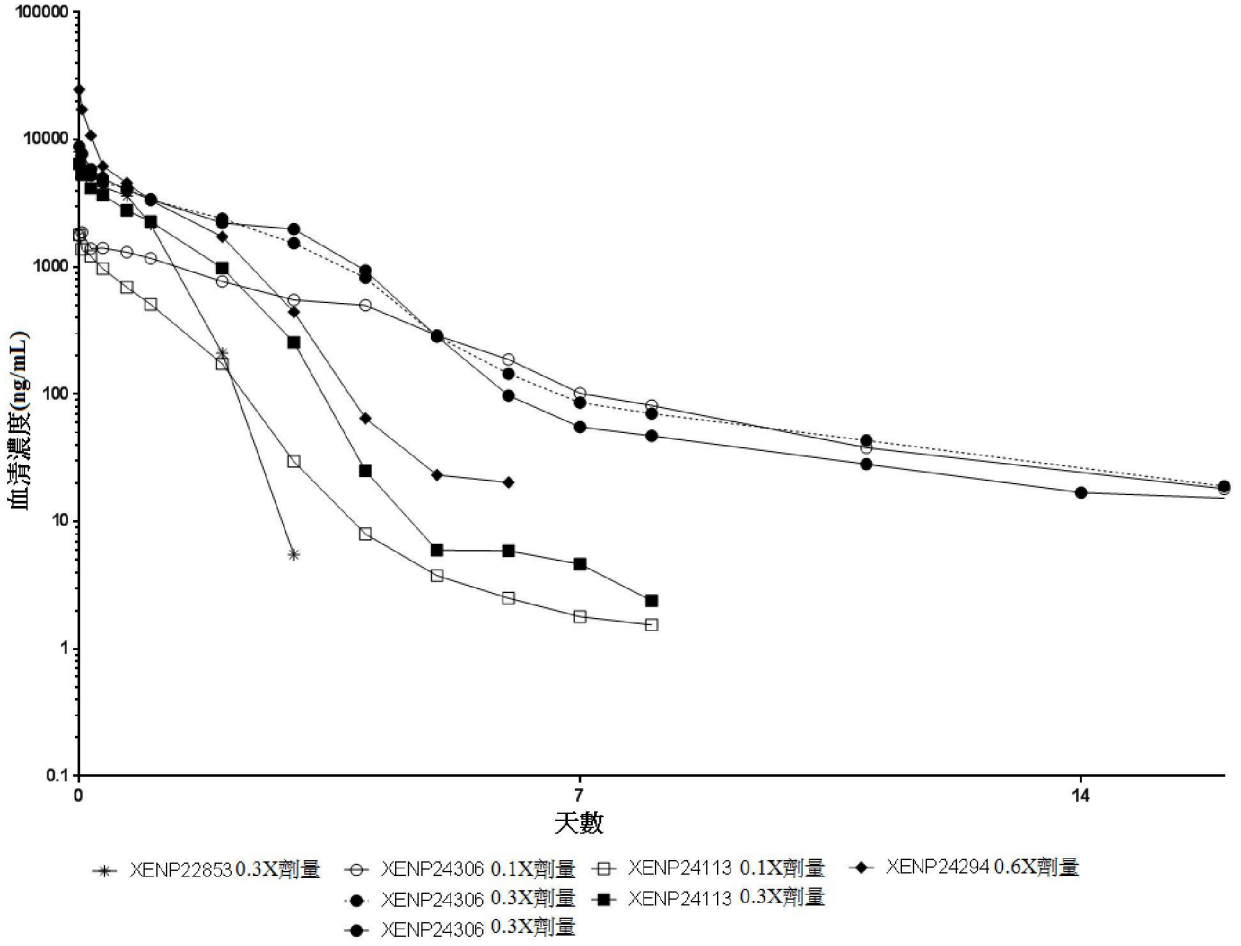
【圖187】

>XENP24294 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/N65D_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S

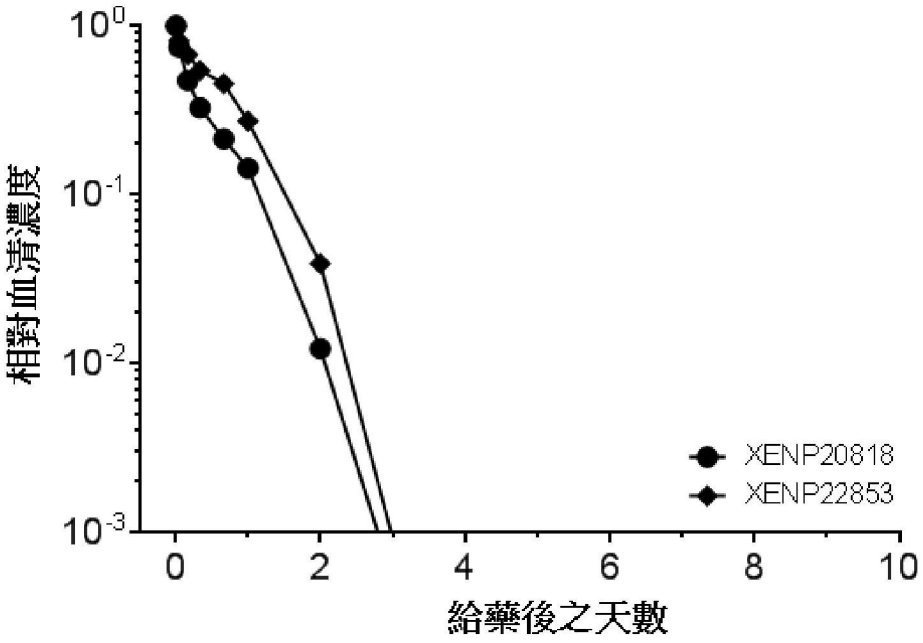
XENP24294 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/N65D_(單鏈)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S/M428L/N434S (SEQ ID NO:272)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

XENP24294 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q/M428L/N434S (SEQ ID NO:273)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLSPGK

【圖188】


100000
10000
1000
100
10
1
0.1
血清濃度(ng/mL)
0
7
14
天數
XENP22853 0.3X劑量
XENP24306 0.1X劑量
XENP24113 0.1X劑量
XENP24294 0.6X劑量
XENP24306 0.3X劑量
XENP24113 0.3X劑量
XENP24306 0.3X劑量

【圖189】



【圖190】

D30N (SEQ ID NO:274)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N1D/D30N (SEQ ID NO:275)
DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

N4D/D30N (SEQ ID NO:276)
NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIIL
ANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/E64Q (SEQ ID NO:277)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/N65D (SEQ ID NO:278)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

D30N/E64Q/N65D (SEQ ID NO:279)
NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDL
IILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS

【圖191】

>XENP29281 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

XENP29281 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N_(單鏈)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:280)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP29281 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:281)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP29282 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N1D/D30N_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

XENP29282 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N1D/D30N_(單鏈)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:282)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/DWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP29282 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:283)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖192A】

>XENP29283 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/D30N_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

XENP29283 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_N4D/D30N_(單鏈)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:284)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVDVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP29283 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:285)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP29284 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N/E64Q_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

XENP29284 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N/E64Q_(單鏈)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:286)

ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQNLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP29284 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:287)

EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖192B】

>XENP29285 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N/N65D_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

XENP29285 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N/N65D_(單鏈)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:288)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVEDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

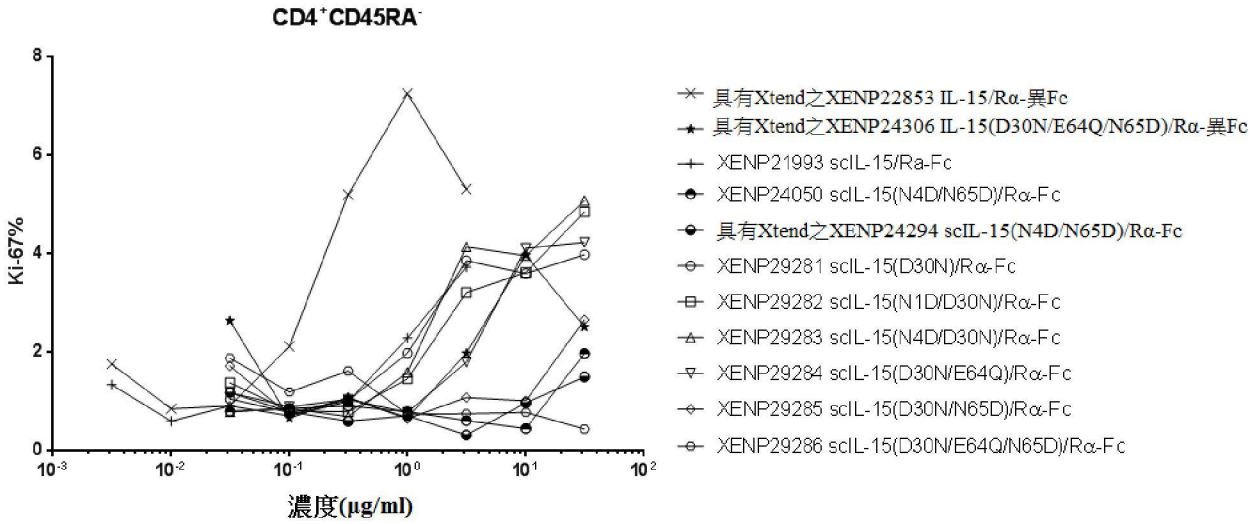
XENP29285 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q (SEQ ID NO:289)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

>XENP29286 人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(單鏈)-空-Fc_Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S-Fc(216)_IgG1_C220S/PVA_/S267K/S364K/E357Q

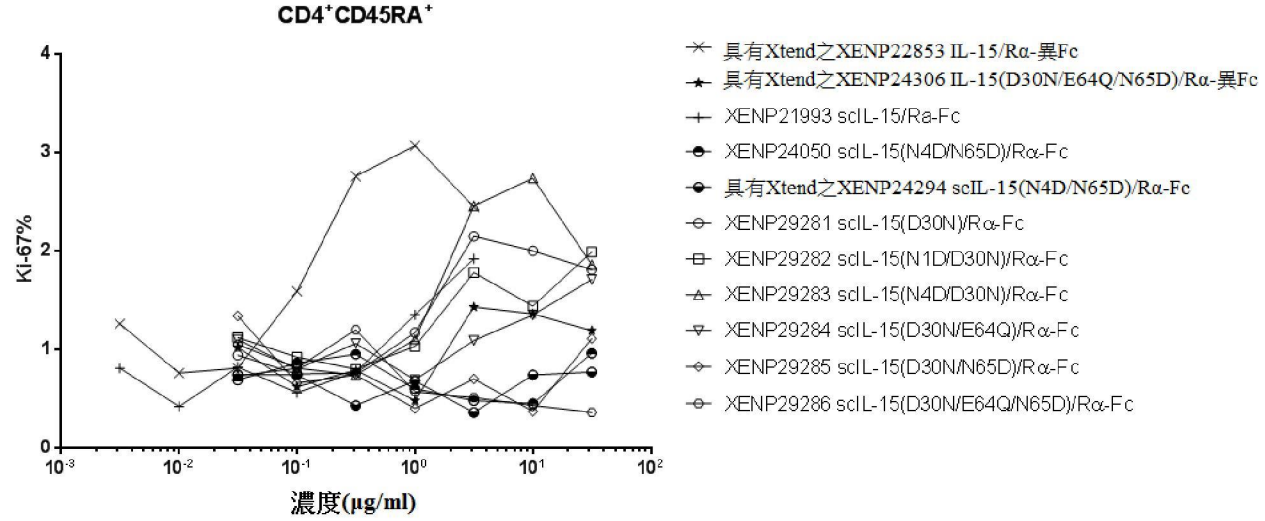
XENP29286 鏈 1 -人類_IL15Ra(sushi)_(GGGGS)5-人類_IL15_D30N/E64Q/N65D_(單鏈)-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:290)
ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTECVLNKATNVAHWTTPSLKCIR/GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS/NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESNVHPSCKVTAMKCFLLELQVISLESGDASIHDTVQDLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS/EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEEYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWEQGDVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

XENP29286 鏈 2 -空-Fc(216)_IgG1_pI(-)_等排_A_C220S/PVA_/S267K/L368D/K370S (SEQ ID NO:291)
EPKSSDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVKHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREQMTKNQVKLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

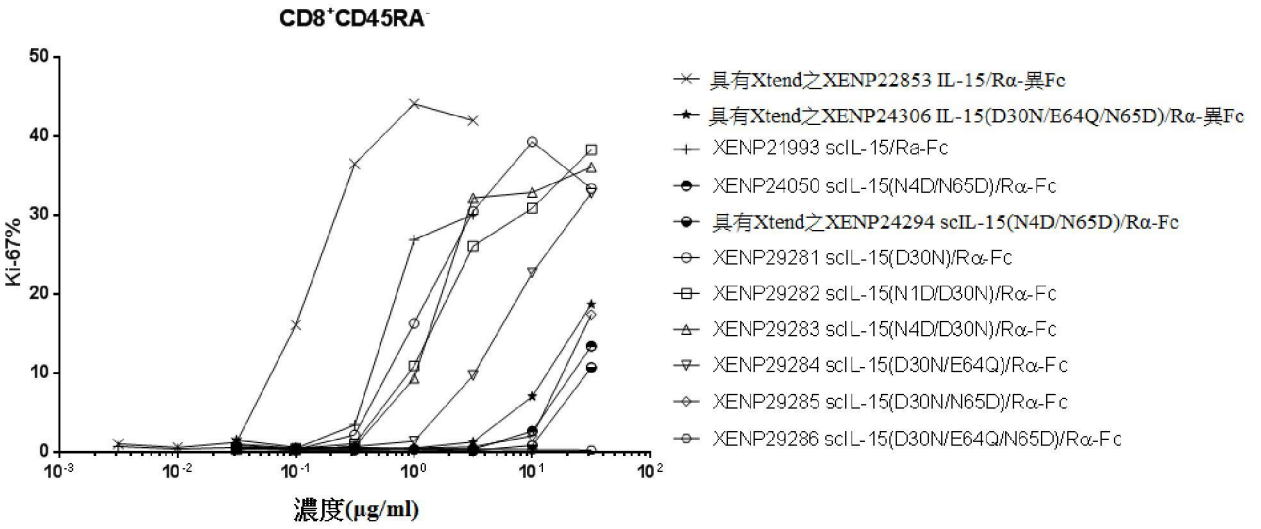
【圖192C】


CD4+CD45RA-
Ki-67%
濃度(μg/ml)
具有Xtend之XENP22853 IL-15/Rα-異Fc
具有Xtend之XENP24306 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-異Fc
XENP21993 scIL-15/Ra-Fc
XENP24050 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
具有Xtend之XENP24294 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
XENP29281 scIL-15(D30N)/Rα-Fc
XENP29282 scIL-15(N1D/D30N)/Rα-Fc
XENP29283 scIL-15(N4D/D30N)/Rα-Fc
XENP29284 scIL-15(D30N/E64Q)/Rα-Fc
XENP29285 scIL-15(D30N/N65D)/Rα-Fc
XENP29286 scIL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-Fc

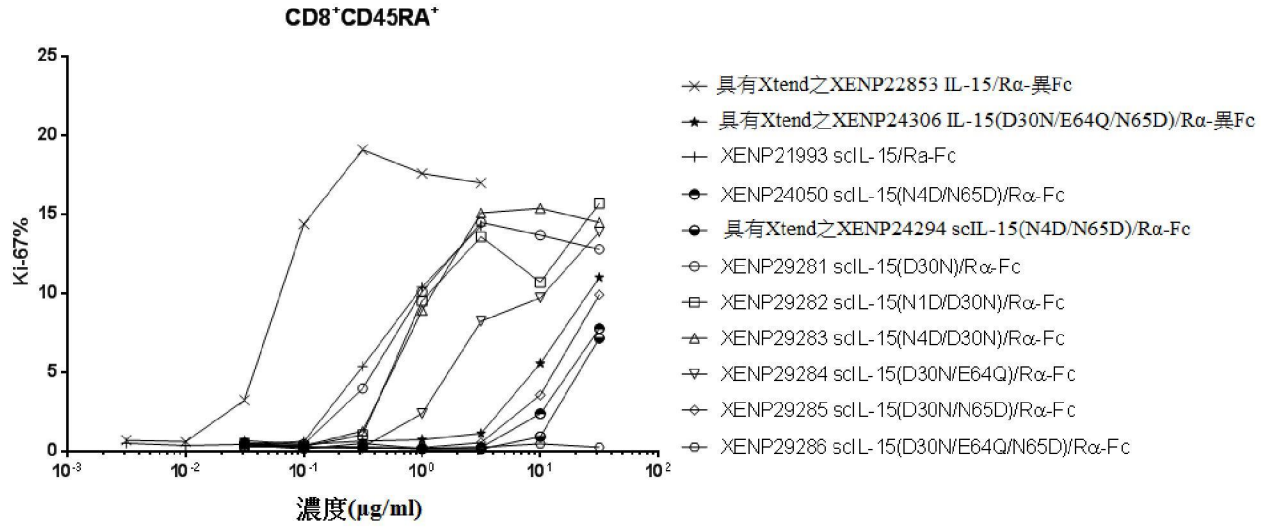
【圖193A】


CD4+CD45RA+
Ki-67%
濃度(μg/ml)
具有Xtend之XENP22853 IL-15/Rα-異Fc
具有Xtend之XENP24306 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-異Fc
XENP21993 scIL-15/Ra-Fc
XENP24050 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
具有Xtend之XENP24294 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
XENP29281 scIL-15(D30N)/Rα-Fc
XENP29282 scIL-15(N1D/D30N)/Rα-Fc
XENP29283 scIL-15(N4D/D30N)/Rα-Fc
XENP29284 scIL-15(D30N/E64Q)/Rα-Fc
XENP29285 scIL-15(D30N/N65D)/Rα-Fc
XENP29286 scIL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-Fc

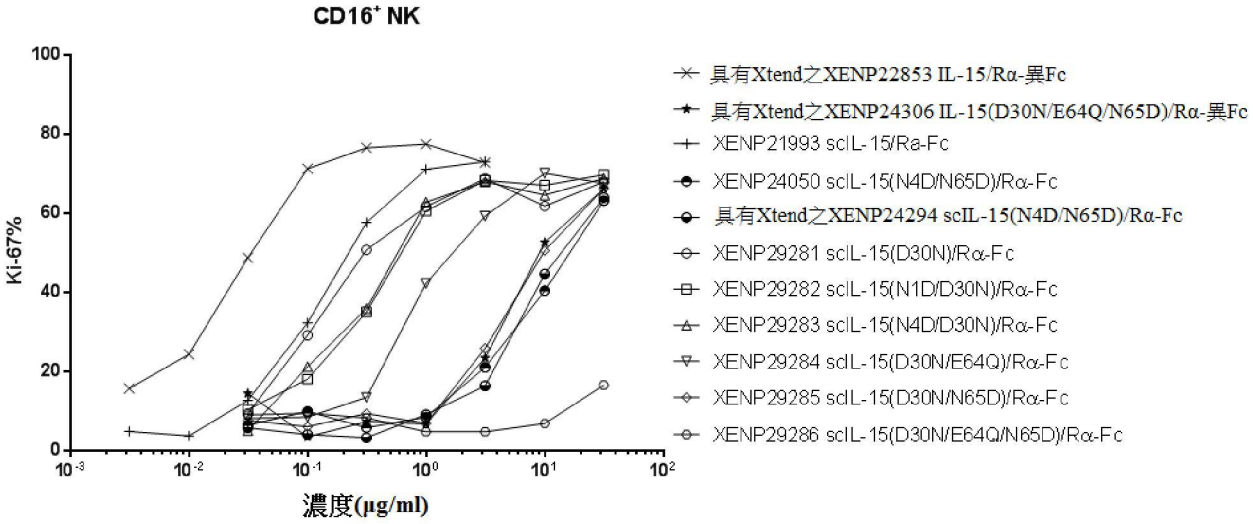
【圖193B】


CD8+CD45RA-
Ki-67%
濃度(μg/ml)
具有Xtend之XENP22853 IL-15/Rα-異Fc
具有Xtend之XENP24306 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-異Fc
XENP21993 scIL-15/Rα-Fc
XENP24050 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
具有Xtend之XENP24294 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
XENP29281 scIL-15(D30N)/Rα-Fc
XENP29282 scIL-15(N1D/D30N)/Rα-Fc
XENP29283 scIL-15(N4D/D30N)/Rα-Fc
XENP29284 scIL-15(D30N/E64Q)/Rα-Fc
XENP29285 scIL-15(D30N/N65D)/Rα-Fc
XENP29286 scIL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-Fc

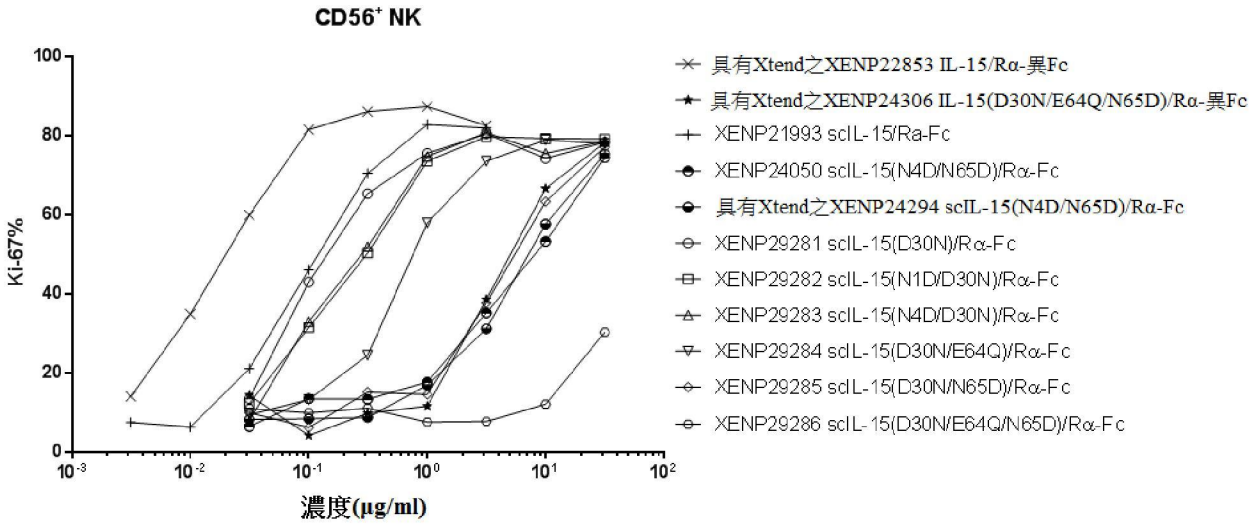
【圖193C】


CD8+CD45RA+
Ki-67%
濃度(μg/ml)
具有Xtend之XENP22853 IL-15/Rα-異Fc
具有Xtend之XENP24306 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-異Fc
XENP21993 scIL-15/Rα-Fc
XENP24050 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
具有Xtend之XENP24294 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
XENP29281 scIL-15(D30N)/Rα-Fc
XENP29282 scIL-15(N1D/D30N)/Rα-Fc
XENP29283 scIL-15(N4D/D30N)/Rα-Fc
XENP29284 scIL-15(D30N/E64Q)/Rα-Fc
XENP29285 scIL-15(D30N/N65D)/Rα-Fc
XENP29286 scIL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-Fc

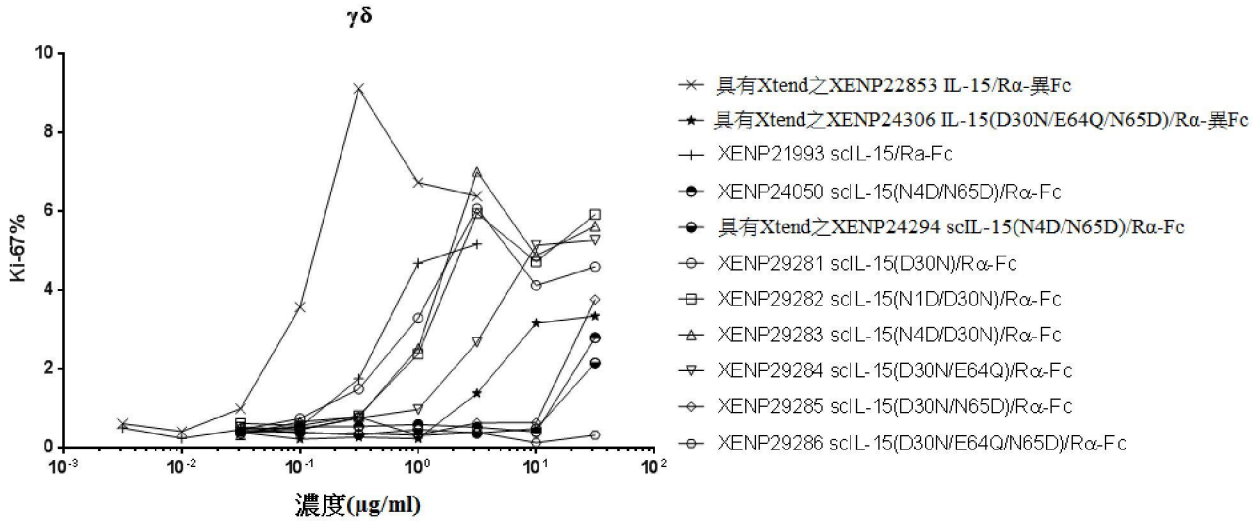
【圖193D】


CD16+ NK
Ki-67%
濃度(μg/ml)
具有Xtend之XENP22853 IL-15/Rα-異Fc
具有Xtend之XENP24306 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-異Fc
XENP21993 scIL-15/Rα-Fc
XENP24050 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
具有Xtend之XENP24294 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
XENP29281 scIL-15(D30N)/Rα-Fc
XENP29282 scIL-15(N1D/D30N)/Rα-Fc
XENP29283 scIL-15(N4D/D30N)/Rα-Fc
XENP29284 scIL-15(D30N/E64Q)/Rα-Fc
XENP29285 scIL-15(D30N/N65D)/Rα-Fc
XENP29286 scIL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-Fc

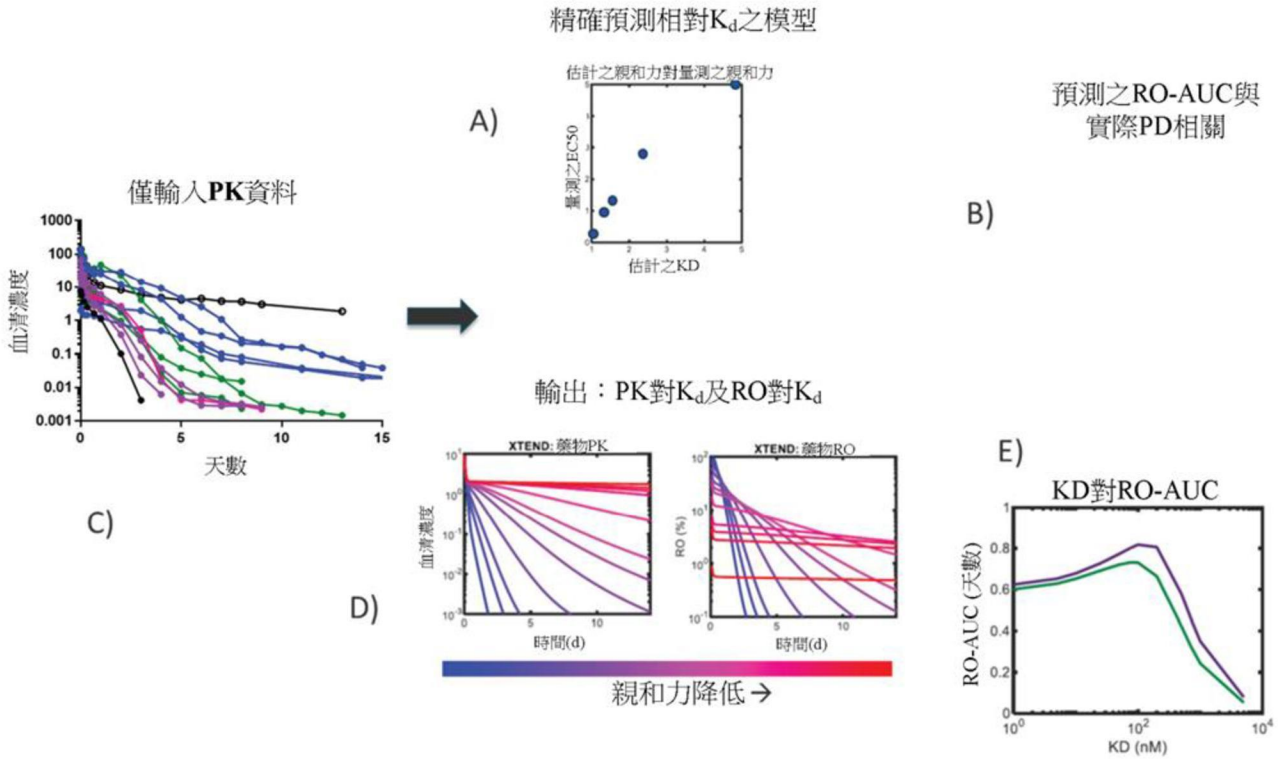
【圖193E】


CD56+ NK
Ki-67%
濃度(μg/ml)
具有Xtend之XENP22853 IL-15/Rα-異Fc
具有Xtend之XENP24306 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-異Fc
XENP21993 scIL-15/Rα-Fc
XENP24050 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
具有Xtend之XENP24294 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
XENP29281 scIL-15(D30N)/Rα-Fc
XENP29282 scIL-15(N1D/D30N)/Rα-Fc
XENP29283 scIL-15(N4D/D30N)/Rα-Fc
XENP29284 scIL-15(D30N/E64Q)/Rα-Fc
XENP29285 scIL-15(D30N/N65D)/Rα-Fc
XENP29286 scIL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-Fc

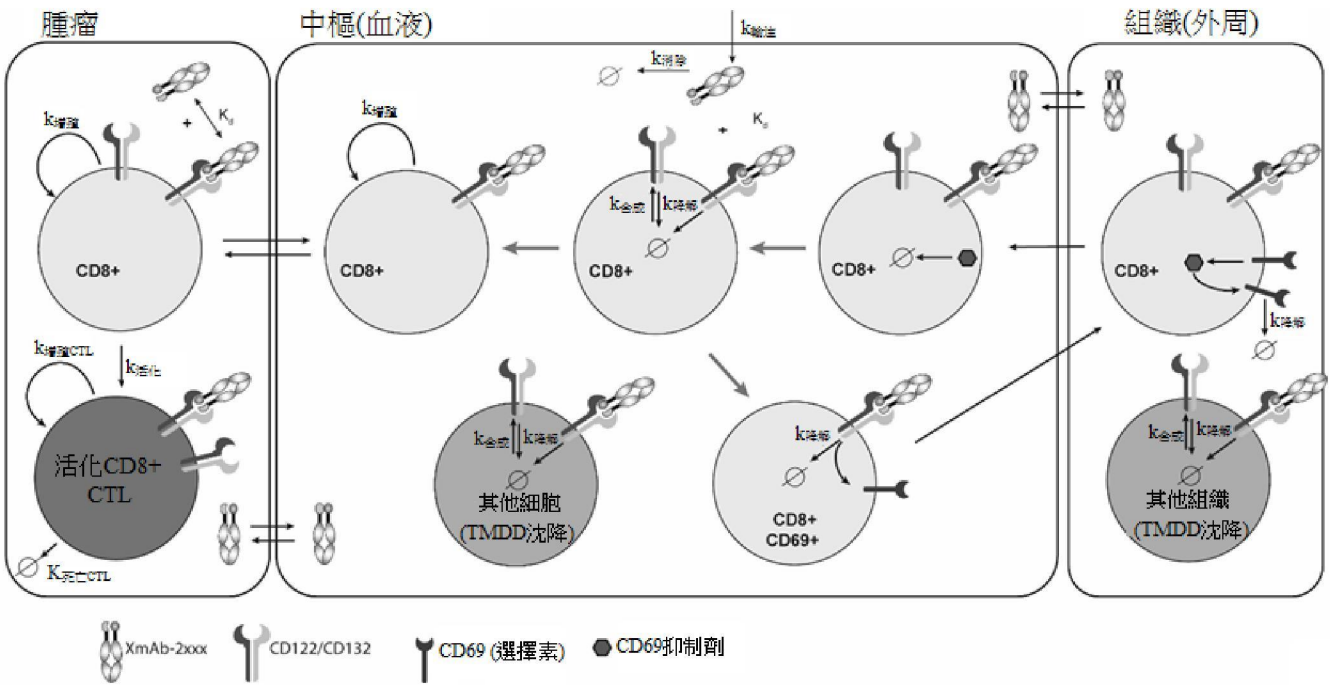
【圖193F】


γδ
Ki-67%
濃度(μg/ml)
具有Xtend之XENP22853 IL-15/Rα-異Fc
具有Xtend之XENP24306 IL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-異Fc
XENP21993 scIL-15/Ra-Fc
XENP24050 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
具有Xtend之XENP24294 scIL-15(N4D/N65D)/Rα-Fc
XENP29281 scIL-15(D30N)/Rα-Fc
XENP29282 scIL-15(N1D/D30N)/Rα-Fc
XENP29283 scIL-15(N4D/D30N)/Rα-Fc
XENP29284 scIL-15(D30N/E64Q)/Rα-Fc
XENP29285 scIL-15(D30N/N65D)/Rα-Fc
XENP29286 scIL-15(D30N/E64Q/N65D)/Rα-Fc

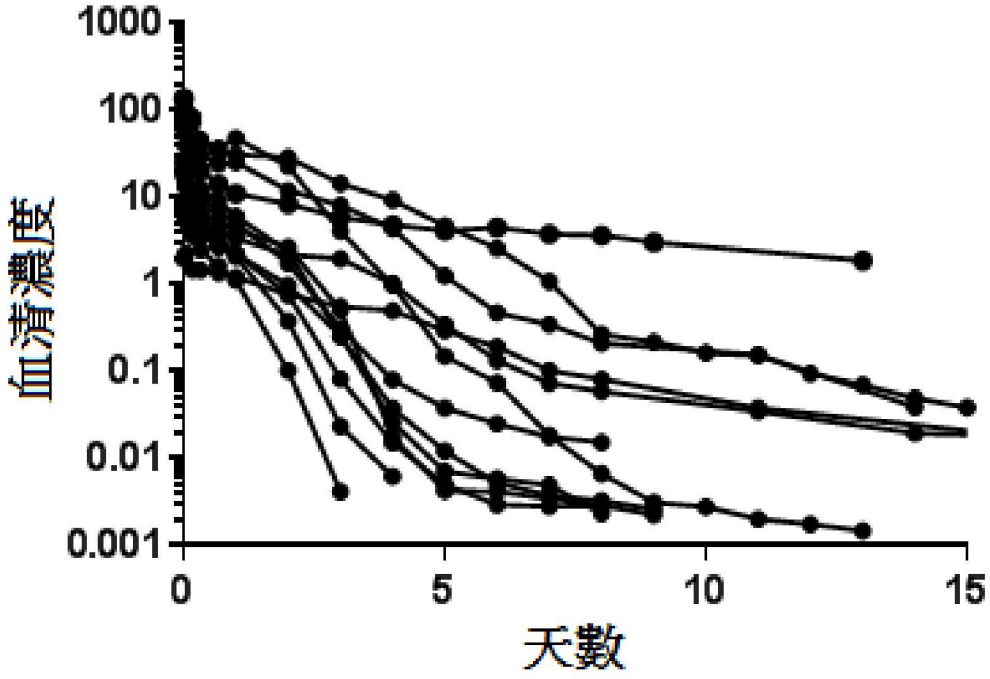
【圖193G】


精確預測相對Kd之模型
A)
估計之親和力對量測之親和力
量測之EC50
估計之KD
B)
預測之RO-AUC與
實際PD相關
僅輸入PK資料
血清濃度
天數
C)
輸出：PK對Kd及RO對Kd
D)
XTEND: 藥物PK
XTEND: 藥物RO
血清濃度
RO (%)
時間(d)
時間(d)
親和力降低→
E)
KD對RO-AUC
RO-AUC (天數)
KD (nM)

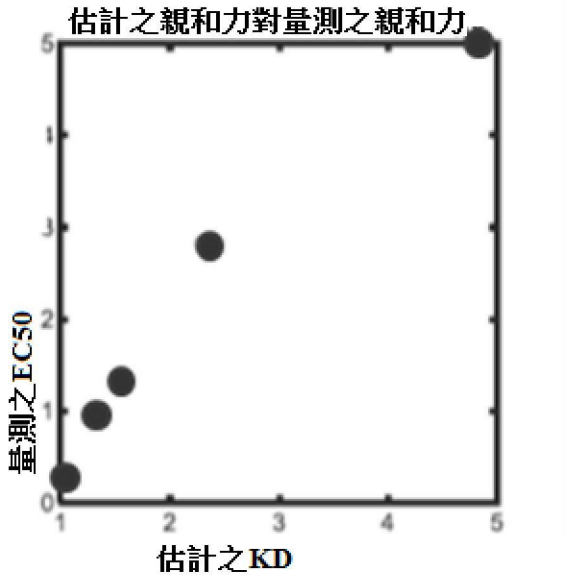
【圖194A-194E】


腫瘤
中樞(血液)
組織(外周)
CD8+
活化CD8+
CTL
其他細胞
(TMDD沈降)
CD8+
CD69+
其他組織
(TMDD沈降)
XmAb-2xxx
CD122/CD132
CD69 (選擇素)
CD69抑制劑

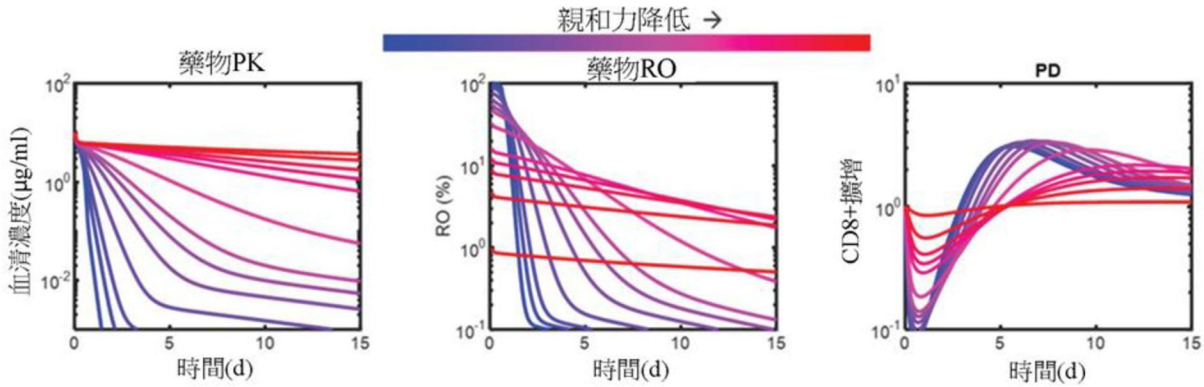
【圖195】



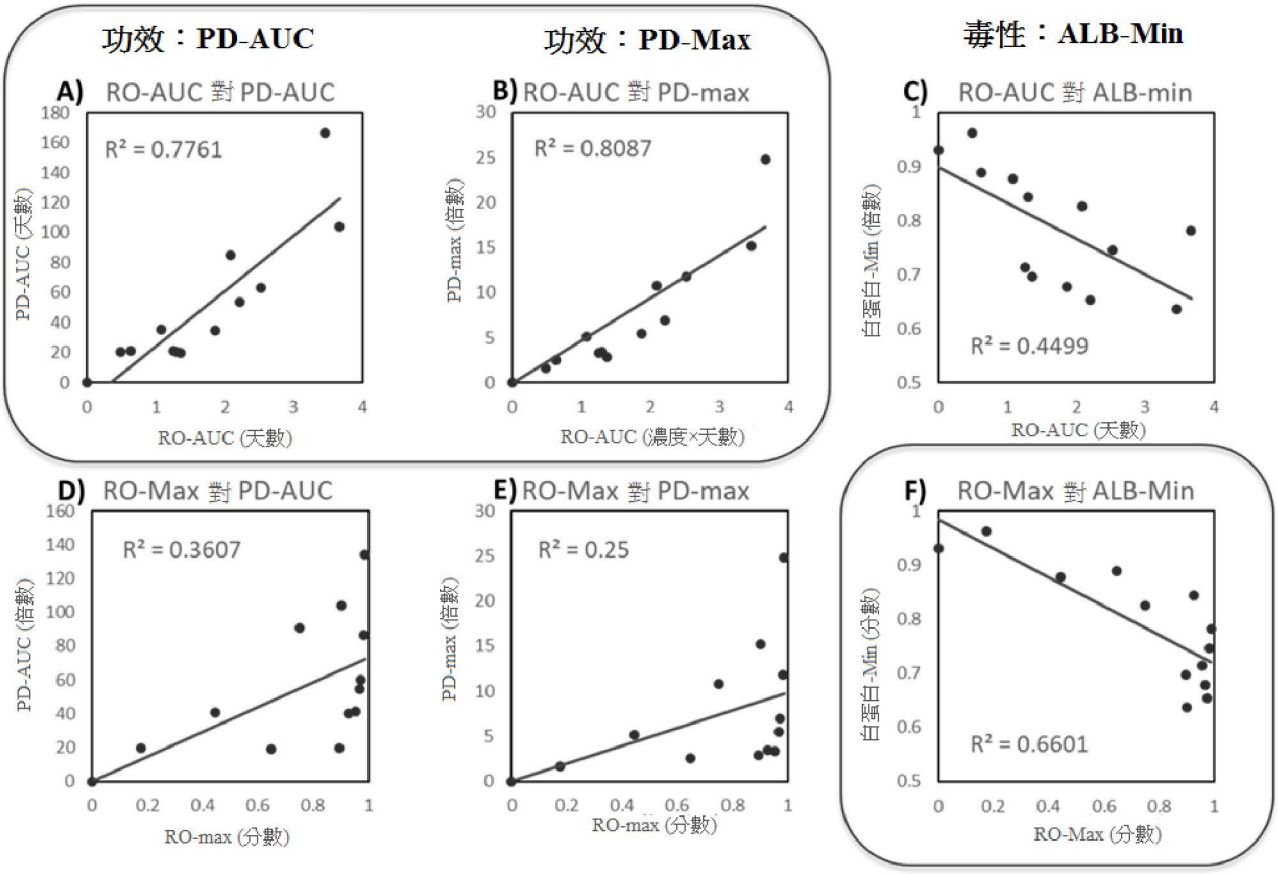
【圖196】


估計之親和力對量測之親和力
量測之EC50
估計之KD
0
1
2
3
4
5

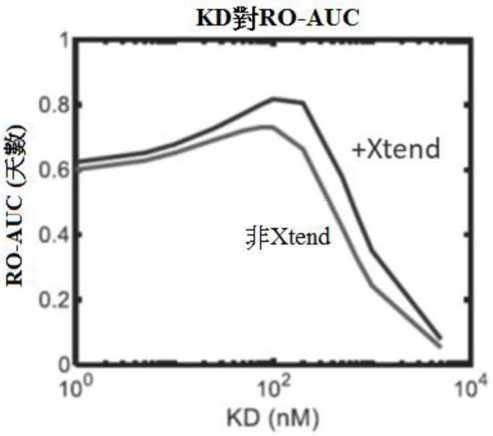
【圖197】


親和力降低 →
藥物PK
血清濃度(μg/ml)
時間(d)
藥物RO
RO (%)
時間(d)
PD
CD8+擴增
時間(d)

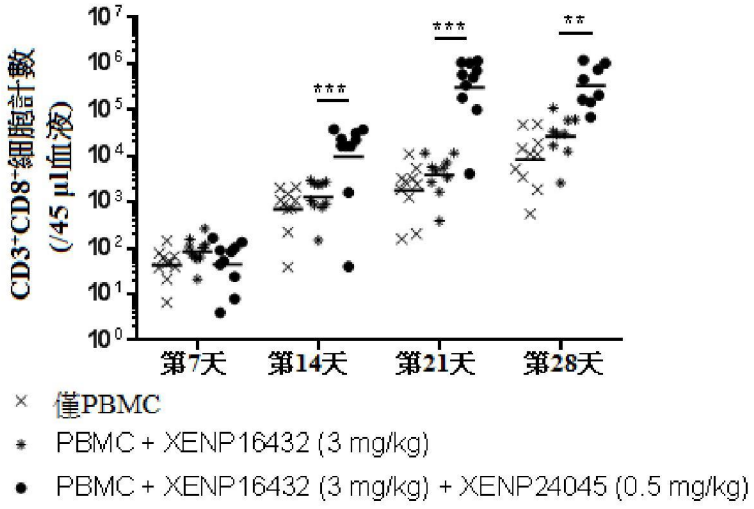
【圖198】



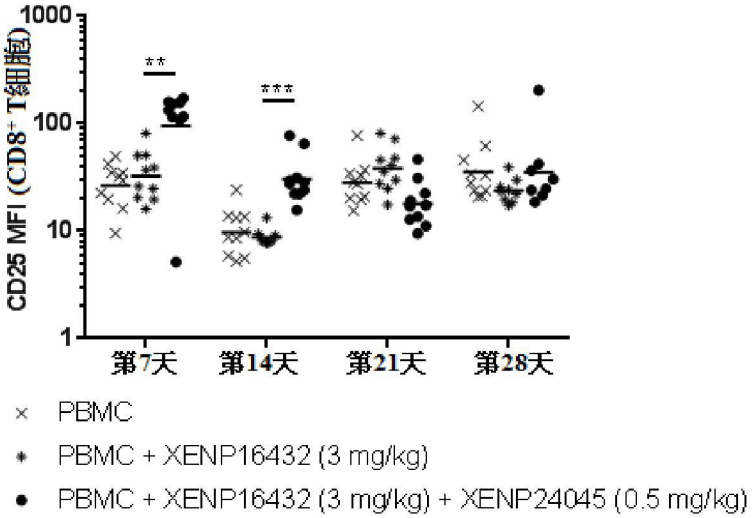
【圖199A-199F】



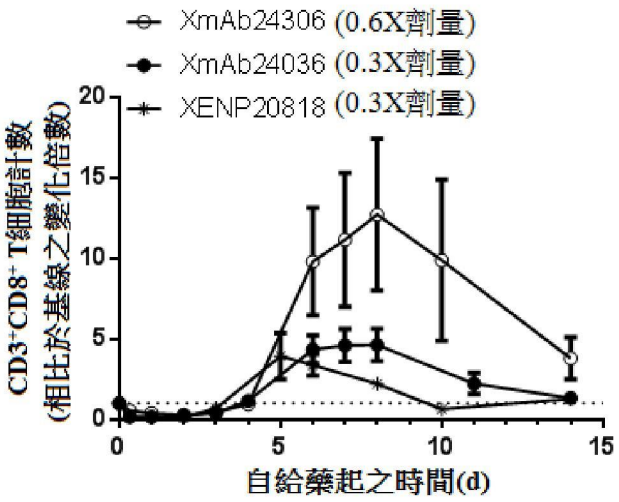
【圖200】


CD3+CD8+細胞計數
(/45 μl血液)
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10^1
10^0
***
***
**
第7天
第14天
第21天
第28天
僅PBMC
PBMC + XENP16432 (3 mg/kg)
PBMC + XENP16432 (3 mg/kg) + XENP24045 (0.5 mg/kg)

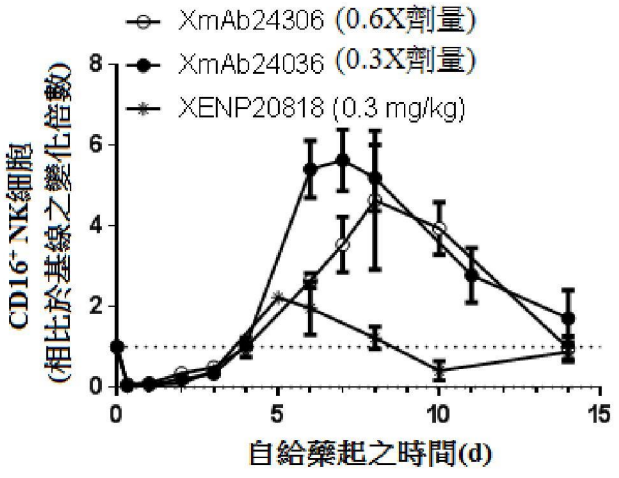
【圖201A】


CD25 MFI (CD8+ T細胞)
1000
100
10
1
**
***
第7天
第14天
第21天
第28天
PBMC
PBMC + XENP16432 (3 mg/kg)
PBMC + XENP16432 (3 mg/kg) + XENP24045 (0.5 mg/kg)

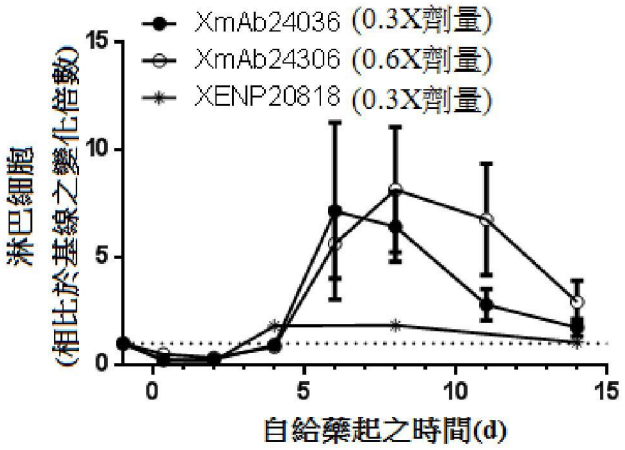
【圖201B】


XmAb24306 (0.6X劑量)
XmAb24036 (0.3X劑量)
XENP20818 (0.3X劑量)
CD3+CD8+ T細胞計數
(相比於基線之變化倍數)
20
15
10
5
0
0
5
10
15
自給藥起之時間(d)

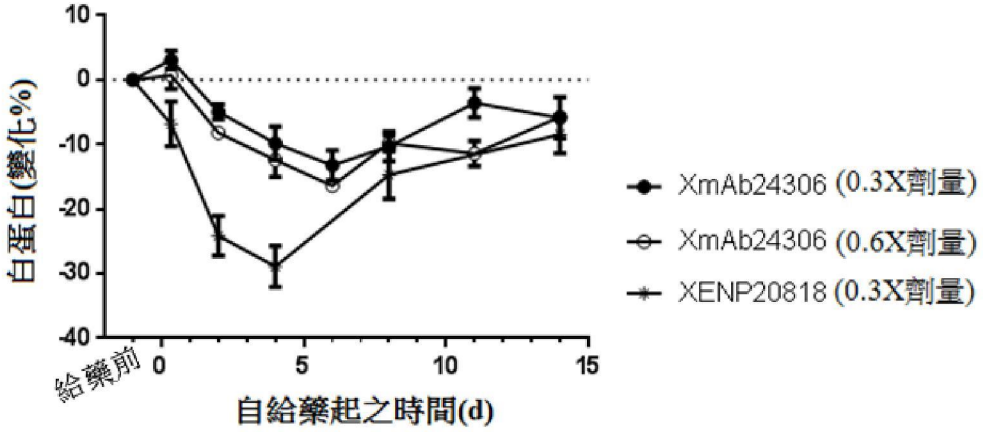
【圖202A】


XmAb24306 (0.6X劑量)
XmAb24036 (0.3X劑量)
XENP20818 (0.3 mg/kg)
CD16+ NK細胞
(相比於基線之變化倍數)
8
6
4
2
0
0
5
10
15
自給藥起之時間(d)

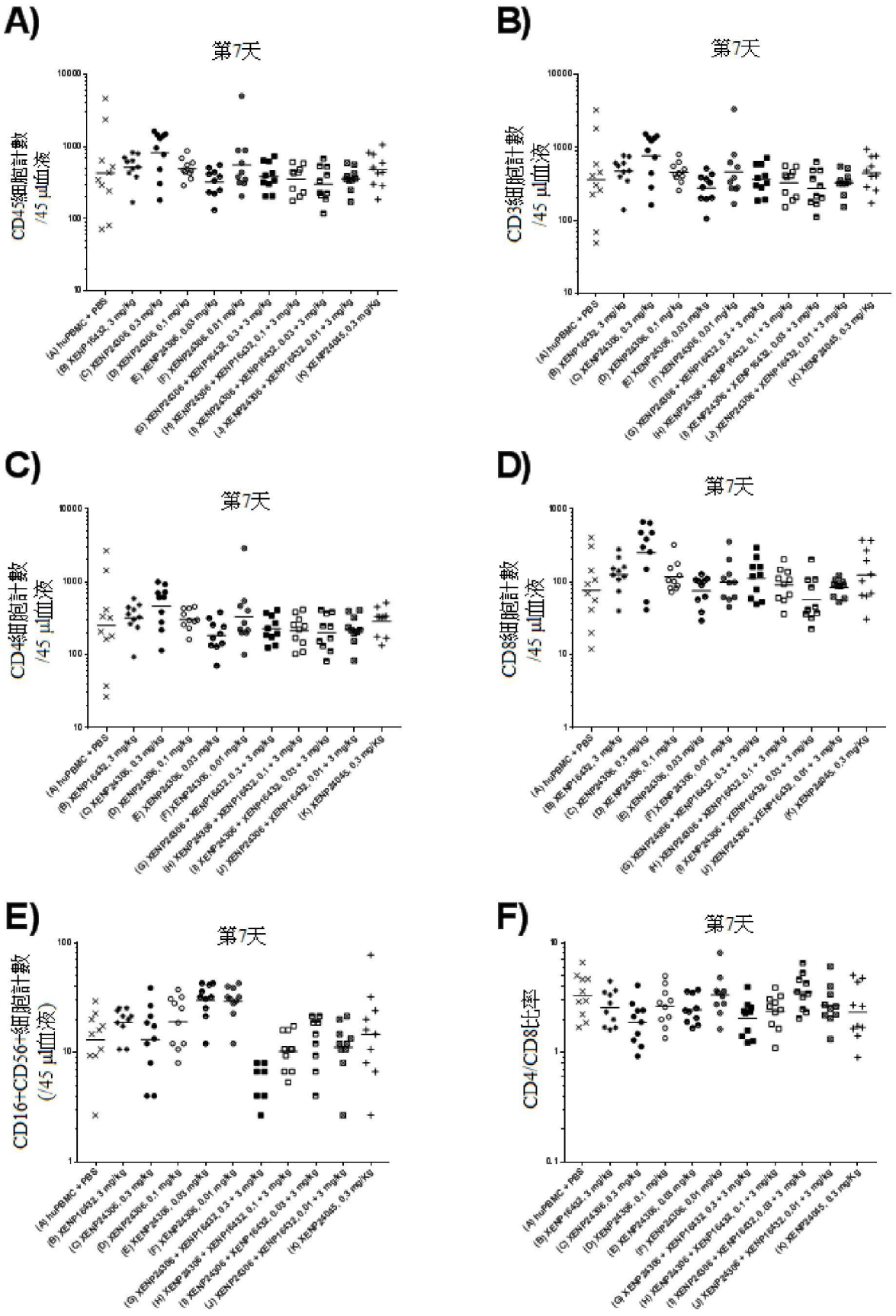
【圖202B】


XmAb24036 (0.3X劑量)
XmAb24306 (0.6X劑量)
XENP20818 (0.3X劑量)
淋巴細胞
(相比於基線之變化倍數)
15
10
5
0
0
5
10
15
自給藥起之時間(d)

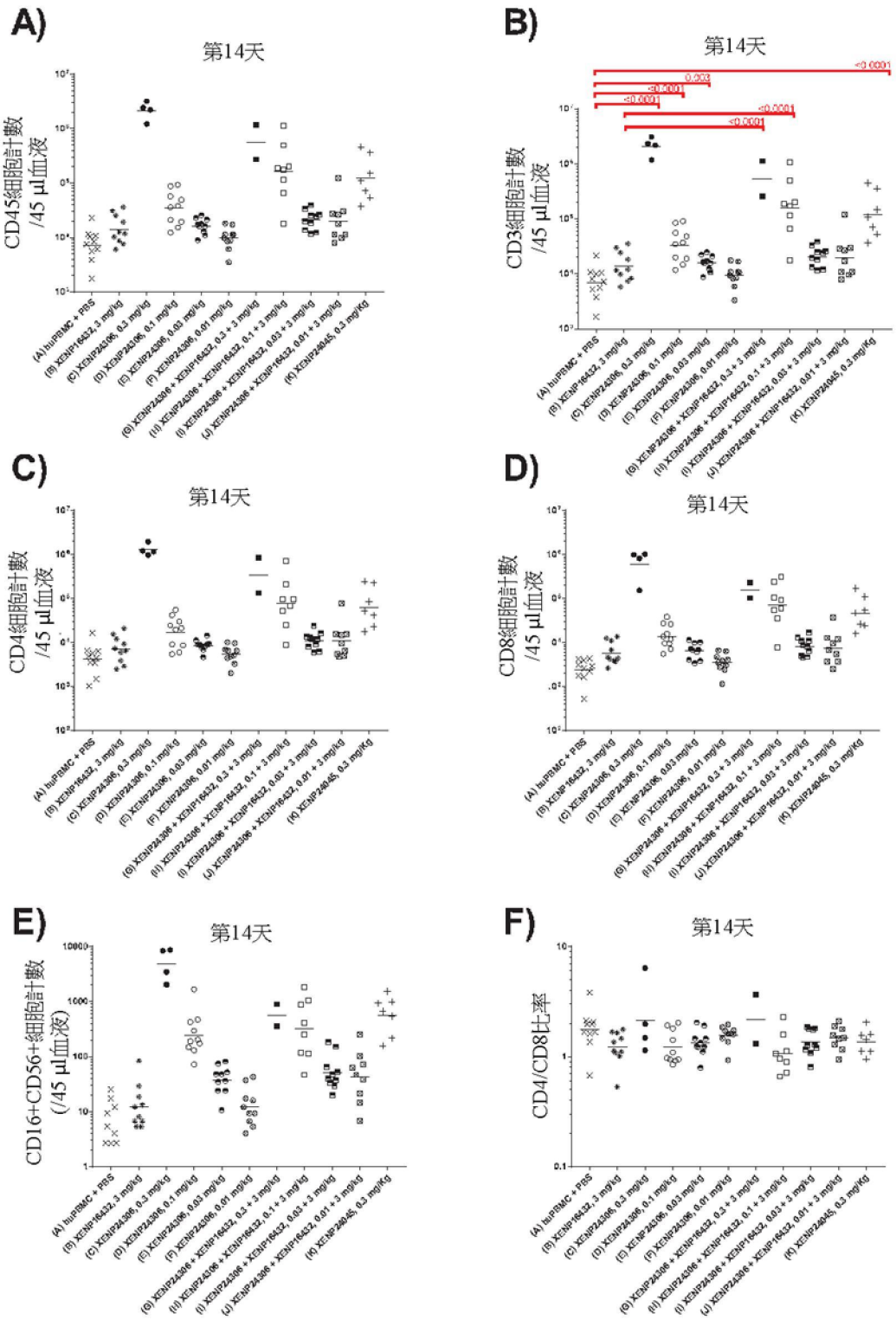
【圖202C】


10
0
-10
-20
-30
-40
白蛋白(變化%)
給藥前
0
5
10
15
自給藥起之時間(d)
XmAb24306 (0.3X劑量)
XmAb24306 (0.6X劑量)
XENP20818 (0.3X劑量)

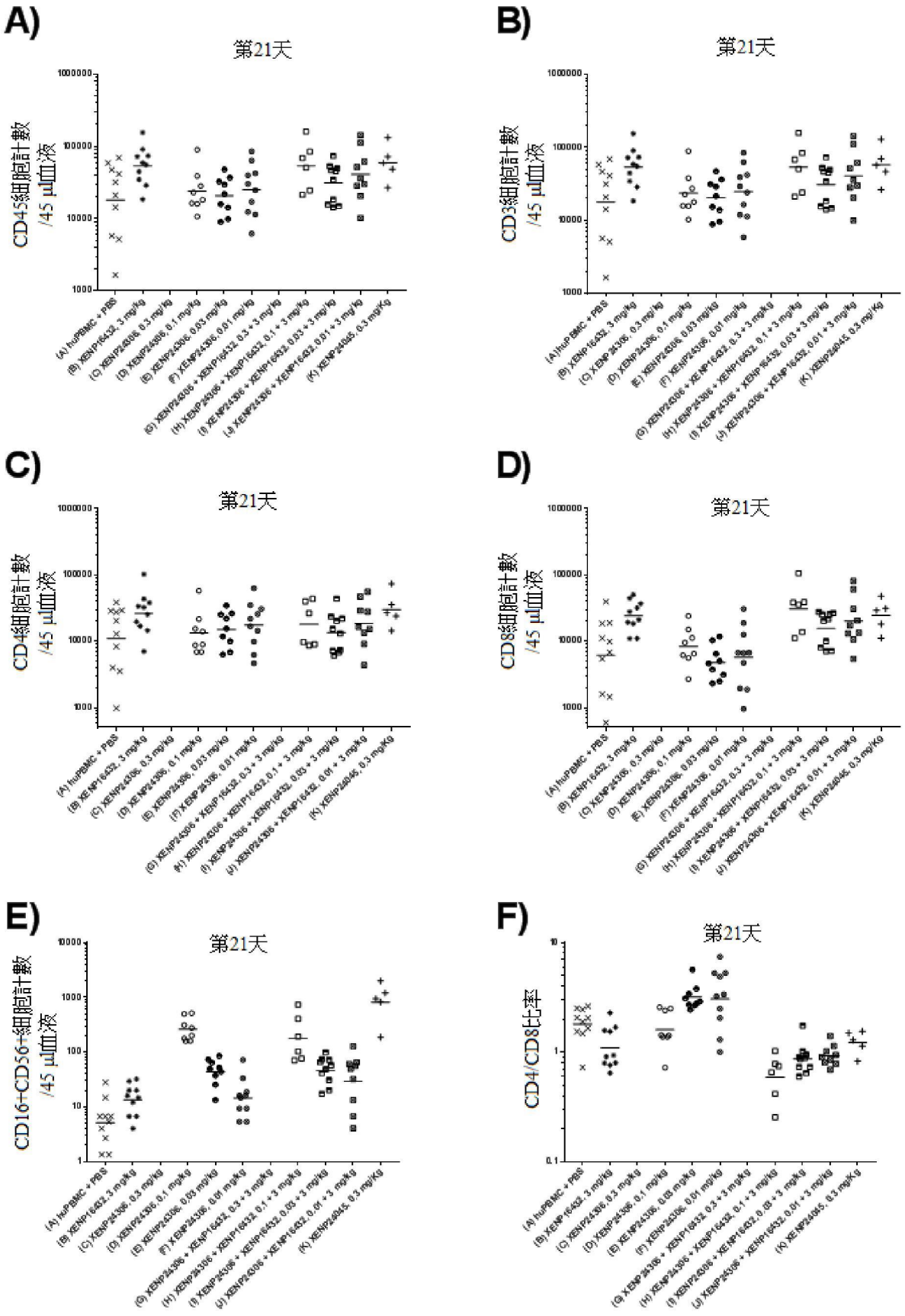
【圖203】


A)
第7天
CD45細胞計數
/45 μl血液
B)
第7天
CD3細胞計數
/45 μl血液
C)
第7天
CD4細胞計數
/45 μl血液
D)
第7天
CD8細胞計數
/45 μl血液
E)
第7天
CD16+CD56+細胞計數
(/45 μl血液)
F)
第7天
CD4/CD8比率

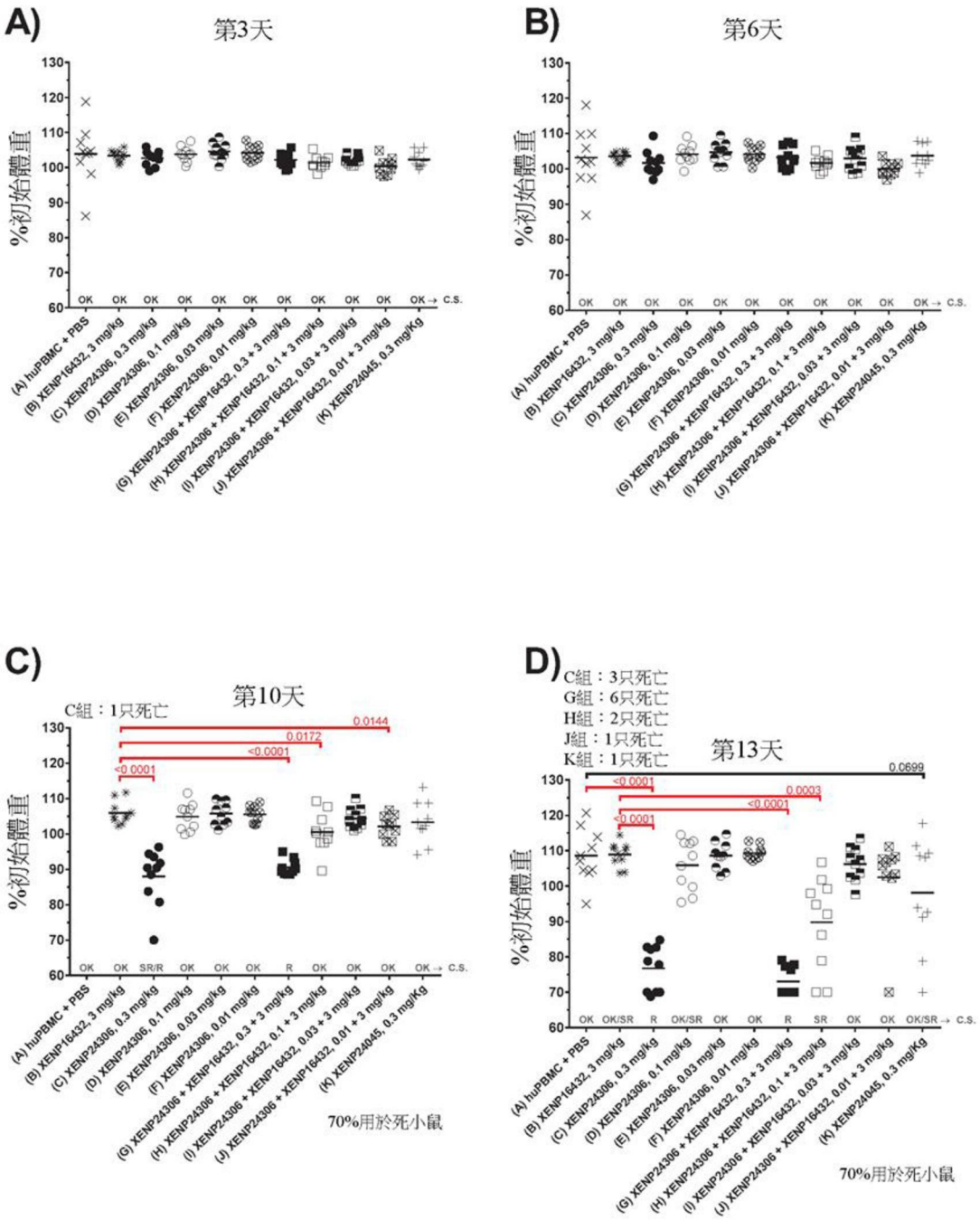
【圖204A-圖204F】


A)
第14天
CD45細胞計數
/45 μl血液
B)
第14天
CD3細胞計數
/45 μl血液
C)
第14天
CD4細胞計數
/45 μl血液
D)
第14天
CD8細胞計數
/45 μl血液
E)
第14天
CD16+CD56+細胞計數
(/45 μl血液)
F)
第14天
CD4/CD8比率
(A) huPBMC + PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 0.3 mg/kg
(D) XENP24306, 0.1 mg/kg
(E) XENP24306, 0.03 mg/kg
(F) XENP24306, 0.01 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
(I) XENP24306 + XENP16432, 0.03 + 3 mg/kg
(J) XENP24306 + XENP16432, 0.01 + 3 mg/kg
(K) XENP24045, 0.3 mg/Kg

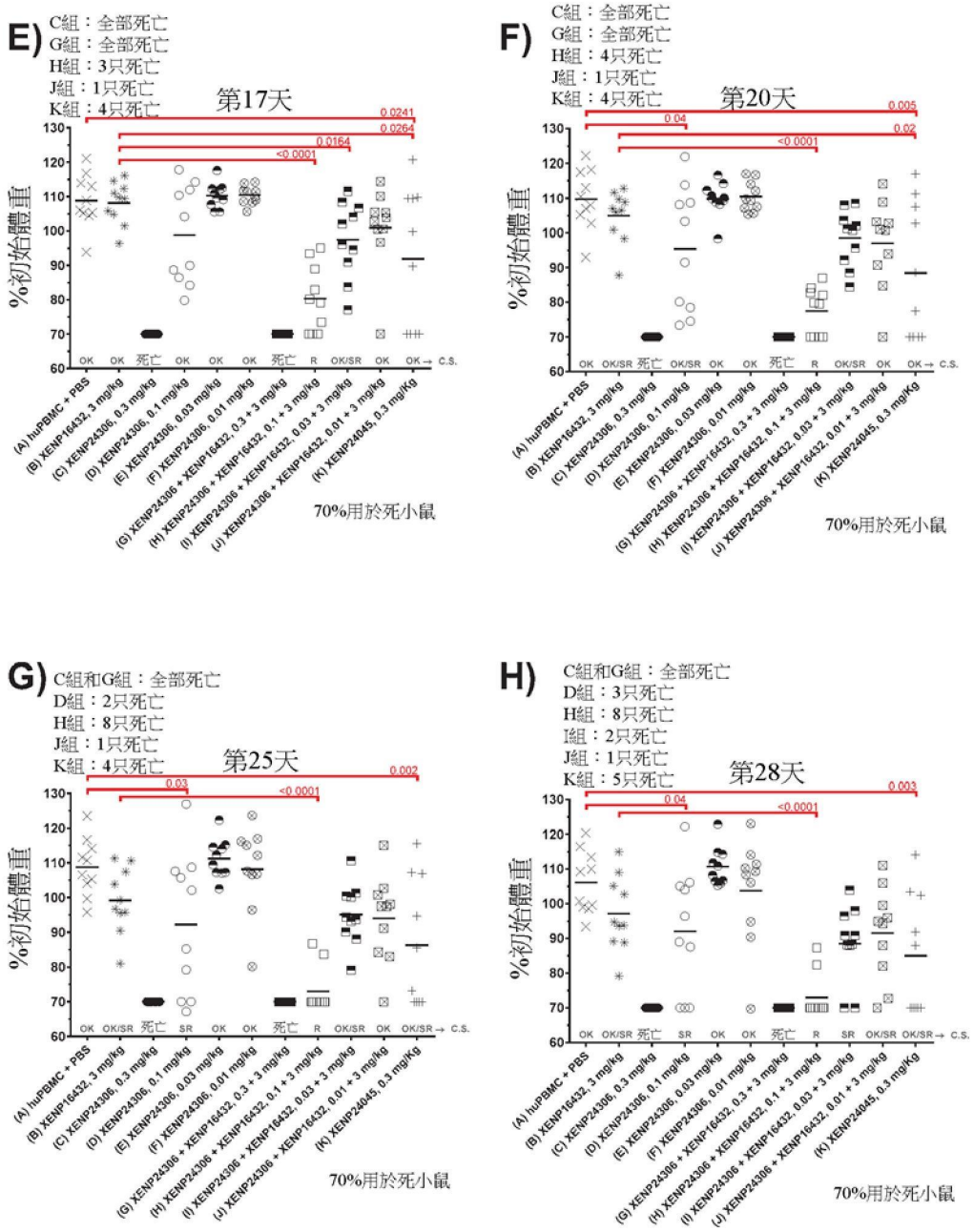
【圖205A-圖205F】


A)
第21天
CD45細胞計數
/45 μl血液
B)
第21天
CD3細胞計數
/45 μl血液
C)
第21天
CD4細胞計數
/45 μl血液
D)
第21天
CD8細胞計數
/45 μl血液
E)
第21天
CD16+CD56+細胞計數
/45 μl血液
F)
第21天
CD4/CD8比率

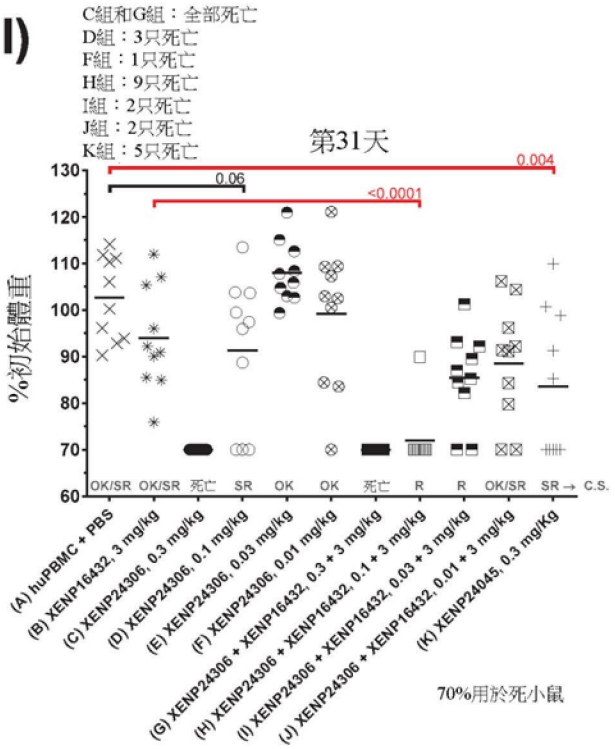
【圖206A-圖206F】


A)
第3天
%初始體重
B)
第6天
%初始體重
C)
第10天
C組：1只死亡
%初始體重
70%用於死小鼠
D)
C組：3只死亡
G組：6只死亡
H組：2只死亡
J組：1只死亡
K組：1只死亡
第13天
%初始體重
70%用於死小鼠
(A) huPBMC + PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 0.3 mg/kg
(D) XENP24306, 0.1 mg/kg
(E) XENP24306, 0.03 mg/kg
(F) XENP24306, 0.01 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
(I) XENP24306 + XENP16432, 0.03 + 3 mg/kg
(J) XENP24306 + XENP16432, 0.01 + 3 mg/kg
(K) XENP24045, 0.3 mg/Kg

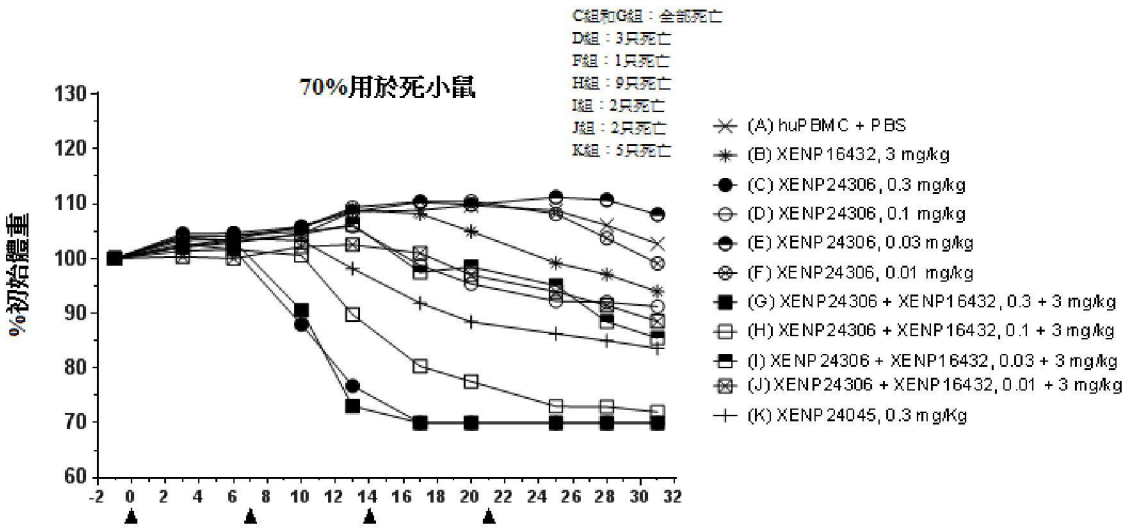
【圖207A-圖207D】


E)
C組：全部死亡
G組：全部死亡
H組：3只死亡
J組：1只死亡
K組：4只死亡
第17天
%初始體重
70%用於死小鼠
F)
C組：全部死亡
G組：全部死亡
H組：4只死亡
J組：1只死亡
K組：4只死亡
第20天
%初始體重
70%用於死小鼠
G)
C組和G組：全部死亡
D組：2只死亡
H組：8只死亡
J組：1只死亡
K組：4只死亡
第25天
%初始體重
70%用於死小鼠
H)
C組和G組：全部死亡
D組：3只死亡
H組：8只死亡
I組：2只死亡
J組：1只死亡
K組：5只死亡
第28天
%初始體重
70%用於死小鼠

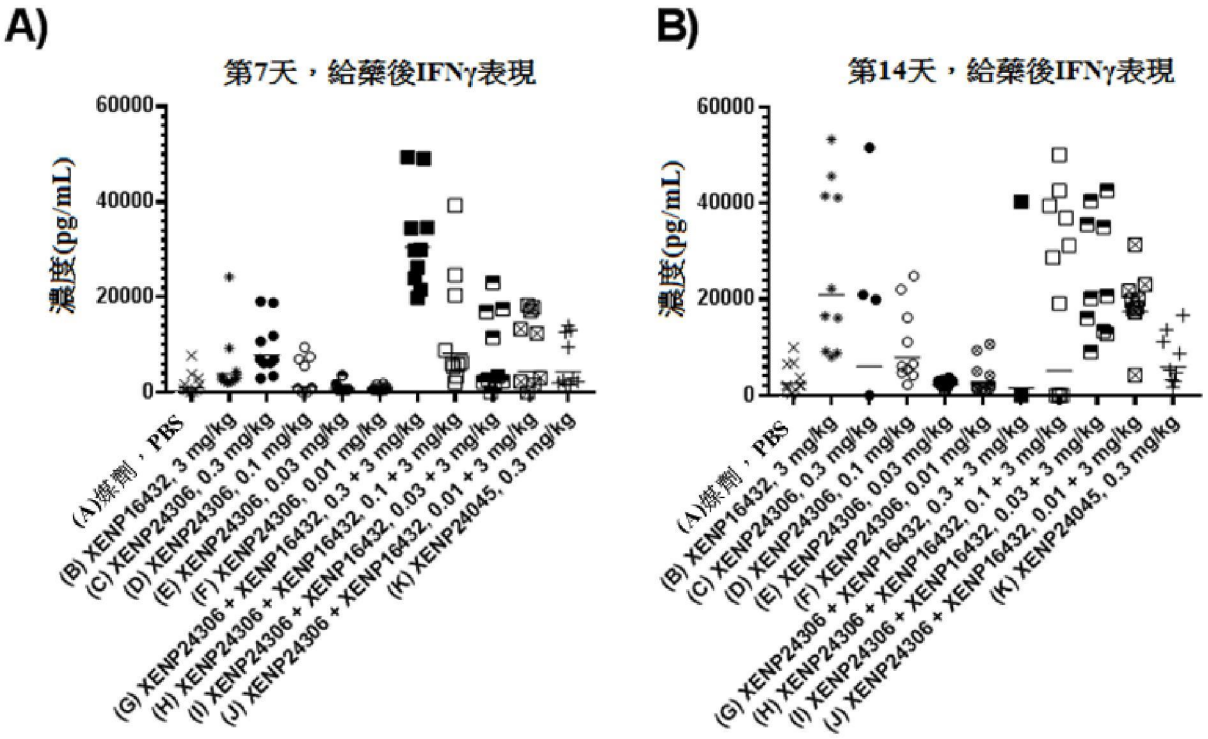
【圖207E-圖207H】

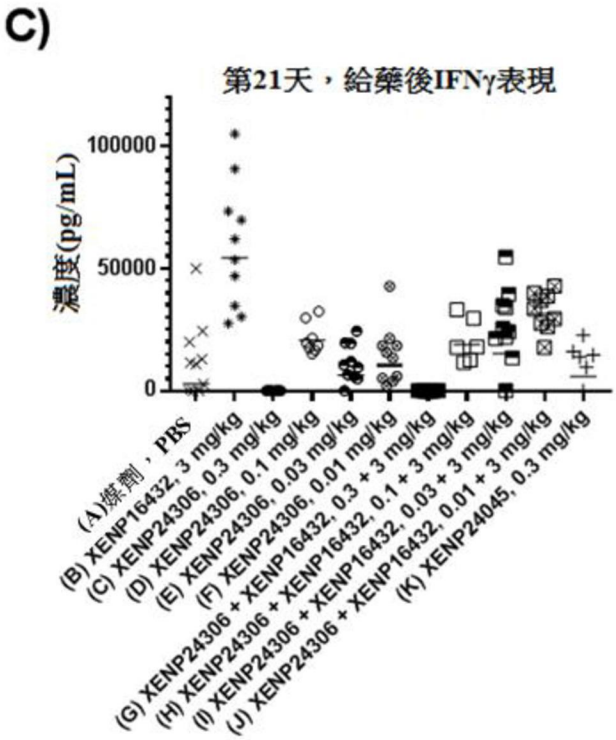

I)
C組和G組：全部死亡
D組：3只死亡
F組：1只死亡
H組：9只死亡
I組：2只死亡
J組：2只死亡
K組：5只死亡
第31天
0.004
0.06
<0.0001
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
OK/SR
OK/SR
死亡
SR
OK
OK
死亡
R
R
OK/SR
SR→
C.S.
(A) huPBMC + PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 0.3 mg/kg
(D) XENP24306, 0.1 mg/kg
(E) XENP24306, 0.03 mg/kg
(F) XENP24306, 0.01 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
(I) XENP24306 + XENP16432, 0.03 + 3 mg/kg
(J) XENP24306 + XENP16432, 0.01 + 3 mg/kg
(K) XENP24045, 0.3 mg/Kg
70%用於死小鼠

【圖207I】

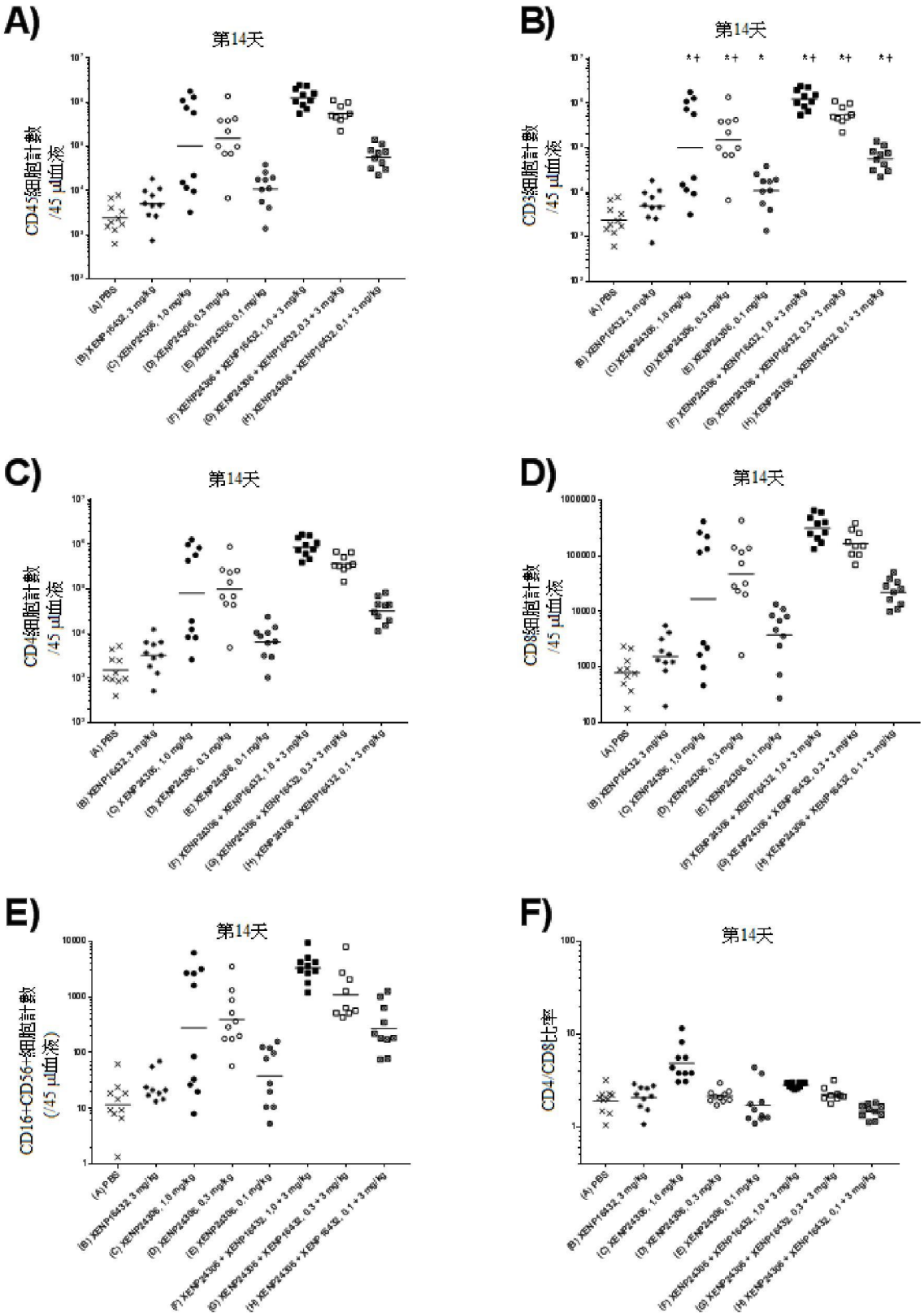

C組和G組：全部死亡
D組：3只死亡
F組：1只死亡
H組：9只死亡
I組：2只死亡
J組：2只死亡
K組：5只死亡
70%用於死小鼠
%初始體重
130
120
110
100
90
80
70
60
-2 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32
(A) huPBMC + PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 0.3 mg/kg
(D) XENP24306, 0.1 mg/kg
(E) XENP24306, 0.03 mg/kg
(F) XENP24306, 0.01 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
(I) XENP24306 + XENP16432, 0.03 + 3 mg/kg
(J) XENP24306 + XENP16432, 0.01 + 3 mg/kg
(K) XENP24045, 0.3 mg/Kg

【圖208】

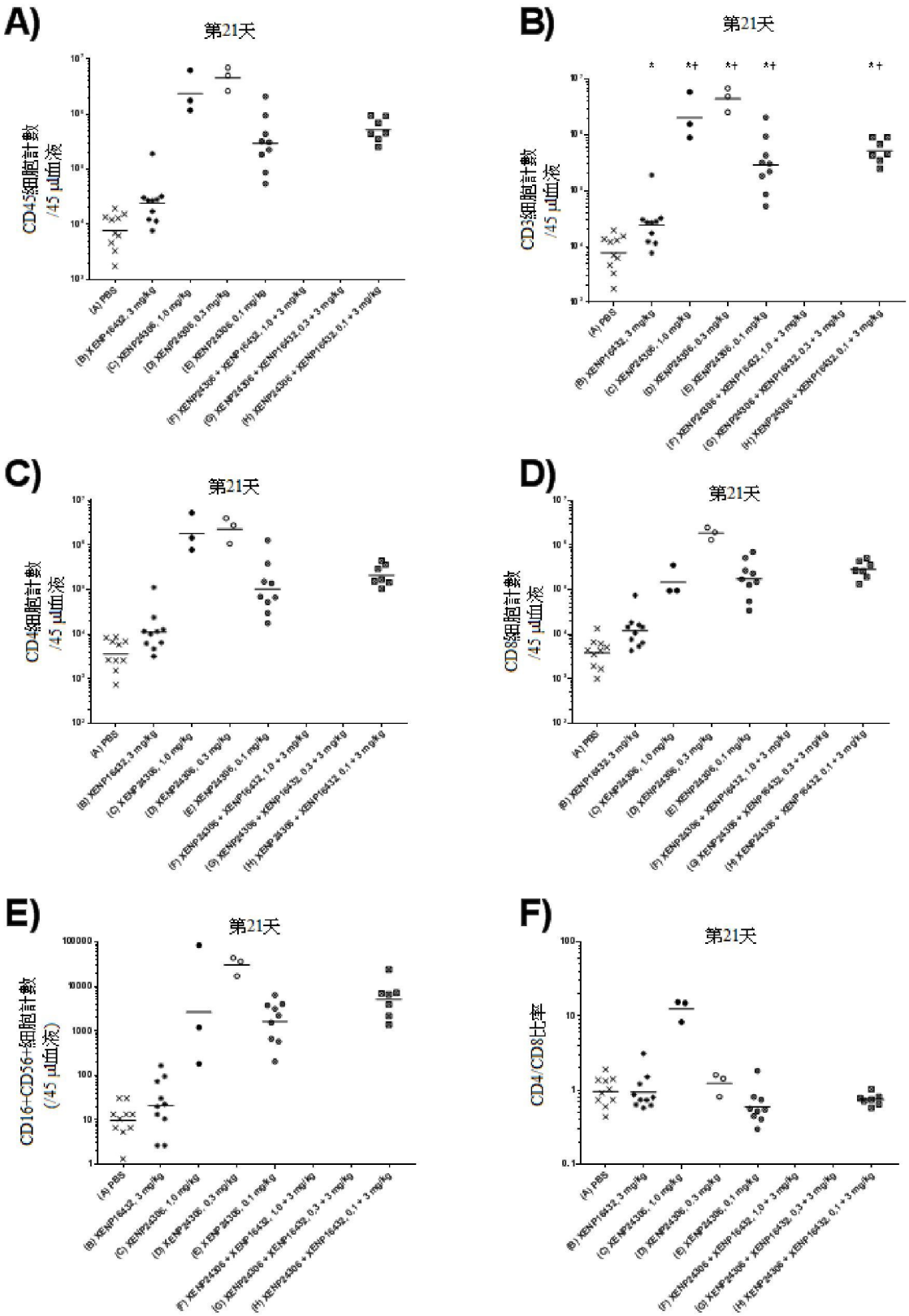

A)
第7天，給藥後IFNγ表現
濃度(pg/mL)
60000
40000
20000
0
(A)媒劑，PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 0.3 mg/kg
(D) XENP24306, 0.1 mg/kg
(E) XENP24306, 0.03 mg/kg
(F) XENP24306, 0.01 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
(I) XENP24306 + XENP16432, 0.03 + 3 mg/kg
(J) XENP24306 + XENP16432, 0.01 + 3 mg/kg
(K) XENP24045, 0.3 mg/kg
B)
第14天，給藥後IFNγ表現
濃度(pg/mL)
60000
40000
20000
0
(A)媒劑，PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 0.3 mg/kg
(D) XENP24306, 0.1 mg/kg
(E) XENP24306, 0.03 mg/kg
(F) XENP24306, 0.01 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
(I) XENP24306 + XENP16432, 0.03 + 3 mg/kg
(J) XENP24306 + XENP16432, 0.01 + 3 mg/kg
(K) XENP24045, 0.3 mg/kg


C)
第21天，給藥後IFNγ表現
濃度(pg/mL)
100000
50000
0
(A)媒劑，PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 0.3 mg/kg
(D) XENP24306, 0.1 mg/kg
(E) XENP24306, 0.03 mg/kg
(F) XENP24306, 0.01 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
(I) XENP24306 + XENP16432, 0.03 + 3 mg/kg
(J) XENP24306 + XENP16432, 0.01 + 3 mg/kg
(K) XENP24045, 0.3 mg/kg

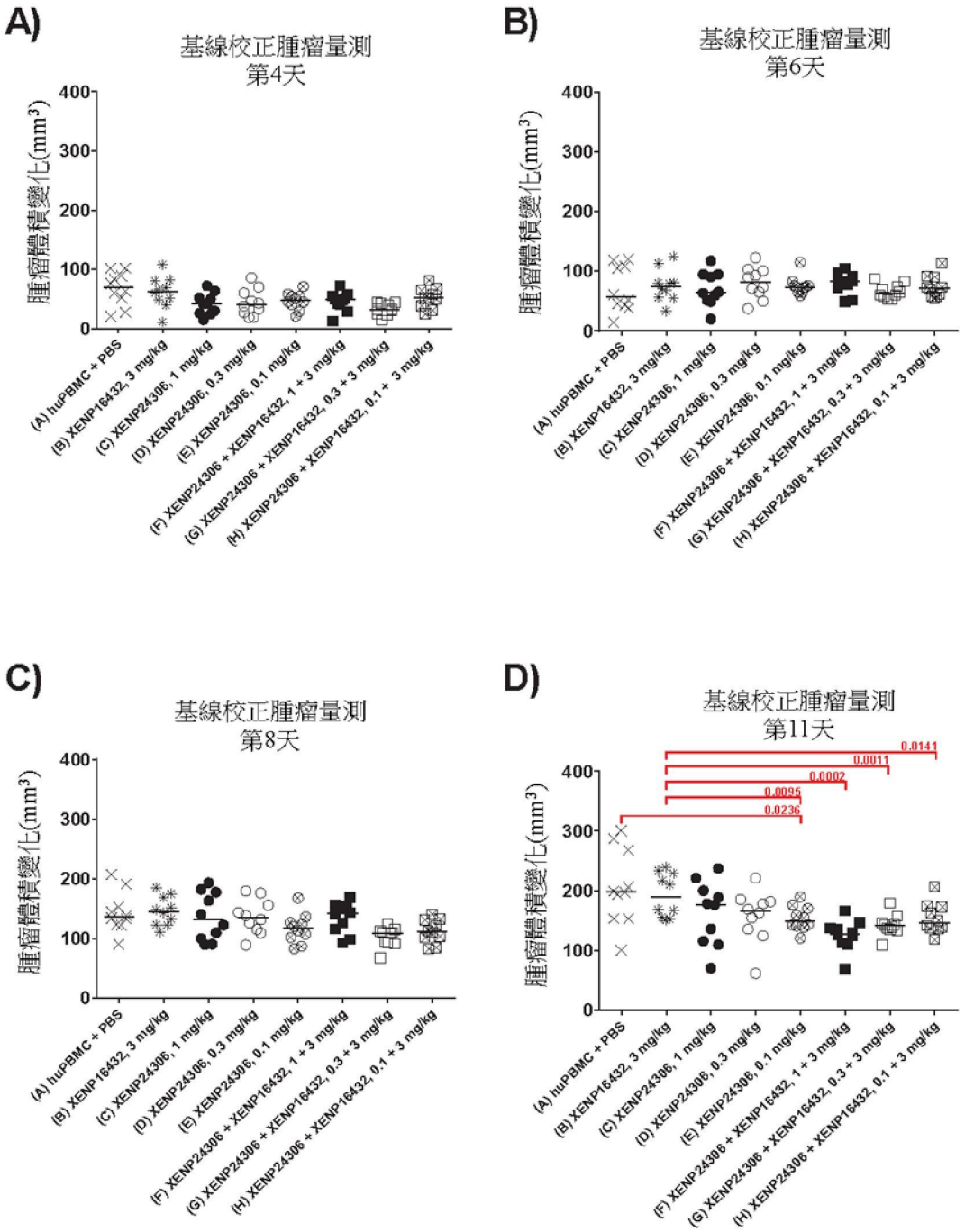
【圖209A-圖209C】


A)
第14天
CD45細胞計數
/45 μl血液
B)
第14天
CD3細胞計數
/45 μl血液
C)
第14天
CD4細胞計數
/45 μl血液
D)
第14天
CD8細胞計數
/45 μl血液
E)
第14天
CD16+CD56+細胞計數
(/45 μl血液)
F)
第14天
CD4/CD8比率
(A) PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 1.0 mg/kg
(D) XENP24306, 0.3 mg/kg
(E) XENP24306, 0.1 mg/kg
(F) XENP24306 + XENP16432, 1.0 + 3 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg

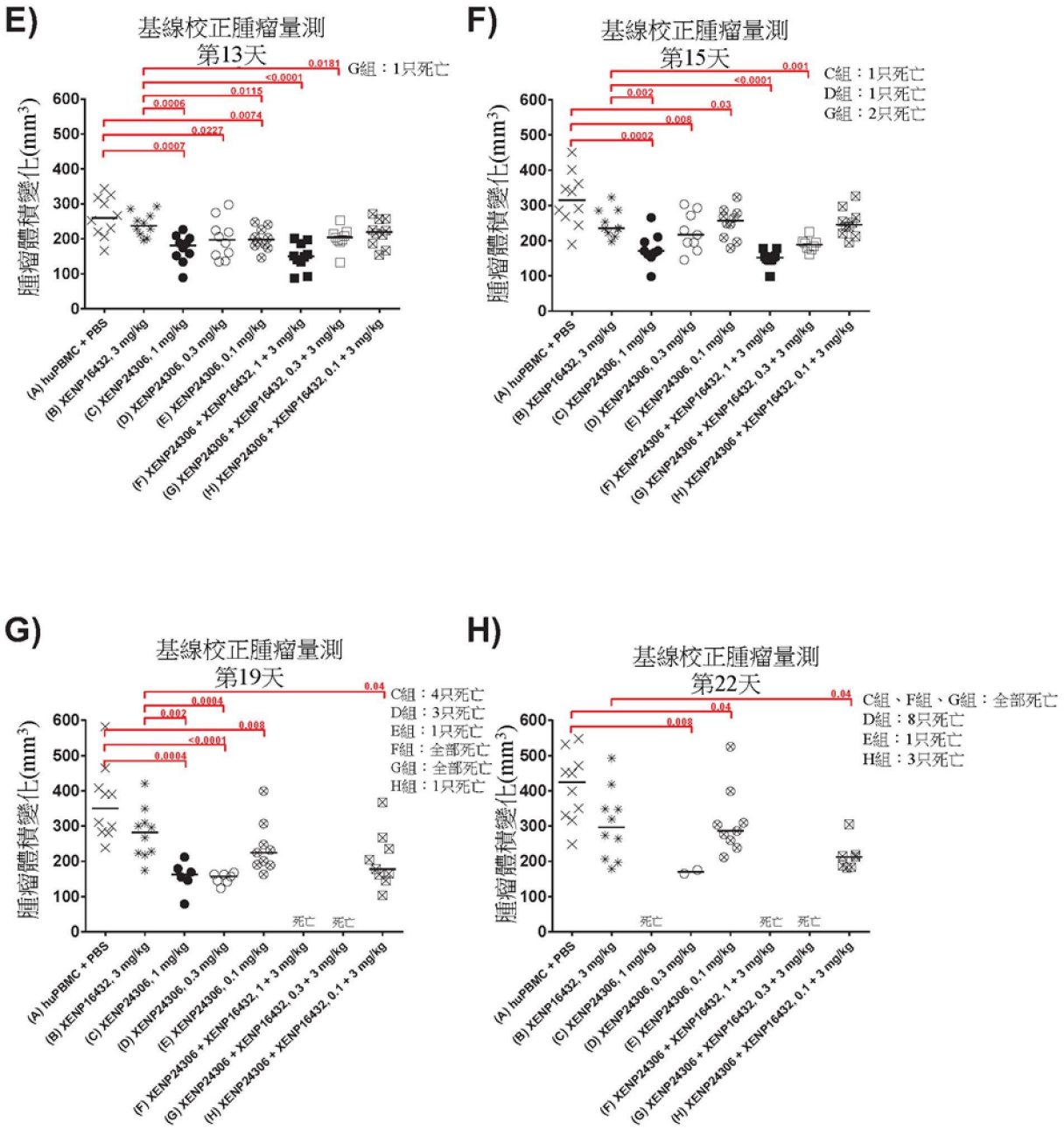
【圖210A-圖210F】


A)
第21天
CD45細胞計數
/45 μl血液
B)
第21天
CD3細胞計數
/45 μl血液
C)
第21天
CD4細胞計數
/45 μl血液
D)
第21天
CD8細胞計數
/45 μl血液
E)
第21天
CD16+CD56+細胞計數
(/45 μl血液)
F)
第21天
CD4/CD8比率
(A) PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 1.0 mg/kg
(D) XENP24306, 0.3 mg/kg
(E) XENP24306, 0.1 mg/kg
(F) XENP24306 + XENP16432, 1.0 + 3 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg

【圖211A-圖211F】

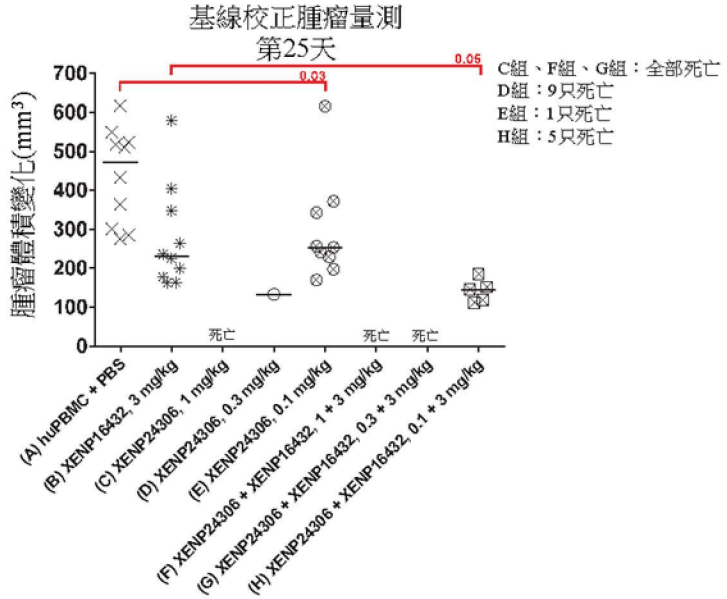

A)
基線校正腫瘤量測
第4天
腫瘤體積變化(mm³)
400
300
200
100
0
(A) huPBMC + PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 1 mg/kg
(D) XENP24306, 0.3 mg/kg
(E) XENP24306, 0.1 mg/kg
(F) XENP24306 + XENP16432, 1 + 3 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg
B)
基線校正腫瘤量測
第6天
腫瘤體積變化(mm³)
C)
基線校正腫瘤量測
第8天
腫瘤體積變化(mm³)
D)
基線校正腫瘤量測
第11天
腫瘤體積變化(mm³)
0.0141
0.0011
0.0002
0.0095
0.0236

【圖212A-圖212D】


E)
基線校正腫瘤量測
第13天
G組：1只死亡
腫瘤體積變化(mm3)
F)
基線校正腫瘤量測
第15天
C組：1只死亡
D組：1只死亡
G組：2只死亡
腫瘤體積變化(mm3)
G)
基線校正腫瘤量測
第19天
C組：4只死亡
D組：3只死亡
E組：1只死亡
F組：全部死亡
G組：全部死亡
H組：1只死亡
腫瘤體積變化(mm3)
死亡
H)
基線校正腫瘤量測
第22天
C組、F組、G組：全部死亡
D組：8只死亡
E組：1只死亡
H組：3只死亡
腫瘤體積變化(mm3)
死亡
(A) huPBMC + PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 1 mg/kg
(D) XENP24306, 0.3 mg/kg
(E) XENP24306, 0.1 mg/kg
(F) XENP24306 + XENP16432, 1 + 3 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg

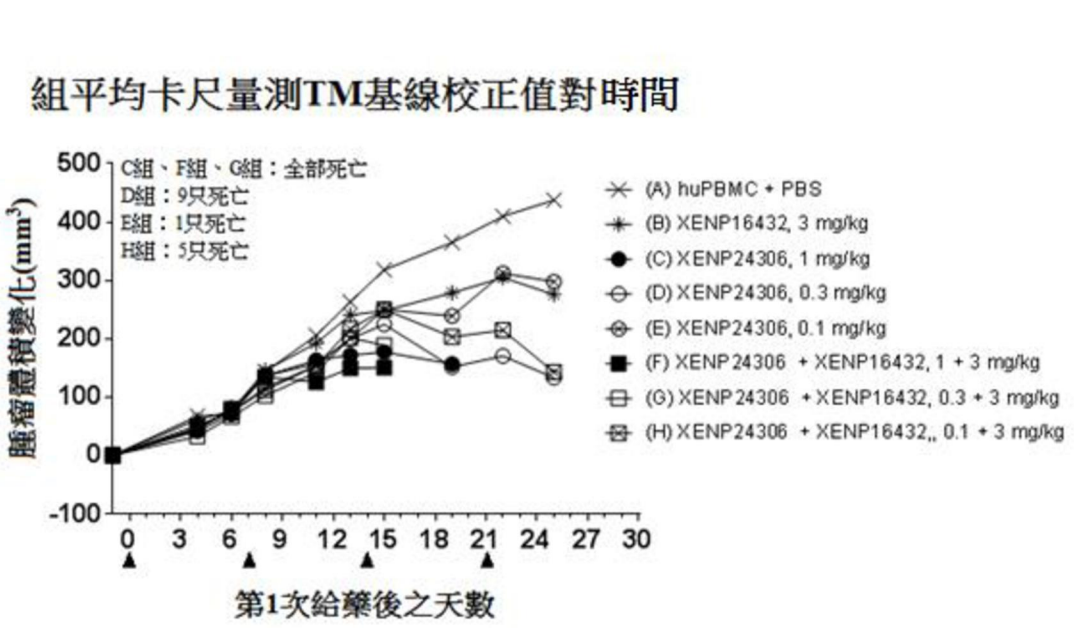
【圖212E-圖212H】

I)

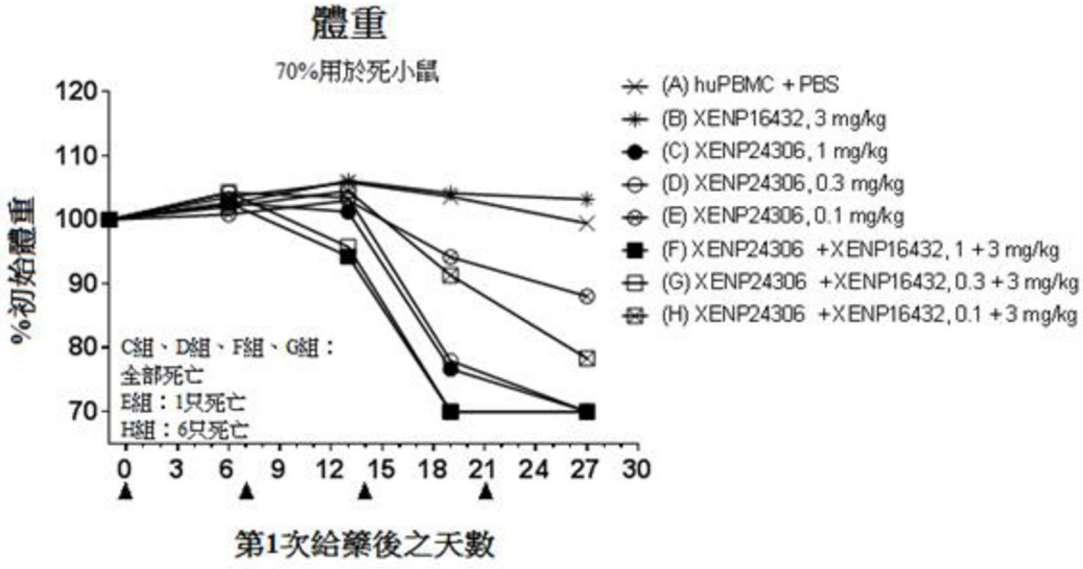

基線校正腫瘤量測
第25天
腫瘤體積變化(mm³)
700
600
500
400
300
200
100
0
0.03
0.05
死亡
死亡
死亡
C組、F組、G組：全部死亡
D組：9只死亡
E組：1只死亡
H組：5只死亡
(A) huPBMC + PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 1 mg/kg
(D) XENP24306, 0.3 mg/kg
(E) XENP24306, 0.1 mg/kg
(F) XENP24306 + XENP16432, 1 + 3 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 3 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg

【圖212I】

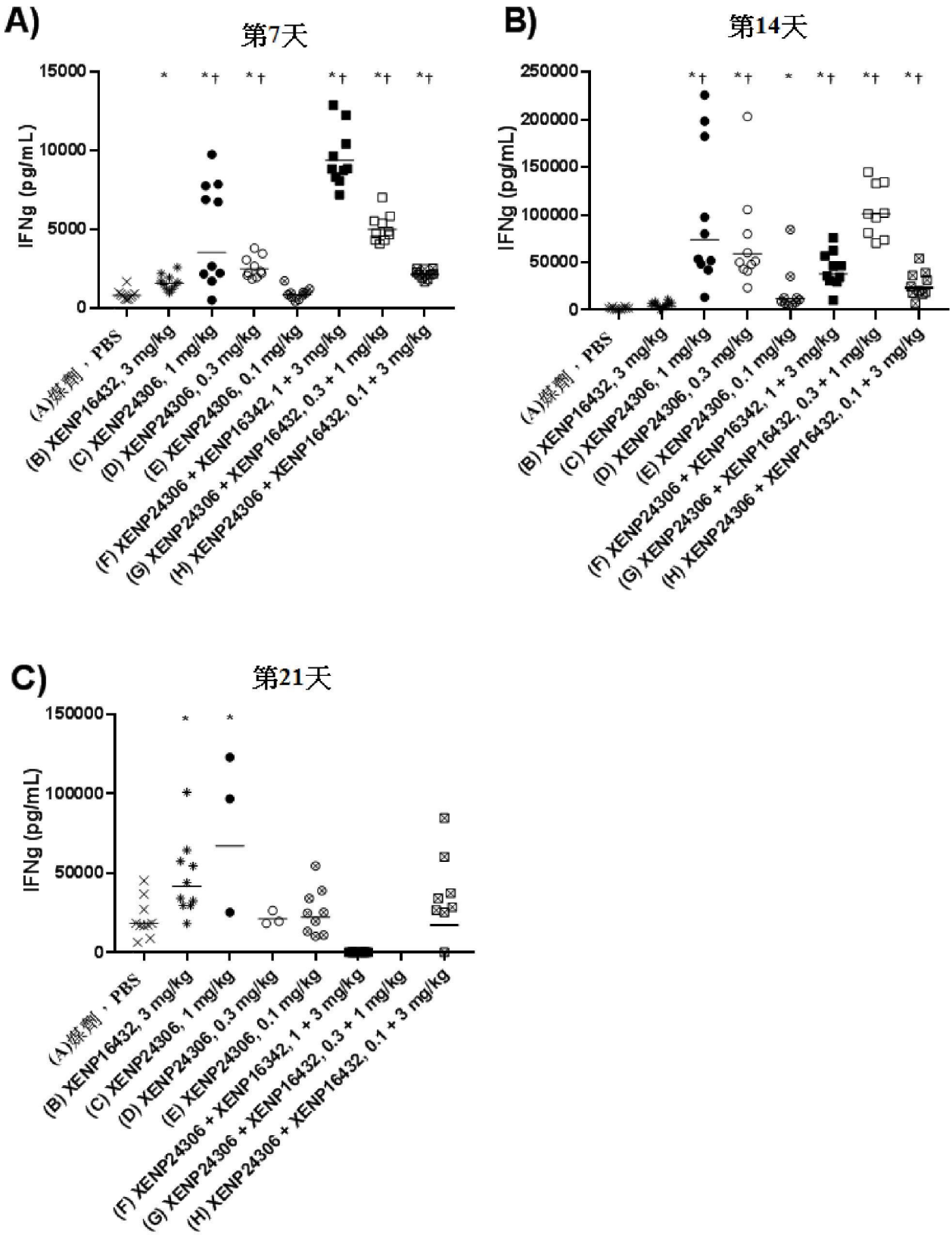
A)



B)



【圖213A-圖213B】


A)
第7天
IFNg (pg/mL)
15000
10000
5000
0
B)
第14天
IFNg (pg/mL)
250000
200000
150000
100000
50000
0
C)
第21天
IFNg (pg/mL)
150000
100000
50000
0
(A)媒劑，PBS
(B) XENP16432, 3 mg/kg
(C) XENP24306, 1 mg/kg
(D) XENP24306, 0.3 mg/kg
(E) XENP24306, 0.1 mg/kg
(F) XENP24306 + XENP16342, 1 + 3 mg/kg
(G) XENP24306 + XENP16432, 0.3 + 1 mg/kg
(H) XENP24306 + XENP16432, 0.1 + 3 mg/kg

【圖214A-圖214C】