202138384

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202138384 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：109145722 (22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 23 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/47 (2006.01)* *A61K38/17 (2006.01)*
A61P25/28 (2006.01)

(30)優先權：2019/12/23 美國 62/953,099
2020/10/14 美國 63/091,819

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

(72)發明人：契爾夫 傑拉德 麥斯威爾 CHERF, GERALD MAXWELL (US)；卡南 古納斯卡蘭 KANNAN, GUNASEKARAN (US)；萊克薩 卡特琳娜 W LEXA, KATRINA W. (US)；劉 烈榮 LOW, RAY L. Y. (US)；普洛洛可 瑞秋 PROROK, RACHEL (US)；斯里瓦斯塔娃 安基塔 SRIVASTAVA, ANKITA (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：123 項 圖式數：30 共 523 頁

(54)名稱

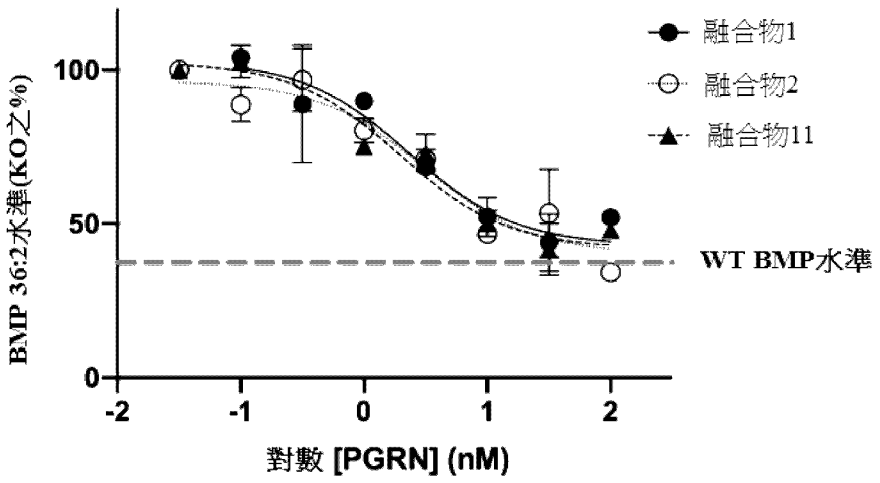
顆粒蛋白前體變異體

(57)摘要

本文提供顆粒蛋白前體變異體以及包含顆粒蛋白前體變異體及 Fc 多肽之融合蛋白。本文亦提供使用此類蛋白質治療顆粒蛋白前體相關病症(例如神經退化性疾病，諸如額顳葉型失智(FTD))之方法。

Provided herein are progranulin variants and fusion proteins that comprise a progranulin variant and an Fc polypeptide. Methods of using such proteins to treat progranulin-associated disorders (e.g.,a neurodegenerative disease, such as frontotemporal dementia (FTD)) are also provided herein.

指定代表圖：



【圖 5】

202138384

【發明摘要】

【中文發明名稱】顆粒蛋白前體變異體

【英文發明名稱】PROGRANULIN VARIANTS

【中文】

本文提供顆粒蛋白前體變異體以及包含顆粒蛋白前體變異體及 Fc 多肽之融合蛋白。本文亦提供使用此類蛋白質治療顆粒蛋白前體相關病症(例如神經退化性疾病，諸如額顳葉型失智(FTD))之方法。

【英文】

Provided herein are progranulin variants and fusion proteins that comprise a progranulin variant and an Fc polypeptide. Methods of using such proteins to treat progranulin-associated disorders (*e.g.*, a neurodegenerative disease, such as frontotemporal dementia (FTD)) are also provided herein.

【指定代表圖】圖 5

【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】顆粒蛋白前體變異體

【英文發明名稱】PROGRANULIN VARIANTS

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 額顳葉型失智(FTD)為進行性神經退化性病症，其佔所有失智患者之5-10%及 65 歲前失智發作患者之 10-20% (Rademakers 等人, *Nat Rev Neurol.* 8(8):423-34, 2012)。儘管若干基因已與 FTD 相關聯，但 FTD 中最頻繁突變之基因之一為 *GRN*，其定位至人類染色體 17q21 且編碼富半胱胺酸蛋白顆粒蛋白前體 (progranulin ， PGRN) (亦稱為上皮素前體 (proepithelin) 及頂顆粒蛋白 (acrogranin))。*GRN* 中之高度滲透性突變於 2006 年首次報導為家族性 FTD 之體染色體顯性形式之原因(Baker 等人, *Nature*. 442(7105):916-9, 2006；Cruts 等人, *Nature*. 2006 年 8 月 24 日;442(7105):920-4 ； Gass 等人, *Hum Mol Genet.* 15(20):2988-3001, 2006)。最新估計表明 *GRN* 突變佔具有陽性家族史之 FTD 患者之 5-20%及散發病例之 1-5% (Rademakers 等人, 同上)。

【0002】 將 *GRN* 突變鑑定為 FTD 之原因之後，顆粒蛋白前體之水準降低及顆粒蛋白前體之功能損失已與多種神經退化性疾病及病症相關聯，包括阿茲海默氏病(Alzheimer's Disease，AD)、帕金森氏病(Parkinson's Disease，PD)、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)及由溶酶體貯積病引起之神經退化性病症(Petkau 及 Leavitt. 2014. *Trends Neurosci* 37(7):388-398)。因此，需要開發可處理由顆粒蛋白前體之功能損失及顆粒蛋白前體之水準降低引起之病症或得益於顆粒蛋白前體之水準增加之病症的療法。

【發明內容】

【0003】 本文提供顆粒蛋白前體變異體及包含顆粒蛋白前體或其變異體之融

合蛋白以及使用此類變異體或融合蛋白用於治療得益於顆粒蛋白前體之水準增加之任何疾病的方法，該疾病包括神經退化性疾病(例如 FTD)、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、年齡相關性黃斑變性(AMD)或顆粒蛋白前體相關病症。本文所提供之顆粒蛋白前體變異體具有對野生型顆粒蛋白前體之 C 端進行之修飾或添加。如本文所述，與含有野生型顆粒蛋白前體之融合蛋白相比，當自中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中重組表現及純化蛋白質時，含有顆粒蛋白前體變異體之融合蛋白在蛋白質之顆粒蛋白前體部分中不易發生 C 端裂解。

【0004】 在一個態樣中，本揭示案係關於一種顆粒蛋白前體變異體，該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 574 至 576 之位置處由 $X_1X_2X_3$ 定義之序列，其中 X_1、X_2 及 X_3 各自獨立地為胺基酸且合在一起不為 QLL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 95% (例如至少 96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 98%一致性(例如至少 99%)。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 95% (例如至少 96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 98%一致性(例如至少 99%)之序列。

【0005】 在此態樣之一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體包含序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCS
AGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNS
VGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFC
DLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCE
LPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLP

AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF
TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT
CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK
MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ
HCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDN
QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRW
DAPLRDPALR$X_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:3)，

其中 $X_1X_2X_3$ 合在一起不為 QLL。

【0006】 在一些實施例中，X_1 為 R、H、K、D、E、S、T、N、Q、L、F、Y、P 或 V。在一些實施例中，X_2 為 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I、F、L 或 R。在一些實施例中，X_3 為 L、Y 或 P。

【0007】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1IL、X_1FL、X_1QL、PX_2L、QX_2L 或 VX_2L。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1X_2L，且在一些實施例中，X_1X_2L 中之 X_2 為 A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、K、M、F、P、S、T、W、Y 或 V。

【0008】 在特定實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 PIL、PFL、QQL、VVL 或 VTL。在特定實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 PPL、PYL、QQL、QHL 或 QRL。

【0009】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種顆粒蛋白前體變異體，該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 576 之位置的相鄰及 C 端處由 Y_1Y_2QLL 定義之序列 (SEQ ID NO:137)，其中 Y_1 為 L 或不存在，且 Y_2 為 R 或不存在。

【0010】 在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體包含序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCS
AGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNS

VGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFC
DLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCE
LPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLP
AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF
TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT
CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK
MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ
HCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDN
QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRW
DAPLRDPALRQLLY$_1$Y$_2$QLL (SEQ ID NO:55)。

【0011】 在一些實施例中，Y_1為 L。在一些實施例中，Y_2為 R。在一些實施例中，Y_1及 Y_2兩者均不存在。

【0012】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種包含顆粒蛋白前體變異體之多肽，該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 574 至 576 之位置處由 $X_1X_2X_3$ 定義之序列，其中 X_1、X_2及 X_3各自獨立地為胺基酸且合在一起不為 QLL。在一些實施例中，多肽中之顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 95% (例如至少 96%、97%、98%或 99%)一致性。在一些實施例中，多肽中之顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 95% (例如至少 96%、97%、98%或 99%)一致性之序列。

【0013】 在此態樣之一些實施例中，多肽中之顆粒蛋白前體變異體包含序列：
TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCS
AGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNS

VGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFC
DLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCE
LPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLP
AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF
TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT
CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK
MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ
HCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDN
QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRW
DAPLRDPALR$X_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:3)。

其中 $X_1X_2X_3$ 不為 QQL。

【0014】 在此態樣之一些實施例中，X_1 為 R、H、K、D、E、S、T、N、Q、L、F、Y、P 或 V。在一些實施例中，X_2 為 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I、F、L 或 R。在一些實施例中，X_3 為 L、Y 或 P。

【0015】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1IL。在某些實施例中，X_1IL 中之 X_1 可為 R、H、K、E、P、N、F 或 Y (例如 R、H、K、E 或 P)。

【0016】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1FL。在某些實施例中，X_1FL 中之 X_1 可為 R、H、K、D、E、S、T、N、Q、L、F、Y 或 P。

【0017】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1QL。在某些實施例中，X_1QL 中之 X_1 可為 R、H、K、D、E、N、L、F、Y 或 Q。

【0018】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 PX_2L。在某些實施例中，PX_2L 中之 X_2 可為 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I、F、L 或 R (例如 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I 或 F)。

【0019】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 QX_2L。在某些實施例中，QX_2L 中之

X_2 可為 R、H、K、D、E、N、P、Y 或 Q。

【0020】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 VX_2L。在某些實施例中，VX_2L 中之 X_2 可為 V 或 T。

【0021】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1X_2L。在某些實施例中，X_1X_2L 中之 X_2 為 A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、K、M、F、P、S、T、W、Y 或 V。

【0022】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 PIL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 PFL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 QQL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 VVL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 VTL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 PPL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 PYL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 QRL。在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 QHL。

【0023】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種包含顆粒蛋白前體變異體之多肽，其中該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 576 之位置的相鄰及 C 端處由 Y_1Y_2QLL 定義之序列(SEQ ID NO:137)，其中 Y_1 為 L 或不存在，且 Y_2 為 R 或不存在。在一些實施例中，多肽包含具有以下序列之顆粒蛋白前體變異體：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCS
AGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNS
VGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFC
DLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCE
LPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLP
AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF
TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT
CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK

MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ HCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDN QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRW DAPLRDPALRQLLY$_1$Y$_2$QLL (SEQ ID NO:55)。

【0024】 在一些實施例中，Y_1為 L。在一些實施例中，Y_2為 R。在一些實施例中，Y_1及 Y_2兩者均不存在。

【0025】 在一些實施例中，本文所述之多肽進一步包含連接至顆粒蛋白前體變異體之 Fc 多肽。Fc 多肽之 N 端或 C 端可連接至顆粒蛋白前體變異體。在一些實施例中，Fc 多肽由肽鍵或由多肽連接子連接至顆粒蛋白前體變異體。在一些實施例中，多肽連接子之長度為 1 至 50 個(例如 1 至 45 個、1 至 40 個、1 至 35 個、1 至 30 個、1 至 25 個、1 至 20 個、1 至 15 個、1 至 10 個、1 至 5 個、5 至 50 個、10 至 50 個、15 至 50 個、20 至 50 個、25 至 50 個、30 至 50 個、35 至 50 個、40 至 50 個、45 至 50 個、1 個、5 個、10 個、15 個、20 個、25 個、30 個、35 個、40 個或 45 個)胺基酸。在一些實施例中，多肽連接子為可撓性多肽連接子，例如富甘胺酸連接子。在某些實施例中，富甘胺酸連接子為 G_4S (SEQ ID NO:90)或$(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:91)。

【0026】 在某些實施例中，Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:64-67 組成之群的序列。在某些實施例中，Fc 多肽為特異性結合至轉鐵蛋白受體(TfR；亦即，TfR 結合 Fc 多肽)之經修飾之 Fc 多肽。在一些實施例中，Fc 多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)包含選自由 SEQ ID NO:68-87 及 129-132 (例如 SEQ ID NO:70、75、80、85 及 129-132)組成之群的序列。

【0027】 在特定實施例中，Fc 多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)包含選自 SEQ ID NO:70、75、80、85 及 129-132 之序列。

【0028】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種融合蛋白，該融合蛋白包含：

(a)本文所述之顆粒蛋白前體變異體；(b)連接至(a)之顆粒蛋白前體變異體之第一 Fc 多肽；及(c)與第一 Fc 多肽形成 Fc 多肽二聚體之第二 Fc 多肽。在此態樣之一些實施例中，第二 Fc 多肽亦連接至野生型顆粒蛋白前體或本文所述之顆粒蛋白前體變異體(亦即，第二顆粒蛋白前體多肽)。連接至第一 Fc 多肽之顆粒蛋白前體變異體及連接至第二 Fc 多肽之顆粒蛋白前體變異體可相同或不同。

【0029】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽由肽鍵或由多肽連接子連接至顆粒蛋白前體變異體，及/或第二 Fc 多肽由肽鍵或由多肽連接子連接至顆粒蛋白前體變異體。在一些實施例中，多肽連接子之長度為 1 至 50 個(例如 1 至 45 個、1 至 40 個、1 至 35 個、1 至 30 個、1 至 25 個、1 至 20 個、1 至 15 個、1 至 10 個、1 至 5 個、5 至 50 個、10 至 50 個、15 至 50 個、20 至 50 個、25 至 50 個、30 至 50 個、35 至 50 個、40 至 50 個、45 至 50 個、1 個、5 個、10 個、15 個、20 個、25 個、30 個、35 個、40 個或 45 個)胺基酸。在一些實施例中，多肽連接子為可撓性多肽連接子，例如富甘胺酸連接子。在某些實施例中，富甘胺酸連接子為 G_4S (SEQ ID NO:90)或$(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:91)。

【0030】 在此態樣之一些實施例中，第一 Fc 多肽之 C 端連接至顆粒蛋白前體之 N 端，及/或第二 Fc 多肽之 C 端連接至顆粒蛋白前體變異體之 N 端。

【0031】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽或第二 Fc 多肽特異性結合至轉鐵蛋白受體。在某些實施例中，第一 Fc 多肽或第二 Fc 多肽獨立地包含選自由 SEQ ID NO:68-87 及 129-132 組成之群的序列。在某些實施例中，第一 Fc 多肽或第二 Fc 多肽獨立地包含選自 SEQ ID NO:70、75、80、85 及 129-132 之序列。

【0032】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽各自包含促進異二聚化之修飾。舉例而言，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽包含 T366W 取代。在一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366W 取代且第二 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【0033】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽獨立地包含減弱效應子功能之修飾。在某些實施例中，根據 EU 編號，減弱效應子功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。

【0034】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:64-67 組成之群的序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:68-87 及 129-132 (例如 SEQ ID NO:70、75、80、85 及 129-132)組成之群的序列。

【0035】 在此態樣之一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代以及 L234A 及 L235A 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366W 取代以及 L234A 及 L235A 取代。在一些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽包含 T366W 取代以及 L234A 及 L235A 取代，且第二 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代以及 L234A 及 L235A 取代。

【0036】 在此態樣之一些實施例中，鉸鏈區或其一部分連接至第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽。

【0037】 在一些實施例中，融合蛋白對於分揀蛋白(sortilin)結合之 K_D 小於約 100 nM (例如小於約 95 nM、90 nM、85 nM、80 nM、75 nM、70 nM、65 nM、60 nM、55 nM、50 nM、45 nM 或 40 nM)。在一些實施例中，融合蛋白對於分揀蛋白結合之 K_D 相對於第一多肽中包含 SEQ ID NO:2 之融合蛋白展現小於 10 倍之分揀蛋白結合降低。在一些實施例中，融合蛋白對於分揀蛋白結合之 K_D 相對於第一多肽中包含 SEQ ID NO:2 之融合蛋白展現小於 5 倍之分揀蛋白結合降低。

【0038】 在一些實施例中，融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 小於約 25 nM (例如小於約 20 nM、15 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM 或 1 nM)。在特定實施例中，融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 相對於第一多肽中包含 SEQ ID NO:2 之融合蛋白展現小於 10 倍之分揀蛋白結合降低。在某些

實施例中，如本文所述(例如實例 4 中所述)藉由 ELISA 量測 EC50。

【0039】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 相對於參考融合蛋白展現小於 10 倍之分揀蛋白結合降低，其中該參考融合蛋白包含(i)包含 SEQ ID NO:2 之第一多肽及(ii)與第一 Fc 多肽形成 Fc 多肽二聚體之第二 Fc 多肽。

【0040】 在一些實施例中，融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 相對於參考融合蛋白展現小於 10 倍之分揀蛋白結合降低，其中該參考融合蛋白包含(i)包含 SEQ ID NO:108 之第一多肽及(ii)與第一 Fc 多肽形成 Fc 多肽二聚體之第二 Fc 多肽。

【0041】 在一些實施例中，在 HEK 細胞中產生參考融合蛋白。在一些實施例中，實質上如本文所述(例如實例 1 中所述)純化參考融合蛋白。

【0042】 在一些實施例中，在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中產生融合蛋白。在特定實施例中，大於 50% (例如大於 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%)之融合蛋白在融合蛋白之顆粒蛋白前體變異體部分之 C 端處不裂解。在一些實施例中，藉由一或多種方法自含有融合蛋白表現細胞之細胞培養基純化融合蛋白，該一或多種方法選自由以下組成之群：蛋白質 A 層析、離子交換層析、疏水相互作用管柱層析及透析。在一些實施例中，實質上如本文所述(例如實例 1 中所述)純化融合蛋白。

【0043】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白，及醫藥學上可接受之載劑。

【0044】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含複數種本文所述之融合蛋白，及醫藥學上可接受之載劑。在一些實施例中，大於 50% (例如大於 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%)之複數種融合蛋白在融合蛋白之顆粒蛋白前體變異體中包含完整 C 端。

【0045】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種治療患有神經退化性疾病、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、AMD 或顆粒蛋白前體相關病症之個體的方法，該方法包括向該個體投與本文所述之顆粒蛋白前體變異體、本文所述之融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。在特定實施例中，個體患有神經退化性疾病。

【0046】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種增加個體中之顆粒蛋白前體或其變異體之量的方法，該方法包括向該個體投與本文所述之顆粒蛋白前體變異體、本文所述之融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。在某些實施例中，個體患有神經退化性疾病、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、AMD 或顆粒蛋白前體相關病症。在特定實施例中，個體患有神經退化性疾病。

【0047】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種降低個體中之組織蛋白酶 D 活性的方法，該方法包括向該個體投與本文所述之顆粒蛋白前體變異體、本文所述之融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。在某些實施例中，個體患有神經退化性疾病、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、AMD 或顆粒蛋白前體相關病症。在特定實施例中，個體患有神經退化性疾病。

【0048】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種在個體中增加溶酶體降解或改善溶酶體功能之方法，該方法包括向該個體投與本文所述之顆粒蛋白前體變異體、本文所述之融合蛋白或本文所述之醫藥組合物。在某些實施例中，個體患有神經退化性疾病、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、AMD 或顆粒蛋白前體相關病症。在特定實施例中，個體患有神經退化性疾病。

【0049】 在本文所述之方法之一些實施例中，神經退化性疾病為額顳葉型失智(FTD)、神經元類蠟脂褐質症(NCL)、A 型尼曼-匹克二氏病(Niemann-Pick disease type A，NPA)、B 型尼曼-匹克二氏病(Niemann-Pick disease type B，NPB)、C 型尼曼-匹克二氏病(Niemann-Pick disease type C，NPC)、C9ORF72 相關肌肉

萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)/FTD、散發性 ALS、阿茲海默氏病(AD)、高歇氏病(Gaucher's disease)或帕金森氏病。在某些實施例中，神經退化性疾病為 FTD。

【0050】 實施例亦涉及治療有需要之個體之 FTD 的方法，其中該方法包括向該個體投與本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白。在一些實施例中，FTD 為 C9ORF72 相關 FTD。

【0051】 在前述方法中之任一者之一些實施例中，個體在編碼顆粒蛋白前體之基因中具有突變。

【0052】 在另一個態樣中，本揭示案係關於一種包含編碼本文所述之顆粒蛋白前體變異體或多肽之核酸序列的多核苷酸。在另一個態樣中，本揭示案係關於一種包含本文所述之多核苷酸之載體。在另一個態樣中，本揭示案係關於一種包含本文所述之多核苷酸或載體之宿主細胞。在一些實施例中，宿主細胞進一步包含如下多核苷酸，該多核苷酸包含編碼第二 Fc 多肽之核酸序列。在某些實施例中，第二 Fc 多肽具有選自 SEQ ID NO: 61 及 64-87 中之任一者之序列。在另一個態樣中，本揭示案係關於一種產生多肽之方法，該方法包括在表現由本文所述之多核苷酸編碼之多肽的條件下培養宿主細胞。

【0053】 在另一個態樣中，提供一種評估化合物或監測個體對本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白或其醫藥組合物或給藥方案之反應用於治療本文所述之疾病或病症的方法，該方法包括：(a)量測來自患有顆粒蛋白前體相關病症之個體之測試樣品中之一或多種雙(單醯甘油)磷酸酯(BMP)物質及/或葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)的豐度，其中該測試樣品或個體已用化合物或其醫藥組合物治療(例如用本文所述之融合蛋白治療)；(b)比較(a)中量測之一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 與一或多個參考值之間的豐度差異；及(c)自比較確定化合物、其醫藥組合物或給藥方案(例如本文所述之融合蛋白)是否改善一或多種 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準用於治療疾病或病症。

【0054】 在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括用另一種化合物治療另一個測試樣品或個體及選擇改善一或多種 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準之候選化合物。

【0055】 在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括(d)維持或調整向測試樣品或個體投與化合物(例如本文所述之融合蛋白)之量或頻率；及(e)向測試樣品或向個體投與化合物。

【0056】 在一些實施例中，本文所提供之方法進一步包括向個體投與本文所述之顆粒蛋白前體變異體用於改善一或多種 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準以供治療顆粒蛋白前體相關病症。在一些實施例中，在治療後改善顆粒蛋白前體相關病症之一或多種徵象或症狀中之至少一者。

【0057】 在一些實施例中，治療包括向個體投與本文所述之融合蛋白。在一些實施例中，治療包括向複數個個體或測試樣品投與化合物之文庫。

【0058】 在一些實施例中，可自來自個體之相同測試樣品量測一或多種 BMP 物質之豐度及 GlcSph 之豐度。在其他實施例中，可自個體獲取兩個測試樣品(例如在相同時間或在不同時間獲取)，其中一個測試樣品可用於量測一或多種 BMP 物質之豐度，而另一個測試樣品可用於量測 GlcSph 之豐度。可自個體之相同流體、細胞或組織(例如全血、血漿、細胞、組織、血清、腦脊髓液、間隙液、唾液、尿液或淋巴)獲取兩個測試樣品。在其他實施例中，可自個體之不同流體、細胞或組織獲取兩個測試樣品，例如，一個樣品可為血漿，而另一個樣品可為腦組織。

【0059】 在一些實施例中，在自參考個體或參考個體之群體(例如平均值)獲得之參考樣品中量測參考值。在一些實施例中，參考值為在參考樣品中量測之一或多種 BMP 物質之豐度。在一些實施例中，參考值為在參考樣品中量測之 GlcSph 之豐度。在一些實施例中，參考樣品為與測試樣品相同類型之細胞、組

織或流體。在一些實施例中，量測來自不同類型之細胞、組織或流體之至少兩個參考值。

【0060】 在一些實施例中，參考樣品為健康對照。在一些實施例中，參考個體或參考個體之群體不具有顆粒蛋白前體相關病症或水準降低之顆粒蛋白前體。在特定實施例中，參考個體或參考個體之群體不具有此種病症之任何徵象或症狀。

【0061】 在一些實施例中，相較於健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照，在骨髓源性巨噬細胞(BMDM)中 BMP 物質水準提高，該等骨髓源性巨噬細胞活體外來源於患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的骨髓細胞。

【0062】 在一些實施例中，相較於健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的肝、腦、腦脊髓液、血漿或尿液中 BMP 物質水準降低。

【0063】 在一些實施例中，相較於健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的例如全血、血漿、細胞、組織、血清、腦脊髓液、間隙液、唾液、尿液、淋巴或其組合中 GlcSph 水準提高。在特定實施例中，可在個體之血漿中發現提高之 GlcSph 水準。

【0064】 在一些實施例中，相較於健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的腦中，例如腦額葉及/或顳葉中 GlcSph 水準提高。在特定實施例中，可在額葉之一或多個區域，例如額上回、額中回、額下回及/或中央前回中發現提高之 GlcSph 水準。

【0065】 在一些實施例中，相較於健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關

之對照，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的細胞，諸如血細胞、腦細胞、外周血單核細胞(PBMC)、骨髓源性巨噬細胞(BMDM)、視網膜色素上皮(RPE)細胞、紅血球、白血球、神經細胞、小神經膠質細胞、大腦皮質細胞、脊髓細胞、骨髓細胞、肝細胞、腎細胞、脾細胞、肺細胞、眼細胞、絨毛細胞、肌肉細胞、皮膚細胞、纖維母細胞、心臟細胞、淋巴結細胞或其組合中 GlcSph 水準提高。在一些實施例中，可在血細胞中發現提高之 GlcSph 水準。在一些實施例中，可在腦細胞中發現提高之 GlcSph 水準。

【0066】　在一些實施例中，相較於健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的組織，諸如腦組織、大腦皮質組織、脊髓組織、肝組織、腎組織、肌肉組織、心臟組織、眼組織、視網膜組織、淋巴結、骨髓、皮膚組織、血管組織、肺組織、脾組織、瓣膜組織或其組合中 GlcSph 水準提高。在一些實施例中，可在腦組織，諸如來自個體之腦額葉或顳葉之腦組織中發現提高之 GlcSph 水準。在特定實施例中，可在額葉之額上回、額中回、額下回及/或中央前回中發現提高之 GlcSph 水準。

【0067】　在其他實施例中，相較於健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的胞內體、溶酶體、細胞外囊泡、胞外體、微泡或其組合中 GlcSph 水準提高。

【0068】　在一些實施例中，相較於諸如健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照的對照之參考值，患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的測試樣品中之 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度具有至少約 1.2 倍、1.5 倍或 2 倍差異。在其他實施例中，相較於諸如健康對照或

與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照的對照之參考值，患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體的測試樣品中之 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度具有約 1.2 倍至約 5 倍(例如約 1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍或 5 倍)差異。在一些實施例中，相較於參考值之差異為約 2 倍至約 3 倍(例如約 2 倍、2.1 倍、2.2 倍、2.3 倍、2.4 倍、2.5 倍、2.6 倍、2.7 倍、2.8 倍、2.9 倍或 3 倍)。在一些實施例中，個體具有與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症及/或與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症的一或多種徵象或症狀。

【0069】 在一些實施例中，參考值為治療之前的 BMP 物質值及/或 GlcSph 值。在一些實施例中，針對水準降低之顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體相關病症治療個體，且測試樣品包括在已開始治療之前自個體獲得之一或多個治療前測試樣品及在已開始治療之後自個體獲得之一或多個治療後測試樣品。在一些實施例中，方法進一步包括當治療後一或多種 BMP 物質中之至少一者及/或 GlcSph 之豐度相對於健康對照顯示優於治療前一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之改善時確定個體對治療有反應。

【0070】 在一些實施例中，方法包括(a)量測自個體獲得之測試樣品中之一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度；(b)用化合物、其醫藥組合物或給藥方案治療測試樣品或個體(例如用本文所述之 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白治療測試樣品或個體)；(c)量測自經治療之個體獲得之測試樣品中之一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度；及(d)比較步驟(a)及(c)中量測之一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度；及(e)確定化合物或給藥方案是否改善 BMP 水準及/或 GlcSph 水準用於治療顆粒蛋白前體相關病症。

【0071】 在一些實施例中，在已開始治療之後的不同時間點獲得兩個或更多個治療後測試樣品，且方法進一步包括當治療後樣品中量測之一或多種 BMP 物

質中之至少一者之豐度 a)在 BMDM 中低於或 b)在肝、腦、腦脊髓液、血漿或尿液中高於治療前樣品中量測之相應一或多種 BMP 物質之豐度時確定個體對治療有反應。在一些實施例中，當治療後樣品中量測之一或多種 BMP 物質中之至少一者之豐度相比治療前樣品中量測之相應一或多種 BMP 物質之豐度 a)在 BMDM 中至少約低 1.2 倍或 b)在肝、腦、腦脊髓液、血漿或尿液中至少約高 1.2 倍時確定個體對治療有反應。

【0072】 在一些實施例中，在已開始治療之後的不同時間點獲得兩個或更多個治療後測試樣品，且方法進一步包括當治療後樣品中量測之 GlcSph 之豐度在例如全血、血漿、細胞、組織、血清、腦脊髓液、間隙液、唾液、尿液或淋巴中低於治療前樣品中量測之 GlcSph 之豐度時確定個體對治療有反應。在一些實施例中，當治療後樣品中量測之 GlcSph 之豐度相比治療前樣品中量測之 GlcSph 之豐度在例如全血、血漿、細胞、組織、血清、腦脊髓液、間隙液、唾液、尿液或淋巴中至少約低 1.2 倍(例如至少約低 1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、5.5 倍、6 倍、6.5 倍、7 倍、7.5 倍、8 倍、8.5 倍、9 倍、9.5 倍或 10 倍)時確定個體對治療有反應。

【0073】 在一些實施例中，改善之 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準為相對於諸如健康對照或與顆粒蛋白前體相關病症無關之對照的對照之參考值優於治療之前 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準之改善。在一些實施例中，改善之 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準的值相比治療前 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準與對照之接近程度更接近於對照。在一些實施例中，改善之 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準相較於對照具有小於 20%、15%、10%或 5%之差異。在一些實施例中，改善之 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準相較於健康對照具有小於 10%或 5%之差異。在一些實施例中，改善之 BMP 物質水準及/或 GlcSph 水準相較於健康對照具有小於 5%之差異。

【0074】 在一些實施例中，方法進一步包括當一或多個治療後測試樣品中之至少一者中量測的一或多種 BMP 物質中之至少一者及/或 GlcSph 之豐度與健康對照之相應參考值大約相同時確定個體對治療有反應。

【0075】 在一些實施例中，測試或參考樣品或一或多個參考值包括或涉及細胞、組織、全血、血漿、血清、腦脊髓液、間隙液、唾液、尿液、糞便、支氣管肺泡灌洗液、淋巴、精液、母乳、羊水或其組合。在一些實施例中，細胞為外周血單核細胞(PBMC)、BMDM、視網膜色素上皮(RPE)細胞、血細胞、紅血球、白血球、神經細胞、小神經膠質細胞、腦細胞、大腦皮質細胞、脊髓細胞、骨髓細胞、肝細胞、腎細胞、脾細胞、肺細胞、眼細胞、絨毛細胞、肌肉細胞、皮膚細胞、纖維母細胞、心臟細胞、淋巴結細胞或其組合。在一些實施例中，細胞為經培養之細胞。在一些實施例中，經培養之細胞為 BMDM 或 RPE 細胞。

【0076】 在一些實施例中，組織包括腦組織、大腦皮質組織、脊髓組織、肝組織、腎組織、肌肉組織、心臟組織、眼組織、視網膜組織、淋巴結、骨髓、皮膚組織、血管組織、肺組織、脾組織、瓣膜組織或其組合。在一些實施例中，測試及/或參考樣品自細胞及/或組織純化且包含胞內體、溶酶體、細胞外囊泡、胞外體、微泡或其組合。

【0077】 在一些實施例中，一或多種 BMP 物質包含兩種或更多種 BMP 物質。在一些實施例中，一或多種 BMP 物質包含 BMP (16:0_18:1)、BMP (16:0_18:2)、BMP (18:0_18:0)、BMP (18:0_18:1)、BMP (18:1_18:1)、BMP (16:0_20:3)、BMP (18:1_20:2)、BMP (18:0_20:4)、BMP (16:0_22:5)、BMP (20:4_20:4)、BMP (22:6_22:6)、BMP (20:4_20:5)、BMP (18:2_18:2)、BMP (16:0_20:4)、BMP (18:0_18:2)、BMP (18:0e_22:6)、BMP (18:1e_20:4)、BMP (18:3_22:5)、BMP (20:4_22:6)、BMP (18:0e_20:4)、BMP (18:2_20:4)、BMP (18:1_22:6)、BMP (18:1_20:4)、BMP (18:0_22:6)或其組合。

【0078】 在一些實施例中，一或多種 BMP 物質包含 BMP (18:1_18:1)、BMP (18:0_20:4)、BMP (20:4_20:4)、BMP (22:6_22:6)、BMP (20:4_22:6)、BMP (18:1_22:6)、BMP (18:1_20:4)、BMP (18:0_22:6)、BMP (18:3_22:5)或其組合。

【0079】 在一些實施例中，測試樣品包含經培養之細胞且一或多種 BMP 物質包含 BMP (18:1_18:1)。在一些實施例中，測試樣品包含血漿、組織、尿液、腦脊髓液(CSF)及/或腦或肝組織，且一或多種 BMP 物質包含 BMP (22:6_22:6)。在一些實施例中，測試樣品包含肝組織且一或多種 BMP 物質包含 BMP (22:6_22:6)、BMP (18:3_22:5)或其組合。在一些實施例中，測試樣品包含 CSF 或尿液且一或多種 BMP 物質包含 BMP (22:6_22:6)。在一些實施例中，測試樣品包含小神經膠質細胞且一或多種 BMP 物質包含 BMP (18:3_22:5)。

【0080】 在一些實施例中，使用液相層析-串聯質譜法(LC-MS/MS)量測一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度。在一些實施例中，內部 BMP 及/或 GlcSph 標準用於在步驟(a)中量測一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度及/或確定相應參考值。在一些實施例中，內部 BMP 及/或 GlcSph 標準包括非天然存在於個體及/或參考個體或參考個體之群體中之 BMP 物質及/或 GlcSph。在一些實施例中，內部 BMP 標準包括 BMP (14:0_14:0)。在一些實施例中，內部 GlcSph 標準包括氘標記之 GlcSph。

【0081】 在一些實施例中，個體患有與顆粒蛋白前體表現、處理、糖基化、細胞吸收、運輸及/或功能相關之病症，或處於發展該病症之風險下。在一些實施例中，個體及/或參考個體或參考個體之群體具有水準降低之顆粒蛋白前體及/或與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症，且測試樣品已與候選化合物(例如本文所述之 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白)接觸。在一些實施例中，個體及/或參考個體或參考個體之群體具有與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症的一或多種徵象或症狀。在一些實施例中，個體及/或參考個體或參考個體之群體在顆粒蛋白

(*GRN*)基因中具有突變。在一些實施例中，*GRN* 基因中之突變降低顆粒蛋白前體表現及/或活性。在一些實施例中，個體患有動脈粥樣硬化、高歇氏病(例如 1 型、2 型或 3 型高歇氏病)或 AMD，或處於發展該等疾病之風險下。在一些實施例中，個體患有與 TDP-43 相關之病症(例如 AD 或 ALS)，或處於發展該病症之風險下。

【0082】 在一些實施例中，個體及/或參考個體為人類、非人類靈長類動物、嚙齒動物、犬或豬。

【0083】 在另一個態樣中，本揭示案提供一種用於監測個體中之顆粒蛋白前體變異體水準之套組。在一些實施例中，套組包括 BMP 及/或 GlcSph 標準用於量測自個體獲得之測試樣品及/或自參考個體或參考個體之群體獲得之參考樣品中之一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 的豐度。在一些實施例中，BMP 及/或 GlcSph 標準包括非天然存在於個體及/或參考個體中之 BMP 物質及/或 GlcSph。在一些實施例中，BMP 標準包括 BMP (14:0_14:0)。在一些實施例中，GlcSph 標準為氘標記之 GlcSph。

【0084】 在一些實施例中，套組進一步包括用於自個體及/或參考個體獲得樣品、處理樣品、量測一或多種 BMP 物質之豐度、量測 GlcSph 之豐度或其組合之試劑。在一些實施例中，套組進一步包括使用說明書。

【圖式簡單說明】

【0085】

圖 1A 及圖 1B 示出展示如本文所揭示之例示性融合蛋白純化至高於 98%純度的層析跡線。

圖 2 示出展示如本文所揭示之例示性融合蛋白於不同緩衝液中之熱特性的表格。

圖 3 包括說明如本文所揭示之例示性融合蛋白之凍融穩定性的層析圖。

圖 4 為說明本文所揭示之例示性融合蛋白之分揀蛋白結合的圖形。

圖 5 為說明如本文所揭示之例示性融合蛋白可降低活體外自 *GRN* KO/hTfR.KI

小鼠之骨髓獲得之經培養之細胞中之 BMP 水準的圖形。

圖 6A-6C 示出本文所揭示之例示性融合蛋白於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之血漿中(為期 7 天)以及腦及肝中(給藥後 7 天)之蛋白質濃度的代表圖。

圖 7A 及圖 7B 包括在投與本文所揭示之例示性融合蛋白之後在給藥後 7 天 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦及肝中之 TREM2 水準的代表圖。

圖 8A 及圖 8B 包括在投與本文所揭示之例示性融合蛋白之後在給藥後 7 天 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦及肝中之 BMP 水準的代表圖。

圖 9 為說明如本文所揭示之融合物 1 可降低 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦中之 GlcSph 水準的圖形。

圖 10 為說明如本文所揭示之融合物 1 可降低 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦中之 GlcSph 水準的圖形。

圖 11 為說明如本文所揭示之融合物 1 可校正 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之 BMP 二-18:1 水準的圖形。

圖 12 為說明如本文所揭示之融合物 1 可校正 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之 BMP 二-22:6 水準的圖形。

圖 13 為說明如本文所揭示之融合物 1 可在給藥後兩週將 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦中之葡萄糖腦苷脂酶(GCase)活性校正至野生型水準的圖形。

圖 14 為說明在八個週劑量之後本文所揭示之例示性融合蛋白於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之腦蛋白質水準的散佈圖。該圖顯示平均值 ± SEM 及 p 值：使用鄧奈特多重比較檢驗(Dunnett multiple comparison test)之單因子 ANOVA；**** $p < 0.0001$。

圖 15 為說明在八個週劑量之後本文所揭示之例示性融合蛋白於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之肝蛋白質水準的散佈圖。該圖顯示平均值 ± SEM 及 p 值：使用鄧奈特多重比較檢驗之單因子 ANOVA；** $p < 0.01$ 及**** $p < 0.0001$。

圖 16 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後代表性 BMP 物質於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦中之水準的散佈圖。該圖顯示平均值 ± SEM 及 p 值：使用鄧奈特多重比較檢驗之單因子 ANOVA；** $p < 0.01$ 及**** $p < 0.0001$。

圖 17 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後代表性 BMP 物質於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之 CSF 水準的散佈圖。該圖顯示平均值 ± SEM 及 p 值：使用鄧奈特多重比較檢驗之單因子 ANOVA；* $p < 0.05$ 及**** $p < 0.0001$。

圖 18 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後代表性 BMP 物質於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之肝中之水準的散佈圖。

圖 19 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後代表性 BMP 物質於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之血漿水準的散佈圖。

圖 20 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之腦葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)水準的散佈圖。該圖顯示平均值 ± SEM 及 p 值：使用鄧奈特多重比較檢驗之單因子 ANOVA；**** $p < 0.0001$。

圖 21 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之肝葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)水準的散佈圖。

圖 22 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之 CSF 神經絲(Nf-L)水準的散佈圖。

圖 23 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之相對腦 Trem2 水準的散佈圖。該圖顯示平均值 ± SEM 及 p 值：使用鄧奈特多重比較檢驗之單因子 ANOVA；* $p < 0.05$ 及**** $p < 0.0001$。

圖 24 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之相對腦 CD68 水準的散佈圖。該圖顯示平均值 ± SEM 及 p 值：使用鄧奈特多重比較檢驗之單因子 ANOVA；** $p < 0.01$ 及*** $p < 0.001$。

圖 25 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之相對腦 Iba1 水準的散佈圖。

圖 26 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之相對腦 GFAP 水準的散佈圖。

圖 27 為說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之 BMP 物質及脂質之相對變化的熱圖。

圖 28-30 提供說明在本文所揭示之例示性融合蛋白之八個週劑量之後 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之神經元、星形細胞及小神經膠質細胞中之代表性 BMP 物質之水準的散佈圖。

【實施方式】

I. 前言

【0086】 提高水準之顆粒蛋白前體可適用於治療個體之許多疾病，尤其在個體具有降低之顆粒蛋白前體水準之情況下。吾等發現當在 CHO 細胞中表現時野生型顆粒蛋白前體之 C 端裂解，此導致分揀蛋白結合削弱。分揀蛋白直接結合至顆粒蛋白前體且涉及到顆粒蛋白前體至細胞溶酶體之吸收及運輸。為減少此種裂解，吾等開發在 C 端處具有胺基酸修飾之顆粒蛋白前體變異體，以及包括一或多個連接至 Fc 多肽之顆粒蛋白前體變異體之融合蛋白。特定而言，相較於野生型顆粒蛋白前體，本文所述之某些變異體在野生型顆粒蛋白前體之 C 端處之 QLL 序列中具有一或多個胺基酸取代或具有添加至 C 端之額外胺基酸。重要地，此等顆粒蛋白前體變異體可維持分揀蛋白結合。因此，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白適合於治療此類疾病，包括神經退化性疾病(例如 FTD)、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、AMD 或顆粒蛋白前體相關病症。

【0087】 除開發此等顆粒蛋白前體變異體以外，吾等亦已開發含有融合至 Fc 分子之顆粒蛋白前體變異體之融合蛋白。在一些情況下，融合蛋白包括二聚 Fc

多肽，其中 Fc 多肽單體中之至少一者連接至顆粒蛋白前體變異體。Fc 多肽可提高顆粒蛋白前體水準，且在一些情況下可經修飾以向蛋白質賦予額外功能特性。

【0088】 吾等亦已開發有助於顆粒蛋白前體或其變異體跨越血腦障壁(BBB)遞送之融合蛋白。此等蛋白質包含形成二聚體之 Fc 多肽及經修飾之 Fc 多肽，以及連接至 Fc 區及/或經修飾之 Fc 區的顆粒蛋白前體或其變異體。經修飾之 Fc 區可特異性結合至 BBB 受體，諸如 TfR。當向個體投與時，融合蛋白結合至 TfR 受體，該 TfR 受體存在於形成 BBB 之內皮上。融合蛋白可跨越 BBB 進行胞吞轉運，由此增加其於腦中之濃度。

【0089】 顆粒蛋白前體(PGRN) (亦稱為上皮素前體及頂顆粒蛋白)為由定位至人類染色體 17q21 之基因 *GRN* 編碼之富半胱胺酸蛋白。顆粒蛋白前體為由保守顆粒蛋白肽之七個半串聯重複組成之溶酶體蛋白以及分泌蛋白，其中每一者為約 60 個胺基酸長且可由各種細胞外蛋白酶(例如彈性蛋白酶)及溶酶體蛋白酶(例如組織蛋白酶 L)經裂解而釋放(Kao 等人, *Nat Rev Neurosci.* 18(6):325-333, 2017)。一般而言，據信顆粒蛋白前體在先天性免疫以及溶酶體功能之控制中起到細胞自主性及非細胞自主性作用，其中顆粒蛋白前體調控各種組織蛋白酶及其他水解酶之活性及水準(Kao 等人, 同上)。顆粒蛋白前體亦具有神經營養功能且促進神經突外生及神經元存活(Kao 等人, 同上)。

II. 定義

【0090】 除非上下文另有明確規定，否則如本文所用，單數形式「一個/種(a/an)」及「該」包括複數個(種)指示物。因此，舉例而言，提及「一個多肽」可包括兩個或更多個此類分子，及類似情況。

【0091】 如本文所用，術語「約」及「近似」當用於修飾以數值或範圍指定之量時，指示該數值以及熟習此項技術者已知的與該值之合理偏差，例如±20%、±10%或±5%，在所述值之預定含義內。

【0092】 「顆粒蛋白前體」或「PRGN」係指由基因 *GRN* 編碼之富半胱胺酸溶酶體蛋白。顆粒蛋白前體可包含人類顆粒蛋白前體序列，例如 SEQ ID NO:1 或 2 之序列。顆粒蛋白前體可包含 SEQ ID NO:1 之序列，其中最初 17 個胺基酸指示信號肽。顆粒蛋白前體可為成熟顆粒蛋白前體，其中 17 個胺基酸之信號肽經裂解。成熟顆粒蛋白前體可包含 SEQ ID NO:2 之序列。顆粒蛋白前體可包括呈含有信號肽之形式或成熟形式之序列，其來自非人類物種，例如小鼠(寄存編號 NP_032201.2)、大鼠 (NP_058809.2 或 NP_001139314.1) 及黑猩猩 (XP_016787144.1 或 XP_016787145.1)。

【0093】 「顆粒蛋白前體變異體」或「PRGN 變異體」係指野生型顆粒蛋白前體之序列變異體。顆粒蛋白前體變異體可具有與野生型顆粒蛋白前體之彼等功能類似或實質上相同之功能，例如，其中顆粒蛋白前體變異體亦結合分揀蛋白或鞘脂激活蛋白原，調控各種溶酶體蛋白(例如組織蛋白酶)之活性及水準，促進神經突外生及神經元存活，及/或本文所述之任何其他功能。

【0094】 術語「顆粒蛋白前體相關病症」係指涉及顆粒蛋白前體，包括表現、處理、糖基化、細胞吸收、運輸及/或功能之任何病理性疾患。術語「與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症」係指由不足以能夠執行(亦即，過低而不能執行)細胞、組織及/或個體內之正常生理功能之顆粒蛋白前體水準直接或間接引起的任何病理性疾患，以及此類疾患之前兆。舉例而言，顆粒蛋白前體相關病症可由顆粒蛋白前體基因(*GRN*)中之突變引起或與該突變相關。在一些實施例中，顆粒蛋白前體相關病症為神經退化性疾病(例如 FTD)或溶酶體貯積症。

【0095】 術語「顆粒蛋白前體水準」係指存在於個體中或樣品(例如自個體獲得之樣品)中之顆粒蛋白前體之量、濃度及/或活性水準。顆粒蛋白前體水準可指所存在之顆粒蛋白前體之絕對量、濃度及/或活性水準，或可指相對量、濃度及/或活性水準。該術語亦指所存在之顆粒蛋白前體及/或顆粒蛋白前體 mRNA (例

如自 *GRN* 基因表現)之量或濃度。

【0096】 術語「骨髓源性巨噬細胞」或「BMDM」係指活體外自哺乳動物骨髓(例如自個體獲得之骨髓)產生或得到之巨噬細胞。作為非限制性實例，BMDM可藉由在諸如巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)之細胞激素存在下培養未分化之骨髓細胞而產生。

【0097】 如本揭示案之上下文所用，「轉鐵蛋白受體」或「TfR」係指轉鐵蛋白受體蛋白質 1。人類轉鐵蛋白受體 1 多肽序列以 SEQ ID NO:109 列出。亦已知來自其他物種之轉鐵蛋白受體蛋白質 1 序列(例如黑猩猩，寄存編號 XP_003310238.1；恆河猴，NP_001244232.1；犬，NP_001003111.1；牛，NP_001193506.1；小鼠，NP_035768.1；大鼠，NP_073203.1；及雞，NP_990587.1)。術語「轉鐵蛋白受體」亦涵蓋由轉鐵蛋白受體蛋白質 1 染色體基因座處之基因編碼之例示性參考序列，例如人類序列的對偶基因變異體。全長轉鐵蛋白受體蛋白質包括短 N 端細胞內區、跨膜區及大細胞外結構域。細胞外結構域以三個結構域為特徵：蛋白酶樣結構域、螺旋結構域及頂端結構域。

【0098】 如本文所用，術語「Fc 多肽」係指以 Ig 摺疊成結構域為特徵之天然存在之免疫球蛋白重鏈多肽的 C 端區。Fc 多肽含有至少包括 CH2 結構域及/或 CH3 結構域之恆定區序列且可含有鉸鏈區之至少一部分。一般而言，Fc 多肽不含可變區。

【0099】 「經修飾之 Fc 多肽」係指相較於野生型免疫球蛋白重鏈 Fc 多肽序列具有至少一個突變，例如取代、缺失或插入，但保留天然 Fc 多肽之總體 Ig 摺疊或結構的 Fc 多肽。

【0100】 如本文所用，術語「Fc 多肽二聚體」係指兩個 Fc 多肽之二聚體。在一些實施例中，兩個 Fc 多肽藉由兩個 CH3 結構域之間的相互作用二聚化。若鉸鏈區或鉸鏈去之部分存在於兩個 Fc 多肽中，則一或多個二硫鍵亦可在兩個二聚

化 Fc 多肽之鉸鏈區之間形成。

【0101】 「經修飾之 Fc 多肽二聚體」係指兩個 Fc 多肽之二聚體，其中至少一個 Fc 多肽為經修飾之 Fc 多肽，該經修飾之 Fc 多肽相較於野生型免疫球蛋白重鏈 Fc 多肽序列具有至少一個突變，例如取代、缺失或插入。舉例而言，經修飾之 Fc 多肽二聚體可為特異性結合 TfR 且具有至少一個經修飾之 Fc 多肽的二聚體，該至少一個經修飾之 Fc 多肽相較於野生型免疫球蛋白重鏈 Fc 多肽序列具有至少一個突變，例如取代、缺失或插入。

【0102】 如本文所用，術語「CH3 結構域」及「CH2 結構域」係指免疫球蛋白恆定區結構域多肽。出於本申請案之目的，CH3 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案編號自大約位置 341 至大約位置 447 之胺基酸的區段，且 CH2 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案編號自大約位置 231 至大約位置 340 之胺基酸的區段且不包括鉸鏈區序列。CH2 及 CH3 結構域多肽亦可藉由 IMGT (ImMunoGeneTics)編號方案編號，其中根據 IMGT Scientific 圖表編號(IMGT 網站)，CH2 結構域編號為 1-110 且 CH3 結構域編號為 1-107。CH2 及 CH3 結構域為免疫球蛋白 Fc 區之一部分。Fc 區係指如根據 EU 編號方案編號自大約位置 231 至大約位置 447 之胺基酸的區段，但如本文所用，可包括抗體鉸鏈區之至少一部分。說明性鉸鏈區序列為人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:88)。

【0103】 關於 CH3 或 CH2 結構域之術語「野生型」、「天然」及「天然存在」在本文中用於指具有自然界中存在之序列的結構域。

【0104】 在本揭示案之上下文中，關於突變多肽或突變多核苷酸之術語「突變體」與「變異體」可互換使用。關於給定野生型 CH3 或 CH2 結構域參考序列之變異體可包括天然存在之對偶基因變異體。「非天然」存在之 CH3 或 CH2 結構域係指在自然界中不存在於細胞中且藉由例如使用基因工程改造技術或誘變

技術對天然CH3結構域或CH2結構域多核苷酸或多肽進行基因修飾而產生之變異或突變結構域。「變異體」包括相對於野生型包含至少一個胺基酸突變之任何結構域。突變可包括取代、插入及缺失。

【0105】 術語「胺基酸」係指天然存在及合成之胺基酸以及胺基酸類似物及以類似於天然存在之胺基酸之方式起作用的胺基酸模擬物。

【0106】 天然存在之胺基酸為由基因密碼編碼之彼等胺基酸，以及稍後經修飾之彼等胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及 O-磷酸絲胺酸。「胺基酸類似物」係指具有與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構(亦即，α碳結合至氫、羧基、胺基及R基團)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。該等類似物具有經修飾之R基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽骨架，但保留與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。「胺基酸模擬物」係指具有不同於胺基酸之一般化學結構之結構，但以類似於天然存在之胺基酸之方式起作用的化合物。

【0107】 天然存在之α-胺基酸包括但不限於丙胺酸(Ala)、半胱胺酸(Cys)、天冬胺酸(Asp)、麩胺酸(Glu)、苯丙胺酸(Phe)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、精胺酸(Arg)、離胺酸(Lys)、白胺酸(Leu)、甲硫胺酸(Met)、天冬醯胺(Asn)、脯胺酸(Pro)、麩醯胺酸(Gln)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、纈胺酸(Val)、色胺酸(Trp)、酪胺酸(Tyr)及其組合。天然存在之 α-胺基酸之立體異構體包括但不限於D-丙胺酸(D-Ala)、D-半胱胺酸(D-Cys)、D-天冬胺酸(D-Asp)、D-麩胺酸(D-Glu)、D-苯丙胺酸(D-Phe)、D-組胺酸(D-His)、D-異白胺酸(D-Ile)、D-精胺酸(D-Arg)、D-離胺酸(D-Lys)、D-白胺酸(D-Leu)、D-甲硫胺酸(D-Met)、D-天冬醯胺(D-Asn)、D-脯胺酸(D-Pro)、D-麩醯胺酸(D-Gln)、D-絲胺酸(D-Ser)、D-蘇胺酸(D-Thr)、D-纈胺酸(D-Val)、D-色胺酸(D-Trp)、D-酪胺酸(D-Tyr)及其組合。

【0108】 胺基酸在本文中可由其通常已知之三字母符號或由 IUPAC-IUB 生

物化學命名委員會(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)所推薦之單字母符號提及。

【0109】 術語「多肽」與「肽」在本文中可互換使用以指呈單鏈之胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於一或多個胺基酸殘基為相應天然存在之胺基酸之人工化學模擬物的胺基酸聚合物，以及天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。胺基酸聚合物可僅包含 L-胺基酸，僅包含 D-胺基酸，或包含 L 及 D 胺基酸之混合物。

【0110】 如本文所用，術語「蛋白質」係指多肽或者單鏈多肽之二聚體(亦即，兩個)或多聚體(亦即，三個或更多個)。蛋白質之單鏈多肽可由共價鍵(例如二硫鍵)或非共價相互作用接合。

【0111】 術語「保守取代」、「保守突變」或「保守修飾之變異體」係指使得胺基酸經可歸類為具有類似特徵之另一個胺基酸取代的改變。以此種方式定義之保守胺基酸組之類別的實例可包括：「帶電/極性組」，包括 Glu (麩胺酸或 E)、Asp (天冬胺酸或 D)、Asn (天冬醯胺或 N)、Gln (麩醯胺酸或 Q)、Lys (離胺酸或 K)、Arg (精胺酸或 R)及 His (組胺酸或 H)；「芳族組」，包括 Phe (苯丙胺酸或 F)、Tyr (酪胺酸或 Y)、Trp (色胺酸或 W)及(組胺酸或 H)；及「脂族組」，包括 Gly (甘胺酸或 G)、Ala (丙胺酸或 A)、Val (纈胺酸或 V)、Leu (白胺酸或 L)、Ile (異白胺酸或 I)、Met (甲硫胺酸或 M)、Ser (絲胺酸或 S)、Thr (蘇胺酸或 T)及 Cys (半胱胺酸或 C)。在各組內，亦可鑑定子組。舉例而言，帶電或極性胺基酸組可細分成包括以下之子組：「帶正電子組」，包括 Lys、Arg 及 His；「帶負電子組」，包括 Glu 及 Asp；及「極性子組」，包括 Asn 及 Gln。在另一個實例中，芳族或環狀組可細分成包括以下之子組：「氮環子組」，包括 Pro、His 及 Trp；及「苯基子組」，包括 Phe 及 Tyr。在又另一個實例中，脂族組可細分成子組，例如「脂族非極性子組」，包括 Val、Leu、Gly 及 Ala；及「脂族弱極性

子組」，包括 Met、Ser、Thr 及 Cys。保守突變之類別的實例包括在上述子組內之胺基酸之胺基酸取代，諸如但不限於：Lys 取代 Arg 或反之亦然，由此可維持正電荷；Glu 取代 Asp 或反之亦然，由此可維持負電荷；Ser 取代 Thr 或反之亦然，由此可維持游離-OH；及 Gln 取代 Asn 或反之亦然，由此可維持游離-NH_2。在一些實施例中，用疏水性胺基酸取代例如在活性位點中之天然存在之疏水性胺基酸，以保持疏水性。

【0112】　在兩個或更多個多肽序列之情形中，術語「一致」或百分比「一致性」係指當在比較窗口或指定區域內比較及比對以達到最大對應性時，如使用序列比較算法或藉由手動比對及目測檢查所量測，相同的或具有在指定區域內一致之胺基酸殘基之指定百分比，例如至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%或至少 99%或更大一致性的兩個或更多個序列或子序列。

【0113】　對於多肽之序列比較，典型地一個胺基酸序列充當參考序列，以與候選序列相比較。比對可使用熟習此項技術者可用之各種方法，例如目測比對或使用公開可用之軟體使用已知算法進行，以達成最大比對。此類程式包括 BLAST 程式、ALIGN、ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, Calif.)或 Megalign (DNASTAR)。用於比對以達成最大比對之參數可由熟習此項技術者確定。出於本申請案之目的，對於多肽序列之序列比較，使用以預設參數比對兩個蛋白質序列之 BLASTP 算法標準蛋白質 BLAST。

【0114】　當在鑑定多肽序列中之給定胺基酸殘基之情形中使用時，術語「對應於」、「參照……確定」或「參照……編號」係指當將給定胺基酸序列與指定參考序列最大程度地比對及比較時該參考序列之殘基位置。因此，舉例而言，經修飾之 Fc 多肽中之胺基酸殘基當與 SEQ ID NO:61 最佳比對時，在殘基與 SEQ ID NO:61 中之胺基酸比對之情況下，其「對應於」SEQ ID NO:61 中之胺基酸。

與參考序列比對之多肽無需與參考序列長度相同。

【0115】 如本文所用，「結合親和力」係指兩個分子，例如多肽上之單一結合位點與標靶之間的非共價相互作用之強度，該標靶為例如多肽所結合之轉鐵蛋白受體。因此，舉例而言，除非上下文另有指示或顯而易見，否則該術語可指多肽與其標靶之間的 1:1 相互作用。結合親和力可藉由量測平衡解離常數(K_D)來定量，該平衡解離常數係指解離速率常數(k_d，時間$^{-1}$)除以締合速率常數(k_a，時間$^{-1}$ M^{-1})。可藉由例如使用表面電漿子共振(SPR)方法，例如 Biacore™系統；動力學排除檢定，諸如 KinExA®；及生物膜層干涉法(例如使用 ForteBio® Octet® 平台)量測複合物形成及解離之動力學來確定 K_D。如本文所用，「結合親和力」不僅包括形式上之結合親和力，諸如反映多肽與其標靶之間的 1:1 相互作用之彼等結合親和力，而且包括可反映親合性結合之計算 K_D 之表觀親和力。

【0116】 片語「特異性結合」或「選擇性結合」至標靶，例如轉鐵蛋白受體，當涉及包含如本文所述之結合轉鐵蛋白受體之經修飾之 Fc 多肽的多肽時，係指多肽相比其結合至結構上不同之標靶，例如不在轉鐵蛋白受體家族中之標靶以更高親和力、更大親合力及/或更長持續時間結合至標靶的結合反應。在典型實施例中，當在相同親和力檢定條件下檢定時，多肽相較於無關標靶對轉鐵蛋白受體具有至少 5 倍、10 倍、25 倍、50 倍、100 倍、1000 倍、10,000 倍或更高之親和力。如本文所用，術語「特異性結合」、「特異性結合至」或「特異性針對」特定標靶(例如 TfR)可例如由對所結合之標靶具有例如 10^{-4} M 或更小，例如 10^{-5} M、10^{-6} M、10^{-7} M、10^{-8} M、10^{-9} M、10^{-10} M、10^{-11} M 或 10^{-12} M 之平衡解離常數 K_D 的分子展現。在一些實施例中，經修飾之 Fc 多肽特異性結合至在物種當中保守(例如在物種當中結構上保守)，例如在非人類靈長類動物與人類物種之間保守(例如在非人類靈長類動物與人類物種之間結構上保守)的轉鐵蛋白受體上之抗原決定基。在一些實施例中，多肽可排他性地結合至人類轉鐵蛋白受

體。

【0117】　術語「治療(treatment/treat)」及類似術語在本文中一般用於意指獲得所需藥理學及/或生理學作用。「治療」可指在治療或改善疾病，包括神經退化性疾病(例如 FTD、NCL、NPA、NPB、NPC、C9ORF72 相關 ALS/FTD、散發性 ALS、AD、高歇氏病(例如 1 型、2 型或 3 型高歇氏病)及帕金森氏病)、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、AMD 及顆粒蛋白前體相關病症中之成功的任何指標，包括任何客觀或主觀參數，諸如消除、緩解、患者存活狀況改善、存活時間或存活率增加、減輕症狀或使患者對病症更易忍受、減緩退化或衰退之速率，或改善患者之身體或精神健康。症狀之治療或改善可基於客觀或主觀參數。治療作用可與未接受治療之一位個體或一組個體，或與治療之前或在治療期間之不同時間的同一患者相比較。

【0118】　如本文中可互換使用之術語「個體」、「個人」及「患者」係指哺乳動物，包括但不限於人類、非人類靈長類動物、嚙齒動物(例如大鼠、小鼠及天竺鼠)、兔、牛、豬、馬及其他哺乳動物物種。在一個實施例中，患者為人類。

【0119】　術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指在生物學上或藥理學上相容的用於人類或動物中之非活性醫藥成分，諸如但不限於緩衝劑、載劑或防腐劑。

【0120】　如本文所用，藥劑之「治療量」或「治療有效量」為治療個體之疾病症狀之藥劑的量。

【0121】　術語「投與」係指將藥劑、化合物或組合物遞送至生物作用之所需部位的方法。此等方法包括但不限於局部遞送、非經腸遞送、靜脈內遞送、皮內遞送、肌肉內遞送、鞘內遞送、結腸遞送、直腸遞送或腹膜內遞送。在一個實施例中，靜脈內投與本文所述之多肽。

III. 顆粒蛋白前體替代療法

【0122】　在一些態樣中，本文描述顆粒蛋白前體變異體及包含其之融合蛋

白。本文所述之融合蛋白包含 Fc 多肽二聚體及顆粒蛋白前體變異體。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白進一步包含第二顆粒蛋白前體或其變異體(例如野生型顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體)。Fc 多肽二聚體中之 Fc 多肽可含有修飾(例如一或多個促進異二聚化之修飾)或可為野生型 Fc 多肽。在一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之一或兩個 Fc 多肽可含有得以結合至 BBB 受體，例如 TfR 之修飾。Fc 多肽二聚體中之一或兩個 Fc 多肽可為 TfR 結合 Fc 多肽。顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體可接合至 Fc 多肽(例如野生型 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽)之 N 端或 C 端。在一些實施例中，顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體可直接(例如經肽鍵)或經由連接子接合至 Fc 多肽(例如野生型 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽)。在其他實施例中，鉸鏈區或其一部分可存在於 Fc 多肽(例如野生型 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽)之 N 端處。若鉸鏈區或其一部分存在，則顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體可直接或經由連接子接合至鉸鏈區或其部分之 N 端。

【0123】　在神經退化性疾病中可缺乏顆粒蛋白前體。在 FTD 中以及其他疾病，諸如高歇氏病及 AD 中可缺乏顆粒蛋白前體。併入融合蛋白中之顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體可結合至分揀蛋白或鞘脂激活蛋白原(例如結合至分揀蛋白)。

【0124】　在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體相較於其在未接合至 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽時的活性保留至少 25%之其活性。在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體相較於其在未接合至 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽時的活性保留至少 10%或至少 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95% (例如至少 80%、85%、90%或 95%)之其活性。

【0125】　在一些實施例中，與 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽之融合不降低顆粒

蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體之表現及/或活性。

IV. 顆粒蛋白前體變異體

【0126】 本文提供在野生型顆粒蛋白前體之 C 端處具有胺基酸修飾或添加之顆粒蛋白前體變異體。顆粒蛋白前體變異體為與成熟野生型顆粒蛋白前體(例如 SEQ ID NO:2)具有至少 90%序列一致性(例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%序列一致性)且在野生型顆粒蛋白前體之 C 端處具有胺基酸修飾或添加的野生型顆粒蛋白前體之功能變異體。

【0127】 在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體在野生型顆粒蛋白前體之 C 端處包含修飾，以使得在顆粒蛋白前體變異體之 C 端處之最後三個胺基酸不為 QLL。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:2 至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致之序列，其中對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 574 至 576 之位置具有由 $X_1X_2X_3$ 定義之胺基酸序列，且限制條件為 $X_1X_2X_3$ 合在一起不為 QLL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCS
AGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNS
VGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFC
DLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCE
LPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLP
AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF
TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT
CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK
MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ
HCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDN

QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRW DAPLRDPALRX$_1$X$_2$X$_3$ (SEQ ID NO:3)，

其中 X$_1$、X$_2$ 及 X$_3$ 中之每一者獨立地為胺基酸，且 X$_1$X$_2$X$_3$ 合在一起不為 QLL。在某些實施例中，X$_1$ 為 R、H、K、D、E、S、T、N、Q、L、F、Y、P 或 V。在某些實施例中，X$_2$ 為 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I、F、L 或 R。在某些實施例中，X$_3$ 為 L、Y 或 P。

【0128】 在一些實施例中，X$_1$X$_2$X$_3$ 為 PX$_2$L。在某些實施例中，PX$_2$L 中之 X$_2$ 可為 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I、F、L 或 R (例如 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I 或 F)。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:4-18 中之任一者之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 PHL、PKL、PDL、PEL、PSL、PTL、PNL、PQL、PGL、PPL、PAL、PYL、PVL、PIL 或 PFL。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:13 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 PPL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:13 之序列。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:15 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 PYL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:15 之序列。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:17 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 PIL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:17 之序列。詳言之，顆粒蛋白前體變異體

可具有與 SEQ ID NO:18 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 PFL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:18 之序列。

【0129】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 QX_2L。在某些實施例中，QX_2L 中之 X_2 可為 R、H、K、D、E、N、P、Y 或 Q。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:19-27 中之任一者之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 QRL、QHL、QKL、QDL、QEL、QNL、QPL、QYL 或 QQL。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:19 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 QRL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:19 之序列。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:20 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 QHL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:20 之序列。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:27 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 QQL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:27 之序列。

【0130】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 VX_2L。在某些實施例中，VX_2L 中之 X_2 可為 V 或 T。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:28 及 29 中之任一者之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、

97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 VVL 或 VTL。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:28 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 VVL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:28 之序列。詳言之，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:29 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 VTL。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:29 之序列。

【0131】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1IL。在某些實施例中，X_1IL 中之 X_1 可為 R、H、K、E、P、N、F 或 Y (例如 R、H、K、E 或 P)。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:30-33 及 17 中之任一者之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 RIL、HIL、KIL、EIL 或 PIL。

【0132】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1FL。在某些實施例中，X_1FL 中之 X_1 可為 R、H、K、D、E、S、T、N、Q、L、F、Y 或 P。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:34-45 及 18 中之任一者之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 RFL、HFL、KFL、DFL、EFL、SFL、TFL、NFL、QFL、LFL、FFL、YFL 或 PFL。

【0133】 在一些實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1QL。在某些實施例中，X_1QL 中之 X_1 可為 R、H、K、D、E、N、L、F、Y 或 Q。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:46-54 及 27 中之任一者之序列具有至少 90% (例如至少

91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有 RQL、HQL、KQL、DQL、EQL、NQL、LQL、FQL、YQL 或 QQL。

【0134】 在其他實施例中，$X_1X_2X_3$ 為 X_1X_2L，其中 X_2 為 A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、K、M、F、P、S、T、W、Y 或 V。

【0135】 在其他實施例中，顆粒蛋白前體變異體相較於野生型顆粒蛋白前體在 C 端處包含額外胺基酸。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可包含添加至野生型顆粒蛋白前體之 C 端處之胺基酸 QLL 或 LRQLL (SEQ ID NO:58)。舉例而言，顆粒蛋白前體變異體可包含與 SEQ ID NO:2 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 576 之位置的相鄰及 C 端處由 Y_1Y_2QLL 定義之序列(SEQ ID NO:137)，其中 Y_1 為 L 或不存在，且 Y_2 為 R 或不存在。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體包含序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCS
AGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNS
VGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFC
DLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCE
LPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLP
AHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGF
TCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDT
CCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEK
MPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQ
HCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDN
QTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRW

DAPLRDPALRQLLY$_1$Y$_2$QLL (SEQ ID NO:55)。

【0136】 在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:56 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有胺基酸 QLLQLL (SEQ ID NO:59)。在特定實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:56 之序列。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:57 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體在 C 端處具有胺基酸 QLLLRQLL (SEQ ID NO:60)。在特定實施例中，顆粒蛋白前體變異體具有 SEQ ID NO:57 之序列。

【0137】 本文所述之顆粒蛋白前體變異體(例如具有 SEQ ID NO:3-57、111-121、127 及 128 中之任一者之序列的顆粒蛋白前體變異體)可接合至 Fc 多肽(例如野生型 Fc 多肽或經修飾之 Fc 多肽)之 N 端或 C 端。在一些實施例中，連接至 Fc 多肽之顆粒蛋白前體變異體可具有選自 SEQ ID NO:13、15、17、18、19、20 及 27-29 中之任一者之序列。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體可直接(例如經肽鍵)或經由連接子接合至 Fc 多肽(例如野生型 Fc 多肽或經修飾之 Fc 多肽)。若鉸鏈區或其一部分存在於 Fc 多肽(例如野生型 Fc 多肽或經修飾之 Fc 多肽)之 N 端處，則顆粒蛋白前體變異體可直接或經由連接子接合至鉸鏈區或其部分之 N 端。

【0138】 此外，本文所述之顆粒蛋白前體變異體可自 CHO 細胞產生。在特定實施例中，所產生之大於 50% (例如大於 55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%)之顆粒蛋白前體變異體在 C 端處不截短(例如保持完整)。在特定實施例中，大於 50% (例如大於 55%、65%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或 99%)之顆粒蛋白前體變異體能夠以相對於野生型顆粒蛋白前

體(例如自 HEK 細胞產生之野生型顆粒蛋白前體)降低小於 10 倍(例如小於 9 倍、8 倍、7 倍、6 倍或 5 倍)之 K_D 值結合分揀蛋白。可藉由例如包括蛋白質 A 層析、離子交換層析、疏水相互作用管柱層析及/或透析之純化方案自含有顆粒蛋白前體變異體表現細胞之細胞培養基來純化顆粒蛋白前體變異體。

V. Fc 多肽及其修飾

【0139】 在一些態樣中，本文所述之融合蛋白可包含顆粒蛋白前體變異體及 Fc 多肽二聚體，其中二聚體中之一或兩個 Fc 多肽相對於野生型 Fc 多肽含有胺基酸修飾。在一些實施例中，Fc 多肽(例如經修飾之 Fc 多肽)中之胺基酸修飾可使得 Fc 多肽二聚體結合至 BBB 受體(例如 TfR)，促進二聚體中之兩個 Fc 多肽之異二聚化，調節效應子功能，延長血清半衰期，影響糖基化，及/或降低人類中之免疫原性。在一些實施例中，存在於融合蛋白中之 Fc 多肽獨立地與相應野生型 Fc 多肽(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽)具有至少約 85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%之胺基酸序列一致性。經修飾之 Fc 多肽(例如 TfR 結合 Fc 多肽)之實例及描述可見於例如國際專利公開案第 WO 2018/152326 號中，該公開案以全文引用之方式併入本文中。

針對 BBB 受體結合之 Fc 多肽修飾

【0140】 本文提供包含能夠跨越 BBB 轉運之顆粒蛋白前體變異體之融合蛋白。此種蛋白質包含結合至 BBB 受體之經修飾之 Fc 多肽。BBB 受體在 BBB 內皮以及其他細胞及組織類型上表現。在一些實施例中，BBB 受體為 TfR。

【0141】 在各種 Fc 修飾中指定之胺基酸殘基，包括引入結合至 BBB 受體(例如 TfR)之經修飾之 Fc 多肽中之彼等殘基，在本文中使用 EU 索引編號進行編號。任何 Fc 多肽，例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽，可在如本文所述之一或多個位置處具有修飾，例如胺基酸取代。在一些實施例中，針對 BBB (例如 TfR)受體結合活性而修飾之結構域為人類 Ig CH3 結構域，諸如 IgG1 CH3 結構域。

CH3 結構域可屬於任何 IgG 亞型，亦即，來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG1 抗體之情形中，CH3 結構域係指如根據 EU 編號方案編號自大約位置 341 至大約位置 447 之胺基酸的區段。

【0142】 在一些實施例中，特異性結合至 TfR 之經修飾之 Fc 多肽結合至 TfR 之頂端結構域且可結合至 TfR，而不阻斷或以其他方式抑制轉鐵蛋白與 TfR 之結合。在一些實施例中，轉鐵蛋白與 TfR 之結合實質上不受抑制。在一些實施例中，對轉鐵蛋白與 TfR 之結合的抑制小於約 50% (例如小於約 45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或 5%)。

【0143】 在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽根據 EU 編號方案在包括 266、267、268、269、270、271、295、297、298 及 299 之胺基酸位置處包含一或多個，至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，至少四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個取代。在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽根據 EU 編號方案在包括 274、276、283、285、286、287、288、289 及 290 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，至少四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽根據 EU 編號方案在包括 268、269、270、271、272、292、293、294、296 及 300 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，至少四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個取代。在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽根據 EU 編號方案在包括 272、274、276、322、324、326、329、330 及 331 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，至少四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽根據 EU

編號方案在包括 345、346、347、349、437、438、439 及 440 之胺基酸位置處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，至少四個、五個、六個或七個取代。

【0144】 在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽根據 EU 編號方案在胺基酸位置 384、386、387、388、389、390、413、416 及 421 處包含至少一個、兩個或三個取代；且在一些實施例中，至少四個、五個、六個、七個、八個或九個取代。在一些實施例中，在位置 388 及/或 421 處之胺基酸為芳族胺基酸，例如 Trp、Phe 或 Tyr。在一些實施例中，在位置 388 處之胺基酸為 Trp。在一些實施例中，在位置 421 處之芳族胺基酸為 Trp 或 Phe。在額外實施例中，BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽根據 EU 編號方案在包括 391、392、414、415、424 及 426 之位置處進一步包含一或多個取代。在一些實施例中，位置 414 為 Lys、Arg、Gly 或 Pro；位置 424 為 Ser、Thr、Glu 或 Lys；及/或位置 426 為 Ser、Trp 或 Gly。在額外實施例中，經修飾之 Fc 多肽根據 EU 編號方案在包括 414、424 及 426 之位置處進一步包含一個、兩個或三個取代。在一些實施例中，位置 414 為 Lys、Arg、Gly 或 Pro；位置 424 為 Ser、Thr、Glu 或 Lys；及/或位置 426 為 Ser、Trp 或 Gly。

【0145】 在一些實施例中，BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽與 SEQ ID NO:68 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Glu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ala、在位置 160 處之 Asn、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe，其中各位置係參照 SEQ ID NO:68 編號。在特定實施例中，BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:68 之序列。在本文所述之融合蛋白之一些實施例中，Fc 多肽二聚體

中之兩個 Fc 多肽之一可為具有 SEQ ID NO:68 之序列之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽，而 Fc 多肽二聚體中之另一個 Fc 多肽可具有野生型 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:61)之序列。在本文所述之融合蛋白之其他實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽均可為具有 SEQ ID NO:68 之序列之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽。

【0146】 在一些實施例中，BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽與 SEQ ID NO:78 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Leu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ser、在位置 160 處之 Ser、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe，其中各位置係參照 SEQ ID NO:78 編號。在特定實施例中，BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:78 之序列。在本文所述之融合蛋白之一些實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽之一可為具有 SEQ ID NO:78 之序列之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽，而 Fc 多肽二聚體中之另一個 Fc 多肽可具有野生型 Fc 多肽(例如 SEQ ID NO:61)之序列。在本文所述之融合蛋白之其他實施例中，Fc 多肽二聚體中之兩個 Fc 多肽均可為具有 SEQ ID NO:78 之序列之 BBB (例如 TfR)受體結合 Fc 多肽。

針對異二聚化之 Fc 多肽修飾

【0147】 在一些實施例中，存在於融合蛋白中之 Fc 多肽包括杵及臼突變以促進異二聚體形成且阻礙同二聚體形成。一般而言，修飾在第一多肽之界面處引入突起(「杵」)且在第二多肽之界面中引入相應空腔(「臼」)，使得突起可安置於空腔中以促進異二聚體形成且由此阻礙同二聚體形成。突起係藉由將來自第一多肽之界面的小胺基酸側鏈用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)置換來構築。藉

由將大胺基酸側鏈用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)置換，在第二多肽之界面中產生與突起相同或類似大小之補償性空腔。在一些實施例中，此類額外突變係在 Fc 多肽中對該多肽與 BBB 受體，例如 TfR 之結合無不利影響之位置處。

【0148】 在杵及臼二聚化方法之一個說明性實施例中，存在於融合蛋白中之 Fc 多肽之一的位置 366 (根據 EU 編號方案編號)包含色胺酸替代天然蘇胺酸。二聚體中之另一個 Fc 多肽在位置 407 (根據 EU 編號方案編號)處具有纈胺酸替代天然酪胺酸。另一個 Fc 多肽可進一步包含取代，其中在位置 366 (根據 EU 編號方案編號)處之天然蘇胺酸經絲胺酸取代且在位置 368 (根據 EU 編號方案編號)處之天然白胺酸經丙胺酸取代。因此，本文所述之融合蛋白之 Fc 多肽之一具有 T366W 杵突變且另一個 Fc 多肽具有 Y407V 突變，該突變典型地伴隨 T366S 及 L368A 臼突變。

【0149】 在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之一或兩個 Fc 多肽亦可經工程改造以含有針對異二聚化之其他修飾，例如在 CH3-CH3 界面內接觸殘基之靜電工程改造，其為天然帶電或疏水性補丁(patch)修飾。

【0150】 舉例而言，在一些實施例中，本文所述之融合蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該 Fc 多肽二聚體具有一個 Fc 多肽，該 Fc 多肽具有 T366W 杵突變且與 SEQ ID NO:64 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性；及另一個 Fc 多肽，該另一個 Fc 多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 臼突變且與 SEQ ID NO:66 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性。在某些實施例中，Fc 多肽二聚體中之一或兩個 Fc 多肽可為 TfR 結合 Fc 多肽。在特定實施例中，本文所述之融合蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該 Fc 多肽二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:66

之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:66 編號之位置處包括在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:69 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:69 編號之位置處包括在位置 136 處之 Trp，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Glu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ala、在位置 160 處之 Asn、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。在特定實施例中，本文所述之融合蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該 Fc 多肽二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:66 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:66 編號之位置處包括在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:79 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:79 編號之位置處包括在位置 136 處之 Trp，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Leu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ser、在位置 160 處之 Ser、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。

【0151】 在特定實施例中，本文所述之融合蛋白可含有(i)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:64 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照

SEQ ID NO:64 編號之位置處包括在位置 136 處之 Trp；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:71 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:71 編號之位置處包括在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Glu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ala、在位置 160 處之 Asn、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。在特定實施例中，本文所述之融合蛋白可含有(i)第一 Fc 多肽二聚體，該第一 Fc 多肽二聚體與 SEQ ID NO:64 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:64 編號之位置處包括在位置 136 處之 Trp；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:81 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:81 編號之位置處包括在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Leu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ser、在位置 160 處之 Ser、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。

用於調節效應子功能之 Fc 多肽修飾

【0152】 在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之一或兩個 Fc 多肽可包含減弱效應子功能，亦即，在結合至介導效應子功能之效應細胞上表現之 Fc 受體後誘導某些生物功能之能力減弱的修飾。抗體效應子功能之實例包括但不限於 C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞

介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)、細胞表面受體(例如 B 細胞受體)下調及 B 細胞活化。效應子功能可隨抗體類別而變化。舉例而言，天然人類 IgG1 及 IgG3 抗體在結合至存在於免疫系統細胞上之適當 Fc 受體後可引發 ADCC 及 CDC 活性；且天然人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 在結合至存在於免疫細胞上之適當 Fc 受體後可引發 ADCP 功能。

【0153】 在一些實施例中，存在於本文所述之融合蛋白中之一或兩個 Fc 多肽可包含減弱或消除效應子功能之修飾。減弱效應子功能之說明性 Fc 多肽突變包括但不限於在 CH2 結構域中，例如根據 EU 編號方案在位置 234 及 235 處之取代。舉例而言，在一些實施例中，一或兩個 Fc 多肽可包含在位置 234 及 235 處之丙胺酸殘基。因此，一或兩個 Fc 多肽可具有 L234A 及 L235A (LALA)取代。

【0154】 調節效應子功能之額外 Fc 多肽突變包括但不限於以下：位置 329 可具有脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或足夠大以破壞 Fc/Fcγ 受體界面之胺基酸殘基取代的突變，該 Fc/Fcγ 受體界面在 Fc 之脯胺酸 329 與 FcγRIII 之色胺酸殘基 Trp 87 及 Trp 110 之間形成。根據 EU 編號方案，額外說明性取代包括 S228P、E233P、L235E、N297A、N297D 及 P331S。亦可存在多個取代，例如，根據 EU 編號方案，人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 L235A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 P329G；人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L235E；人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 G237A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 G237A；人類 IgG2 Fc 區之 V234A 及 G237A；人類 IgG4 Fc 區之 L235A、G237A 及 E318A；及人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L236E。在一些實施例中，一或兩個 Fc 多肽可具有一或多個調節 ADCC 之胺基酸取代，例如，根據 EU 編號方案在位置 298、333 及/或 334 處之取代。

【0155】 舉例而言，在一些實施例中，本文所述之融合蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該 Fc 多肽二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:67 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%

或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:67 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala、在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:70 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:70 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala、在位置 136 處之 Trp，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Glu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ala、在位置 160 處之 Asn、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該 Fc 多肽二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:67 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:67 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala、在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:80 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:80 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala、在位置 136 處之 Trp，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Leu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ser、在位置 160 處之 Ser、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。

【0156】　在一些實施例中，本文所述之融合蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該 Fc 多肽二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:65 之序列具有至

少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:65 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala 及在位置 136 處之 Trp；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:72 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:72 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala、在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Glu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ala、在位置 160 處之 Asn、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白可含有 Fc 多肽二聚體，該 Fc 多肽二聚體具有(i)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:65 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:65 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala 及在位置 136 處之 Trp；及(ii)第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:82 之序列具有至少 90% (例如至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%)一致性或 100%一致性，其中序列在參照 SEQ ID NO:82 編號之位置處包括在位置 4 處之 Ala、在位置 5 處之 Ala、在位置 136 處之 Ser、在位置 138 處之 Ala 及在位置 177 處之 Val，且在一些實施例中具有在位置 150 處之 Leu、在位置 154 處之 Tyr、在位置 156 處之 Thr、在位置 157 處之 Glu、在位置 158 處之 Trp、在位置 159 處之 Ser、在位置 160 處之 Ser、在位置 183 處之 Thr、在位置 185 處之 Glu、在位置 186 處之 Glu 及在位置 191 處之 Phe。

用於延長血清半衰期之 Fc 多肽修飾

【0157】 在一些實施例中，可引入用以增加血清半衰期之修飾。舉例而言，在一些實施例中，如根據 EU 編號方案編號，存在於本文所述之融合蛋白中之一或兩個 Fc 多肽可包含在位置 252 處之酪胺酸、在位置 254 處之蘇胺酸及在位置 256 處之麩胺酸。因此，一或兩個 Fc 多肽可具有 M252Y、S254T 及 T256E 取代。或者，如根據 EU 編號方案編號，一或兩個 Fc 多肽可具有 M428L 及 N434S 取代。或者，一或兩個 Fc 多肽可具有 N434S 或 N434A 取代。

【0158】 在一些實施例中，Fc 多肽中之一或兩者可移除其所暴露之 C 端離胺酸(例如根據 EU 編號，在 Fc 多肽之位置 447 處之 Lys 殘基)。C 端離胺酸殘基在 Fc 結構域中高度保守且可在蛋白質產生期間由細胞機構完全或部分移除。在一些實施例中，移除 Fc 多肽中之 C 端離胺酸可改善融合蛋白之穩定性。

【0159】 在一些實施例中，鉸鏈區(例如 SEQ ID NO:88)或其一部分(例如 SEQ ID NO:89)可接合至本文所述之 Fc 多肽或經修飾之 Fc 多肽。鉸鏈區可來自任何免疫球蛋白子類或同型。說明性免疫球蛋白鉸鏈為 IgG 鉸鏈區，諸如 IgG1 鉸鏈區，例如人類 IgG1 鉸鏈胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:88)或其一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:89)。在一些實施例中，鉸鏈區在 Fc 多肽之 N 端區。

VI. 顆粒蛋白前體與 Fc 多肽之間的連接

【0160】 在一些實施例中，Fc 多肽係由連接子，例如多肽連接子接合至顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體。在一些實施例中，Fc 多肽係由肽鍵或由多肽連接子接合至顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體，例如，為融合多肽。多肽連接子可經配置以使得其允許顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體相對於所接合之 Fc 多肽旋轉；及/或對蛋白酶消化具有抗性。多肽連接子可含有天然胺基酸、非天然胺基酸或其組合。在一些實施例中，多肽連接子可為可撓性連接子，例如含有胺基酸，諸如 Gly、Asn、Ser、Thr、Ala 及類似物。此類連接子係使用

已知參數設計且可具有任何長度且含有許多具有任何長度之重複單位(例如 Gly 及 Ser 殘基之重複單位)。舉例而言，連接子可具有重複，諸如兩個、三個、四個、五個或更多個 Gly_4-Ser (SEQ ID NO:90)重複或單一 Gly_4-Ser (SEQ ID NO:90)。在一些實施例中，多肽連接子可包括例如由存在於中樞神經系統中之酶可裂解之蛋白酶裂解位點。在一些實施例中，若鉸鏈區(例如 SEQ ID NO:88)或其一部分(例如 SEQ ID NO:89)接合至 Fc 多肽之 N 端，則顆粒蛋白前體或其變異體之 C 端可由肽鍵或由多肽連接子(例如 Gly_4-Ser (SEQ ID NO:90)重複或單一 Gly_4-Ser (SEQ ID NO:90))接合至鉸鏈區或其部分之 N 端。

【0161】 在一些實施例中，顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體係例如由 Gly_4-Ser 連接子(SEQ ID NO:90)或$(Gly_4\text{-Ser})_2$ 連接子(SEQ ID NO:91)接合至 Fc 多肽之 N 端。在一些實施例中，Fc 多肽可包含接合至連接子或直接接合至顆粒蛋白前體的在 N 端處之鉸鏈序列或部分鉸鏈序列。

【0162】 在一些實施例中，顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體係例如由 Gly_4-Ser 連接子(SEQ ID NO:90)或$(Gly_4\text{-Ser})_2$ 連接子(SEQ ID NO:91)接合至 Fc 多肽之 C 端。在一些實施例中，Fc 多肽之 C 端直接接合至顆粒蛋白前體。

【0163】 在一些實施例中，Fc 多肽與顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體之間的多肽連接子可具有 3-50 個、3-25 個、3-10 個、3-5 個、3 個、5 個、7 個、10 個、25 個或 50 個胺基酸。適合之多肽連接子在此項技術中為已知的(例如 Chen 等人 *Adv. Drug Deliv Rev.* 65(10):1357-1369, 2013 中所述)，且包括例如含有可撓性胺基酸殘基，諸如甘胺酸及絲胺酸之多肽連接子。在某些實施例中，多肽連接子可為聚甘胺酸連接子，例如$(Gly)_n$ (SEQ ID NO:138)，其中 n 為 1 與 10 之間的整數。在某些實施例中，多肽連接子可含有$(GS)_n$ (SEQ ID NO:139)、$(GGS)_n$ (SEQ ID NO:140)、$(GGGGS)_n$ (SEQ ID NO:133)、$(GGSG)_n$ (SEQ ID NO:134)或$(SGGG)_n$ (SEQ ID NO:135)之基元，例如多個或重複基元，其中 n 為 1 與 10 之間

的整數。在其他實施例中，多肽連接子亦可含有除甘胺酸及絲胺酸以外之胺基酸，例如 KESGSVSSEQLAQFRSLD (SEQ ID NO:94)、EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO:95)及 GSAGSAAGSGEF (SEQ ID NO:96)。在其他實施例中，多肽連接子亦可為剛性多肽連接子。在一些實施例中，剛性多肽連接子可採用 α-螺旋構形，其可由區段內氫鍵及/或區段內鹽橋穩定。如 Chen 等人 *Adv. Drug Deliv Rev.* 65(10):1357-1369, 2013 中所述，剛性多肽連接子之實例包括但不限於 $A(EAAAK)_nA$ (SEQ ID NO:136)，其中 n 為 1 與 5 之間的整數；及 $(XP)_n$ (SEQ ID NO:141)，其中 X 為 Ala、Lys 或 Glu，且 n 為 1 與 10 之間的整數。

【0164】 在一些實施例中，顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體係由化學交聯劑接合至 Fc 多肽。此類結合物可使用熟知之化學交聯試劑及方案產生。舉例而言，存在大量化學交聯劑，其為熟習此項技術者所知且適用於使多肽與所關注之藥劑交聯。舉例而言，交聯劑為異雙功能交聯劑，其可用於以逐步方式連接分子。異雙功能交聯劑提供設計用於結合蛋白質之更特異性偶合方法，從而減少諸如同源蛋白聚合物之不當副反應發生的能力。多種異雙功能交聯劑在此項技術中為已知的，包括 N-羥基丁二醯亞胺(NHS)或其水溶性類似物 N-羥基磺基丁二醯亞胺(磺基-NHS)、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸丁二醯亞胺酯(SMCC)、間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基丁二醯亞胺酯(MBS)；(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸 N-丁二醯亞胺酯(SIAB)、4-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸丁二醯亞胺酯(SMPB)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)；4-丁二醯亞胺氧基羰基-a-甲基-a-(2-吡啶基二硫基)-甲苯(SMPT)、3-(2-吡啶基二硫基)丙酸 N-丁二醯亞胺酯(SPDP)及 6-[3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯]己酸丁二醯亞胺酯(LC-SPDP)。具有 N-羥基丁二醯亞胺部分之彼等交聯劑可作為 N-羥基磺基丁二醯亞胺類似物獲得，其一般具有較大水溶性。另外，可替代地作為烷基衍生物合成在連接鏈內具有二硫橋之彼等交聯劑以減少活體內連接子

裂解之量。除異雙功能交聯劑以外，存在許多其他交聯劑，包括同雙功能及光反應性交聯劑。辛二酸二丁二醯亞胺酯(DSS)、雙順丁烯二醯亞胺基己烷(BMH)及庚二亞胺酸二甲酯二鹽酸鹽(DMP)為有用之同雙功能交聯劑之實例，且雙[B-(4-疊氮基水楊醯胺基)乙基]二硫化物(BASED)及 6(4'-疊氮基-2'-硝基苯基胺基)己酸 N-丁二醯亞胺酯(SANPAH)為有用之光反應性交聯劑之實例。

VII. 說明性融合蛋白

【0165】 在一些態樣中，本文所述之融合蛋白包含連接至顆粒蛋白前體變異體之第一 Fc 多肽；及與第一 Fc 多肽形成 Fc 多肽二聚體之第二 Fc 多肽。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白進一步包含第二顆粒蛋白前體或其變異體(例如野生型顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽為經修飾之 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽為經修飾之 Fc 多肽。在一些實施例中，經修飾之 Fc 多肽含有一或多個促進其與另一個 Fc 多肽異二聚化之修飾。在一些實施例中，經修飾之 Fc 多肽含有一或多個減弱效應子功能之修飾。在一些實施例中，經修飾之 Fc 多肽含有一或多個延長血清半衰期之修飾。在一些實施例中，經修飾之 Fc 多肽含有一或多個促使結合至 BBB 受體，例如 TfR 之修飾。

【0166】 在其他態樣中，本文所述之融合蛋白包含：包含 Fc 多肽之第一多肽鏈，及包含特異性結合至 BBB (例如 TfR)受體之經修飾之 Fc 多肽，例如 TfR 結合 Fc 多肽之第二多肽鏈，該經修飾之 Fc 多肽與第一多肽鏈中之 Fc 多肽二聚化以形成 Fc 多肽二聚體。在一些實施例中，融合蛋白包含可接合至第一多肽鏈或第二多肽鏈之顆粒蛋白前體變異體。在某些實施例中，顆粒蛋白前體變異體經由多肽連接子接合至第一多肽鏈之 N 端或 C 端。在某些實施例中，顆粒蛋白前體變異體經由多肽連接子接合至第二多肽鏈之 N 端或 C 端。

【0167】 在一些實施例中，融合蛋白包含兩個顆粒蛋白前體變異體。在某些實施例中，第一顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 N 端且第二顆粒蛋白

前體變異體接合至第二多肽鏈之 N 端。在某些實施例中，第一顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 N 端且第二顆粒蛋白前體變異體接合至第二多肽鏈之 C 端。在某些實施例中，第一顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 C 端且第二顆粒蛋白前體變異體接合至第二多肽鏈之 N 端。在某些實施例中，第一顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 C 端且第二顆粒蛋白前體變異體接合至第二多肽鏈之 C 端。

【0168】 在一些實施例中，融合蛋白包含顆粒蛋白前體變異體及野生型顆粒蛋白前體。在某些實施例中，顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 N 端且野生型顆粒蛋白前體接合至第二多肽鏈之 N 端。在某些實施例中，顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 N 端且野生型顆粒蛋白前體接合至第二多肽鏈之 C 端。在某些實施例中，顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 C 端且野生型顆粒蛋白前體接合至第二多肽鏈之 N 端。在某些實施例中，顆粒蛋白前體變異體接合至第一多肽鏈之 C 端且野生型顆粒蛋白前體接合至第二多肽鏈之 C 端。在某些實施例中，野生型顆粒蛋白前體接合至第一多肽鏈之 N 端且顆粒蛋白前體變異體接合至第二多肽鏈之 N 端。在某些實施例中，野生型顆粒蛋白前體接合至第一多肽鏈之 N 端且顆粒蛋白前體變異體接合至第二多肽鏈之 C 端。在某些實施例中，野生型顆粒蛋白前體接合至第一多肽鏈之 C 端且顆粒蛋白前體變異體接合至第二多肽鏈之 N 端。在某些實施例中，野生型顆粒蛋白前體接合至第一多肽鏈之 C 端且顆粒蛋白前體變異體接合至第二多肽鏈之 C 端。

【0169】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白對於分揀蛋白結合之 K_D 小於約 100 nM (例如小於約 95 nM、90 nM、85 nM、80 nM、75 nM、70 nM、65 nM、60 nM、55 nM、50 nM、45 nM 或 40 nM)。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 小於約 25 nM (例如小於約 20 nM、15 nM、10 nM、5 nM、4 nM、3 nM、2.5 nM、2 nM、1.5 nM 或 1 nM)。在特定實施例中，

融合蛋白對於分揀蛋白結合之EC50相對於第一多肽中包含SEQ ID NO:2之融合蛋白展現小於約10倍(例如小於約9倍、8倍、7倍、6倍或5倍)之分揀蛋白結合降低。在一些實施例中，融合蛋白對於分揀蛋白結合之EC50相對於第一多肽中包含SEQ ID NO:108之融合蛋白展現小於約10倍(例如小於約9倍、8倍、7倍、6倍或5倍)之分揀蛋白結合降低。在某些實施例中，藉由ELISA量測EC50。用以藉由ELISA量測對於分揀蛋白結合之EC50的例示性方法描述於本文中。

【0170】 在一些實施例中，在CHO細胞中產生本文所述之融合蛋白。在特定實施例中，大於50% (例如大於55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%或99%)之融合蛋白(例如自CHO細胞產生之融合蛋白)在融合蛋白之顆粒蛋白前體變異體部分之C端處不裂解。

【0171】 在特定實施例中，本文所述之融合蛋白包含：(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含接合至包含T366S、L368A及Y407V (臼)取代以及L234A及L235A (LALA)取代之經修飾之Fc多肽的顆粒蛋白前體變異體；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含結合至TfR且包含T366W (杵)取代以及L234A及L235A (LALA)取代之經修飾之Fc多肽。顆粒蛋白前體變異體可包括與SEQ ID NO:4-54、111-121及127-128中之任一者之序列具有至少90% (例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致性或100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體之位置574-576如SEQ ID NO:4-54、111-121及127-128中所定義。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體可包括與SEQ ID NO:56具有至少90% (例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致性或100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體之位置574-579如SEQ ID NO:56中所定義。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體可包括與SEQ ID NO:57具有至少90% (例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%)一致性或100%一致性之序列，其中顆粒蛋白前體變異體之位置574-581

如 SEQ ID NO:57 中所定義。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體可接合至經修飾之 Fc 多肽之 N 端或 C 端(例如 C 端)。在特定實施例中，鉸鏈區或其一部分在第一多肽鏈及第二多肽鏈中之經修飾之 Fc 多肽中之每一者之 N 端處接合。在特定實施例中，多肽連接子(例如 GGGGS (SEQ ID NO:90)或 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:91))存在於第一多肽鏈中之顆粒蛋白前體變異體與經修飾之 Fc 多肽之間。

【0172】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:98 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:98 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Ile 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:98 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:98 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0173】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:99 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%

一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:99 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Phe 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:99 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:99 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0174】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:100 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:100 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Gln、在位置 812 處之 Gln 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在

位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:100 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:100 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0175】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:101 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:101 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Val 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:101 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:101 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0176】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:102 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:102 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Thr 及在位置 813 處之

Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:102 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:102 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0177】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:123 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:123 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Pro 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:123 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:123 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0178】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:124 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:124 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Tyr 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:124 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:124 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0179】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:125 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:125 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Gln、在位置 812 處之 Arg 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146

處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:125 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:125 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0180】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:126 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:126 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Gln、在位置 812 處之 His 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:75 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:75 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:126 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:75 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:126 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【0181】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:98 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%

一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:98 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Ile 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:85 之序列具有至少 90%一致性(例如至少 95%、98%或 99%一致性)之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:85 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:98 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:85 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:98 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:132 之序列。

【0182】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:99 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:99 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Phe 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:85 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:85 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置

201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:99 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:85 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:99 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:132 之序列。

【0183】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:100 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:100 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Gln、在位置 812 處之 Gln 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:85 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:85 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:100 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:85 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:100 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:132 之序列。

【0184】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:101 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:101 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Val 及在位置 813 處之

Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:85 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:85 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:101 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:85 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:101 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:132 之序列。

【0185】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:102 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:102 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 187 處之 Val、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Thr 及在位置 813 處之 Leu；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:85 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:85 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:102 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:85 之序列。在一些實施例中，第一多肽鏈包含 SEQ ID NO:102 之序列，且第二多肽鏈包含 SEQ ID NO:132 之序列。

【0186】 在特定實施例中，本文所述之融合蛋白包含：(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含結合至 TfR 且包含 T366S、L368A 及 Y407V (臼)取代以及 L234A 及 L235A (LALA)取代之經修飾之 Fc 多肽；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含接合至包含 T366W (杵)取代以及 L234A 及 L235A (LALA)取代之經修飾之 Fc 多肽的顆粒蛋白前體變異體。顆粒蛋白前體變異體可具有與 SEQ ID NO:3-57、111-121 及 127-128 中之任一者之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列。在一些實施例中，顆粒蛋白前體變異體可接合至經修飾之 Fc 多肽之 N 端或 C 端(例如 C 端)。在特定實施例中，鉸鏈區或其一部分在第一多肽鏈及第二多肽鏈中之經修飾之 Fc 多肽中之每一者之 N 端處接合。在特定實施例中，多肽連接子(例如 GGGGS (SEQ ID NO:90)或 GGGGSGGGGS (SEQ ID NO:91))存在於第二多肽鏈中之顆粒蛋白前體變異體與經修飾之 Fc 多肽之間。

【0187】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:77 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:77 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:103 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:103 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之

Ile 及在位置 813 處之 Leu。

【0188】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:77 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:77 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:104 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:104 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Phe 及在位置 813 處之 Leu。

【0189】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:77 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:77 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:105 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序

列，其中序列在參照 SEQ ID NO:105 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Gln、在位置 812 處之 Gln 及在位置 813 處之 Leu。

【0190】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:77 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:77 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:106 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:106 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Val 及在位置 813 處之 Leu。

【0191】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:77 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:77 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Glu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ala、在位置 170 處之 Asn、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆

粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:107 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:107 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Thr 及在位置 813 處之 Leu。

【0192】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:87 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:87 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:103 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:103 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Ile 及在位置 813 處之 Leu。

【0193】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:87 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:87 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之

Ser、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:104 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:104 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Pro、在位置 812 處之 Phe 及在位置 813 處之 Leu。

【0194】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:87 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:87 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:105 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:105 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Gln、在位置 812 處之 Gln 及在位置 813 處之 Leu。

【0195】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:87 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:87 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148

處之 Ala、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:106 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:106 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Val 及在位置 813 處之 Leu。

【0196】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含(a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含與 SEQ ID NO:87 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:87 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Ser、在位置 148 處之 Ala、在位置 160 處之 Leu、在位置 164 處之 Tyr、在位置 166 處之 Thr、在位置 167 處之 Glu、在位置 168 處之 Trp、在位置 169 處之 Ser、在位置 170 處之 Ser、在位置 187 處之 Val、在位置 193 處之 Thr、在位置 195 處之 Glu、在位置 196 處之 Glu 及在位置 201 處之 Phe；及(b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含顆粒蛋白前體變異體及經修飾之 Fc 多肽，其中第二多肽鏈包含與 SEQ ID NO:107 之序列具有至少 90% (例如至少 95%、98%或 99%)一致性或 100%一致性之序列，其中序列在參照 SEQ ID NO:107 編號之位置處包括在位置 14 處之 Ala、在位置 15 處之 Ala、在位置 146 處之 Trp、在位置 811 處之 Val、在位置 812 處之 Thr 及在位置 813 處之 Leu。

VIII. 結合特性

【0197】 本文所述之融合蛋白可具有大範圍之結合親和力。舉例而言，在一

些實施例中，蛋白質對 BBB 受體，例如 TfR 具有在 1 pM 至 10 μM 範圍內之親和力。在一些實施例中，對 TfR 之親和力在 1 nM 至 5 μM 或 10 nM 至 1 μM 之範圍內。

【0198】 用於分析結合親和力、結合動力學及交叉反應性以分析與 BBB 受體(例如 TfR)之結合的方法在此項技術中為已知的。此等方法包括但不限於固相結合檢定(例如 ELISA 檢定)、免疫沈澱、表面電漿子共振(例如 Biacore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ))、動力學排除檢定(例如 KinExA®)、流式細胞量測術、螢光活化細胞分選(FACS)、生物膜層干涉法(例如 Octet® (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA))及西方墨點分析。在一些實施例中，使用 ELISA 確定結合親和力及/或交叉反應性。用於進行 ELISA 檢定之方法在此項技術中為已知的且亦描述於以下實例章節中。在一些實施例中，使用表面電漿子共振(SPR)確定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。在一些實施例中，使用動力學排除檢定確定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。在一些實施例中，使用生物膜層干涉檢定確定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。評估融合蛋白之作用

【0199】 可使用各種檢定，包括量測活體外或活體內活性之檢定來評定包含顆粒蛋白前體或其變異體之本文所述之融合蛋白的活性。如實例中所述，可使用骨髓源性巨噬細胞(BMDM)及用針對人類顆粒蛋白前體及人類 Fc 之抗體進行免疫染色來檢定本文所述之融合蛋白的細胞吸收。在細胞經本文所述之融合蛋白處理之後可再次評估由 *GRN* 突變引起之細胞效應(例如溶酶體基因，諸如 *Ctsl*、*Tmem106b* 及 *Psap* 之增加之組織蛋白酶 D 活性及升高之 mRNA 水準) (實例 6 及 7)。在此等檢定中可使用螢光探針及 qPCR 技術。最後，如實例 9 及 10 中所示，可使用野生型及/或轉殖基因小鼠確定本文所述之融合蛋白之藥物動力學特性及腦吸收。

【0200】 對於細胞樣品，檢定可包括破碎細胞及破開微泡。細胞破碎可藉由

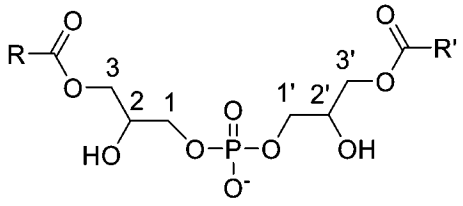
使用凍融及/或音波處理達成。在一些實施例中，評估組織樣品。可使用多個，例如 2 個、3 個、4 個、5 個或更多個凍融循環來評估組織樣品，該等凍融循環係在音波處理步驟之前進行以確保微泡破開。

【0201】 可藉由本文所述之檢定評估之樣品包含例如腦、肝、腎、肺、脾、血漿、血清、腦脊髓液(CSF)及尿液。在一些實施例中，可評估來自接受包含如本文所述之顆粒蛋白前體或其變異體之融合蛋白之患者的 CSF 樣品。

IX. 雙(單醯甘油)磷酸酯(BMP)

【0202】 本文提供監測顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體(例如於樣品中、細胞中、組織中及/或個體中)之水準的方法，其中確定顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體之水準包括量測 BMP (例如於樣品、細胞、組織及/或個體中)之豐度。

【0203】 BMP 為帶負電之甘油磷脂(例如在通常存在於晚期胞內體及溶酶體之 pH 值下)，其具有式 I 所描繪之結構：



(I)。

【0204】 BMP 分子包含兩個脂肪酸側鏈。式 I 中之 R 及 R'代表獨立選擇之飽和或不飽和脂族鏈，其中每一者典型地含有 14 個、16 個、18 個、20 個或 22 個碳原子。當脂肪酸側鏈不飽和時，其可含有 1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個或更多個碳碳雙鍵。此外，BMP 分子可含有一或兩個烷基醚取代基，其中一或兩個脂肪酸側鏈之羰基氧經兩個氫原子置換。本文中用於描述特定 BMP 物質之命名係指具有兩個脂肪酸側鏈之物質，其中脂肪酸側鏈之結構在 BMP 格式中之括號內指示(例如 BMP(18:1_18:1))。數字遵循「脂肪酸碳原子數:雙鍵數」之標準脂肪酸記數格式。「e-」字首用於指示烷基醚取代基之存在，其中脂肪酸側鏈

之羰基氧經兩個氫原子置換。舉例而言，「BMP(16:0e_18:0)」中之「e」表示具有 16 個碳原子之側鏈為烷基醚取代基。

【0205】 在本揭示案之方法之一些實施例中，量測單一 BMP 物質之豐度。在一些實施例中，量測兩種或更多種 BMP 物質之豐度。在一些實施例中，量測表 1 中之至少兩種、三種、四種、五種或更多種 BMP 物質之豐度。當量測兩種或更多種 BMP 物質之豐度時，可使用不同 BMP 物質之任何組合。

【0206】 在一些實施例中，可合計多於一種 BMP 物質之豐度，且將總豐度與參考值相比較。舉例而言，可合計一或多種 BMP 物質(例如表 1 中所列之 BMP 物質)之豐度，接著將總豐度與參考值相比較。

表 1. BMP 物質

名稱	總碳原子:總不飽和度	名稱	總碳原子:總不飽和度	名稱	總碳原子:總不飽和度
BMP(14:0_14:0)	BMP(28:0)	BMP(16:0e_20:5)	BMP(36:5)	BMP(18:3_20:3)	BMP(38:6)
BMP(14:0_16:0)	BMP(30:0)	BMP(16:0e_22:4)	BMP(38:4)	BMP(18:3_20:4)	BMP(38:7)
BMP(14:0_16:1)	BMP(30:1)	BMP(16:0e_22:6)	BMP(38:6)	BMP(18:3_20:5)	BMP(38:8)
BMP(14:0_18:0)	BMP(32:0)	BMP(16:1e_14:0)	BMP(30:1)	BMP(18:3_22:4)	BMP(40:7)
BMP(14:0_18:1)	BMP(32:1)	BMP(16:1e_16:0)	BMP(32:1)	BMP(18:3_22:5)	BMP(40:8)
BMP(14:0_18:2)	BMP(32:2)	BMP(16:1e_18:0)	BMP(34:1)	BMP(18:3_22:6)	BMP(40:9)
BMP(14:0_18:3)	BMP(32:3)	BMP(16:1e_18:1)	BMP(34:2)	BMP(18:0e_14:0)	BMP(32:0)
BMP(14:0_20:1)	BMP(34:1)	BMP(16:1e_18:2)	BMP(34:3)	BMP(18:0e_16:0)	BMP(34:0)
BMP(14:0_20:2)	BMP(34:2)	BMP(16:1e_18:3)	BMP(34:4)	BMP(18:0e_18:0)	BMP(36:0)
BMP(14:0_20:3)	BMP(34:3)	BMP(16:1e_20:3)	BMP(36:4)	BMP(18:0e_18:1)	BMP(36:1)
BMP(14:0_20:4)	BMP(34:4)	BMP(16:1e_20:4)	BMP(36:5)	BMP(18:0e_18:2)	BMP(36:2)
BMP(14:0_20:5)	BMP(34:5)	BMP(16:1e_20:5)	BMP(36:6)	BMP(18:0e_18:3)	BMP(36:3)
BMP(14:0_22:4)	BMP(36:4)	BMP(16:1e_22:4)	BMP(38:5)	BMP(18:0e_20:3)	BMP(38:3)
BMP(14:0_22:5)	BMP(36:5)	BMP(16:1e_22:6)	BMP(38:7)	BMP(18:0e_20:4)	BMP(38:4)
BMP(14:0_22:6)	BMP(36:6)	BMP(18:0_18:0)	BMP(36:0)	BMP(18:0e_20:5)	BMP(38:5)
BMP(16:0_16:0)	BMP(32:0)	BMP(18:0_18:1)	BMP(36:1)	BMP(18:0e_22:4)	BMP(40:4)
BMP(16:0_16:1)	BMP(32:1)	BMP(18:0_18:2)	BMP(36:2)	BMP(18:0e_22:6)	BMP(40:6)
BMP(16:0_18:0)	BMP(34:0)	BMP(18:0_18:3)	BMP(36:3)	BMP(18:1e_14:0)	BMP(32:1)
BMP(16:0_18:1)	BMP(34:1)	BMP(18:0_20:1)	BMP(38:1)	BMP(18:1e_16:0)	BMP(34:1)
BMP(16:0_18:2)	BMP(34:2)	BMP(18:0_20:2)	BMP(38:2)	BMP(18:1e_18:0)	BMP(36:1)
BMP(16:0_18:3)	BMP(34:3)	BMP(18:0_20:3)	BMP(38:3)	BMP(18:1e_18:1)	BMP(36:2)
BMP(16:0_20:1)	BMP(36:1)	BMP(18:0_20:4)	BMP(38:4)	BMP(18:1e_18:2)	BMP(36:3)
BMP(16:0_20:2)	BMP(36:2)	BMP(18:0_20:5)	BMP(38:5)	BMP(18:1e_18:3)	BMP(36:4)
BMP(16:0_20:3)	BMP(36:3)	BMP(18:0_22:4)	BMP(40:4)	BMP(18:1e_20:3)	BMP(38:4)
BMP(16:0_20:4)	BMP(36:4)	BMP(18:0_22:5)	BMP(40:5)	BMP(18:1e_20:4)	BMP(38:5)

名稱	總碳原子:總不飽和度	名稱	總碳原子:總不飽和度	名稱	總碳原子:總不飽和度
BMP(16:0_20:5)	BMP(36:5)	BMP(18:0_22:6)	BMP(40:6)	BMP(18:1e_20:5)	BMP(38:6)
BMP(16:0_22:4)	BMP(38:4)	BMP(18:1_18:1)	BMP(36:2)	BMP(18:1e_22:4)	BMP(40:5)
BMP(16:0_22:5)	BMP(38:5)	BMP(18:1_18:2)	BMP(36:3)	BMP(18:1e_22:6)	BMP(40:7)
BMP(16:0_22:6)	BMP(38:6)	BMP(18:1_18:3)	BMP(36:4)	BMP(20:3_20:3)	BMP(40:6)
BMP(16:1_16:1)	BMP(32:2)	BMP(18:1_20:1)	BMP(38:2)	BMP(20:3_20:4)	BMP(40:7)
BMP(16:1_18:0)	BMP(34:1)	BMP(18:1_20:2)	BMP(38:3)	BMP(20:3_20:5)	BMP(40:8)
BMP(16:1_18:1)	BMP(34:2)	BMP(18:1_20:3)	BMP(38:4)	BMP(20:3_22:4)	BMP(42:7)
BMP(16:1_18:2)	BMP(34:3)	BMP(18:1_20:4)	BMP(38:5)	BMP(20:3_22:5)	BMP(42:8)
BMP(16:1_18:3)	BMP(34:4)	BMP(18:1_20:5)	BMP(38:6)	BMP(20:3_22:6)	BMP(42:9)
BMP(16:1_20:1)	BMP(36:2)	BMP(18:1_22:4)	BMP(40:5)	BMP(20:4_20:4)	BMP(40:8)
BMP(16:1_20:2)	BMP(36:3)	BMP(18:1_22:5)	BMP(40:6)	BMP(20:4_20:5)	BMP(40:9)
BMP(16:1_20:3)	BMP(36:4)	BMP(18:1_22:6)	BMP(40:7)	BMP(20:4_22:4)	BMP(42:8)
BMP(16:1_20:4)	BMP(36:5)	BMP(18:2_18:2)	BMP(36:4)	BMP(20:4_22:5)	BMP(42:9)
BMP(16:1_20:5)	BMP(36:6)	BMP(18:2_18:3)	BMP(36:5)	BMP(20:4_22:6)	BMP(42:10)
BMP(16:1_22:4)	BMP(38:5)	BMP(18:2_20:1)	BMP(38:3)	BMP(20:5_20:5)	BMP(40:10)
BMP(16:1_22:5)	BMP(38:6)	BMP(18:2_20:2)	BMP(38:4)	BMP(20:5_22:4)	BMP(42:9)
BMP(16:1_22:6)	BMP(38:7)	BMP(18:2_20:3)	BMP(38:5)	BMP(20:5_22:5)	BMP(42:10)
BMP(16:0e_14:0)	BMP(40:0)	BMP(18:2_20:4)	BMP(38:6)	BMP(20:5_22:6)	BMP(42:11)
BMP(16:0e_16:0)	BMP(32:0)	BMP(18:2_20:5)	BMP(38:7)	BMP(22:4_22:4)	BMP(44:8)
BMP(16:0e_18:0)	BMP(34:0)	BMP(18:2_22:4)	BMP(40:6)	BMP(22:4_22:5)	BMP(44:9)
BMP(16:0e_18:1)	BMP(34:1)	BMP(18:2_22:5)	BMP(40:7)	BMP(22:4_22:6)	BMP(44:10)
BMP(16:0e_18:2)	BMP(34:2)	BMP(18:2_22:6)	BMP(40:8)	BMP(22:6_22:6)	BMP(44:12)
BMP(16:0e_18:3)	BMP(34:3)	BMP(18:3_18:3)	BMP(36:6)		
BMP(16:0e_20:3)	BMP(36:3)	BMP(18:3_20:1)	BMP(38:4)		
BMP(16:0e_20:4)	BMP(36:4)	BMP(18:3_20:2)	BMP(38:5)		

【0207】　在一些情況下，一或多種 BMP 物質在一種類型之樣品中相較於另一種樣品可有差異地表現(例如更大或更小豐度)，諸如基於細胞之樣品(例如經培養之細胞)對比基於組織之樣品或血液樣品。因此，在一些實施例中，一或多種 BMP 物質之選擇(亦即，用於豐度量測)視樣品類型而定。在一些實施例中，一或多種 BMP 物質包含 BMP(18:1_18:1)，例如當樣品(例如測試樣品及/或參考樣品)包括 BMDM 時。在其他實施例中，一或多種 BMP 物質包含 BMP(20:4_20:4)，例如當樣品包含組織(例如腦組織、肝組織)或血漿、尿液或 CSF 時。在其他實施例中，一或多種 BMP 物質包含 BMP(22:6_22:6)，例如當樣品包含組織(例如腦組織、肝組織)或血漿、尿液或 CSF 時。

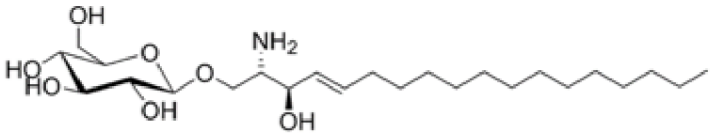
【0208】　在一些實施例中，內部 BMP 標準(例如 BMP(14:0_14:0))用於量測樣

品中一或多種 BMP 物質之豐度及/或確定參考值(例如量測參考樣品中一或多種 BMP 物質之豐度)。舉例而言，可將已知量之內部 BMP 標準添加至樣品(例如測試樣品及/或參考樣品)中以充當校準點，從而可確定存在於樣品中之一或多種 BMP 物質之量。在一些實施例中，自樣品中提取或分離 BMP 所用之試劑(例如甲醇)「外加」有內部 BMP 標準。典型地，內部 BMP 標準將為不天然存在於個體中之標準。

X. 葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)

【0209】 本文提供監測顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體(例如於樣品中、細胞中、組織中及/或個體中)之水準的方法，其中確定顆粒蛋白前體或顆粒蛋白前體變異體之水準包括量測葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph) (例如於樣品、細胞、組織及/或個體中)之豐度。

【0210】 GlcSph 為溶血糖神經鞘脂(lysoglycosphingolipid)，其具有式 I 所描繪之結構：



(I)。

【0211】 GlcSph 為葡萄糖腦苷脂酶(GCase)之受質且發現在展現降低之 GCase 活性之人類高歇氏病患者及小鼠模型之細胞及組織中積聚。GlcSph 之積聚牽涉到高歇氏病中所觀測之內臟及神經元病理學。

【0212】 在一些實施例中，可將 GlcSph 之豐度與參考值相比較。在一些實施例中，患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體具有相較於參考值提高之 GlcSph 水準，例如，個體之測試樣品中之 GlcSph 之豐度可為參考值之至少約 1.2 倍(例如約 1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、2 倍、2.5 倍、3 倍、3.5 倍、4 倍、4.5 倍、5 倍、5.5 倍、6 倍、6.5 倍、7 倍、7.5 倍、8 倍、8.5 倍、9 倍、9.5 倍、10 倍或更大)。在一些實施例中，參考值為在個體接

受治療之前患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體之測試樣品中的 GlcSph 水準。

【0213】 在方法之一些實施例中，在自參考個體或參考個體之群體獲得之參考樣品中量測參考值。參考個體或參考個體之群體可為健康對照個體或健康對照個體之群體。參考個體或參考個體之群體可為不具有顆粒蛋白前體相關病症或水準降低之顆粒蛋白前體之個體或個體群體。在一些實施例中，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體接受治療之後，來自個體之測試樣品中之 GlcSph 水準可改善優於在個體接受任何治療之前來自個體之測試樣品中之 GlcSph 水準。在一些實施例中，相比在個體接受治療之前患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體中之 GlcSph 水準，改善之 GlcSph 水準更接近於參考值(例如在自健康對照個體或健康對照個體之群體獲得之參考樣品中量測之參考值)，例如，改善之 GlcSph 水準在參考水準之約 20%、15%、10%或 5%以內。在一些實施例中，改善之 GlcSph 水準與參考水準實質上相同。

【0214】 在一些情況下，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體中，可在例如個體之全血、血漿、細胞、組織、血清、腦脊髓液、間隙液、唾液、尿液、淋巴或其組合中發現相較於參考值提高之 GlcSph 水準。在特定實施例中，可在個體之血漿中發現提高之 GlcSph 水準。在本揭示案之方法之一些實施例中，自患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體獲取之測試樣品或一或多個參考值可包括血漿或與血漿有關。

【0215】 此外，在患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體中，可在個體之腦中，例如腦額葉及/或顳葉中發現相較於參考值提高之 GlcSph 水準。在特定實施例中，可在額葉之一或多個區域，例如

額上回、額中回、額下回及/或中央前回中發現提高之 GlcSph。

【0216】 在本文所述之方法中使用的自患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體獲取之測試樣品可包含細胞，諸如血細胞、腦細胞、外周血單核細胞(PBMC)、骨髓源性巨噬細胞(BMDM)、視網膜色素上皮(RPE)細胞、紅血球、白血球、神經細胞、小神經膠質細胞、大腦皮質細胞、脊髓細胞、骨髓細胞、肝細胞、腎細胞、脾細胞、肺細胞、眼細胞、絨毛細胞、肌肉細胞、皮膚細胞、纖維母細胞、心臟細胞、淋巴結細胞或其組合。在一些實施例中，測試樣品包含血細胞。在一些實施例中，測試樣品包含腦細胞。

【0217】 在本文所述之方法中使用的自患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體獲取之測試樣品可包含組織，諸如腦組織、大腦皮質組織、脊髓組織、肝組織、腎組織、肌肉組織、心臟組織、眼組織、視網膜組織、淋巴結、骨髓、皮膚組織、血管組織、肺組織、脾組織、瓣膜組織或其組合。在一些實施例中，測試樣品包含腦組織，諸如來自個體之腦額葉或顳葉之腦組織。在特定實施例中，測試樣品中所用之腦組織可來自額上回、額中回、額下回及/或中央前回。

【0218】 自患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體獲取之測試樣品可包含胞內體、溶酶體、細胞外囊泡、胞外體、微泡或其組合。

【0219】 在一些實施例中，內部 GlcSph 標準用於量測來自患有顆粒蛋白前體相關病症或處於患有顆粒蛋白前體相關病症之風險下之個體之測試樣品中之 GlcSph 的豐度及/或確定參考值(例如量測參考樣品中之 GlcSph 之豐度)。舉例而言，可將已知量之內部 GlcSph 標準添加至樣品(例如測試樣品及/或參考樣品)中以充當校準點，從而可確定存在於樣品中之 GlcSph 之量。在一些實施例中，自

樣品中提取或分離 GlcSph 所用之試劑(例如甲醇)「外加」有內部 GlcSph 標準。典型地，內部 GlcSph 標準為不天然存在於個體中之標準。在一些實施例中，內部 GlcSph 為氘標記之 GlcSph，諸如實例中所用之 GlcSph(d5)。

XI. 監測對治療之反應

【0220】 在一個態樣中，本揭示案提供用於監測個體(例如目標個體)中之顆粒蛋白前體水準或顆粒蛋白前體變異體水準之方法。在另外之態樣中，提供用於監測個體對本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白或其醫藥組合物或給藥方案之反應用於治療疾病或病症(例如本文所述之任一者)的方法。

【0221】 典型地，將測試樣品中之一或多種BMP物質中之每一者及/或GlcSph之豐度與一或多個參考值(例如相應參考值)相比較。在一些實施例中，在治療之前及在治療之後的一或多個時間點量測 BMP 值及/或 GlcSph 值。可將在稍後時間點獲取之豐度值與治療之前的值以及對照值，諸如健康或患病對照之值相比較，以確定個體對療法反應如何。一或多個參考值可來自對應於測試樣品之細胞、組織或流體的不同細胞、組織或流體。

【0222】 在一些實施例中，參考值為在參考樣品中量測之一或多種 BMP 物質之豐度。在一些實施例中，參考值為在參考樣品中量測之 GlcSph 之豐度。參考值可為所量測之豐度值(例如在參考樣品中量測之豐度值)，或可自所量測之豐度值推導或外推。在一些實施例中，參考值為一定範圍之值，例如當自複數個樣品或個體之群體獲得參考值時。此外，參考值可呈現為單個值(例如所量測之豐度值、平均值或中位值)或一定範圍之值，帶有或不帶有標準差或標準誤差。

【0223】 當獲得兩個或更多個測試樣品(例如自個體)時，獲得測試樣品之時間點可相隔約 1、12、24 小時或以上；約 1、2、3、4、5、6、7 天或以上；約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 週或以上；或甚至更長時間。當獲得三個或更多個測試樣品時，獲得各測試樣品之間的時間間隔可全部相同，時間間隔可全部

不同，或其組合。

【0224】　在一些實施例中，在已治療個體之後自個體(例如目標個體)獲得第一測試樣品及第二測試樣品兩者，亦即，在治療期間在比第二測試樣品更早之時間點自個體獲得第一測試樣品。在一些實施例中，在已針對與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症治療個體之前獲得第一測試樣品(亦即，治療前測試樣品)，且在已針對與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症治療個體之後獲得第二測試樣品(亦即，治療後測試樣品)。在一些實施例中，自個體獲得多於一個(例如 1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個或更多個)治療前及/或治療後測試樣品。此外，所獲得之治療前及治療後測試樣品之數目無需相同。

【0225】　在一些實施例中，當所量測之 BMP 物質之豐度在個體接受任何治療之前來自個體之參考樣品中獲取之參考值之約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或 20%以內時，可確定個體對治療無反應。

【0226】　在一些實施例中，當所量測之 BMP 物質之豐度在來自健康對照個體之參考樣品中獲取之參考值之約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或 20%以內時，可確定個體對治療有反應。

【0227】　在一些實施例中，當所量測之 GlcSph 之豐度在個體接受任何治療之前來自個體之參考樣品中獲取之參考值之約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或 20%以內時，可確定個體對治療無反應。

【0228】　在一些實施例中，當所量測之 GlcSph 之豐度在來自健康對照個體之參考樣品中獲取之參考值之約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%或 20%以內時，

可確定個體對治療有反應。

【0229】 當個體(例如目標個體)對治療(例如針對與水準降低之顆粒蛋白前體相關之病症)無反應時，在一些實施例中，改變(例如增加)一或多種治療劑(例如顆粒蛋白前體)之劑量及/或改變給藥時間間隔(例如縮短給藥之間的時間)。在一些實施例中，當個體對治療無反應時，選擇不同治療劑。在一些實施例中，當個體對治療無反應時，停用一或多種治療劑。

XII. BMP 及 GlcSph 偵測技術

【0230】 在一些實施例中，抗體可用於偵測及/或量測一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度。在一些實施例中，可諸如藉由顯微術或 ELISA 偵測結合至抗體之 BMP 物質。在一些實施例中，可諸如藉由顯微術或 ELISA 偵測結合至抗體之 GlcSph。

【0231】 在其他實施例中，質譜法(MS)用於根據本揭示案之方法偵測及/或量測一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度。質譜法為使化合物電離，且將所得離子按其質荷比(縮寫為 m/Q、m/q、m/Z 或 m/z)分選之技術。使可呈氣體、液體或固體形式存在之樣品(例如包含 BMP 分子及/或 GlcSph 分子)電離，接著經電場及/或磁場使所得離子加速，使其按質荷比分離。離子最終撞擊離子偵測器且生成質譜圖。所偵測離子之質荷比連同其相對豐度可用於鑑定母體化合物，有時藉由使已知質量(例如整個或完整分子之質量)與所偵測離子之質量相關聯及/或藉由識別質譜圖中偵測之圖案。

【0232】 在一些實施例中，可藉由使用單一質量分析器(例如四極桿)之單一 MS 來偵測一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph。在一些實施例中，可藉由串聯質譜法(MS/MS)來偵測一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph，該串聯質譜法使用一系列質量分析器(例如三個質量分析器)以進行多輪質譜法，典型地在各輪之間具有分子片段化步驟。

【0233】 若干方法可用於片段化，包括但不限於碰撞誘導解離(CID)、電子捕獲解離(ECD)、電子轉移解離(ETD)、紅外多光子解離(IRMPD)、黑體紅外輻射解離(BIRD)、電子脫離解離(EDD)及表面誘導解離(SID)。

【0234】 串聯質譜儀可用於運作不同類型之實驗，包括全掃描、產物離子掃描、前體離子掃描、中性丟失掃描及選擇性(或多重)反應監測(SRM 或 MRM)掃描。在全掃描實驗中，掃描兩個質量分析器(例如 Q1 及 Q3)之整個質量範圍(或其一部分)且第二質量分析器(例如 Q2)不含任何碰撞氣體。此允許偵測樣品中所含之所有離子。在產物離子掃描實驗中，選擇特定質荷比用於第一質量分析器(例如 Q1)，用碰撞氣體填充第二質量分析器(例如 Q2)以使具有所選質荷比之離子片段化，接著掃描第三質量分析器(例如 Q3)之整個質量範圍(或其一部分)。此允許偵測所選前體離子之所有片段離子。在前體離子掃描實驗中，掃描第一質量分析器(例如 Q1)之整個質量範圍(或其一部分)，用碰撞氣體填充第二質量分析器(例如 Q2)以使處於掃描範圍內之離子片段化，且選擇特定質荷比用於第三質量分析器(例如 Q3)。藉由使產物離子偵測之間的時間與臨偵測前所選之特定質荷比相關聯，此種類型之實驗可允許使用者確定哪個(些)前體離子可能已產生所關注之產物離子。在中性丟失掃描實驗中，掃描第一質量分析器(例如 Q1)之整個質量範圍(或其一部分)，用碰撞氣體填充第二質量分析器(例如 Q2)以使在掃描範圍內之所有離子片段化，且跨域指定範圍掃描第三質量分析器(例如 Q3)，該指定範圍對應於在前體掃描範圍內之每個電位離子已發生之單一特定質量的片段化誘導之丟失。此種類型之實驗允許鑑定已丟失共同所關注之特定化學基團(例如甲基)之所有前體。在 MRM 實驗中，選擇一個特定質荷比用於第一質量分析器(例如 Q1)，用碰撞氣體填充第二質量分析器(例如 Q2)，且對於另一特定質荷比設定第三質量分析器(例如 Q3)。此種類型之實驗允許高度特異性偵測已知片段化成經選擇用於第三質量分析器中之產物的分子。MS 及 MS/MS 方法進一步

描述於 Grebe 等人 *Clin. Biochem. Rev.* (2011) 32:5-31 中，其出於所有目的特此以全文引用之方式併入。

【0235】 此外，MS 及 MS/MS 技術可與液相層析(LC)或氣相層析(GC)技術相結合。此類液相層析-質譜(LC-MS)、液相層析-串聯質譜(LC-MS/MS)、氣相層析-質譜(GC-MS)及氣相層析-串聯質譜(GC-MS/MS)方法允許比典型地用單獨 MS 或 MS/MS 可能達成的增強之質量解析及質量確定。

【0236】 液相層析係指隨著流體均勻滲透過細粉狀物質之管柱或滲透過毛細通路，選擇性地阻滯流體溶液之一或多種組分的過程。阻滯係由隨著流體相對於固定相移動，混合物之組分在一或多個固定相與主體流體(亦即，移動相)之間分佈而引起。高效液相層析(HPLC)，有時亦稱為「高壓液相層析」，為藉由迫使移動相在壓力下穿過固定相而增加分離程度之 LC 變型，典型地為密集裝填管柱。

【0237】 此外，超高效液相層析(UHPLC)，亦稱為「超高壓液相層析」或「超效液相層析(UPLC)」，為使用比傳統 HPLC 技術高得多的壓力進行之 HPLC 變型。

【0238】 氣相層析係指用於分離及/或分析可汽化而不分解之化合物的方法。移動相為典型地為惰性氣體(例如氦氣)或非反應性氣體(例如氮氣)之載氣，且固定相典型地為安置於充當「管柱」之玻璃或金屬管內部之惰性固體支撐體上的顯微液體或聚合物層。隨著所關注之氣態化合物與管柱內之固定相相互作用，該等化合物有差異地受阻滯且在不同時間自管柱溶離。接著可將經分離之化合物引入質譜儀中。

【0239】 在一些實施例中，基於抗體之方法用於偵測及/或量測一或多種 BMP 物質及/或 GlcSph 之豐度。適合方法之非限制性實例包括 ELISA、免疫螢光及放射免疫檢定(RIA)技術。用於進行 ELISA、免疫螢光及 RIA 技術之方法在此項技

術中為已知的。

【0240】 許多樣品類型可在本揭示案之方法中用作測試樣品及/或參考樣品，只要樣品包含足以偵測之量的 BMP 及/或 GlcSph 以便可量測豐度即可。非限制性實例包括細胞、組織、血液(例如全血、血漿、血清)、流體(例如腦脊髓液、尿液、支氣管肺泡灌洗液、淋巴、精液、母乳、羊水)、糞便、唾液或其任何組合。適合細胞類型之非限制性實例包括 BMDM、血細胞(例如 PBMC、紅血球、白血球)、神經細胞(例如腦細胞、大腦皮質細胞、脊髓細胞)、骨髓細胞、肝細胞、腎細胞、脾細胞、肺細胞、眼細胞(例如視網膜細胞，諸如 RPE 細胞)、絨毛細胞、肌肉細胞、皮膚細胞、纖維母細胞、心臟細胞、淋巴結細胞或其組合。在一些實施例中，樣品包含細胞之一部分。在一些實施例中，自細胞或組織純化樣品。經純化樣品之非限制性實例包括胞內體、溶酶體、細胞外囊泡(例如胞外體、微泡)及其組合。

【0241】 在一些實施例中，樣品(例如測試樣品及/或參考樣品)包含作為經培養之細胞的細胞。非限制性實例包括 BMDM 及 RPE 細胞。BMDM 可例如藉由獲取包含 PBMC 之樣品且培養其中所含之單核細胞而獲得。

【0242】 適合組織樣品類型之非限制性實例包括神經組織(例如腦組織、大腦皮質組織、脊髓組織)、肝組織、腎組織、肌肉組織、心臟組織、眼組織(例如視網膜組織)、淋巴結、骨髓、皮膚組織、血管組織、肺組織、脾組織、瓣膜組織及其組合。在一些實施例中，測試樣品及/或參考樣品包含腦組織或肝組織。在一些實施例中，測試及/或參考樣品包含血漿。

XIII. 核酸、載體及宿主細胞

【0243】 如本文所述之融合蛋白中所含之多肽鏈典型地使用重組方法製備。因此，在一些態樣中，本揭示案提供包含編碼如本文所述之顆粒蛋白前體變異體、多肽或融合蛋白中之任一者之核酸序列的經分離核酸，及在內部引入用於

複製多肽編碼核酸及/或用於表現多肽之核酸的宿主細胞。在一些實施例中，宿主細胞為真核的，例如人類細胞。

【0244】 在另一個態樣中，提供包含編碼本文所述之顆粒蛋白前體變異體及多肽鏈之核苷酸序列的多核苷酸。多核苷酸可為單股或雙股。在一些實施例中，多核苷酸為 DNA。在特定實施例中，多核苷酸為 cDNA。在一些實施例中，多核苷酸為 RNA。

【0245】 本揭示案提供一種經分離核酸，其包含編碼具有 SEQ ID NO:98-108 及 123-126 中之任一者之序列之多肽的核酸序列。本文亦提供一種經分離核酸，其包含編碼具有 SEQ ID NO:3-57、111-121、127 及 128 中之任一者之序列之顆粒蛋白前體變異體的核酸序列。

【0246】 在一些實施例中，多核苷酸包括於核酸構築體內。在一些實施例中，構築體為可複製載體。在一些實施例中，載體係選自質體、病毒載體、噬菌粒、酵母染色體載體及非附加型哺乳動物載體。

【0247】 在一些實施例中，多核苷酸可操作地連接至表現構築體中之一或多個調控核苷酸序列。在一系列實施例中，核酸表現構築體適於用作表面表現文庫。在一些實施例中，文庫適於酵母中之表面表現。在一些實施例中，文庫適於噬菌體中之表面表現。在另一系列實施例中，核酸表現構築體適於在允許以毫克或公克之量分離多肽之系統中的多肽表現。在一些實施例中，系統為哺乳動物細胞表現系統。在一些實施例中，系統為酵母細胞表現系統。

【0248】 用於產生重組多肽之表現運載體包括質體及其他載體。舉例而言，適合之載體包括以下類型之質體：用於在原核細胞，諸如大腸桿菌中表現之源自 pBR322 之質體、源自 pEMBL 之質體、源自 pEX 之質體、源自 pBTac 之質體及源自 pUC 之質體。源自 pcDNAI/amp、pcDNAI/neo、pRc/CMV、pSV2gpt、pSV2neo、pSV2-dhfr、pTk2、pRSVneo、pMSG、pSVT7、pko-neo 及 pHyg 之載

體為適合於轉染真核細胞之哺乳動物表現載體之實例。或者，諸如人乳頭狀瘤病毒(BPV-1)或愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus) (pHEBo，源自 pREP，及 p205)之病毒衍生物可用於真核細胞中多肽之瞬時表現。在一些實施例中，可能需要藉由使用桿狀病毒表現系統表現重組多肽。此類桿狀病毒表現系統之實例包括源自 pVL 之載體(諸如 pVL1392、pVL1393 及 pVL941)、源自 pAcUW 之載體(諸如 pAcUW1)及源自 pBlueBac 之載體。額外表現系統包括腺病毒、腺相關病毒及其他病毒表現系統。

【0249】 載體可轉型至任何適合之宿主細胞中。在一些實施例中，宿主細胞，例如細菌或酵母細胞，可適於用作表面表現文庫。在一些細胞中，在宿主細胞中表現載體以表現相對大量之多肽。此類宿主細胞包括哺乳動物細胞、酵母細胞、昆蟲細胞及原核細胞。在一些實施例中，細胞為哺乳動物細胞，諸如 CHO 細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、NS0 細胞、Y0 細胞、HEK293 細胞、COS 細胞、Vero 細胞或 HeLa 細胞。在特定實施例中，細胞為 CHO 細胞。

【0250】 可在適當條件下培養用編碼本文所述之融合蛋白之一或多個顆粒蛋白前體變異體之表現載體轉染的宿主細胞以允許一或多個多肽之表現發生。可自含有多肽之細胞與培養基之混合物分泌及分離多肽。或者，多肽可保留於細胞質中或膜部分中，且收集細胞，使其溶解且使用所需方法分離多肽。

XIV. 醫藥組合物及套組

【0251】 在其他態樣中，提供包含根據本揭示案之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白之醫藥組合物及套組。

醫藥組合物

【0252】 用於製備在本揭示案中使用之調配物之導則可見於熟習此項技術者已知之醫藥製劑及調配物之許多手冊中。

【0253】 在一些實施例中，醫藥組合物包含如本文所述之顆粒蛋白前體變異

體或融合蛋白且進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑包括生理上相容且不干擾或以其他方式抑制活性劑之活性的任何溶劑、分散介質或包衣。

【0254】 顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白可經調配用於藉由注射非經腸投與。典型地，用於活體內投與之醫藥組合物為無菌的，例如熱滅菌、蒸汽滅菌、無菌過濾或照射。

【0255】 本文所述之醫藥組合物之劑量及所需藥物濃度可視所預期之特定用途而變化。

套組

【0256】 在一些實施例中，提供一種用於治療神經退化性疾病(例如 FTD、NCL、NPA、NPB、NPC、C9ORF72 相關 ALS/FTD、散發性 ALS、AD、高歇氏病(例如 2 型及 3 型高歇氏病)及帕金森氏病)、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症及 AMD 及顆粒蛋白前體相關病症)之套組，該套組包括本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白。

【0257】 在一些實施例中，套組進一步包括一或多種額外治療劑。舉例而言，在一些實施例中，套組包括如本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白且進一步包括一或多種用於治療本文所述之任何疾病或病症(例如神經退化性疾病(例如 FTD))之額外治療劑。在一些實施例中，套組進一步包括說明材料，該說明材料含有關於實踐本文所述之方法的指導(亦即，方案) (例如關於使用套組投與包含顆粒蛋白前體變異體之融合蛋白的說明書)。儘管說明材料典型地包括書面或印刷材料，但其不限於此。本揭示案涵蓋能夠儲存此類說明書且將其傳達給終端使用者之任何媒體。此類媒體包括但不限於電子儲存媒體(例如磁盤、磁帶、盒式磁盤、晶片)、光學媒體(例如 CD-ROM)及類似物。此類媒體可包括提供此類說明材料之網際網路站點的位址。

XV. 適應症

【0258】 在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白用於治療一或多種神經退化性疾病。舉例而言，本文所述之融合蛋白可用於治療一或多種選自由以下組成之群的神經退化性疾病：AD、原發性年齡相關性 τ 蛋白病、路易體失智(lewy body dementia)、進行性核上麻痹(PSP)、FTD、與染色體 17 相關之 FTD 伴發帕金森氏症、嗜銀顆粒性失智、ALS、關島型 ALS/帕金森氏症-失智複合症(ALS-PDC)、皮質基底核退化、慢性創傷性腦病、克-雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、拳擊員失智、彌漫性神經纖維纏結伴發鈣化、唐氏症候群(Down's syndrome)、家族性英國型失智、家族性丹麥型失智、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克氏病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、球狀膠質 τ 蛋白病、瓜德羅普島型帕金森氏症伴發失智(Guadeloupean parkinsonism with dementia)、瓜德羅普島型 PSP、哈勒沃登-施帕茨氏病(Hallevorden-Spatz disease)、遺傳性彌漫性腦白質病伴發軸索球樣變(HDLS)、包涵體肌炎、多系統萎縮、肌強直性營養不良、那須-哈科拉氏病(Nasu-Hakola disease)、神經纖維纏結主導型失智、NPC、蒼白球-橋腦-黑質退化、帕金森氏病、匹克氏病、腦炎後帕金森氏症、普里昂蛋白型大腦澱粉樣血管病(prion protein cerebral amyloid angiopathy)、進行性皮質下神經膠質瘤病、亞急性硬化性泛腦炎及單純纏結性失智。

【0259】 許多神經退化性疾病可由溶酶體貯積症引起或與溶酶體貯積症相關聯，該等溶酶體貯積症以最終導致細胞及生物體功能障礙以及臨床異常之未消化或部分消化之巨分子的積聚為特徵。溶酶體貯積症係由積聚之受質類型定義，且可分類為膽固醇貯積症、鞘脂貯積病、寡糖貯積病、黏脂貯積病、黏多醣貯積病、脂蛋白貯積症、神經元類蠟脂褐質症及其他病症。在一些情況下，溶酶體貯積症亦包括導致巨分子積聚之蛋白質的缺乏或缺陷，諸如溶酶體酶之正常轉譯後修飾所必需之蛋白質，或對於適當溶酶體運輸重要之蛋白質。可由

溶酶體貯積症引起或與溶酶體貯積症相關聯之神經退化性疾病之實例包括例如FTD、NCL、NPA、NPB、NPC、C9ORF72 相關 ALS/FTD、散發性 ALS、AD、高歇氏病(例如 2 型及 3 型高歇氏病)及帕金森氏病。在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白用於治療由溶酶體貯積症引起或與溶酶體貯積症相關聯之神經退化性疾病，包括例如前述神經退化性疾病中之任一者。

【0260】 其他病症之實例包括動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症及AMD。此類病症可得益於本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白之投藥。

【0261】 在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白用於治療 FTD。FTD 為進行性神經退化性病症。FTD 包括呈現出選擇性涉及額葉及顳葉之一系列臨床上、病理學上及基因學上異質之疾病(Gazzina 等人, *Eur J Pharmacol*. 817:76-85, 2017)。FTD 之臨床表現包括行為及個性改變、額葉執行缺陷及語言功能障礙。基於臨床表型之多樣性，已鑑定不同呈現形式，諸如行為變異型 FTD (bvFTD)及原發性進行性失語症(PPA)，PPA 可為遲滯/語法失能變異型 PPA (avPPA)或語義變異型 PPA (svPPA)。此等臨床呈現形式亦可與非典型帕金森氏症，諸如皮質基底核症候群(CBS)、進行性核上麻痹(PSP)及 ALS 重疊(Gazzina 等人, *Eur J Pharmacol*. 817:76-85, 2017)。FTD 與各種神經病理性標誌相關，包括神經元及星形細胞中之 τ 蛋白病變或神經元中包括細胞質泛素。具有 43 kDa 分子量之反式活化 DNA 結合蛋白(TDP-43)為在大多數 FTD 病例中以及 ALS 中積聚之最突出的泛素化蛋白病變(Petkau 及 Leavitt, 同上)。FTD 為高達 80%之病例在 45 歲與 64 歲之間呈現的早發型失智之顯著原因。該疾病亦呈現顯著家族性成分，其中約 30-50%之病例報告疾病家族史(Petkau 及 Leavitt, 同上)。

【0262】 在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白用於治療與 *GRN* 中之突變相關聯或有關之病症。儘管若干基因已與 FTD 相關聯，但 FTD 中最頻繁突變之基因之一為 *GRN*，其定位至人類染色體 17q21 且編碼富半

胱胺酸蛋白顆粒蛋白前體(亦稱為上皮素前體及頂顆粒蛋白)。最新估計表明 *GRN* 突變佔具有陽性家族史之 FTD 患者之 5-20%及散發病例之 1-5% (Rademakers 等人, 同上)。作為 *GRN* 相關 FTD 中之神經退化及疾病過程之基礎的精確分子及細胞機制為未知的，不過 *GRN* 剔除小鼠之表型特徵化與患者腦部之組織學分析組合表明炎症及溶酶體缺陷兩者均對疾病至關重要(Kao 等人, *Nat Rev Neurosci.* 18(6):325-333, 2017)。的確，大塊性神經膠質瘤病存在於患者之皮質區中(Lui 等人, *Cell.* 165(4):921-35, 2016)，且指示溶酶體病症之溶酶體色素脂褐質在包括症狀前個體及患者之突變 *GRN* 攜帶者之眼部及皮質中已有報導(Ward 等人, *Sci Transl Med*. 9(385), 2017)。

【0263】 超過七十種 *GRN* 疾病突變已有報導且在整個基因中定位，在此該等突變產生經確認或預測之功能損失(LOF)對偶基因(Ji 等人 *J Med Genet.* 54:145-154, 2017)。與 FTD 相關聯之大多數異型接合突變引起 mRNA 水準之約 50%降低，此主要係由於無義 mRNA 衰減及顆粒蛋白前體之蛋白質水準的可比降低(Petkau 及 Leavitt, 同上；Kao 等人, 同上)。在包括症狀前個體之攜帶者之血液(血清)及腦脊髓液(CSF)中亦發現顆粒蛋白前體之較低水準(Finch 等人, *Nat Rev Neurosci*. 18(6):325-333, 2017；Goossens 等人, *Alzheimers Res Ther.* 10(1):31, 2018；Meeter 等人, *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 6(2):330-340, 2016)。因此，據信單倍體不足為 *GRN* 相關 FTD 中之主要疾病機制，表明升高攜帶者中之顆粒蛋白前體水準之治療方法可延遲發作年齡以及 FTD 進展(Petkau 及 Leavitt, 同上；Kao 等人, 同上)。此概念係由指示基因 *TMEM106B* 之變異體使顆粒蛋白前體之水準提高 25%且使 *GRN* 相關 FTD 之發作年齡延遲 13 歲的人類基因研究支持(Nicholson 及 Rademakers, *Acta Neuropathol*. 132(5):639-651, 2016)。

【0264】 亦已報導同型接合 *GRN* 突變，不過攜帶者呈現大不相同之臨床表型，稱為 NCL (貝敦氏病(Batten disease)；在 100,000 名活產兒中發病率 1-2.5；

Cotman 等人, *Curr Neurol Neurosci Rep.* 13(8):366, 2013)，其為溶酶體貯積症(Smith 等人, *Am J Hum Genet.* 90(6):1102-7, 2012；Almeida 等人, *Neurobiol Aging.* 41:200.e1-200.e5, 2016)。*GRN* 實際上為據報導與 NCL 相關聯之 14 種類蠟脂褐質症神經元(*CLN*)基因之一且 *GRN* 亦稱為 CLN11 (Kollmann 等人, *Biochim Biophys Acta.* 1832(11):1866-81, 2013)。本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白可展現消炎特性及增強之溶酶體功能，其中任一者可對 NCL 有益。在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白可用於治療 NCL。

【0265】 攜帶 *GBA* 基因之同型接合突變之高歇氏病患者在其血清中具有較低水準之顆粒蛋白前體(Jian 等人, *EBioMedicine* 11:127-137, 2016)。具有 GBA 之異型接合突變之帕金森氏病患者亦可具有較低水準之顆粒蛋白前體。在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白可用於治療高歇氏病或帕金森氏病。

【0266】 *GRN* 變異體已與 AD 相關聯(Rademakers 等人, 同上；Brouwers 等人, *Neurology.* 71(9):656-64, 2008；Lee 等人, *Neurodegener Dis.* 8(4):216-20, 2011；Viswanathan 等人, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 150B(5):747-50, 2009)且 TDP-43 病變在 AD 患者之腦中為常見的(Youmans 及 Wolozin, *Exp Neurol.* 237(1):90-5, 2012)。亦已顯示顆粒蛋白前體基因遞送減少小鼠 AD 模型中之澱粉樣蛋白負荷(van Kampen 及 Kay, *PLoS One.* 12(8):e0182896, 2017)。因此，在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白可用於治療 AD。

【0267】 NPA 及 NPB 由編碼酸性鞘磷脂酶之基因(SMPD1)的突變引起。NPC 由膽固醇轉運中所涉及之基因，亦即，NPC1 及 NPC2 的突變引起(Kolter 及 Sandhoff, *Annu Rev Cell Dev Biol.* 21:81-103, 2005；Kobayashi 等人, *Nat Cell Biol.* 1(2):113-8, 1999)。在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白可用於治療 NPA、NPB 及/或 NPC。

【0268】 絕大多數 ALS 病例呈現 TDP-43 病變，其亦與帶有 *GRN* 突變之患者共享(Petkau 及 Leavitt, *Trends Neurosci*. 37(7):388-98, 2014；Rademakers 等人, *Nat Rev Neurol*. 8(8):423-34, 2012)。在所有 ALS 病例當中，C9ORF72 基因內之 GGGGCC 重複擴展為 ALS 之最常見原因及 FTD 之顯著原因。在北美及歐洲人群中報導之平均突變頻率對於家族性 ALS 為 37%，對於散發性 ALS 為 6%，對於家族性 FTD 為 21%，且對於散發性 FTD 患者為 6% (Rademakers 等人, 同上)。另外，在 *GRN* 相關 FTD 中具保護性之 *TMEM106B* 變異體在帶有 C9ORF72 基因中之重複擴展的 FTD 患者中亦具保護性(van Blitterswijk 等人, *Acta Neuropathol*. 127(3):397-406, 2014)。在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白可用於例如藉由促進溶酶體功能及/或減輕炎症而減少 C9ORF72 相關 ALS/FTD 中之 TDP-43 病變。

【0269】 AMD 為退化性疾病及已開發世界中失明之主要原因。其導致對接近視網膜中心之小斑點黃斑及敏銳中心視力所需之眼部分的損傷。眼中退化性變化及視力損失可由溶酶體之受損功能及視網膜後方之有害蛋白質積聚引起(Viiri 等人, *PLoS One*. 8(7):e69563, 2013)。隨著疾病進展，中心視力區中之視網膜感覺細胞受損傷，導致中心視力損失。在一些實施例中，本文所述之顆粒蛋白前體變異體及融合蛋白可用於治療 AMD。

XVI. 治療方法

【0270】 本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白可在治療上用於治療神經退化性疾病(例如 FTD、NCL、NPA、NPB、NPC、C9ORF72 相關 ALS/FTD、散發性 ALS、AD、高歇氏病(例如 2 型及 3 型高歇氏病)及帕金森氏病)、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、AMD 或顆粒蛋白前體相關病症。

【0271】 可向個體投與治療有效量或劑量的本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白。劑量可根據若干因素而變化，包括給藥頻率、所選投藥途徑、組

合物之調配物、患者反應、疾患之嚴重性、個體之體重及處方醫師之判斷。根據個別患者之要求，劑量可隨時間增加或減少。在一些實施例中，最初向患者給與低劑量，接著將劑量增加至患者可耐受之有效劑量。

【0272】 在各種實施例中，藉由任何途徑投與本文所述之顆粒蛋白前體變異體或融合蛋白。在一些實施例中，藉由非經腸遞送投與蛋白質。在一些實施例中，靜脈內投與蛋白質。在一些實施例中，藉由腹膜內遞送投與蛋白質。

XVII. 實例

【0273】 本揭示案將經由特定實例更詳細地描述。以下實例僅出於說明性目的而提供，且不欲以任何方式限制本揭示案。熟習此項技術者將容易識別多種非關鍵參數，可改變或修改該等參數以得到基本上相同之結果。已努力確保關於所用數字(例如量、溫度等)之精確性，但一些實驗誤差及偏差可能存在。除非另有指示，否則本揭示案之實踐將採用在此項技術之技能範圍內之蛋白質化學、生物化學、重組 DNA 技術及藥理學之習用方法。此類技術在文獻中全面地解釋。另外，熟習此項技術者應顯而易見，如應用於某些文庫之工程改造方法亦可應用於本文所述之其他文庫。

實例 1. 重組 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白表現及純化

【0274】 為表現重組 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白，使用 PEIMax (MW 40,000，線性，Polysciences)以 DNA (μg)與 PEI (μL)之 1:4 比率經由麩醯胺合成酶(GS)剔除中國倉鼠卵巢(CHO) K1 細胞(Horizon Discovery)之瞬時轉染來表現構築體。最初在 37°C下使細胞於 BalanCD Transfectory CHO (Irvine Scientific)中生長及轉染。轉染後，將細胞培養溫度轉換至 32°C，且在 5% CO_2 及 80%濕度下於定軌振盪器(Infors Multitron)中維持培養持續時間。在培養第 1 天以初始培養體積之 20%添加營養物進料 BalanCD CHO Feed 4 (Irvine Scientific)。7 天後，藉由離心收集蛋白質，繼而使用 0.22um PES 過濾器過濾。

【0275】 對於 HEK 細胞中表現之融合蛋白，在 Expi293 (Thermo-Fisher)中，根據製造商之說明書(Thermo-Fisher)將細胞以 2×10^6 個細胞/毫升之密度用 Expifectamine™ 293/質體 DNA 複合物轉染。轉染之後，在 37°C下在 6-8% CO_2 之潮濕氛圍中於定軌振盪器(Infors HT Multitron)中培育細胞。轉染後第一天，將 Expifectamine™ 轉染增強劑 1 及 2 添加至培養物中。在轉染後 96 小時之後藉由離心收集培養基上清液。用無 EDTA 蛋白酶抑制劑(Roche)補充澄清之上清液且在-80°C下儲存。

【0276】 對於重組融合蛋白純化，將澄清之培養基上清液負載於 HiTrap MabSelect Prisma 蛋白質 A 親和管柱(GE Healthcare Life Sciences)上且用含 0.5% (v/v) Triton X-100 之 PBS 緩衝液(pH 7.4)與 0.5 M NaCl 洗滌。在 50 mM 檸檬酸鹽緩衝液與 100 mM NaCl (pH 3.5-3.6)中溶離融合蛋白。將來自親和管柱之溶離物(1)負載於 HiTrap®去鹽管柱(GE Healthcare Life Sciences)上用於串聯緩衝液交換為 1x PBS 之最終緩衝液，或(2)藉由添加精胺酸-丁二酸鹽緩衝液(1 M 精胺酸，685 mM 丁二酸，pH 5.0)中和以調整溶離物之 pH 值。對於某些融合蛋白，藉由負載至陽離子交換管柱(SP HP，HiTrap™)上且用 200 mM NaCl (pH 5.0)洗滌管柱來進一步處理來自親和管柱之溶離物。接著藉由經 20 個管柱體積施加 NaCl 溶液之梯度(200 mM 至 500 mM)自管柱溶離融合蛋白。接著將含有>95%蛋白質之部分彙集在一起。將硫酸銨添加至彙集部分中達到約 1 M 之最終濃度，此後將溶液負載至疏水相互作用管柱(Butyl HP，HiTrap™)中。用含 1 M 硫酸銨之 0.1 M 檸檬酸鹽緩衝液(pH 6.0)洗滌管柱，且藉由經 20 個管柱體積施加硫酸銨之梯度(1 M 至 0)來溶離蛋白質。將含有>95%蛋白質之彙集部分合併且於含有 6%蔗糖之 10 mM 磷酸鈉緩衝液中透析。獲得於 10 mM 磷酸鈉、6%蔗糖(pH 6.5)中之經純化蛋白質。下表 2 及表 3 示出例示性融合蛋白之序列。

【0277】 圖 1A 及圖 1B 包括指示融合蛋白純化至高於 98%純度之代表性數

據。

表 2. Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白之序列

Fc 二聚體:PGRN	**第一 Fc 多肽**	**第二 Fc 多肽-PGRN**
融合物 1	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:98
融合物 2	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:99
融合物 3	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:100
融合物 4	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:101
融合物 5	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:102
融合物 6	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:98
融合物 7	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:99
融合物 8	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:100
融合物 9	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:101
融合物 10	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:102
融合物 11	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:108
融合物 32	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:123
融合物 34	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:124
融合物 36	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:125
融合物 37	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:126

表 3 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白之額外序列

Fc 二聚體:PGRN	**第一 Fc 多肽**	**第二 Fc 多肽-PGRN**		
		部分鉸鏈 + Fc	**連接子**	**PGRN 變異體**
融合物 12	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:111
融合物 13	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:112
融合物 14	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:113
融合物 15	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:114
融合物 16	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:115
融合物 17	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:116
融合物 18	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:117
融合物 19	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:118
融合物 20	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:119
融合物 21	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:120
融合物 22	SEQ ID NO:85	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:121
融合物 23	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:4
融合物 24	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:5
融合物 25	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:6
融合物 26	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:7
融合物 27	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:8

Fc 二聚體:PGRN	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽-PGRN		
		部分鉸鏈 + Fc	連接子	PGRN 變異體
融合物 28	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:9
融合物 29	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:10
融合物 30	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:11
融合物 31	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:12
融合物 32	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:13
融合物 33	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:14
融合物 34	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:15
融合物 35	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:16
融合物 36	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:19
融合物 37	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:20
融合物 38	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:21
融合物 39	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:22
融合物 40	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:23
融合物 41	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:24
融合物 42	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:25
融合物 43	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:26
融合物 44	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:30
融合物 45	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:31
融合物 46	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:32
融合物 47	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:33
融合物 48	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:34
融合物 49	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:35
融合物 50	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:36
融合物 51	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:37
融合物 52	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:38
融合物 53	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:39
融合物 54	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:40
融合物 55	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:41
融合物 56	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:42
融合物 57	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:43
融合物 58	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:44
融合物 59	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:45
融合物 60	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:46
融合物 61	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:47
融合物 62	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:48
融合物 63	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:49

Fc 二聚體:PGRN	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽-PGRN		
		部分鉸鏈 + Fc	連接子	PGRN 變異體
融合物 64	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:50
融合物 65	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:51
融合物 66	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:52
融合物 67	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:53
融合物 68	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:54
融合物 69	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:56
融合物 70	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:57
融合物 71	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:127
融合物 72	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:110	SEQ ID NO:91	SEQ ID NO:128

實例 2. Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白之 C 端裂解之自頂向下質譜分析

【0278】 藉由肽定位或藉由自頂向下質譜法使用耦接至 Exactive plus EMR 質譜儀之 Thermo Ultimate 3000 UHPLC 量測自 CHO 細胞表現及純化之完整 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白。為作比較，亦評估在 HEK293 細胞或 CHO 細胞中表現之含有野生型 PGRN 序列之融合蛋白(融合物 11)。

自頂向下質譜分析

【0279】 注射含約 10 μg 樣品之 PBS 緩衝液或調配緩衝液(10 mM 磷酸鹽緩衝液，pH 6.5，6%蔗糖)以供分析。用 Thermo MabPAC RP 管柱(4 μm，2.1 × 50 mm，P/N 88648)在 55°C之管柱溫度下且使用含 0.1 三氟乙酸(TFA)之 H_2O 之移動相(A)及乙腈之移動相(B)以 0.3 毫升/分鐘之流動速率進行液相層析(LC)。梯度始於 20% (B)且勻升至 70% (B)，隨後返回至 20% (B)。在 214 nm 及 280 nm 下使用 UV/Vis 進行偵測。用兩個全離子片段化分析(AIF)掃描來操作 EMR 質譜儀。

【0280】 第一 AIF 設定：掃描範圍 350-5000 m/z。CE：25。源內 CID 90 ev。解析度設定：17,500 及 AGC 目標 3e6，最大 IT：200 ms。顯微掃描：1。

【0281】 第二 AIF 設定：掃描範圍 350-5000 m/z。CE：200。源內 CID 90 ev。解析度設定：35,000 及 AGC 目標 1e6，最大 IT：200 ms。顯微掃描：5。

【0282】 電噴霧電離(ESI)源條件：鞘氣流動速率：25，輔助氣速率：4。噴霧

電壓 3kV，毛細管溫度 325℃，S-透鏡 RF 水準 125。輔助氣加熱器溫度 300℃。EMR 模式開啟。捕集氣壓力設定 2.0。

【0283】 自頂向下氣相反應誘導天冬胺酸(D)及脯胺酸(P) (對應於 SEQ ID NO:2 之位置 569 及位置 570)之胺基酸之間的 PGRN C 端裂解，此產生 7 個胺基酸長度之完整肽，其序列對應於不同顆粒蛋白前體變異體之獨特 C 端序列。裂解之肽代表自 C 端之依序損失。使用 20 ppm (百萬分率)提取肽 XIC 峰，且曲線下面積(AUC)用於計算完整蛋白質對比總蛋白質之百分比。

肽定位分析

【0284】 為製備樣品，在 37℃下將含約 40 μg 樣品之 50 mM 碳酸氫鹽(pH 7.8)與 AspN (New England Biolabs，目錄號 P8014S)以 1:40 (w/w)之酶:蛋白質比率培育 30 分鐘。添加甲酸(1%)以淬滅反應，且將樣品轉移至 LCMS 小瓶以供分析。藉由液相層析在耦接至 UV/Vis 及 Q Exactive Orbitrap 電噴霧電離質譜儀(Thermo Scientific, CA, USA)之 UHPLC Vanquish (Thermo Scientific, CA, USA)上進行肽定位分析。對於各分析，使用 0.20 mL/min 之流動速率在 40℃下於正電離模式下將 25 μL 樣品注射於 CSH C18 1.7 μm 2.1×150 mm 管柱(Waters)上。移動相 A 由含水與 0.1%甲酸組成，而移動相 B 由乙腈與 0.1%甲酸組成。梯度始於 1% (B)且經 50 分鐘時段在三個步驟中自 1%勻升至 10% (B)，自 10%勻升至 40% (B)，且自 40%勻升至 70% (B)，隨後返回至 1% (B)。在 280 及 214 nm 之波長下記錄 UV/Vis 跡線，且在正模式下使用 Full MS-ddMS2 擷取來收集數據。峰面積用於計算完整肽及裂解肽之百分比。

【0285】 下表 4 示出，大於 95%之融合物 1 具有完整 C 端且大於 80%之融合物 2 具有完整 C 端。剪短之融合蛋白(例如在 C 端處失去 1 個至 3 個胺基酸之融合蛋白)的存在小於 5% (融合物 1)且小於 20% (融合物 2)。在表 4 中，「-L」、「-IL」、「-PIL」、「-FL」及「-PFL」係指末端胺基酸自融合蛋白裂解。額外

融合蛋白之數據可見於表 8A 及表 8B 中。作為參考點，約 95%含有野生型 PGRN 之融合蛋白(融合物 11)當在 HEK 細胞中表現時保持完整，而 7%之融合物 11 當在 CHO 細胞中表現時保持完整。

表 4

	融合物 1 (PIL)			**融合物 2 (PFL)**	
	面積計數	%相對面積		面積計數	%相對面積
完整	50114249	95.6	完整	41831754	80.3
-L	2206596	4.2	-L	9100294	17.5
-IL	12728	0.0	-FL	529791	1.0
-PIL	76847	0.1	-PFL	608392	1.2

實例 3. 熱穩定性及凍融穩定性

【0286】 藉由 Prometheus 儀器(NanoTemper)量測融合蛋白之熱穩定性。固有螢光用於監測在溫度勻升期間之蛋白質以生成熔融型態(T_m、$T_{起始}$)。融合物 1 及融合物 2 之結果在圖 2 中說明。

【0287】 亦對融合蛋白進行凍融分析。簡言之，將蛋白質樣品在乾冰上培育約 10 分鐘，此後將樣品轉變至室溫且培育 30 分鐘。凍融循環重複五次，此後使樣品達到 4°C且使用 SEC-HPLC (Waters BEH SEC 管柱，200 Å 1.7 µm，30 cm，2x PBS 與 10% (v/v)乙醇之移動相，0.2 mL/min 流動速率)分析。融合物 1 及融合物 2 之結果在圖 3 中說明。

【0288】 對於融合物 1 及融合物 2 所獲得之結果(圖 2 及圖 3)指示兩種融合蛋白具有良好熱穩定性及良好凍融穩定性。

實例 4. 重組 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白與分揀蛋白之結合

【0289】 在 25°C下在具有 Series S 感測器晶片 CM5 及 HBS-EP+運作緩衝液之 GE Healthcare Biacore 8K 儀器上進行所有表面電漿子共振(SPR)實驗。為量測 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白對分揀蛋白之結合親和力，使用經 GE Healthcare 人類抗體捕獲套組固定之感測器晶片(對於人類分揀蛋白)或 Biacore™感測器晶片蛋白

質 A (對於食蟹猴及小鼠分揀蛋白，Cytiva，編號 29127555)捕獲融合蛋白。以 0.4 nM - 100 nM 範圍內之 3 倍濃度系列之分揀蛋白分析物使用多循環動力學，允許 300 秒接觸時間、600 秒解離時間及 30 μL/min 之流動速率。1:1 動力學模型用於評估分揀蛋白結合之結合動力學。Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白與分揀蛋白之 Biacore 結合數據示於下表 5-7 中。分揀蛋白分析物來源如下：人類分揀蛋白(R&D Systems)；小鼠分揀蛋白(R&D Systems)；食蟹猴分揀蛋白(內部，基於 UniProt A0A2K5VHG2)。

【0290】 如表 5 中所說明，融合物 1 相對於融合物 2 展現對人類分揀蛋白更強之親和力。關於在 HEK 細胞中表現之含有野生型 PGRN 之融合蛋白(融合物 11)，融合物 1 相比融合物 2 (約 14 倍)說明對人類分揀蛋白之結合親和力的損失更小(約 3 倍)。人類分揀蛋白結合親和力之損失似乎由融合物 1 及融合物 2 兩者相對於野生型 PGRN 融合蛋白之更快解離速率動力學引起。關於在 HEK 細胞中表現之野生型 PGRN 融合蛋白(融合物 11)，融合物 1 說明對小鼠分揀蛋白大約相同之結合親和力及對食蟹猴分揀蛋白約弱 2 至 3 倍之結合親和力。

表 5. 人類分揀蛋白結合

融合蛋白	**k_a (1/Ms)**	**k_d (1/s)**	**K_D (M)**	**與融合物 11 之倍數差異(HEK)**
融合物 11 (HEK)	1.08E+05	1.66E-03	1.53E-08	1.0
融合物1 (CHO)	9.59E+04	4.66E-03	4.85E-08	3.2
融合物 2 (CHO)	8.50E+04	1.82E-02	2.14E-07	14.0

表 6. 小鼠分揀蛋白結合

融合蛋白	**k_a (1/Ms)**	**k_d (1/s)**	**K_D (M)**
融合物 11 (HEK)	3.87×10^{4}	2.94×10^{-3}	7.61×10^{-8}
融合物1 (CHO)	2.03×10^{5}	1.38×10^{-2}	6.38×10^{-8}

表 7. 食蟹猴分揀蛋白結合

融合蛋白	**k_a (1/Ms)**	**k_d (1/s)**	**K_D (M)**
融合物 11 (HEK)	5.38×10^{4}	1.43×10^{-3}	2.65×10^{-8}
融合物1 (CHO)	4.49×10^{4}	2.96×10^{-3}	6.58×10^{-8}

【0291】 藉由 SPR (上文所述)或藉由量測 Fc 二聚體:PGRN 融合蛋白與固定之分揀蛋白之結合的標準比色 ELISA 檢定來分析額外融合蛋白之分揀蛋白結合。對於藉由 ELISA 量測，將重組 His 標記之分揀蛋白(R&D Systems，目錄號 3154-ST-050)固定於鎳塗佈之 96 孔盤上。將含有完整蛋白質與 C 端裂解蛋白質(「%完整」在表 8A 及表 8B 中)之混合物之融合蛋白於 3% BSA/TBST 中稀釋且以連續稀釋液添加至經塗佈之孔中。在室溫下與融合蛋白培育兩小時後，用 TBST 洗滌孔。藉由在室溫下與 3% BSA/TBST 中稀釋之抗人 IgG 抗體(山羊抗人 IgG HRP 抗體，Jackson ImmunoResearch，目錄號 109-035-088)培育一小時來偵測結合之融合蛋白。與偵測抗體培育後，用 TBST 洗滌孔且與 TMB 溶液(Surmodics，目錄號 TMBW-1000-01)培育五分鐘。用 450 nM 終止溶液(Surmodics，目錄號 LSTP-1000-01)終止顯色反應，且在 450 nm 下使用 BioTek Synergy 盤讀取器(型號 Neo2)量測吸光度。表 8A 及表 8B 中提供例示性融合蛋白之結果。除非有指示，否則表 8A 及表 8B 中所列之所有融合蛋白皆自 CHO 細胞表現。

表 8A

融合蛋白	QLL 置換為	%完整(自頂向下 MS)	%完整(肽定位)	分揀蛋白 EC50 (nM) (ELISA)	EC50 之倍數差異
融合物 11 (HEK)	---	95%	---	2.8	1.0
融合物 11 (CHO)	---	7%	---	60±12.7	21.0
融合物 6	PIL	98%	---	13.5	4.8
融合物 7	PFL	87%	---	14.3	5.1
融合物 8	QQL	59%	---	19.1	6.8
融合物 9	VVL	39%	---	18.6	6.6
融合物 10	VTL	29%	---	23.9	8.5
融合物 12	NIL	3%	---	34.4	12.3
融合物 13	LLL	< 1%	---	56.5	20.2
融合物 14	PLL	< 1%	---	55	19.6
融合物 15	PRL	< 1%	---	120	42.9
融合物 16	YIL	---	0.6%	> 100	> 50

融合蛋白	QLL 置換為	%完整(自頂向下 MS)	%完整(肽定位)	分揀蛋白 EC50 (nM) (ELISA)	EC50 之倍數差異
融合物 17	VLL	---	2.5%	> 100	> 50
融合物 18	VIV	---	35%	> 100	> 50
融合物 19	FIL	---	4.4%	> 100	> 50
融合物 20	MLL	---	0.7%	> 100	> 50
融合物 21	QLLG (SEQ ID NO:142)	0%	---	> 100	> 50
融合物 22	QLLGK (SEQ ID NO:143)	0%	---	> 100	> 50

表 8B

融合蛋白	QLL 置換為	%完整(肽定位)	分揀蛋白 K_D (M) (SPR)	K_D 之倍數差異
融合物 11 (HEK)	---	85.8%	9.70E-09	1.0
融合物 1	PIL	91.0%	3.27E-08	3.4
融合物 23	PHL	---	5.18E-08	5.3
融合物 24	PKL	38.0%	1.10E-08	1.1
融合物 25	PDL	---	4.88E-08	5.0
融合物 26	PEL	51.4%	2.98E-08	3.1
融合物 27	PSL	---	7.96E-08	8.2
融合物 28	PTL	---	5.51E-08	5.7
融合物 29	PNL	---	1.04E-07	10.7
融合物 31	PGL	---	4.67E-08	4.8
融合物 32	PPL	89.70%	9.30E-09	1.0
融合物 34	PYL	77.8%	2.62E-08	2.7
融合物 35	PVL	---	4.57E-08	4.7
融合物 36	QRL	64.7%	1.24E-08	1.3
融合物 37	QHL	62.6%	1.17E-08	1.2
融合物 38	QKL	62.7%	1.57E-08	1.6
融合物 39	QDL	---	4.04E-08	4.2
融合物 41	QNL	36.5%	2.68E-08	2.8
融合物 42	QPL	---	6.25E-08	6.4
融合物 52	EFL	0.00%	6.84E-09	0.7
融合物 54	TFL	0.0%	1.66E-08	1.7
融合物 60	RQL	0.10%	7.75E-09	0.8
融合物 62	KQL	2.4%	1.91E-08	2.0
融合物 68	YQL	0.60%	8.81E-09	0.9
融合物 70	QLLLRQLL	5.0%	1.19E-08	1.2

融合蛋白	QLL 置換為	%完整(肽定位)	分揀蛋白 K_D (M) (SPR)	K_D 之倍數差異
	(SEQ ID NO:60)			

【0292】 如藉由 SPR 量測，融合物 30、33、40、43-51、53、55-59、61、62-67、69、71 及 72 展現極少乃至無分揀蛋白結合。

【0293】 亦藉由表面電漿子共振(SPR)針對與人類 TfR 之結合來檢定融合物 1 及融合物 2。在 25℃下在具有 Series S 感測器晶片 CM5 及 HBS-EP+運作緩衝液之 GE Healthcare Biacore 8K 儀器上進行表面電漿子共振(SPR)實驗。為量測融合蛋白對 hTfR 之結合親和力，用抗生物素蛋白鏈菌素固定感測器晶片且捕獲生物素化 AviTag-hTfR。以 25 nM - 2 μM 範圍內之 3 倍濃度系列之融合蛋白分析物使用單循環動力學，允許 80 秒接觸時間、180 秒解離時間及 30 μL/min 之流動速率。穩態親和力模型用於展示融合蛋白能夠以約 50 nM 至 150 nM 之親和力結合 hTfR。

實例 5. ***活體外功能檢定***

【0294】 使用與 Trouplin 等人 *J. Vis. Exp.* 2013 (81) 50966 中類似之方法活體外自 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之骨髓得到 BMDM (下文所述)，但將重組 M-CSF 直接添加至細胞生長培養基中以誘導分化。用融合物 11、融合物 1 及融合物 2 之半對數滴定將 BMDM 處理 48 小時。經由添加含有內部標準混合物之甲醇提取細胞脂質，且藉由液相層析-質譜法(LC-MS/MS)在 Q-trap 6500 (SCIEX)上量測 BMP 豐度。*GRN* KO/hTfR.KI BMDM 相對於 *GRN* WT/hTfR.KI BMDM 具有約 2.5 倍之 BMP 36:2 增加。融合物 1 及融合物 2 兩者均以劑量依賴性方式在可比功效下挽救 BMP 積聚(圖 5)。相對於含有野生型 PGRN 之融合蛋白(融合物 11)，融合物 1 說明極其類似之活體外效力。

液相層析-質譜法

【0295】 藉由液相層析(Shimadzu Nexera X_2 系統，Shimadzu Scientific

Instrument, Columbia, MD, USA)與電噴霧質譜法(Sciex 6500+ QTRAP, Sciex, Framingham, MA, USA)相結合進行 BMP 分析。對於各分析，在 55°C下使用 0.40 mL/min 之流動速率將 5 μL 樣品注射於 BEH 醯胺 1.7 μm 2.1×150 mm 管柱(Waters Corporation, Milford, Massachusetts, USA)上。移動相 A 由水與 10 mM 甲酸銨 + 0.1%甲酸組成。移動相 B 由乙腈與 0.1%甲酸組成。梯度如下程式化：在 95% B 下 0.0-1.0 分鐘；1.0-7.0 分鐘達到 50% B；7.0-7.1 分鐘達到 95% B；及在 95% B 下 7.1-12.0 分鐘。在負離子模式中使用以下設定進行電噴霧電離：氣簾氣，25；碰撞氣體設定為中間值；離子噴霧電壓，-4500；溫度，600；離子源氣體 1，50；離子源氣體 2，60；碰撞能，-50；CXP，-15；DP，-60；EP，-10；停留時間，20 ms。在多反應監測模式(MRM)中使用 Analyst 1.6.3 (Sciex)進行數據擷取，其中擷取參數類似於先前所述(Ullman 等人 2020. *Sci Transl Med* 12(545):eaay1163)。使用 MRM 轉變參數偵測 BMP 物質。使用 BMP(14:0_14:0)作為內部標準定量 BMP 物質。BMP 物質係基於其滯留時間及 MRM 特性來鑑定。在針對同位素重疊校正之後使用 MultiQuant 3.02 (Sciex)進行定量。將 BMP 物質針對總蛋白量、組織重量或生物流體體積正規化。使用二喹啉甲酸(BCA)檢定(Pierce, Rockford, IL, USA)量測蛋白質濃度。

【0296】 前體(Q1) $[M-H]^-$及產物離子(Q3) *m/z* 轉變用於量測 BMP 物質。縮寫在本文中用於指具有兩個側鏈之物質，其中脂肪酸側鏈之結構在 BMP 格式中之括號內指示(例如 BMP(18:1_18:1))。數字遵循脂肪酸碳原子數:雙鍵數之標準脂肪酸記數格式。或者，BMP 物質可一般性地根據碳原子總數:雙鍵總數提及；具有類似值之物質可由其 Q1 及 Q3 值區分。

實例 6. 融合蛋白在 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中跨越 BBB 且校正相關藥效學終點

【0297】 將融合物 1 (表 2)經由尾靜脈注射至與 hTfR KI 小鼠(*GRN* KO/hTfR.KI 小鼠)雜交之 *GRN* KO 小鼠(Jackson Laboratory，儲備號 013175)中以

測試其跨越 BBB 之能力。hTfR KI 小鼠描述於國際專利公開案第 WO2018152285 號中。為產生 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠，在第一輪育種中，使 *GRN* 異型接合(*GRN* HET)小鼠與 $TfR^{ms/hu}$ KI 同型接合($TfR^{ms/hu}$.KI HOM)小鼠雜交以產生 *GRN* HET × $TfR^{ms/hu}$.KI HET 子代。接著使 *GRN* HET × $TfR^{ms/hu}$.KI HET 小鼠與 $TfR^{ms/hu}$.KI HOM 小鼠雜交以在此第二輪中獲得 *GRN* HET × $TfR^{ms/hu}$.KI HOM 子代。在第三輪及最後一輪育種中，使 *GRN* HET × $TfR^{ms/hu}$.KI HOM 小鼠與 *GRN* HET × $TfR^{ms/hu}$.KI HOM 小鼠雜交以產生用於本研究之最終 *GRN* KO × $TfR^{ms/hu}$.KI HOM 小鼠。

【0298】　向 2-3 月齡之 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠經由尾靜脈經靜脈內給與單次劑量之無菌鹽水(媒劑)或 0.5、1.5、5 或 15 mg/kg 融合物 1。在給藥後 3 天藉由頜下放血使小鼠出血用於血漿分離。在給藥後 7 天，用阿佛丁(avertine)使小鼠鎮靜，且進行心臟穿刺以收集全血用於血漿分離。用冷卻之 1X PBS 以 5 毫升/分鐘之速率經心臟灌注動物 5-8 分鐘，或直至肝清除血液。收集肝之 100 mg 部分及腦之左半球。在 4℃下以 1000*xg* 使血液樣品離心，此後移出頂部血漿層，在乾冰上急速冷凍，且在-80℃下或低於-80℃下儲存直至如下文所述進行分析。將所有組織樣品立即在乾冰上急速冷凍，且在-80℃下或低於-80℃下儲存直至如下文所述進行分析。

表 9. 研究設計/實驗組

分子	細胞株	基因型	劑量(mg/kg)	N/組
鹽水	N/A	TfR.KI	N/A	8
鹽水	N/A	*GRN* KO/TfR.KI	N/A	6
融合物 1	CHO	*GRN* KO/TfR.KI	0.5	6
融合物 1	CHO	*GRN* KO/TfR.KI	1.5	6
融合物 1	CHO	*GRN* KO/TfR.KI	5	6
融合物 1	CHO	*GRN* KO/TfR.KI	15	6

【0299】　為量測組織樣品中之融合蛋白含量，將組織樣品稱重且在按重量計 10X 體積之補充有 1X 蛋白酶抑制劑(Roche)及 1X 磷酸酶抑制劑(Roche)之細胞溶

解緩衝液(Cell Signaling Technologies；20 mM Tris-HCl pH 7.5、150 mM NaCl、1 mM Na_2EDTA、1 mM EGTA、1% Triton、2.5 mM 焦磷酸鈉、1 mM β-甘油磷酸鹽、1 mM Na_3VO_4及 1 μg/mL 亮抑酶肽)中均化。在 29 Hz 下使用具有 3 mm 金屬珠粒之 TissueLyzer 均化樣品，2 次 3 分鐘。均化之後，在 4℃下於桌上型離心機上使樣品以最大速度旋轉 20 分鐘。將上清液轉移至新管，且藉由 Fc-PGRN ELISA 檢定(Fc 捕獲及 PGRN 偵測 ELISA)及 Fc-Fc ELISA 檢定(Fc 捕獲及 Fc 偵測 ELISA)分析上清液之一部分。

【0300】 如實例 5 中所述對樣品進行 BMP 分析。

【0301】 可溶性 TREM2 (sTREM2)水準如下量測：藉由在 4℃下用 1μg/mL 生物素化綿羊抗小鼠抗體(R&D Systems BAF1729)塗佈隔夜來製備 MSD GOLD 96w 小斑點抗生物素蛋白鏈菌素盤(MSD L45SA)用於 Trem2 檢定。次日，用 tris 緩衝鹽水與 triton (TBST)沖洗 MSD 盤，且使用含 3%牛血清白蛋白之 TBST 封閉兩小時，同時在 600rpm 下振盪。用 TBST 再次沖洗 MSD 盤，且將腦溶解產物於封閉溶液中稀釋 5 倍且添加至 MSD 盤中以在 600rpm 下培育 1 小時。下次 TBST 沖洗之後，將磺基標記之綿羊抗小鼠抗體(R&D Systems AF1729)添加至盤中且培育 1 小時，在 600rpm 下再次培育，且進行最後沖洗，隨後添加水中稀釋之 2X MSD 讀取緩衝液。接著使用 MSD Meso Sector S600 讀取盤。將 Trem2 信號針對蛋白質濃度正規化且用 GraphPad Prism 繪圖。

【0302】 圖 6A-6C 說明融合物 1 於 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之血漿、腦及肝中之藥物動力學。空心圓代表媒劑處理之 *GRN* WT 群組，且正方形代表媒劑處理之 *GRN* KO 群組。融合蛋白處理之 *GRN* KO 群組由三角形(15 mg/kg)、菱形(5 mg/kg)、星形(1.5 mg/kg)及 x 標誌(0.5 mg/kg)代表。在所有劑量下，融合蛋白自血漿、腦及肝清除，其中在給藥後 7 天小於 0.1 nM 所偵測之蛋白質在組織中且約 1 nM 所偵測之蛋白質在血漿中。

【0303】 圖 7A 及圖 7B 說明在給藥後 7 天 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦及肝組織中之 TREM2 水準。空心圓代表媒劑處理之 *GRN* WT 群組，且正方形代表媒劑處理之 *GRN* KO 群組。融合蛋白處理之 *GRN* KO 群組由三角形(15 mg/kg)、菱形(5 mg/kg)、星形(1.5 mg/kg)及 x 標誌(0.5 mg/kg)代表。5 mg/kg 及 15 mg/kg 之劑量水準能夠挽救腦中之 TREM2 水準，而低至 1.5 mg/kg 之劑量水準能夠挽救肝中之 TREM2 水準。

【0304】 圖 8A 及圖 8B 說明在給藥後 7 天 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦及肝組織中之 BMP(18:1/18:1)水準。空心圓代表媒劑處理之 *GRN* WT 群組，且正方形代表媒劑處理之 *GRN* KO 群組。融合蛋白處理之 *GRN* KO 群組由三角形(15 mg/kg)、菱形(5 mg/kg)、星形(1.5 mg/kg)及 x 標誌(0.5 mg/kg)代表。低至 1.5 mg/kg 之劑量水準能夠挽救腦中之 BMP 水準，而在所有劑量下挽救肝中之 BMP 水準。對於其他 BMP 物質，包括 BMP(20:4/20:4)及 BMP(22:6/22:6)，觀測到類似結果。

【0305】 圖 6A-6C、圖 7A 及圖 7B 以及圖 8A 及 8B 中之數據顯示融合物 1 能夠跨越 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦中之 BBB 且校正顆粒蛋白缺乏之相關 PD 終點。

實例 7. 挽救 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦組織中之葡苷基神經鞘胺醇水準

腦收集及處理用於脂質提取及葡苷基神經鞘胺醇分析

【0306】 將融合物 1 (如表 2 中所述)或不具有任何 TfR 結合能力之相應融合蛋白經由尾靜脈以 5mg/kg 單次劑量注射至 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠(圖 9 中之「Grn KO」)中。相應融合蛋白包含具有 SEQ ID NO:122 之序列的第一多肽及具有 SEQ ID NO:108 之序列的第二多肽。兩種融合蛋白如實例 1 中所述自 CHO 細胞表現及純化。在投與融合蛋白之後七天，將小鼠處死以檢查腦、肝及血漿中之葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)水準。用致死劑量之三溴乙醇麻醉後，用冰冷 PBS 經心臟灌注小鼠。接著在冰上收集 18-20 mg 額皮質，稱重，與 3-mm 不鏽鋼珠粒一起

轉移至 1.5 Safe-Lock Eppendorf 管，接著速凍。為製備腦樣品用於脂質體學分析，將 400 µL 具有內部標準之 LCMS 級甲醇添加至樣品中。接著在 4°C下於 25 Hz 下用 Qiagen Tissuelyser 均化組織 30 秒。接著在 4°C下以 21,000xg 使樣品離心 20 分鐘。旋轉之後，將上清液轉移至 96 孔 V 底半深孔盤且在-20°C下儲存 1 小時以使蛋白質進一步沈澱。在此培育之後，在 4°C下以 21,000xg 使樣品再旋轉 10 分鐘。將 100 µL 上清液轉移至具有玻璃插片之 96 孔盤(Analytical Sales & Services，參考號 27350)。接著在氮氣流下乾燥樣品(約 2 小時)，接著再懸浮於 100 µL 乙腈/異丙醇/水(92.5/5/2.5，v/v/v)與 5 mM 甲酸銨及 0.5%甲酸中。

用於葡苷基神經鞘胺醇之 LCMS 檢定

【0307】 藉由液相層析(Shimadzu Nexera X2 系統，Shimadzu Scientific Instrument, Columbia, MD, USA)與電噴霧質譜法(Sciex QTRAP 6500+ Sciex, Framingham, MA, USA)相結合進行葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)分析。對於各分析，在 45°C下使用 0.45 mL/min 之流動速率將 10 µL 樣品注射於 HALO HILIC 2.0 µm 3.0 × 150 mm 管柱(Advanced Materials Technology, PN 91813-701)上。移動相 A 由 92.5/5/2.5 ACN/IPA/H2O 與 5 mM 甲酸銨及 0.5%甲酸組成。移動相 B 由 92.5/5/2.5 H2O/IPA/ACN 與 5 mM 甲酸銨及 0.5%甲酸組成。梯度如下程式化：在 100% B 下 0.0-3.1 分鐘，在 95% B 下 3.2 分鐘，在 85% B 下 5.7 分鐘，在 85% B 下保持至 7.1 分鐘，在 7.25 分鐘時降至 0% B 及保持至 8.75 分鐘，且在 10.65 分鐘時勻變返回至 100%及保持至 11 分鐘。在正離子模式中應用以下設定進行電噴霧電離：氣簾氣，25；碰撞氣體設定為中間值；離子噴霧電壓，5500；溫度，350°C；離子源氣體 1，55；離子源氣體 2，60。使用 Analyst 1.6 (Sciex)在多反應監測模式(MRM)中用以下參數進行數據擷取：停留時間(msec)及碰撞能(CE)；入口電位(EP)，10；及碰撞室出口電位(CXP)，12.5。數據擷取參數類似於先前所述(Ullman 等人 2020. *Sci Transl Med* 12(545):eaay1163)。使用同位素標

記之內部標準 GlcSph(d5)定量 GlcSph。使用 MultiQuant 3.02 (Sciex)進行定量。

葡苷基神經鞘胺醇腦結果

【0308】 評估 *GRN* KO 及 *GRN* WT 小鼠以及接受靜脈內(IV)投與 5 mg/kg 劑量之融合物 1 或相應融合蛋白之 *GRN* KO 小鼠之腦中的 GlcSph 水準(圖 9)。*GRN* KO 腦 GlcSph 水準平均為 WT 同窩仔之值的 4.13 倍(分別為 23.91±1.963 ng/μL 對比 5.782±1.262 ng/μL，p=<0.0001)。在融合物 1 處理之小鼠中，朝向 *GRN* WT 小鼠之挽救為 88% (7.866±0.8237 ng/μL，p=0.0002)。反之，經靶向非 CNS 之相應融合蛋白處理之 *GRN* KO 小鼠僅展現朝向 WT GlcSph 水準之 22%恢復 (19.92±3.486 ng/μL，p=0.5619)。

實例 8. *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之 BMP 及葡苷基神經鞘胺醇校正之持久性

【0309】 將融合物 1 (如表 2 中所述，如實例 1 中所述自 CHO 細胞表現及純化)經由尾靜脈以單次劑量注射至 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中，劑量如下：1 mg/kg、2.5 mg/kg 及 5 mg/kg。對於對照，用鹽水注射 *GRN* KO/hTfR.KI 及 *GRN* 野生型/hTfR.KI 小鼠。在投與融合蛋白或鹽水之後兩週、三週及六週，將小鼠群組處死以檢查腦中之 BMP 及葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)水準。如實例 7 中所述將小鼠麻醉且製備其腦組織。分別如實例 5 及 7 中所述量測 BMP 及 GlcSph 水準。結果在圖 10-12 中說明。

葡苷基神經鞘胺醇腦結果

【0310】 評估 *GRN* KO/hTfR.KI 及 *GRN* 野生型/hTfR.KI 小鼠中之葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)水準。如圖 10 中所說明，*GRN* KO/hTfR.KI 中之 GlcSph 水準相對於 *GRN* 野生型/hTfR.KI 小鼠升高約 4 倍。投與所有劑量之融合物 1 校正 *GRN* KO/hTfR.KI 中升高之 GlcSph 水準，所投與之最高劑量(5 mg/kg)顯示所有融合蛋白處理之群組的最大改善。在給藥後兩週觀測到以單次劑量之融合物 1 達到接近 *GRN* 野生型水準之最大校正，不過在給藥後至六週觀測到部分校正。

BMP 腦結果

【0311】 如先前所報導，*GRN* KO/hTfR.KI 中之 BMP 水準受顆粒蛋白前體之水準不足所影響。向 *GRN* KO/hTfR.KI 投與融合物 1 能夠校正此影響。代表性 BMP 物質之水準在圖 11 及圖 12 中說明。投與所有劑量之融合物 1 校正 *GRN* KO/hTfR.KI 中之 BMP 水準。在所投與之最高劑量下，在給藥後兩週觀測到 BMP 水準之最大校正，且在給藥後三週維持部分校正。

實例 9. 挽救 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之 GCase 活性

【0312】 將融合物 1 (如表 2 中所述，如實例 1 中所述自 CHO 細胞表現及純化)經由尾靜脈以實例 8 中所述之劑量注射至 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中。對於對照，用鹽水注射 *GRN* KO/hTfR.KI 及 *GRN* 野生型/hTfR.KI 小鼠。在投與融合蛋白或鹽水之後兩週、三週及六週，將小鼠群組處死以檢查腦中之葡萄糖腦苷脂酶(GCase)酶活性。如實例 7 中所述將小鼠麻醉且製備其腦組織。如下檢定 GCase 活性。將腦組織於含 1% NP-40 之 PBS 緩衝液中溶解。藉由 BCA 檢定來量測腦溶解產物樣品中之總蛋白質水準，且使樣品正規化用於量測 GCase 活性。將組織樣品首先於 GBA 活性緩衝液(磷酸鹽檸檬酸鹽緩衝液(Sigma-Aldrich，目錄號 P4809)與 0.5%牛膽酸鈉及 0.25% Triton X-100)中稀釋且添加至 96 孔盤之孔中。隨後將 4-MU 葡萄糖受質(Sigma-Aldrich，目錄號 M3633-1G)添加至各樣品孔中達到 1 mM 之最終濃度。將盤封蓋且在室溫下以 700 RPM 攪動 5 分鐘，隨後轉移至非 CO_2 培育箱且在 37°C下培育三小時。在培育期結束時，將終止溶液(500 mM 甘胺酸，300 mM NaOH，pH 9.8)添加至樣品中以停止酶反應，且在 BioTek 盤讀取器中量測酶活性。結果在圖 13 中說明。

【0313】 如圖 13 中所說明，投與融合物 1 在給藥後兩週將 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠之腦中的 GCase 活性校正至野生型水準。

實例 10. 融合蛋白之長期給藥挽救 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠中之遠端生物標誌物

【0314】 進行研究以確定用如本文所述之融合蛋白長期給藥是否可挽救遠端生物標誌物。藉由每週一次持續八(8) 週以 5 mg/kg 腹膜內遞送至 7 月齡 *GRN* KO/hTfR.KI 小鼠來投與融合蛋白。對於對照，用鹽水注射 *GRN* KO/hTfR.KI 及 *GRN* 野生型/hTfR.KI 小鼠(亦稱作「hTfR.KI 小鼠」)。以融合蛋白之初始劑量開始且此後每兩週向各群組中之小鼠提供 CD4 注射。第 0 週、第 2 週、第 4 週、第 6 週及第 8 週(給藥後)藉由頜下放血獲得血液樣品用於血漿分離。在融合蛋白之第八個及最後劑量之後二十四(24)小時，將小鼠群組處死；獲得末端血液及 CSF 樣品，且收集腦及肝組織且如先前(實例 6)所述而保存。使用實例 6 中所述之 Fc:Fc:ELISA 在腦及肝中量測所投與之融合蛋白的量。在腦、肝、血漿及/或 CSF 中分析 BMP、葡苷基神經鞘胺醇(GlcSph)及 Trem2 水準。另外，在腦組織中分析神經膠質瘤病之某些標誌物(CD68、Iba1、GFAP)，且在 CSF 及血漿樣品中分析神經絲輕鏈(Nf-L)水準。分別如實例 5、6 及 7 中所述量測 BMP、TREM2 及 GlcSph 水準。如下文所述量測神經膠質瘤病標誌物之 CSF Nf-L 水準及腦水準。表 10 提供實驗設計之彙總，且結果在圖 14-28 中說明。

表 10. 用於長期給藥研究之研究設計/實驗組

分子	第一 Fc 多肽	第二 Fc 多肽 -PGRN	細胞株	基因型	劑量(mg/kg)
鹽水	--	--	N/A	hTfR.KI	N/A
鹽水	--	--	N/A	*GRN* KO/hTfR.KI	N/A
融合物 1	SEQ ID NO:75	SEQ ID NO:98	CHO	*GRN* KO/hTfR.KI	5
融合物 11	SEQ ID NO:85	SEQ ID N:108	HEK	*GRN* KO/hTfR.KI	5
Fc-PGRN (非 TfR 結合)	SEQ ID NO:122	SEQ ID NO:108	CHO	*GRN* KO/hTfR.KI	5

用於 Nf-L 之 CSF 及血漿分析之方法

【0315】 如先前所述且根據製造商推薦(Ullman 等人 2020. *Sci Transl Med* 12(545):eaay1163)來分析 CSF 及血漿 Nf-L 水準。簡言之，使用 Quanterix Simoa Neurofilament Light Advantage (NFL)套組。簡言之，在樣品稀釋劑(Quanterix

102252)中將腦脊髓液稀釋 100 倍且將血漿稀釋 10 倍，接著添加 Simoa 偵測器試劑及珠粒試劑(Quanterix 103159, 102246)，且在 30°C下以 800rpm 振盪下培育樣品 30 分鐘。此後，根據 Quanterix 兩步方案在 Simoa 微盤洗滌器上用 Simoa 洗滌緩衝液 A (Quanterix 103078)洗滌樣品盤，添加 SBG 試劑(Quanterix 102250)，且在 30°C、800rpm 下再次培育樣品 10 分鐘。繼續兩步洗滌方案，使樣品珠粒兩次再懸浮於 Simoa 洗滌緩衝液 B (Quanterix 103079)中，隨後進行緩衝液之最後抽吸。在室溫下乾燥 10 分鐘後，使用 Nf-L 分析方案在 Quanterix SR-X 儀器上量測樣品 Nf-L 濃度且針對與 Quanterix 檢定套組一起提供之校準曲線進行內插。

用於神經膠質瘤病標誌物之檢定

【0316】 在 PBS 經心臟灌注及於 4% PFA 中後固定之後，將小鼠半腦冠向切片。簡言之，對大批腦(至多 40 個)進行修整且安放於單個明膠塊中，接著以 40 μm 之厚度冠向切片 。接著將包埋有腦切片之明膠薄片儲存於抗原保存溶液(50% PBS:50%乙二醇 + 1% PVP)中直至染色。將切片針對神經膠質瘤病標誌物 GFAP (驢抗雞，Novus NBP1-05198，1:1000)、Iba1 (驢抗山羊，Novus NB100-1028，1:1500)及 CD68 (驢抗大鼠，BioRad MCA1957，1:500)進行染色。簡言之，在室溫下搖動下將切片於封閉緩衝液(PBS + 1% BSA + 0.1%魚膠 + 0.5% triton X-100)中培育 4 小時，接著轉移至具有上文所列濃度之初級抗體之抗體稀釋緩衝液，且在 4°C下搖動下儲存隔夜。在 PBS 中洗滌 3 次之後，接著將樣品轉移至具有二級抗體之抗體稀釋緩衝液(1:500 稀釋)，且在室溫下搖動下培育 4 小時。接著用 PBS + DAPI (Invitrogen D1306 1:10,000)洗滌樣品 20 分鐘，接著用 PBS 再洗滌兩次，隨後安放於具有 Prolong Glass hardset 封片劑(Life Tech P36984)之 2 吋×3 吋載片上，且在室溫下乾燥隔夜。使用 Zeiss Axio Scan.Z1 數位幻燈片掃描器使全腦半球 20 倍成像。使用 Zeiss Zen Blue 3.2 軟體完成影像分析。繪製 Thalamus ROI 且滾球閾值化方法用於確定各神經膠質瘤病標誌物相對於總丘腦面積之面

積。每個腦分析 1-3 個切片且跨影像計算平均百分比覆蓋值。

CNS 細胞類型分離

【0317】 為製備用於分選 CNS 細胞之單細胞懸浮液，根據製造商之方案使用成年腦解離套組(Miltenyi Biotec 130-107-677)將腦組織切開且處理成單細胞懸浮液。將細胞經 Fc 封閉(Biolegend 編號 101320，1:100)，且用 Fixable Viability Stain BV510 (BD Biosciences 編號 564406，1:100)以排除死細胞、CD11b-BV421 (BD Biosciences 562605，1:100)、ACSA2-APC (Miltenyi 編號 130-117-386，1:100)及 Thy1-PE (R&D 編號 FAB7335P，1:100)進行染色用於流式細胞量測分析。用 PBS/1% BSA 洗滌細胞且經 100μm 過濾器過濾，隨後在具有 100 μm 噴嘴之 FACS Aria III (BD Biosciences)上分選 CD11b+小神經膠質細胞、ACSA2+星形細胞及 Thy1+神經元。將分選之細胞直接收集至添加有內部標準之 MS 級甲醇中用於脂質體學及代謝體學分析。使用與實例 1 中所述之彼等類似之方法進行細胞溶解產物製備及 LCMS 檢定用於量測 GAG、BMP、神經節苷脂、GlcCer 及 GalCer。

結果

【0318】 圖 14 及圖 15 提供關於所投與之融合蛋白於經處理之 GRN KO 小鼠群組之腦及肝組織中之濃度的資訊。如圖 14 及圖 15 中所說明，融合物 1 及 11 中之 TfR 結合促使蛋白質之腦吸收相對於非 TfR 結合 Fc:PGRN 蛋白質顯著增加。另外，相對於融合物 1 之單次腹膜內劑量，用融合物 1 每週處理直至八(8)週不減少蛋白質之腦吸收。另一方面，肝中 Fc:PGRN 之暴露大於融合物 1 及融合物 11 之暴露，此可能歸因於 TfR 介導之自周邊清除的缺乏。

【0319】 圖 16-19 提供關於例示性 BMP (二-22:6)於經處理之 GRN KO 小鼠群組之腦、CSF、肝及血漿中之水準的資訊。如圖 16 及圖 17 中所說明，相對於媒劑處理或 Fc:PGRN 處理，每週投與融合物 1 及融合物 11 直至八(8)週均改善 CNS 區室(腦、CSF)中之 BMP 水準的挽救。在周邊(肝、血漿)中，投與 Fc:PGRN、融

合物 1 及融合物 11 在等效作用下挽救 BMP 水準。

【0320】 圖 20 及圖 21 提供關於經處理之 GRN KO 小鼠群組之腦及肝組織中之 GlcSph 水準的資訊。如圖 20 中所說明，相對於媒劑處理及 Fc:PGRN 處理，每週投與融合物 1 及 11 直至八(8)週以統計上顯著之方式挽救腦中之 GlcSph 水準。在周邊中(圖 21)，每週投與 Fc:PGRN、融合物 1 及融合物 11 在等效作用下挽救 GlcSph 水準。

【0321】 圖 22 提供關於經處理之 GRN KO 小鼠群組中之 CSF Nf-L 水準的資訊。如圖 22 中所說明，在 GRN KO 小鼠中每週投與融合物 1 八(8)週之後觀測到 CSF Nf-L 減少之趨勢。相比之下，藉由每週用 Fc:PGRN 或融合物 11 處理似乎未校正 CSF Nf-L。

【0322】 圖 23 提供關於經處理之 GRN KO 小鼠群組之腦中之相對 TREM2 水準的資訊。如圖 23 中所說明，相對於媒劑處理，每週投與融合物 1 直至八(8)週以統計上顯著之方式降低腦組織中之 TREM2 水準。每週投與融合物 11 亦降低 GRN KO 小鼠之腦中之 TREM2 水準，但作用不如每週投與融合物 1 所觀測之作用一般高。

【0323】 圖 24-26 提供關於經處理之 GRN KO 小鼠群組之腦(丘腦)中之神經膠質瘤病標誌物的資訊。如圖 24-26 中所說明，相對於媒劑處理，每週投與 Fc:PGRN、融合物 1 及融合物 11 直至八(8)週降低 GRN KO 小鼠之腦中之 CD68、Iba1 及 GFAP 水準。

【0324】 圖 27 為自經處理之 GRN KO 小鼠群組之腦組織分選之神經元、星形細胞及小神經膠質細胞中之 BMP 及某些脂質的熱圖。如圖 27 中所說明，每週投與融合物 1 直至八(8)週挽救小神經膠質細胞、星形細胞及神經元中之 BMP 表型。挽救在小神經膠質細胞中最為明顯，不過在較小程度上在星形細胞及神經元中亦觀測到校正。圖 28-30 說明在投與融合物 1 之後在經處理之 GRN KO 之

神經元、星形細胞及小神經膠質細胞之分選群組(相對於媒劑處理之 GRN 野生型(hTfR.KI)群組之 CNS 細胞)中之某些 BMP 物質(BMP 18:1/18:1、BMP 22:6/22:6 及 BMP 20:4/20:4)的校正趨勢。

【0325】 應瞭解，本文所述之實例及實施例僅出於說明性目的，且熟習此項技術者將提出根據該等實例及實施例之各種修改或變化且該等修改或變化將包括於本申請案之精神及範圍以及隨附申請專利範圍之範疇內。本文所列出之序列寄存編號之序列特此以引用之方式併入。

非正式序列表

SEQ ID NO:	序列	描述
1	MWTLVSWVALTAGLVAGTRCPDGQFCPVACCLDPGGASY SCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGT SSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQRSGNNSV GAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDR VHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVAL SSSVMCPDARSRCPDGSTCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDH LHCCPQDTVCDLIQSKCLSKENATTDLLTKLPAHTVGDVKC DMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFTQAVCCEDHIHCCPA GFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQALKRDV PCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCP QGYTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCD QHTSCPVGQTCCPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHCCPAG YTCNVKARSCEKEVVSAQPATFLARSPHVGVKDVECGEGH FCHDNQTCCRDNRQGWACCPYRQGVCCADRRHCCPAGFR CAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLL	含有信號肽(胺基酸 1-17)之顆粒蛋白前體(PGRN)多肽
2	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLL	成熟 PRGN
3	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC	PGRN 變異體-1

SEQ ID NO:	序列	描述
	PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRX$_1$X$_2$X$_3$，其中 X$_1$、X$_2$ 及 X$_3$ 中之每一者獨立地為胺基酸，且 X$_1$X$_2$X$_3$ 合在一起不為 QLL	
4	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPHL	PGRN 變異體-2
5	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPKL	PGRN 變異體-3
6	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC	PGRN 變異體-4

SEQ ID NO:	序列	描述
	ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPDL	
7	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPEL	PGRN 變異體-5
8	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPSL	PGRN 變異體-6
9	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS	PGRN 變異體-7

SEQ ID NO:	序列	描述
	GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPTL	
10	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPNL	PGRN 變異體-8
11	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPQL	PGRN 變異體-9
12	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC	PGRN 變異體-10

SEQ ID NO:	序列	描述
	CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPGL	
13	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPPL	PGRN 變異體-11
14	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPAL	PGRN 變異體-12
15	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPYL	PGRN 變異體-13
16	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC	PGRN 變異體-14

SEQ ID NO:	序列	描述
	PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPVL	
17	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPIL	PGRN 變異體-15
18	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPFL	PGRN 變異體-16
19	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK	PGRN 變異體-17

SEQ ID NO:	序列	描述
	ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQRL	
20	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQHL	PGRN 變異體-18
21	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQKL	PGRN 變異體-19
22	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV	PGRN 變異體-20

SEQ ID NO:	序列	描述
	AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQDL	
23	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQEL	PGRN 變異體-21
24	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQNL	PGRN 變異體-22
25	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA	PGRN 變異體-23

SEQ ID NO:	序列	描述
	PLRDPALRQPL	
26	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQYL	PGRN 變異體-24
27	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQQL	PGRN 變異體-25
28	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRVVL	PGRN 變異體-26
29	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV	PGRN 變異體-27

SEQ ID NO:	序列	描述
	MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRVTL	
30	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRRIL	PGRN 變異體-28
31	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRHIL	PGRN 變異體-29
32	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA	PGRN 變異體-30

SEQ ID NO:	序列	描述
	WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRKIL	
33	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALREIL	PGRN 變異體-31
34	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRRFL	PGRN 變異體-32
35	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW	PGRN 變異體-33

SEQ ID NO:	序列	描述
	ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRHFL	
36	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRKFL	PGRN 變異體-34
37	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRDFL	PGRN 變異體-35
38	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALREFL	PGRN 變異體-36

SEQ ID NO:	序列	描述
39	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRSFL	PGRN 變異體-37
40	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRTFL	PGRN 變異體-38
41	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRNFL	PGRN 變異體-39
42	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP	PGRN 變異體-40

SEQ ID NO:	序列	描述
	TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQFL	
43	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRLFL	PGRN 變異體-41
44	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRFFL	PGRN 變異體-42
45	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP	PGRN 變異體-43

SEQ ID NO:	序列	描述
	WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRYFL	
46	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRRQL	PGRN 變異體-44
47	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRHQL	PGRN 變異體-45
48	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP	PGRN 變異體-46

SEQ ID NO:	序列	描述
	ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRKQL	
49	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRDQL	PGRN 變異體-47
50	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALREQL	PGRN 變異體-48
51	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRNQL	PGRN 變異體-49
52	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG	PGRN 變異體-50

SEQ ID NO:	序列	描述
	GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRLQL	
53	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRFQL	PGRN 變異體-51
54	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRYQL	PGRN 變異體-52
55	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC	PGRN 變異體-53

SEQ ID NO:	序列	描述
	ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLLY$_1$Y$_2$QLL，其中 Y$_1$ 為 L 或不存在，且 Y$_2$ 為 R 或不存在	
56	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLLQLL	PGRN 變異體-54
57	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLLLRQLL	PGRN 變異體-55
58	LRQLL	
59	QLLQLL	
60	QLLLRQLL	
61	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH	野生型人類 Fc 序列 位置 231-447 EU 索引編號

SEQ ID NO:	序列	描述
	NHYTQKSLSLSPGK	
62	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK	CH2 結構域序列位置 231-340 EU 索引編號
63	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CH3 結構域序列位置 341-447 EU 索引編號
64	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	具有杵突變之 Fc 序列
65	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK	具有杵及 LALA 突變之 Fc 序列
66	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	具有臼突變之 Fc 序列
67	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	具有臼及 LALA 突變之 Fc 序列
68	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	純系 CH3C.35.23.2
69	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	具有杵突變之純系 CH3C.35.23.2
70	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH	具有杵及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2

SEQ ID NO:	序列	描述
	NHYTQKSLSLSPGK	
71	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	具有臼突變之純系 CH3C.35.23.2
72	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	具有臼及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2
73	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-純系 CH3C.35.23.2
74	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有杵突變之純系 CH3C.35.23.2
75	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2
76	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有臼突變之純系 CH3C.35.23.2
77	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2
78	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	純系 CH3C.35.21.17

SEQ ID NO:	序列	描述
79	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	具有杵突變之純系CH3C.35.21.17
80	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	具有杵及 LALA 突變之純系CH3C.35.21.17
81	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	具有臼突變之純系CH3C.35.21.17
82	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	具有臼及 LALA 突變之純系CH3C.35.21.17
83	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVLWE SYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-純系CH3C.35.21.17
84	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWE SYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有杵突變之純系CH3C.35.21.17
85	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWE SYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之純系CH3C.35.21.17
86	DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWE SYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有臼突變之純系CH3C.35.21.17
87	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV	部分鉸鏈-具有臼

SEQ ID NO:	序列	描述
	VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVLWE SYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	及 LALA 突變之純系 CH3C.35.21.17
88	EPKSCDKTHTCPPCP	人類 IgG1 鉸鏈胺基酸序列
89	DKTHTCPPCP	人類 IgG1 鉸鏈序列之部分(部分鉸鏈)
90	GGGGS	多肽連接子
91	GGGGSGGGGS	多肽連接子
92	GGSG	多肽連接子
93	SGGG	多肽連接子
94	KESGSVSSEQLAQFRSLD	多肽連接子
95	EGKSSGSGSESKST	多肽連接子
96	GSAGSAAGSGEF	多肽連接子
97	AEAAAKA	多肽連接子
98	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRPIL	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -(G_4S)$_2$-PGRN(PIL)
99	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -(G_4S)$_2$-PGRN(PFL)

SEQ ID NO:	序列	描述
	VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRPFL	
100	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRQQL	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(QQL)
101	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(VVL)

SEQ ID NO:	序列	描述
	WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRVVL	
102	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRVTL	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(VTL)
103	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRPIL	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(PIL)
104	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV	部分鉸鏈-具有杵

SEQ ID NO:	序列	描述
	VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRPFL	及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(PFL)
105	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRQQL	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(QQL)
106	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(VVL)

SEQ ID NO:	序列	描述
	GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRVVL	
107	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRVTL	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(VTL)
108	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN

SEQ ID NO:	序列	描述
	CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRQLL	
109	MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGDNSHVEMKL AVDEEENADNNTKANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFM IGYLGYCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLY WDDLKRKLSEKLDSTDFTGTIKLLNENSYVPREAGSQKDEN LALYVENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIIVDK NGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFE DLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQT KFPIVNAELSFFGHAHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGL PNIPVQTISRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSES KNVKLTVSNVLKEIKILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDA WGPGAAKSGVGTALLLKLAQMFSDMVLKDGFQPSRSIIFAS WSAGDFGSVGATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTS NFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKV EKLTLDNAAFPFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTY KELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHDVELNLDYERY NSQLLSFVRDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATS RLTTDFGNAEKTDRFVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKE SPFRHVFWGSGSHTLPALLENLKLRKQNNGAFNETLFRNQL ALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF	人類轉鐵蛋白受體蛋白質 1 (TFR1)
110	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 序列
111	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRNIL	PGRN 變異體-56
112	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC	PGRN 變異體-57

SEQ ID NO:	序列	描述
	ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRLLL	
113	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPLL	PGRN 變異體-58
114	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRPRL	PGRN 變異體-59
115	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS	PGRN 變異體-60

SEQ ID NO:	序列	描述
	GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRYIL	
116	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRVLL	PGRN 變異體-61
117	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRVIV	PGRN 變異體-62
118	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC	PGRN 變異體-63

SEQ ID NO:	序列	描述
	CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRFIL	
119	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRMLL	PGRN 變異體-64
120	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLLG	PGRN 變異體-65
121	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLLGK	PGRN 變異體-66
122	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之

SEQ ID NO:	序列	描述
	VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	Fc 序列
123	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRPPL	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -(G_4S)$_2$-PGRN(PPL)
124	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRPYL	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -(G_4S)$_2$-PGRN(PYL)
125	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽

SEQ ID NO:	序列	描述
	QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRQRL	-$(G_4S)_2$-PGRN(QRL)
126	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGSGGGGSTRCPD GQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQ VDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGF HCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVD GSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITPTGT HPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCCELP SGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSKEN ATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAW GCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPW MEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGE WGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIVAG LEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSWAC CQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQPAT FLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCP YRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPL RDPALRQHL	部分鉸鏈-具有臼及 LALA 突變之 Fc 多肽 -$(G_4S)_2$-PGRN(QHL)
127	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW	PGRN 變異體-67

SEQ ID NO:	序列	描述
	ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLY	
128	TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLG GPCQVDAHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCC PRGFHCSADGRSCFQRSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCV MVDGSWGCCPMPQASCCEDRVHCCPHGAFCDLVHTRCITP TGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDARSRCPDGSTCC ELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLSK ENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGA WGCCPFTQAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVP WMEKAPAHLSLPDPQALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTS GEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQGYTCVAEGQCQRGSEIV AGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTCCPSLGGSW ACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWAC CPYRQGVCCADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDA PLRDPALRQLP	PGRN 變異體-68
129	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	具有杵及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2，截短
130	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWE SYGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2，截短
131	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWESYGTEWSSYK TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	具有杵及 LALA 突變之純系 CH3C.35.21.17，截短
132	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVLWE SYGTEWSSYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	部分鉸鏈-具有杵及 LALA 突變之純系 CH3C.35.21.17，截短

【序列表】

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

<120> 顆粒蛋白前體變異體

<140> 109145722
<141> 2020-12-23

<150> 63/091,819
<151> 2020-10-14

<150> 62/953,099
<151> 2019-12-23

<160> 143

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 593
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

```
Met Trp Thr Leu Val Ser Trp Val Ala Leu Thr Ala Gly Leu Val Ala
1               5                  10                  15


Gly Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu
            20                  25                  30


Asp Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys
        35                  40                  45


Trp Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp
    50                  55                  60


Ala His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr
65                  70                  75                  80


Ser Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His
                85                  90                  95
```

His Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys
100 105 110

Phe Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp
115 120 125

Ser Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp
130 135 140

Gly Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp
145 150 155 160

Arg Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr
165 170 175

Arg Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro
180 185 190

Ala Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys
195 200 205

Pro Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu
210 215 220

Pro Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys
225 230 235 240

Ser Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile
245 250 255

Gln Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr
260 265 270

Lys Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val
275 280 285

Ser Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp
290 295 300

Gly Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His
305 310 315 320

Cys Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu
325 330 335

Gln Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu
340 345 350

Ser Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn
355 360 365

Val Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly
370 375 380

Glu Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His
385 390 395 400

Gln His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys
405 410 415

Gln Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg
420 425 430

Arg Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr
435 440 445

Ser Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp
450 455 460

Ala Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His
465 470 475 480

Cys Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu
485 490 495

Lys Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro
500 505 510

His Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His
515 520 525

Asp Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys
530 535 540

Pro Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro
545 550 555 560

Ala Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu
565 570 575

Ala Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu
580 585 590

Leu

<210> 2
<211> 576
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
565 570 575

<210> 3
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (574)..(576)
<223> 任何胺基酸

<220>
<223> 參見所提交之關於取代及較佳實施例之詳細描述之說明書

<400> 3
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Xaa Xaa Xaa
565 570 575

<210> 4
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 4
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp

1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg

405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro His Leu
565 570 575

<210> 5
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 5

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190
```

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

```
Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
                485                 490                 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
            500                 505                 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545                 550                 555                 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Lys Leu
                565                 570                 575
```

<210> 6
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
```

180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Asp Leu
565 570 575

<210> 7

<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175
```

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Glu Leu
565 570 575

<210> 8
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 8

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160
```

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu

355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Ser Leu
565 570 575

<210> 9
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

```
Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
            260                 265                 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
        275                 280                 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
    290                 295                 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305                 310                 315                 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
                325                 330                 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
            340                 345                 350
```

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Thr Leu
565 570 575

<210> 10
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 10
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg

130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala

530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Asn Leu
565 570 575

<210> 11
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Gln Leu
565 570 575

<210> 12
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln

305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Gly Leu
565 570 575

<210> 13
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

```
Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
            260                 265                 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
        275                 280                 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
    290                 295                 300
```

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Pro Leu
565 570 575

<210> 14
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe

85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His

485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Ala Leu
565 570 575

<210> 15
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 15
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

```
Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
        275                 280                 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
    290                 295                 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305                 310                 315                 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
                325                 330                 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
            340                 345                 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
        355                 360                 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
    370                 375                 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480
```

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Tyr Leu
565 570 575

<210> 16
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 16
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

```
Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
```

260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Val Leu
565 570 575

<210> 17
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 17
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

```
His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255
```

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Ile Leu
565 570 575

<210> 18
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 18
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala

35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala

435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Phe Leu
565 570 575

<210> 19
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 19
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

```
Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
            260                 265                 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
        275                 280                 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
    290                 295                 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305                 310                 315                 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
                325                 330                 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
            340                 345                 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
        355                 360                 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
    370                 375                 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430
```

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Arg Leu
565 570 575

<210> 20
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 20
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser

210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln His Leu
565 570 575

<210> 21
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205
```

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Lys Leu
565 570 575

<210> 22
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 22

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190
```

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln

385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Asp Leu
565 570 575

<210> 23
<211> 576
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 23

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175
```

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

```
His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
                485                 490                 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
            500                 505                 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545                 550                 555                 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Glu Leu
                565                 570                 575
```

<210> 24
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
```

165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Asn Leu

565 570 575

<210> 25
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 25
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Pro Leu
565 570 575

<210> 26
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val

340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Tyr Leu
565 570 575

<210> 27
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 27
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Gln Leu
565 570 575

<210> 28
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 28
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly

115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro

515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Val Leu
565 570 575

<210> 29
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 29
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Thr Leu
565 570 575

<210> 30
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 30
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys

290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Arg Ile Leu
565 570 575

<210> 31
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 31
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg His Ile Leu
565 570 575

<210> 32
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 32
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His

65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys

465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Lys Ile Leu
565 570 575

<210> 33
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Glu Ile Leu
565 570 575

<210> 34
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 34
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

```
His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
```

245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Arg Phe Leu
565 570 575

<210> 35
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 35
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

```
Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240
```

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg His Phe Leu
565 570 575

<210> 36
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 36
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp

20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

```
Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
            260                 265                 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
        275                 280                 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
    290                 295                 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305                 310                 315                 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
                325                 330                 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
            340                 345                 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
        355                 360                 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
    370                 375                 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
```

420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Lys Phe Leu
565 570 575

<210> 37
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 37
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

```
Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205
```

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Asp Phe Leu
565 570 575

<210> 38
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 38

Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro

195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Glu Phe Leu
565 570 575

<210> 39
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 39

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190
```

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Ser Phe Leu
565 570 575

<210> 40
<211> 576

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 40

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175
```

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln

370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Thr Phe Leu
565 570 575

<210> 41
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 41
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Asn Phe Leu
565 570 575

<210> 42
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 42
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg

145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

```
Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
        355                 360                 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
    370                 375                 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
                485                 490                 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
            500                 505                 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
```

545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Phe Leu
565 570 575

<210> 43
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 43
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Leu Phe Leu
565 570 575

<210> 44
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser

325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Phe Phe Leu
565 570 575

<210> 45
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Tyr Phe Leu
565 570 575

<210> 46
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser

100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp

500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Arg Gln Leu
565 570 575

<210> 47
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg His Gln Leu
565 570 575

<210> 48
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 48
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

```
Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
            260                 265                 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
```

275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Lys Gln Leu
565 570 575

<210> 49
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 49
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Asp Gln Leu
565 570 575

<210> 50
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 50
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser

50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys

450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Glu Gln Leu
565 570 575

<210> 51
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 51
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Asn Gln Leu
565 570 575

<210> 52
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 52
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

```
Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
```

225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Leu Gln Leu
565 570 575

<210> 53
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 53
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

```
Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220
```

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Phe Gln Leu
565 570 575

<210> 54
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp

1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg

405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Tyr Gln Leu
565 570 575

<210> 55
<211> 581
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (577)..(577)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (578)..(578)
<223> 可能存在或可能不存在

<400> 55

Thr	Arg	Cys	Pro	Asp	Gly	Gln	Phe	Cys	Pro	Val	Ala	Cys	Cys	Leu	Asp
1				5				10					15		

Pro	Gly	Gly	Ala	Ser	Tyr	Ser	Cys	Cys	Arg	Pro	Leu	Leu	Asp	Lys	Trp
			20					25					30		

Pro	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	His	Leu	Gly	Gly	Pro	Cys	Gln	Val	Asp	Ala
			35					40					45		

His	Cys	Ser	Ala	Gly	His	Ser	Cys	Ile	Phe	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Ser
		50					55					60			

Ser	Cys	Cys	Pro	Phe	Pro	Glu	Ala	Val	Ala	Cys	Gly	Asp	Gly	His	His
65				70					75					80	

Cys	Cys	Pro	Arg	Gly	Phe	His	Cys	Ser	Ala	Asp	Gly	Arg	Ser	Cys	Phe
			85					90					95		

Gln	Arg	Ser	Gly	Asn	Asn	Ser	Val	Gly	Ala	Ile	Gln	Cys	Pro	Asp	Ser
			100					105					110		

Gln	Phe	Glu	Cys	Pro	Asp	Phe	Ser	Thr	Cys	Cys	Val	Met	Val	Asp	Gly
			115					120					125		

Ser	Trp	Gly	Cys	Cys	Pro	Met	Pro	Gln	Ala	Ser	Cys	Cys	Glu	Asp	Arg
		130					135					140			

Val	His	Cys	Cys	Pro	His	Gly	Ala	Phe	Cys	Asp	Leu	Val	His	Thr	Arg

145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala

545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
565 570 575

Leu Arg Gln Leu Leu
580

<210> 56
<211> 579
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
565 570 575

Gln Leu Leu

<210> 57
<211> 581
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys

290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
565 570 575

Leu Arg Gln Leu Leu
580

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 58
Leu Arg Gln Leu Leu
1 5

<210> 59
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 59
Gln Leu Leu Gln Leu Leu
1 5

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 60
Gln Leu Leu Leu Arg Gln Leu Leu
1 5

<210> 61
<211> 217
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 61
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 62
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 62
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
100 105 110

<210> 63
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 63
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 64
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 64

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190
```

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 65
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 65
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 66
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 66
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 67
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 67
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 68
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 68
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 69
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 69
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 70
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 70
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 71

<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 71

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175
```

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 72
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 72
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 73
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 73
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 74
<211> 227

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 74

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 75
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 75
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 76
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 76
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 77
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 77
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 78
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 78
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 79
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 79
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 80
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 80
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser

145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 81
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 81
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 82
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 82
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 83

<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 83

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 84
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 84
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 85
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 85
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

Pro Gly Lys
225

<210> 86
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 86
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 87
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 87
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Lys
225
```

<210> 88
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 88

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 89
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 89
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10

<210> 90
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 90
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 91
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 91
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 92
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 92
Gly Gly Ser Gly

1

<210> 93
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 93
Ser Gly Gly Gly
1

<210> 94
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 94
Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 95
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 95
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr
1 5 10

<210> 96
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 96
Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe
1 5 10

<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 97
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Ala
1 5

<210> 98
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 98
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

```
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225                 230                 235                 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
                245                 250                 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
            260                 265                 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
```

275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln

675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Ile Leu
805 810

<210> 99
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 99
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Phe Leu
805 810

<210> 100
<211> 813

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 100

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys

370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg

770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Gln Leu
805 810

<210> 101
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 101
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Val Leu
805 810

<210> 102
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 102
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr

65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys

465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Thr Leu
805 810

<210> 103
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 103
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220
```

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

```
Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
                645                 650                 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
            660                 665                 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
        675                 680                 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
    690                 695                 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705                 710                 715                 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
                725                 730                 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
            740                 745                 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
        755                 760                 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
    770                 775                 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785                 790                 795                 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Ile Leu
                805                 810
```

<210> 104
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 104
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

```
Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
    370                 375                 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385                 390                 395                 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
                405                 410                 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
            420                 425                 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
        435                 440                 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
    450                 455                 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465                 470                 475                 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
                485                 490                 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
            500                 505                 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545                 550                 555                 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
```

565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Phe Leu
805 810

<210> 105
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 105
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Gln Leu
805 810

<210> 106
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 106
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

```
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225                 230                 235                 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
                245                 250                 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
```

260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

```
His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465                 470                 475                 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
                485                 490                 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
            500                 505                 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545                 550                 555                 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
                565                 570                 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
            580                 585                 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
        595                 600                 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
    610                 615                 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
                645                 650                 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
```

660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Val Leu
805 810

<210> 107
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 107
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

```
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205
```

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Thr Leu
805 810

<210> 108
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 108
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly

355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln

755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
805 810

<210> 109
<211> 760
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 109
Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1 5 10 15

Pro Leu Ser Tyr Thr Arg Phe Ser Leu Ala Arg Gln Val Asp Gly Asp
20 25 30

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Glu Glu Glu Asn Ala
35 40 45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Val Thr Lys Pro Lys Arg Cys Ser Gly
50 55 60

Ser Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Val Phe Phe Leu Ile Gly
65 70 75 80

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
85 90 95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Val Arg Glu Glu Pro
100 105 110

Gly Glu Asp Phe Pro Ala Ala Arg Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys

115 120 125

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Ser Thr Asp Phe Thr Gly Thr Ile
130 135 140

Lys Leu Leu Asn Glu Asn Ser Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145 150 155 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Val Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
165 170 175

Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
180 185 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg
195 200 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
210 215 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225 230 235 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
245 250 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
260 265 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
275 280 285

Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
290 295 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305 310 315 320

Phe Pro Pro Ser Arg Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
340 345 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser
355 360 365

Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Ile
370 375 380

Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385 390 395 400

His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
405 410 415

Ala Lys Ser Gly Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
420 425 430

Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
435 440 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
450 455 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465 470 475 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
485 490 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asn
500 505 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Gln Phe Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp

515 520 525

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
530 535 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545 550 555 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
565 570 575

Ile Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu
580 585 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Val Glu Leu Asn
595 600 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Ser Phe Val Arg Asp
610 615 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Ile Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625 630 635 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
645 650 655

Thr Thr Asp Phe Gly Asn Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Val Met Lys
660 665 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro
675 680 685

Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
690 695 700

Gly Ser His Thr Leu Pro Ala Leu Leu Glu Asn Leu Lys Leu Arg Lys
705 710 715 720

Gln Asn Asn Gly Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
725 730 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
740 745 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
755 760

<210> 110
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 110
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 111
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 111
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala

35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala

435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Asn Ile Leu
565 570 575

<210> 112
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 112
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Leu Leu Leu
565 570 575

<210> 113
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 113
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser

210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Leu Leu
565 570 575

<210> 114
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 114

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205
```

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Arg Leu
565 570 575

<210> 115
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 115

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190
```

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln

385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Tyr Ile Leu
565 570 575

<210> 116
<211> 576
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 116

Thr	Arg	Cys	Pro	Asp	Gly	Gln	Phe	Cys	Pro	Val	Ala	Cys	Cys	Leu	Asp
1				5				10					15		
Pro	Gly	Gly	Ala	Ser	Tyr	Ser	Cys	Cys	Arg	Pro	Leu	Leu	Asp	Lys	Trp
			20					25					30		
Pro	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	His	Leu	Gly	Gly	Pro	Cys	Gln	Val	Asp	Ala
		35					40					45			
His	Cys	Ser	Ala	Gly	His	Ser	Cys	Ile	Phe	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Ser
	50					55					60				
Ser	Cys	Cys	Pro	Phe	Pro	Glu	Ala	Val	Ala	Cys	Gly	Asp	Gly	His	His
65					70					75					80
Cys	Cys	Pro	Arg	Gly	Phe	His	Cys	Ser	Ala	Asp	Gly	Arg	Ser	Cys	Phe
				85					90					95	
Gln	Arg	Ser	Gly	Asn	Asn	Ser	Val	Gly	Ala	Ile	Gln	Cys	Pro	Asp	Ser
			100					105					110		
Gln	Phe	Glu	Cys	Pro	Asp	Phe	Ser	Thr	Cys	Cys	Val	Met	Val	Asp	Gly
		115					120					125			
Ser	Trp	Gly	Cys	Cys	Pro	Met	Pro	Gln	Ala	Ser	Cys	Cys	Glu	Asp	Arg
	130					135					140				
Val	His	Cys	Cys	Pro	His	Gly	Ala	Phe	Cys	Asp	Leu	Val	His	Thr	Arg
145					150					155					160
Cys	Ile	Thr	Pro	Thr	Gly	Thr	His	Pro	Leu	Ala	Lys	Lys	Leu	Pro	Ala
				165					170					175	

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

```
His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
                485                 490                 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
            500                 505                 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545                 550                 555                 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Leu Leu
                565                 570                 575
```

<210> 117
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 117

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
```

165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Val Ile Val

565 570 575

<210> 118
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 118

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160
```

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Phe Ile Leu
565 570 575

<210> 119
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 119
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

```
Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
        195                 200                 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
    210                 215                 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225                 230                 235                 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
                245                 250                 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
            260                 265                 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
        275                 280                 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
    290                 295                 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305                 310                 315                 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
                325                 330                 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
```

340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Met Leu Leu
565 570 575

<210> 120
<211> 577
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 120
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

```
Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
            340                 345                 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
        355                 360                 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
    370                 375                 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
                485                 490                 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
            500                 505                 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
        515                 520                 525
```

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
565 570 575

Gly

<210> 121
<211> 578
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 121
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1 5 10 15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
20 25 30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
35 40 45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
50 55 60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65 70 75 80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
85 90 95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser

100 105 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
115 120 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
130 135 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145 150 155 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
165 170 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

```
Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305                 310                 315                 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
                325                 330                 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
            340                 345                 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
        355                 360                 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
    370                 375                 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
                485                 490                 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
```

500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Leu
565 570 575

Gly Lys

<210> 122
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 122
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 123
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 123

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys

595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Pro Leu
805 810

<210> 124
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 124
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Pro Tyr Leu
805 810

<210> 125
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 125
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225 230 235 240

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys

290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

```
His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
            500                 505                 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545                 550                 555                 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
                565                 570                 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
            580                 585                 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
        595                 600                 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
    610                 615                 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625                 630                 635                 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
                645                 650                 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
            660                 665                 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
        675                 680                 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
```

690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Arg Leu
805 810

<210> 126
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 126
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

```
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Thr Arg Cys
225                 230                 235                 240
```

Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp Pro Gly Gly
245 250 255

Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp Pro Thr Thr
260 265 270

Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala His Cys Ser
275 280 285

Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser Ser Cys Cys
290 295 300

Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His Cys Cys Pro
305 310 315 320

Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe Gln Arg Ser
325 330 335

Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser Gln Phe Glu
340 345 350

Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly Ser Trp Gly
355 360 365

Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg Val His Cys
370 375 380

Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg Cys Ile Thr
385 390 395 400

Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala Gln Arg Thr
405 410 415

Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro Asp Ala Arg
420 425 430

Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro Ser Gly Lys
435 440 445

Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser Asp His Leu
450 455 460

His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln Ser Lys Cys
465 470 475 480

Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys Leu Pro Ala
485 490 495

His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser Cys Pro Asp
500 505 510

Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly Cys Cys Pro
515 520 525

Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln Gly Pro His
545 550 555 560

Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser Leu Pro Asp
565 570 575

Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val Ser Ser Cys
580 585 590

Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu Trp Gly Cys
595 600 605

Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln His Cys Cys
610 615 620

Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln Arg Gly Ser
625 630 635 640

Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg Ala Ser Leu
645 650 655

Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser Cys Pro Val
660 665 670

Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala Cys Cys Gln
675 680 685

Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys Cys Pro Ala
690 695 700

Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys Glu Val Val
705 710 715 720

Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His Val Gly Val
725 730 735

Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp Asn Gln Thr
740 745 750

Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro Tyr Arg Gln
755 760 765

Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala Gly Phe Arg
770 775 780

Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala Pro Arg Trp
785 790 795 800

Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln His Leu
805 810

<210> 127
<211> 576
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 127

```
Thr Arg Cys Pro Asp Gly Gln Phe Cys Pro Val Ala Cys Cys Leu Asp
1               5                  10                  15

Pro Gly Gly Ala Ser Tyr Ser Cys Cys Arg Pro Leu Leu Asp Lys Trp
            20                  25                  30

Pro Thr Thr Leu Ser Arg His Leu Gly Gly Pro Cys Gln Val Asp Ala
        35                  40                  45

His Cys Ser Ala Gly His Ser Cys Ile Phe Thr Val Ser Gly Thr Ser
    50                  55                  60

Ser Cys Cys Pro Phe Pro Glu Ala Val Ala Cys Gly Asp Gly His His
65                  70                  75                  80

Cys Cys Pro Arg Gly Phe His Cys Ser Ala Asp Gly Arg Ser Cys Phe
                85                  90                  95

Gln Arg Ser Gly Asn Asn Ser Val Gly Ala Ile Gln Cys Pro Asp Ser
            100                 105                 110

Gln Phe Glu Cys Pro Asp Phe Ser Thr Cys Cys Val Met Val Asp Gly
        115                 120                 125

Ser Trp Gly Cys Cys Pro Met Pro Gln Ala Ser Cys Cys Glu Asp Arg
    130                 135                 140

Val His Cys Cys Pro His Gly Ala Phe Cys Asp Leu Val His Thr Arg
145                 150                 155                 160

Cys Ile Thr Pro Thr Gly Thr His Pro Leu Ala Lys Lys Leu Pro Ala
                165                 170                 175

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
            180                 185                 190
```

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln

385 390 395 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
405 410 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
420 425 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
435 440 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
450 455 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465 470 475 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
485 490 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
500 505 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
515 520 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
530 535 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545 550 555 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Tyr
565 570 575

<210> 128
<211> 576
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 128

Thr	Arg	Cys	Pro	Asp	Gly	Gln	Phe	Cys	Pro	Val	Ala	Cys	Cys	Leu	Asp
1				5				10					15		
Pro	Gly	Gly	Ala	Ser	Tyr	Ser	Cys	Cys	Arg	Pro	Leu	Leu	Asp	Lys	Trp
			20					25					30		
Pro	Thr	Thr	Leu	Ser	Arg	His	Leu	Gly	Gly	Pro	Cys	Gln	Val	Asp	Ala
		35					40					45			
His	Cys	Ser	Ala	Gly	His	Ser	Cys	Ile	Phe	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Ser
	50					55					60				
Ser	Cys	Cys	Pro	Phe	Pro	Glu	Ala	Val	Ala	Cys	Gly	Asp	Gly	His	His
65					70					75					80
Cys	Cys	Pro	Arg	Gly	Phe	His	Cys	Ser	Ala	Asp	Gly	Arg	Ser	Cys	Phe
				85					90					95	
Gln	Arg	Ser	Gly	Asn	Asn	Ser	Val	Gly	Ala	Ile	Gln	Cys	Pro	Asp	Ser
			100					105					110		
Gln	Phe	Glu	Cys	Pro	Asp	Phe	Ser	Thr	Cys	Cys	Val	Met	Val	Asp	Gly
		115					120					125			
Ser	Trp	Gly	Cys	Cys	Pro	Met	Pro	Gln	Ala	Ser	Cys	Cys	Glu	Asp	Arg
	130					135					140				
Val	His	Cys	Cys	Pro	His	Gly	Ala	Phe	Cys	Asp	Leu	Val	His	Thr	Arg
145					150					155					160
Cys	Ile	Thr	Pro	Thr	Gly	Thr	His	Pro	Leu	Ala	Lys	Lys	Leu	Pro	Ala
				165					170					175	

Gln Arg Thr Asn Arg Ala Val Ala Leu Ser Ser Ser Val Met Cys Pro
180 185 190

Asp Ala Arg Ser Arg Cys Pro Asp Gly Ser Thr Cys Cys Glu Leu Pro
195 200 205

Ser Gly Lys Tyr Gly Cys Cys Pro Met Pro Asn Ala Thr Cys Cys Ser
210 215 220

Asp His Leu His Cys Cys Pro Gln Asp Thr Val Cys Asp Leu Ile Gln
225 230 235 240

Ser Lys Cys Leu Ser Lys Glu Asn Ala Thr Thr Asp Leu Leu Thr Lys
245 250 255

Leu Pro Ala His Thr Val Gly Asp Val Lys Cys Asp Met Glu Val Ser
260 265 270

Cys Pro Asp Gly Tyr Thr Cys Cys Arg Leu Gln Ser Gly Ala Trp Gly
275 280 285

Cys Cys Pro Phe Thr Gln Ala Val Cys Cys Glu Asp His Ile His Cys
290 295 300

Cys Pro Ala Gly Phe Thr Cys Asp Thr Gln Lys Gly Thr Cys Glu Gln
305 310 315 320

Gly Pro His Gln Val Pro Trp Met Glu Lys Ala Pro Ala His Leu Ser
325 330 335

Leu Pro Asp Pro Gln Ala Leu Lys Arg Asp Val Pro Cys Asp Asn Val
340 345 350

Ser Ser Cys Pro Ser Ser Asp Thr Cys Cys Gln Leu Thr Ser Gly Glu
355 360 365

Trp Gly Cys Cys Pro Ile Pro Glu Ala Val Cys Cys Ser Asp His Gln
370 375 380

```
His Cys Cys Pro Gln Gly Tyr Thr Cys Val Ala Glu Gly Gln Cys Gln
385                 390                 395                 400

Arg Gly Ser Glu Ile Val Ala Gly Leu Glu Lys Met Pro Ala Arg Arg
                405                 410                 415

Ala Ser Leu Ser His Pro Arg Asp Ile Gly Cys Asp Gln His Thr Ser
            420                 425                 430

Cys Pro Val Gly Gln Thr Cys Cys Pro Ser Leu Gly Gly Ser Trp Ala
        435                 440                 445

Cys Cys Gln Leu Pro His Ala Val Cys Cys Glu Asp Arg Gln His Cys
    450                 455                 460

Cys Pro Ala Gly Tyr Thr Cys Asn Val Lys Ala Arg Ser Cys Glu Lys
465                 470                 475                 480

Glu Val Val Ser Ala Gln Pro Ala Thr Phe Leu Ala Arg Ser Pro His
                485                 490                 495

Val Gly Val Lys Asp Val Glu Cys Gly Glu Gly His Phe Cys His Asp
            500                 505                 510

Asn Gln Thr Cys Cys Arg Asp Asn Arg Gln Gly Trp Ala Cys Cys Pro
        515                 520                 525

Tyr Arg Gln Gly Val Cys Cys Ala Asp Arg Arg His Cys Cys Pro Ala
    530                 535                 540

Gly Phe Arg Cys Ala Ala Arg Gly Thr Lys Cys Leu Arg Arg Glu Ala
545                 550                 555                 560

Pro Arg Trp Asp Ala Pro Leu Arg Asp Pro Ala Leu Arg Gln Leu Pro
                565                 570                 575
```

<210> 129
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 129

```
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
```

165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 130
<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 130
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 131
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 131
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
210 215

<210> 132

<211> 226
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 132

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu
145                 150                 155                 160

Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly
225

<210> 133
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(50)
<223> 此序列可包含1-10個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

<400> 133
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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 134

<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(40)
<223> 此序列可包含1-10個「Gly Gly Ser Gly」重複單元

<400> 134
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
35 40

<210> 135
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(40)
<223> 此序列可包含1-10個「Ser Gly Gly Gly」重複單元

<400> 135
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40

<210> 136
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(26)
<223> 此序列可包含1-5個「Glu Ala Ala Ala Lys」重複單元

<400> 136
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
20 25

<210> 137
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 可能存在或可能不存在

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 可能存在或可能不存在

<400> 137
Leu Arg Gln Leu Leu
1 5

<210> 138
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(10)
<223> 此序列可包含1-10個殘基

<400> 138
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5 10

<210> 139
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 此序列可包含1-10個「Gly Ser」重複單元

<400> 139
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser
20

<210> 140
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(30)
<223> 此序列可包含1-10個「Gly Gly Ser」重複單元

<400> 140
Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 141
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>

<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (15)..(15)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (17)..(17)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (19)..(19)
<223> Ala、Lys或Glu

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(20)
<223> 此序列可包含1-10個「Xaa Pro」重複單元

<400> 141
Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro
1 5 10 15

Xaa Pro Xaa Pro
20

<210> 142
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 142
Gln Leu Leu Gly
1

<210> 143
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 143
Gln Leu Leu Gly Lys
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】　一種顆粒蛋白前體變異體，該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 90%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 574 至 576 之位置處由 $X_1X_2X_3$ 定義之序列，其中 X_1、X_2 及 X_3 各自獨立地為胺基酸且合在一起不為 QLL。

【請求項 2】　如請求項 1 之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 95%一致性。

【請求項 3】　如請求項 1 或 2 之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 98%一致性。

【請求項 4】　如請求項 1 至 3 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 99%一致性。

【請求項 5】　如請求項 1 之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 95%一致性之序列。

【請求項 6】　如請求項 1 或 5 之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 98%一致性之序列。

【請求項 7】　如請求項 1、5 及 6 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 99%一致性之序列。

【請求項 8】　如請求項 1 至 7 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體具有序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVD
AHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQ
RSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVH
CCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDAR
SRCPDGSTCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLS

KENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFT QAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQ ALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQG YTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTC CPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCPYRQGVC CADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALR$X_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:3)。

【請求項 9】 如請求項 1 至 8 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 X_1 為 R、H、K、D、E、S、T、N、Q、L、F、Y、P 或 V。

【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 X_2 為 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I、F、L 或 R。

【請求項 11】 如請求項 1 至 10 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 X_3 為 L、Y 或 P。

【請求項 12】 如請求項 1 至 11 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 $X_1X_2X_3$ 為 X_1IL、X_1FL、X_1QL、PX_2L、QX_2L 或 VX_2L。

【請求項 13】 如請求項 1 至 11 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 $X_1X_2X_3$ 為 X_1X_2L。

【請求項 14】 如請求項 13 之顆粒蛋白前體變異體，其中 X_2 為 A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、K、M、F、P、S、T、W、Y 或 V。

【請求項 15】 如請求項 1 至 11 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 $X_1X_2X_3$ 為 PIL、PFL、QQL、VVL 或 VTL。

【請求項 16】 如請求項 1 至 11 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 $X_1X_2X_3$ 為 PPL、PYL、QQL、QHL 或 QRL。

【請求項 17】 一種顆粒蛋白前體變異體，該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 90%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 576 之位置的相鄰及 C 端處由 Y_1Y_2QLL 定義之序列(SEQ ID NO:137)，其中 Y_1 為 L 或不存在，且 Y_2 為 R 或不存在。

【請求項 18】 如請求項 17 之顆粒蛋白前體變異體，其中該顆粒蛋白前體變異體包含序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVD AHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQ RSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVH CCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDAR SRCPDGSTCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLS KENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFT QAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQ ALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQG YTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTC CPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCPYRQGVC CADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLLY$_1$Y$_2$QLL (SEQ ID NO:55)，

其中 Y_1 為 L 或不存在，且 Y_2 為 R 或不存在。

【請求項 19】 如請求項 17 或 18 之顆粒蛋白前體變異體，其中 Y_1 為 L。

【請求項 20】 如請求項 17 至 19 中任一項之顆粒蛋白前體變異體，其中 Y_2 為 R。

【請求項 21】 如請求項 17 或 18 之顆粒蛋白前體變異體，其中 Y_1 及 Y_2 兩者均

不存在。

【請求項 22】 一種包含顆粒蛋白前體變異體之多肽，該顆粒蛋白前體變異體包含與 SEQ ID NO:2 具有至少 90%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 574 至 576 之位置處由 $X_1X_2X_3$ 定義之序列，其中 X_1、X_2 及 X_3 各自獨立地為胺基酸且合在一起不為 QLL。

【請求項 23】 如請求項 22 之多肽，其中該顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 95%一致性。

【請求項 24】 如請求項 22 或 23 之多肽，其中該顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 98%一致性。

【請求項 25】 如請求項 22 至 24 中任一項之多肽，其中該顆粒蛋白前體變異體與 SEQ ID NO:2 具有至少 99%一致性。

【請求項 26】 如請求項 22 至 25 中任一項之多肽，其中該顆粒蛋白前體變異體具有序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVD
AHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQ
RSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVH
CCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDAR
SRCPDGSTCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLS
KENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFT
QAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQ
ALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQG
YTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTC
CPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP
ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCPYRQGVC

CADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALR$X_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:3)。

【請求項 27】 如請求項 22 至 26 中任一項之多肽，其中 X_1 為 R、H、K、D、E、S、T、N、Q、L、F、Y、P 或 V。

【請求項 28】 如請求項 22 至 27 中任一項之多肽，其中 X_2 為 H、K、D、E、S、T、N、Q、G、P、A、Y、V、I、F、L 或 R。

【請求項 29】 如請求項 22 至 28 中任一項之多肽，其中 X_3 為 L、Y 或 P。

【請求項 30】 如請求項 22 至 29 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 X_1IL、X_1FL 或 X_1QL。

【請求項 31】 如請求項 22 至 29 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 PX_2L、QX_2L 或 VX_2L。

【請求項 32】 如請求項 22 至 29 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 X_1X_2L。

【請求項 33】 如請求項 32 之多肽，其中 X_2 為 A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、K、M、F、P、S、T、W、Y 或 V。

【請求項 34】 如請求項 22 至 30 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 PIL。

【請求項 35】 如請求項 22 至 30 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 PFL。

【請求項 36】 如請求項 22 至 30 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 QQL。

【請求項 37】 如請求項 22 至 29 及 31 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 VVL。

【請求項 38】 如請求項 22 至 29 及 31 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 VTL。

【請求項 39】 如請求項 22 至 29 及 31 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 PPL。

【請求項 40】 如請求項 22 至 29 及 31 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 PYL。

【請求項 41】 如請求項 22 至 29 及 31 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 QRL。

【請求項 42】 如請求項 22 至 29 及 31 中任一項之多肽，其中 $X_1X_2X_3$ 為 QHL。

【請求項 43】 一種包含顆粒蛋白前體變異體之多肽，該顆粒蛋白前體變異體包

含與 SEQ ID NO:2 具有至少 90%一致性之序列及在對應於 SEQ ID NO:2 之殘基 576 之位置的相鄰及 C 端處由 Y_1Y_2QLL 定義之序列(SEQ ID NO:137)，其中 Y_1 為 L 或不存在，且 Y_2 為 R 或不存在。

【請求項 44】 如請求項 43 之多肽，其中該顆粒蛋白前體變異體包含序列：

TRCPDGQFCPVACCLDPGGASYSCCRPLLDKWPTTLSRHLGGPCQVD AHCSAGHSCIFTVSGTSSCCPFPEAVACGDGHHCCPRGFHCSADGRSCFQ RSGNNSVGAIQCPDSQFECPDFSTCCVMVDGSWGCCPMPQASCCEDRVH CCPHGAFCDLVHTRCITPTGTHPLAKKLPAQRTNRAVALSSSVMCPDAR SRCPDGSTCCELPSGKYGCCPMPNATCCSDHLHCCPQDTVCDLIQSKCLS KENATTDLLTKLPAHTVGDVKCDMEVSCPDGYTCCRLQSGAWGCCPFT QAVCCEDHIHCCPAGFTCDTQKGTCEQGPHQVPWMEKAPAHLSLPDPQ ALKRDVPCDNVSSCPSSDTCCQLTSGEWGCCPIPEAVCCSDHQHCCPQG YTCVAEGQCQRGSEIVAGLEKMPARRASLSHPRDIGCDQHTSCPVGQTC CPSLGGSWACCQLPHAVCCEDRQHCCPAGYTCNVKARSCEKEVVSAQP ATFLARSPHVGVKDVECGEGHFCHDNQTCCRDNRQGWACCPYRQGVC CADRRHCCPAGFRCAARGTKCLRREAPRWDAPLRDPALRQLLY$_1$Y$_2$QLL (SEQ ID NO:55)，

其中 Y_1 為 L 或不存在，且 Y_2 為 R 或不存在。

【請求項 45】 如請求項 44 之多肽，其中 Y_1 為 L。

【請求項 46】 如請求項 43 至 45 中任一項之多肽，其中 Y_2 為 R。

【請求項 47】 如請求項 43 或 44 之多肽，其中 Y_1 及 Y_2 兩者均不存在。

【請求項 48】 如請求項 22 至 47 中任一項之多肽，該多肽進一步包含連接至該顆粒蛋白前體變異體之 Fc 多肽。

【請求項 49】 如請求項 48 之多肽，其中該 Fc 多肽之 N 端或 C 端連接至該顆

粒蛋白前體變異體。

【請求項 50】 如請求項 48 或 49 之多肽，其中該 Fc 多肽係由肽鍵或由多肽連接子連接至該顆粒蛋白前體變異體。

【請求項 51】 如請求項 50 之多肽，其中該多肽連接子之長度為 1 至 50 個胺基酸。

【請求項 52】 如請求項 50 或 51 之多肽，其中該多肽連接子為可撓性多肽連接子。

【請求項 53】 如請求項 52 之多肽，其中該可撓性多肽連接子為富甘胺酸連接子。

【請求項 54】 如請求項 53 之多肽，其中該富甘胺酸連接子為 G_4S (SEQ ID NO:90)或$(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:91)。

【請求項 55】 如請求項 48 至 54 中任一項之多肽，其中該 Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:64-67 組成之群的序列。

【請求項 56】 如請求項 48 至 54 中任一項之多肽，其中該 Fc 多肽為特異性結合至轉鐵蛋白受體之經修飾之 Fc 多肽。

【請求項 57】 如請求項 56 之多肽，其中該 Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:68-87 及 129-132 組成之群的序列。

【請求項 58】 如請求項 57 之多肽，其中該 Fc 多肽包含選自 SEQ ID NO:70、75、80、85 及 129-132 之序列。

【請求項 59】 一種融合蛋白，該融合蛋白包含：

(a) 如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體；

(b) 連接至(a)之該顆粒蛋白前體變異體之第一 Fc 多肽；及

(c) 與該第一 Fc 多肽形成 Fc 多肽二聚體之第二 Fc 多肽。

【請求項 60】 如請求項 59 之融合蛋白，其中該第二 Fc 多肽連接至如請求項 1

至 21 中任一項之第二顆粒蛋白前體變異體。

【請求項 61】 如請求項 59 或 60 之融合蛋白，其中該第一 Fc 多肽係由肽鍵或由多肽連接子連接至該顆粒蛋白前體變異體，及/或該第二 Fc 多肽係由肽鍵或由多肽連接子連接至該顆粒蛋白前體變異體。

【請求項 62】 如請求項 61 之融合蛋白，其中該多肽連接子之長度為 1 至 50 個胺基酸。

【請求項 63】 如請求項 61 或 62 之融合蛋白，其中該多肽連接子為可撓性多肽連接子。

【請求項 64】 如請求項 63 之融合蛋白，其中該可撓性多肽連接子為富甘胺酸連接子。

【請求項 65】 如請求項 64 之融合蛋白，其中該富甘胺酸連接子為 G_4S (SEQ ID NO:90)或$(G_4S)_2$ (SEQ ID NO:91)。

【請求項 66】 如請求項 59 至 65 中任一項之融合蛋白，其中該第一 Fc 多肽之 C 端連接至該顆粒蛋白前體之 N 端，及/或該第二 Fc 多肽之 C 端連接至該顆粒蛋白前體變異體之 N 端。

【請求項 67】 如請求項 59 至 66 中任一項之融合蛋白，其中該第一 Fc 多肽或該第二 Fc 多肽特異性結合至轉鐵蛋白受體。

【請求項 68】 如請求項 59 至 67 中任一項之融合蛋白，其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽各自包含促進異二聚化之修飾。

【請求項 69】 如請求項 68 之融合蛋白，其中：

(i) 根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽包含 T366W 取代且該第二 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代；或

(ii) 根據 EU 編號，該第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代且該第二 Fc 多肽包含 T366W 取代。

【請求項 70】 如請求項 59 至 69 中任一項之融合蛋白，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽獨立地包含減弱效應子功能之修飾。

【請求項 71】 如請求項 70 之融合蛋白，其中根據 EU 編號，該等減弱效應子功能之修飾為 L234A 及 L235A 取代。

【請求項 72】 如請求項 59 至 71 中任一項之融合蛋白，其中該第一 Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:64-67 組成之群的序列。

【請求項 73】 如請求項 59 至 72 中任一項之融合蛋白，其中該第二 Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:68-87 及 129-132 組成之群的序列。

【請求項 74】 如請求項 73 之融合蛋白，其中該第二 Fc 多肽包含選自由 SEQ ID NO:70、75、80、85 及 129-132 組成之群的序列。

【請求項 75】 如請求項 59 至 74 中任一項之融合蛋白，其中鉸鏈區或其一部分連接至該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽。

【請求項 76】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:98 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 77】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:98 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 78】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:99 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 79】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:99 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 80】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:100 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 81】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:100 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 82】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:101 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 83】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:101 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 84】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:102 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 85】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:102 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 86】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:123 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 87】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:123 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 88】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:124 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 89】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:124 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 90】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:125 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 91】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:125 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 92】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:126 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:75 之序列。

【請求項 93】 如請求項 59 至 75 中任一項之融合蛋白，其中連接至該顆粒蛋白前體變異體之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:126 之序列，且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:130 之序列。

【請求項 94】 如請求項 59 至 93 中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白係在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中產生。

【請求項 95】 如請求項 94 之融合蛋白，其中該融合蛋白實質上如實例 1 中所述來純化。

【請求項 96】 如請求項 59 至 95 中任一項之融合蛋白，其中該等融合蛋白之該等第一多肽中大於 50%之該等顆粒蛋白前體變異體在 C 端處不截短。

【請求項 97】 如請求項 59 至 96 中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白對於分揀蛋白結合之 K_D 值小於約 100 nM。

【請求項 98】 如請求項 59 至 97 中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 小於約 25 nM。

【請求項 99】 如請求項 98 之融合蛋白，其中該 EC50 係藉由 ELISA 量測。

【請求項 100】如請求項 99 之融合蛋白，其中該 ELISA 檢定實質上如實例 4 中所述來進行。

【請求項 101】如請求項 59 至 100 中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 相對於參考融合蛋白展現小於 10 倍之分揀蛋白結合降低，其中該參考融合蛋白包含(i)包含 SEQ ID NO:2 之第一多肽及(ii)與該第一 Fc 多肽形成 Fc 多肽二聚體之第二 Fc 多肽。

【請求項 102】如請求項 59 至 101 中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白對於分揀蛋白結合之 EC50 相對於參考融合蛋白展現小於 10 倍之分揀蛋白結合降低，其中該參考融合蛋白包含(i)包含 SEQ ID NO:108 之第一多肽及(ii)與該第一 Fc 多肽形成 Fc 多肽二聚體之第二 Fc 多肽。

【請求項 103】如請求項 101 或 102 之融合蛋白，其中該參考融合蛋白係在 HEK 細胞中產生。

【請求項 104】如請求項 103 之融合蛋白，其中該參考融合蛋白實質上如實例 1 中所述來純化。

【請求項 105】一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體、如請求項 22 至 58 中任一項之多肽或如請求項 59 至 104 中任一項之融合蛋白，及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 106】一種醫藥組合物，該醫藥組合物包含複數種如請求項 59 至 104 中任一項之融合蛋白及醫藥學上可接受之載劑。

【請求項 107】如請求項 106 之醫藥組合物，其中大於 50%之該複數種融合蛋白在該融合蛋白之該顆粒蛋白前體變異體中包含完整 C 端。

【請求項 108】一種治療患有神經退化性疾病、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症、年齡相關性黃斑變性(AMD)或顆粒蛋白前體相關病症之個體的方法，該方法包括向該個體投與如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體、如請求項 22 至 58 中任一項之多肽、如請求項 59 至 104 中任一項之融合蛋白或如請求項 105 至 107 中任一項之醫藥組合物。

【請求項 109】一種增加個體中之顆粒蛋白前體或其變異體之量的方法，該方法包括向該個體投與如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體、如請求項 22 至 58 中任一項之多肽、如請求項 59 至 104 中任一項之融合蛋白或如請求項 105 至 107 中任一項之醫藥組合物。

【請求項 110】一種降低個體中之組織蛋白酶 D 活性的方法，該方法包括向該個體投與如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體、如請求項 22 至 58 中任一項之多肽、如請求項 59 至 104 中任一項之融合蛋白或如請求項 105 至 107 中任一項之醫藥組合物。

【請求項 111】一種增加患有顆粒蛋白前體相關病症之個體中之溶酶體降解的方法，該方法包括向該個體投與如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體、如請求項 22 至 58 中任一項之多肽、如請求項 59 至 104 中任一項之融合蛋白或如請求項 105 至 107 中任一項之醫藥組合物。

【請求項 112】一種改善或挽救患有顆粒蛋白前體相關病症之個體中之溶酶體功能的方法，該方法包括向該個體投與如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體、如請求項 22 至 58 中任一項之多肽、如請求項 59 至 104 中任一項之融合蛋白或如請求項 105 至 107 中任一項之醫藥組合物。

【請求項 113】如請求項 109 至 112 中任一項之方法，其中該個體患有神經退化

性疾病、動脈粥樣硬化、與 TDP-43 相關之病症或 AMD。

【請求項 114】如請求項 108 至 113 中任一項之方法，其中該個體患有神經退化性疾病。

【請求項 115】如請求項 114 之方法，其中該神經退化性疾病係選自由以下組成之群：額顳葉型失智(FTD)、神經元類蠟脂褐質症(NCL)、A 型尼曼-匹克二氏病(Niemann-Pick disease type A，NPA)、B 型尼曼-匹克二氏病(Niemann-Pick disease type B，NPB)、C 型尼曼-匹克二氏病(Niemann-Pick disease type C，NPC)、C9ORF72 相關肌肉萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)/FTD、散發性 ALS、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease，AD)、高歇氏病(Gaucher's disease)及帕金森氏病(Parkinson's disease)。

【請求項 116】如請求項 115 之方法，其中該神經退化性疾病為 FTD。

【請求項 117】如請求項 108 至 116 中任一項之方法，其中該個體在編碼該顆粒蛋白前體之基因中具有突變。

【請求項 118】一種多核苷酸，該多核苷酸包含編碼如請求項 1 至 21 中任一項之顆粒蛋白前體變異體或如請求項 22 至 58 中任一項之多肽的核酸序列。

【請求項 119】一種載體，該載體包含如請求項 118 之多核苷酸。

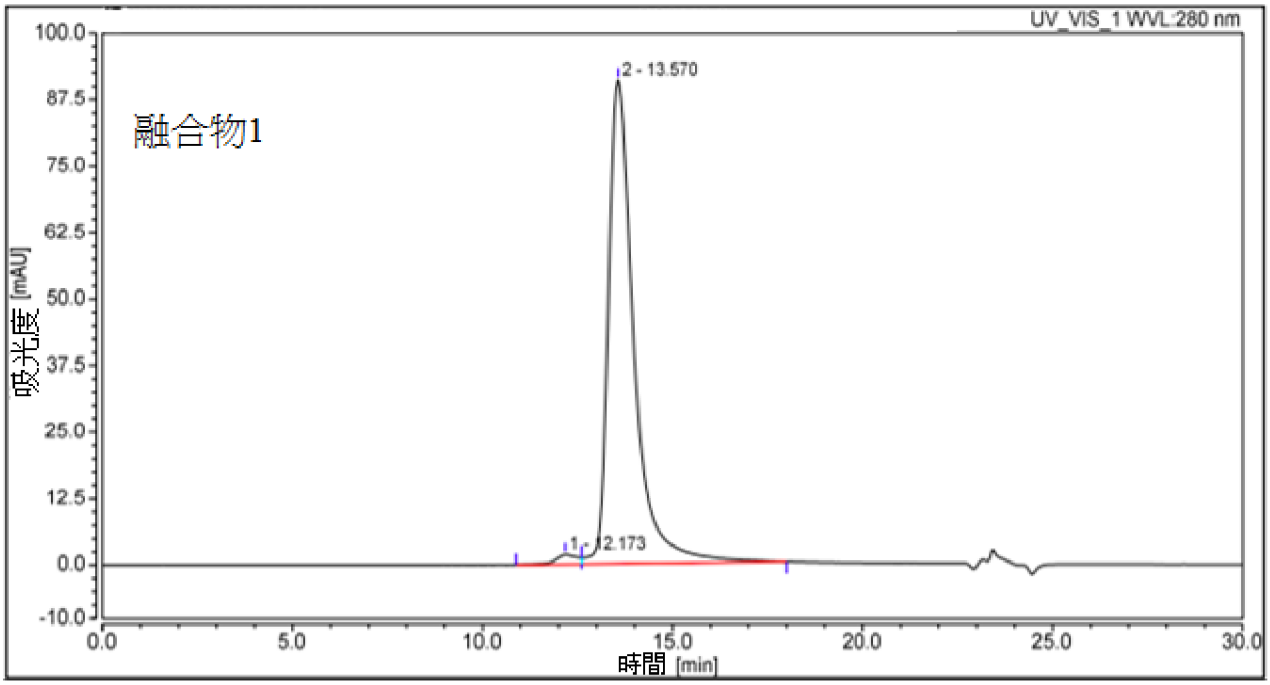
【請求項 120】一種宿主細胞，該宿主細胞包含如請求項 118 之多核苷酸或如請求項 119 之載體。

【請求項 121】如請求項 120 之宿主細胞，該宿主細胞進一步包含如下多核苷酸，該多核苷酸包含編碼第二 Fc 多肽之核酸序列。

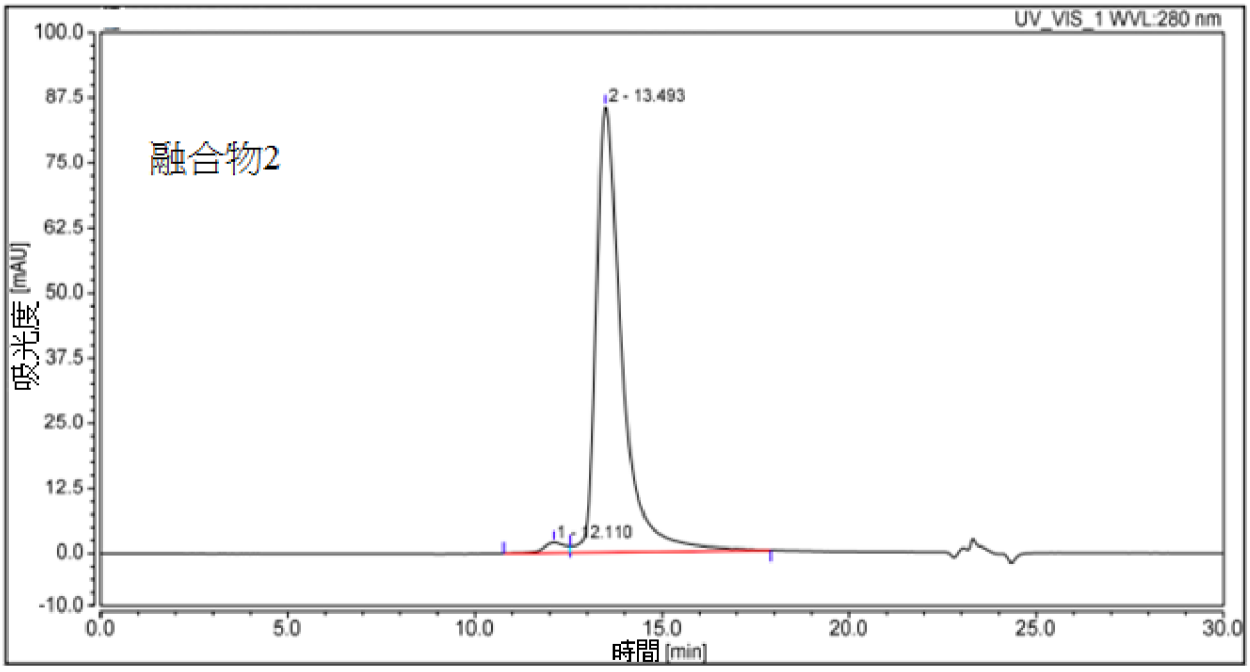
【請求項 122】如請求項 121 之宿主細胞，其中該第二 Fc 多肽具有選自 SEQ ID NO: 61 及 64-87 中之任一者之序列。

【請求項 123】一種用於產生多肽之方法，該方法包括在表現由如請求項 118 之多核苷酸編碼之該多肽的條件下培養宿主細胞。

【發明圖式】


UV_VIS_1 WVL:280 nm
融合物1
2 - 13.570
1 - 2.173
吸光度 [mAU]
時間 [min]
100.0
87.5
75.0
62.5
50.0
37.5
25.0
12.5
0.0
-10.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0

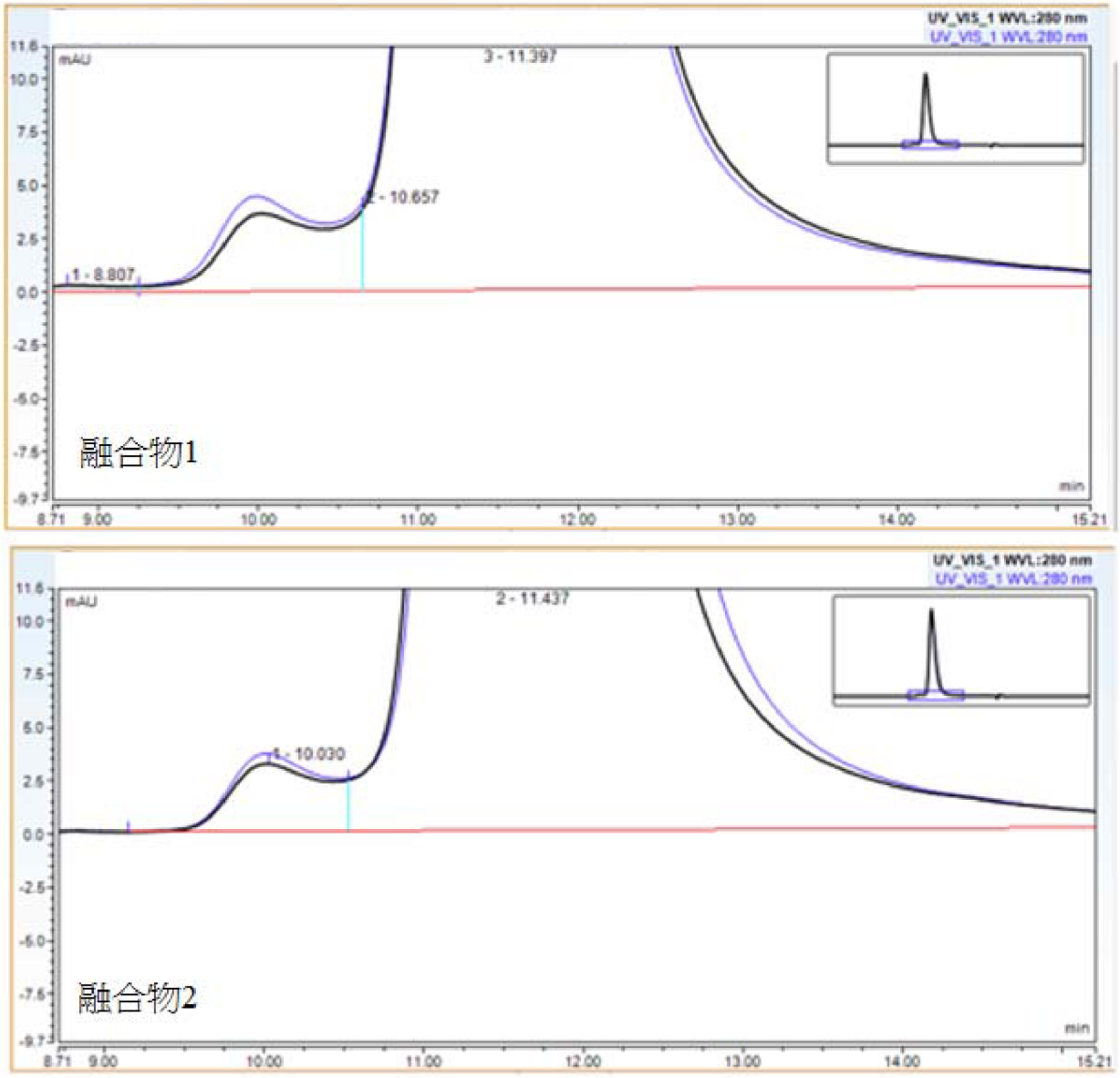
【圖 1A】


UV_VIS_1 WVL:280 nm
融合物2
2 - 13.493
1 - 2.110
吸光度 [mAU]
時間 [min]
100.0
87.5
75.0
62.5
50.0
37.5
25.0
12.5
0.0
-10.0
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0

【圖 1B】

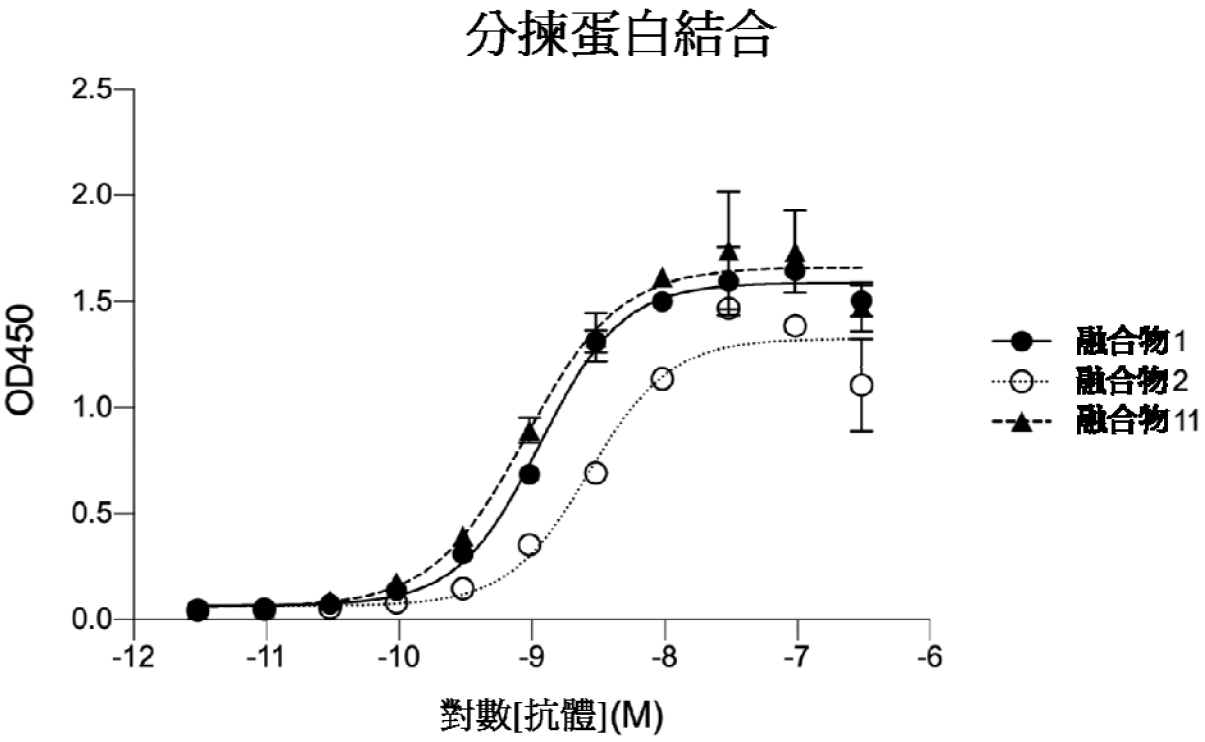
融合蛋白	緩衝液	DSF Tm1	DSF TON
融合物1	20mM磷酸鈉，6%蔗糖，pH6.5	**69.32 (0.26)**	**63.19 (0.45)**
融合物2	20mM磷酸鈉，6%蔗糖，pH6.5	**69.57 (0.27)**	**62.61 (0.52)**

【圖 2】

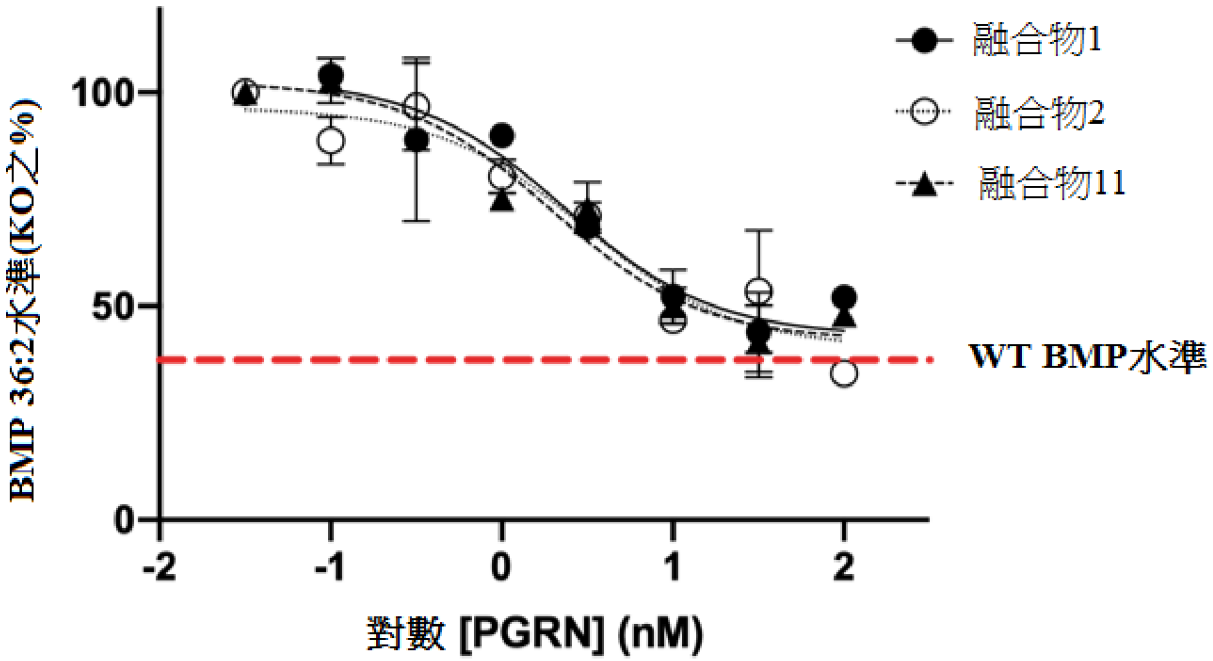


20mM磷酸鈉，6%蔗糖，pH6.5

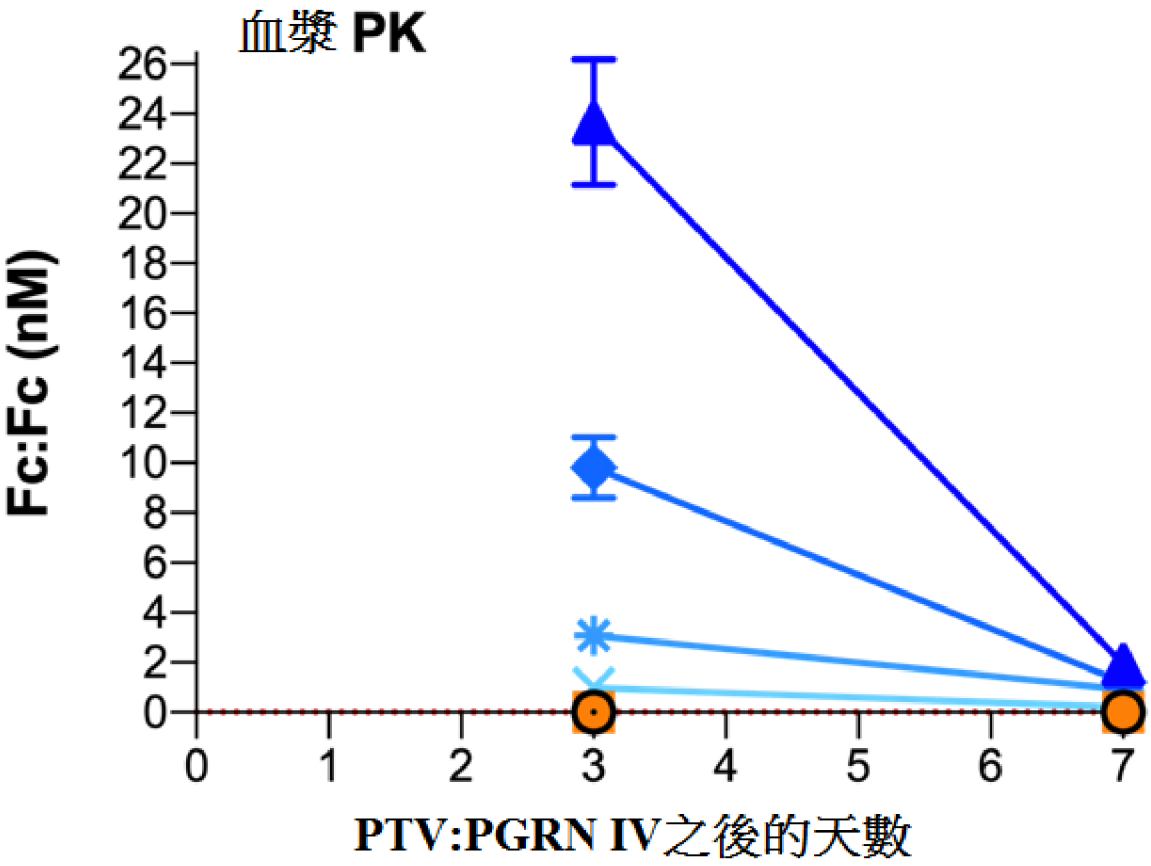
【圖 3】


分揀蛋白結合
OD450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-12
-11
-10
-9
-8
-7
-6
對數[抗體](M)
融合物1
融合物2
融合物11

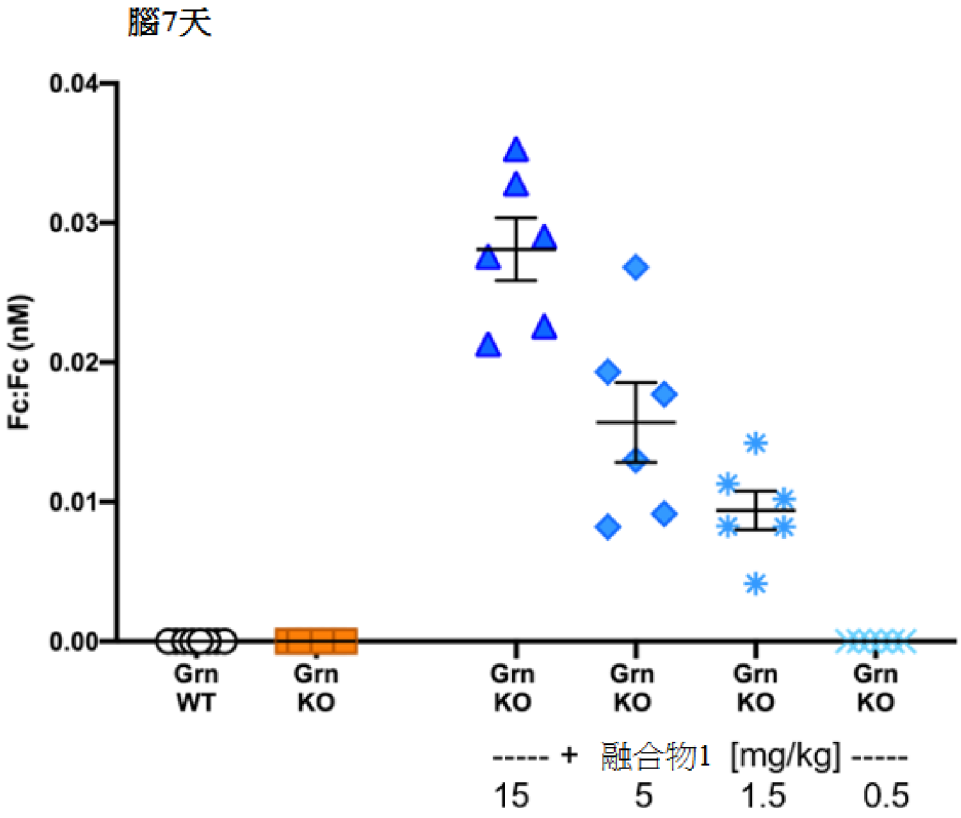
【圖 4】


融合物1
融合物2
融合物11
WT BMP水準
BMP 36:2水準(KO之%)
100
50
0
-2
-1
0
1
2
對數 [PGRN] (nM)

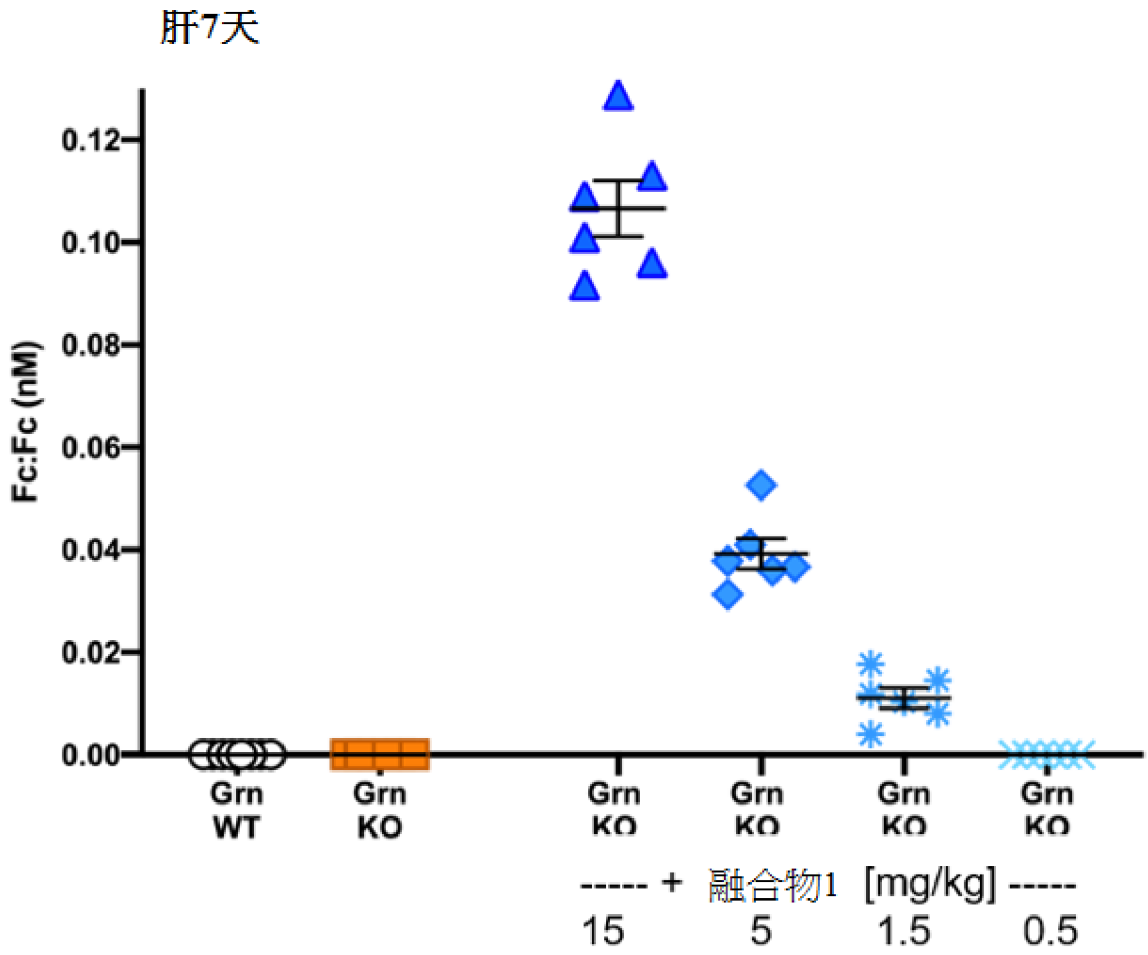
【圖 5】


血漿 PK
Fc:Fc (nM)
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
1
2
3
4
5
6
7
PTV:PGRN IV之後的天數

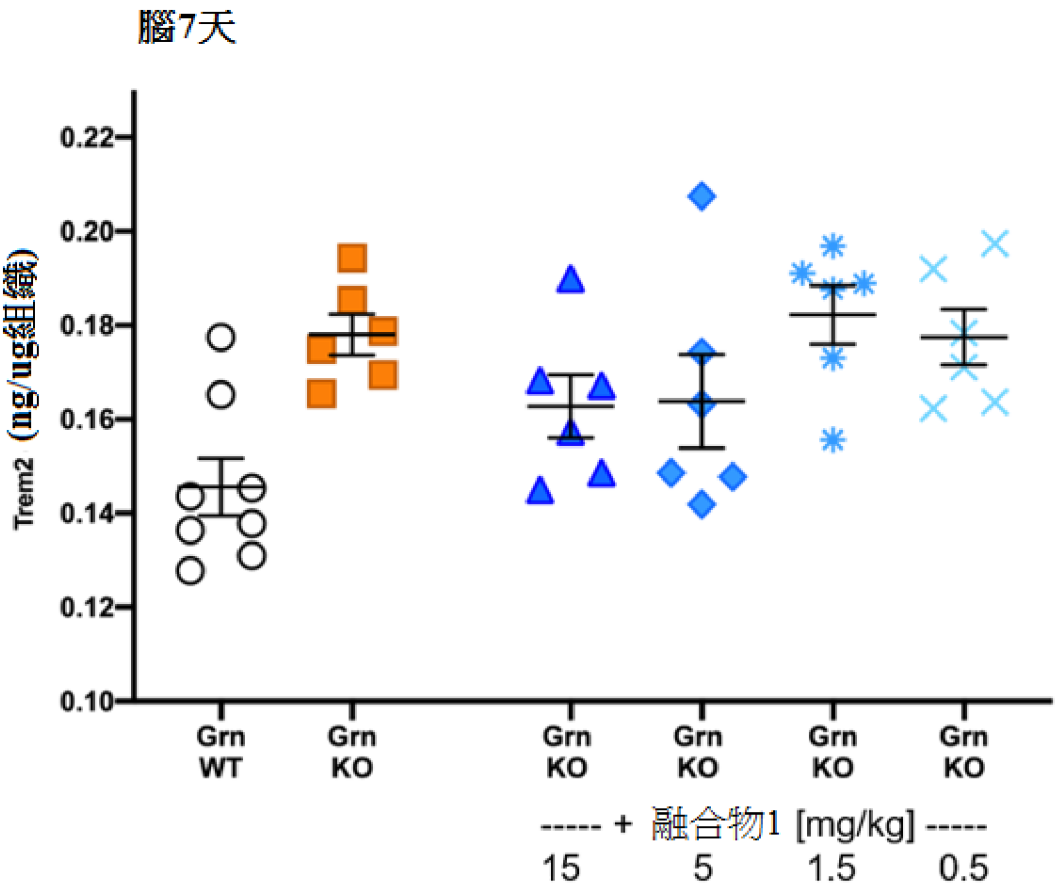
【圖 6A】


腦7天
Fc:Fc (nM)
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
Grn WT
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
----- + 融合物1 [mg/kg] -----
15
5
1.5
0.5

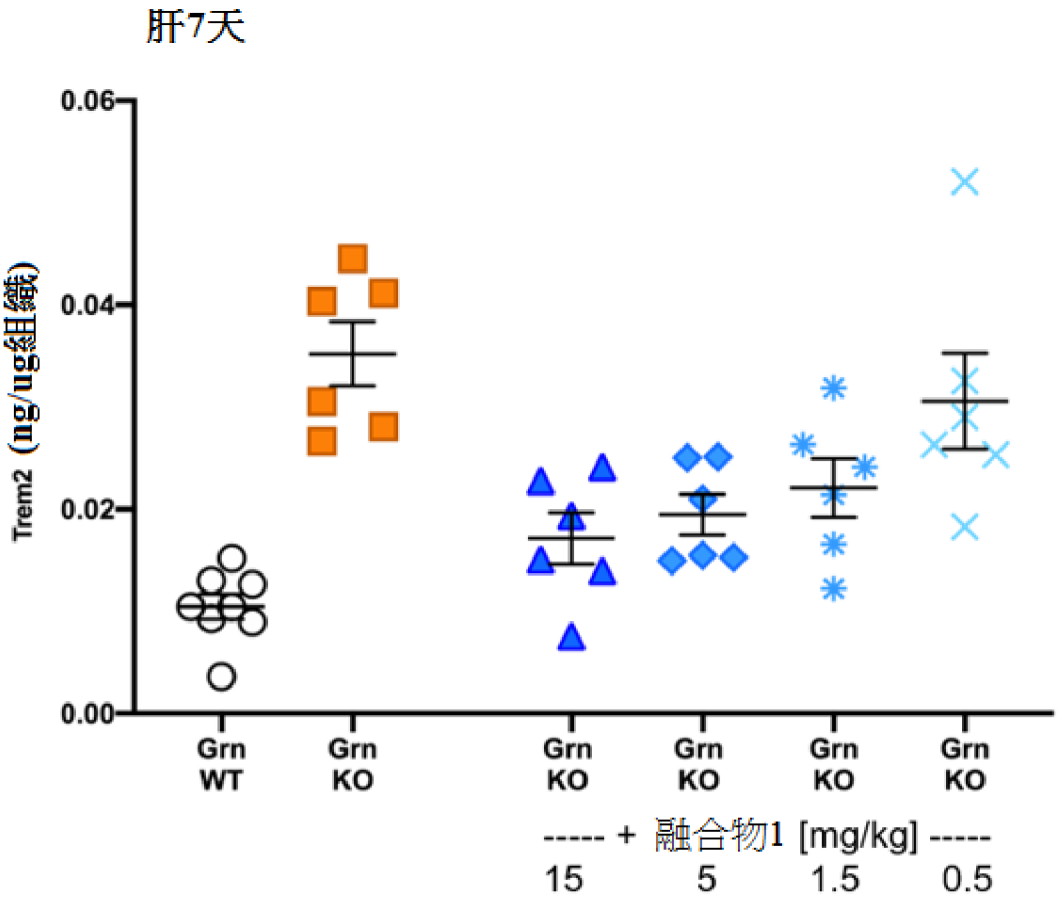
【圖 6B】


肝7天
Fc:Fc (nM)
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
Grn WT
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
----- + 融合物1 [mg/kg] -----
15
5
1.5
0.5

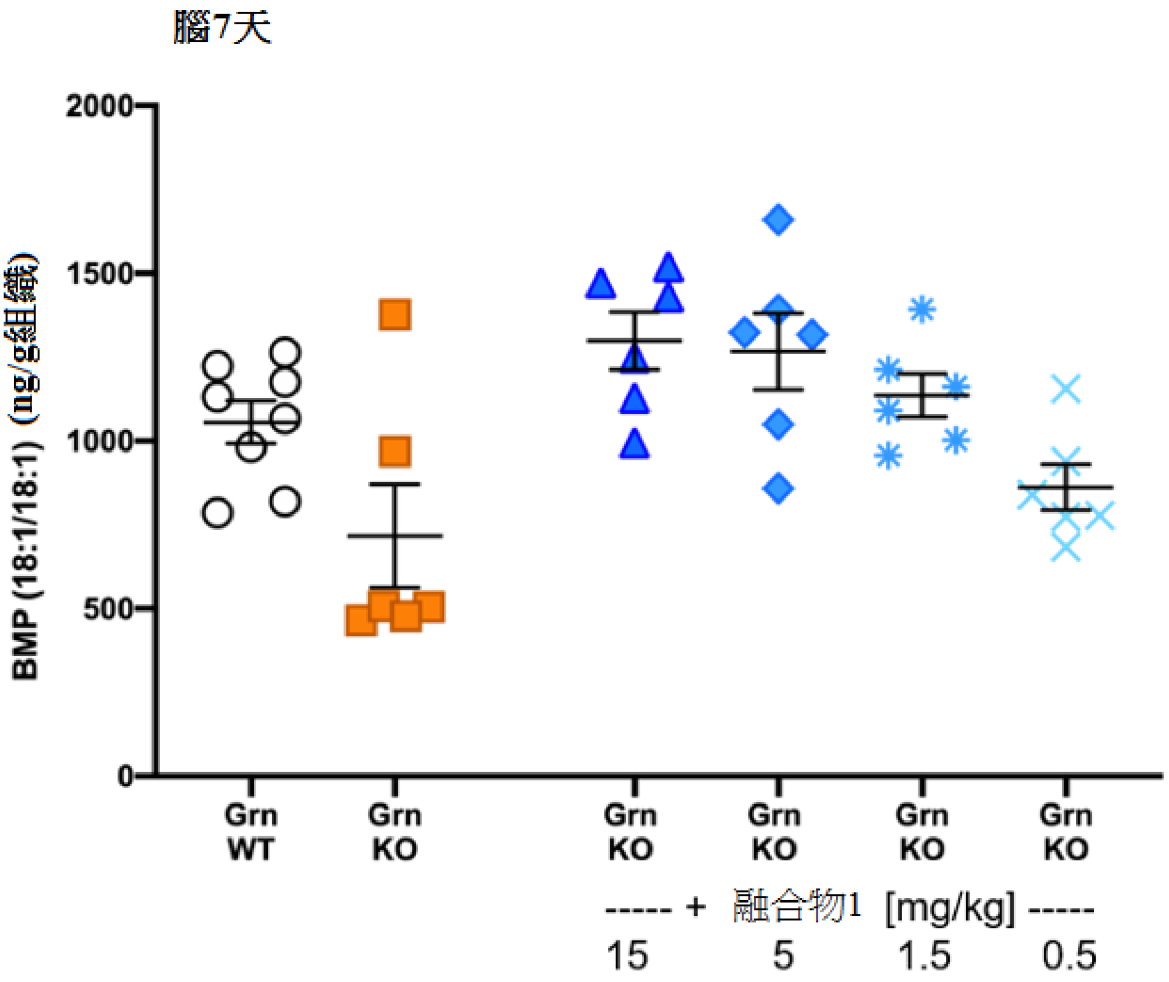
【圖 6C】


腦7天
Trem2 (ng/ug組織)
0.22
0.20
0.18
0.16
0.14
0.12
0.10
Grn WT
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
----- + 融合物1 [mg/kg] -----
15
5
1.5
0.5

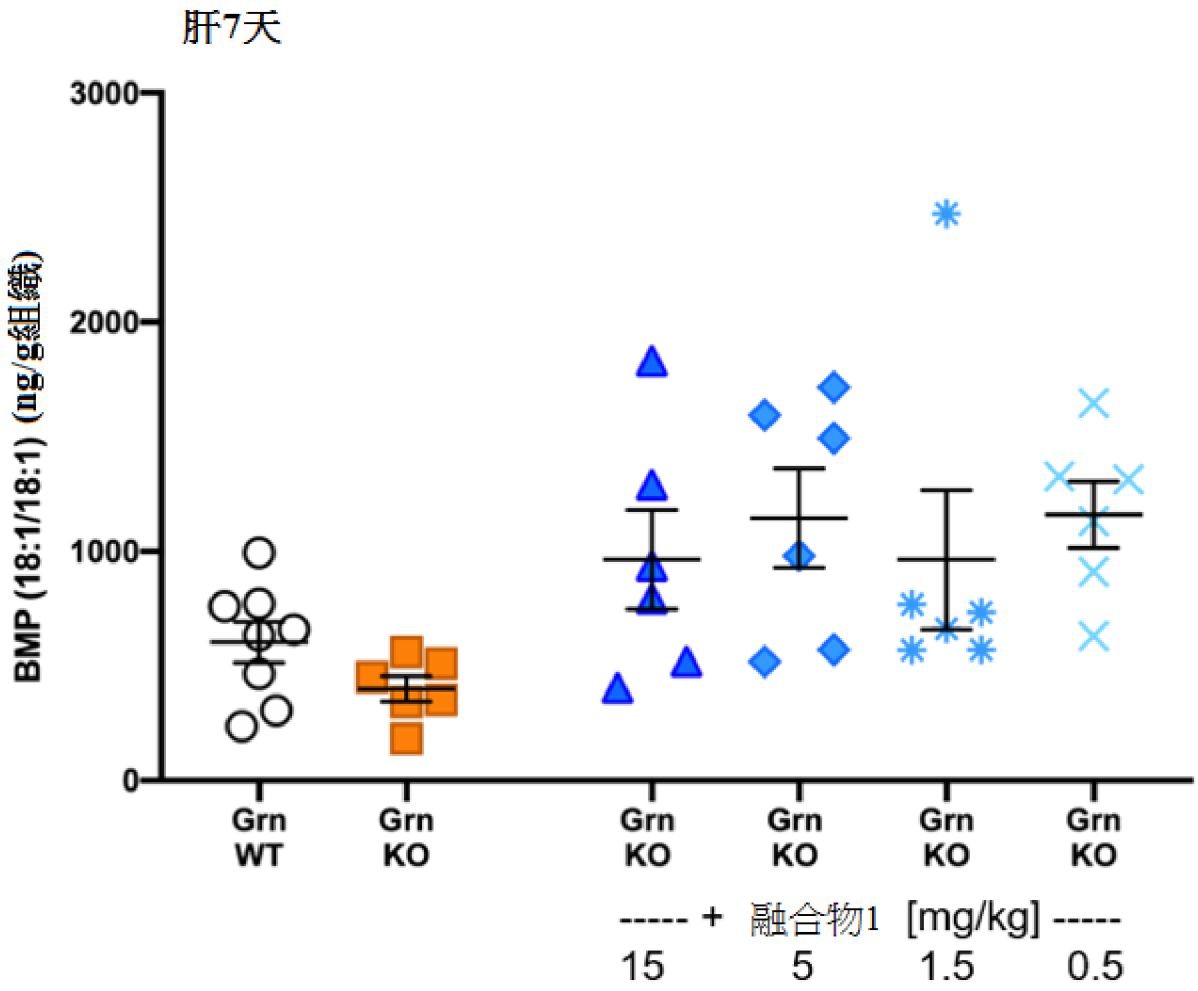
【圖 7A】


肝7天
Trem2 (ng/ug組織)
0.06
0.04
0.02
0.00
Grn WT
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
----- + 融合物1 [mg/kg] -----
15
5
1.5
0.5

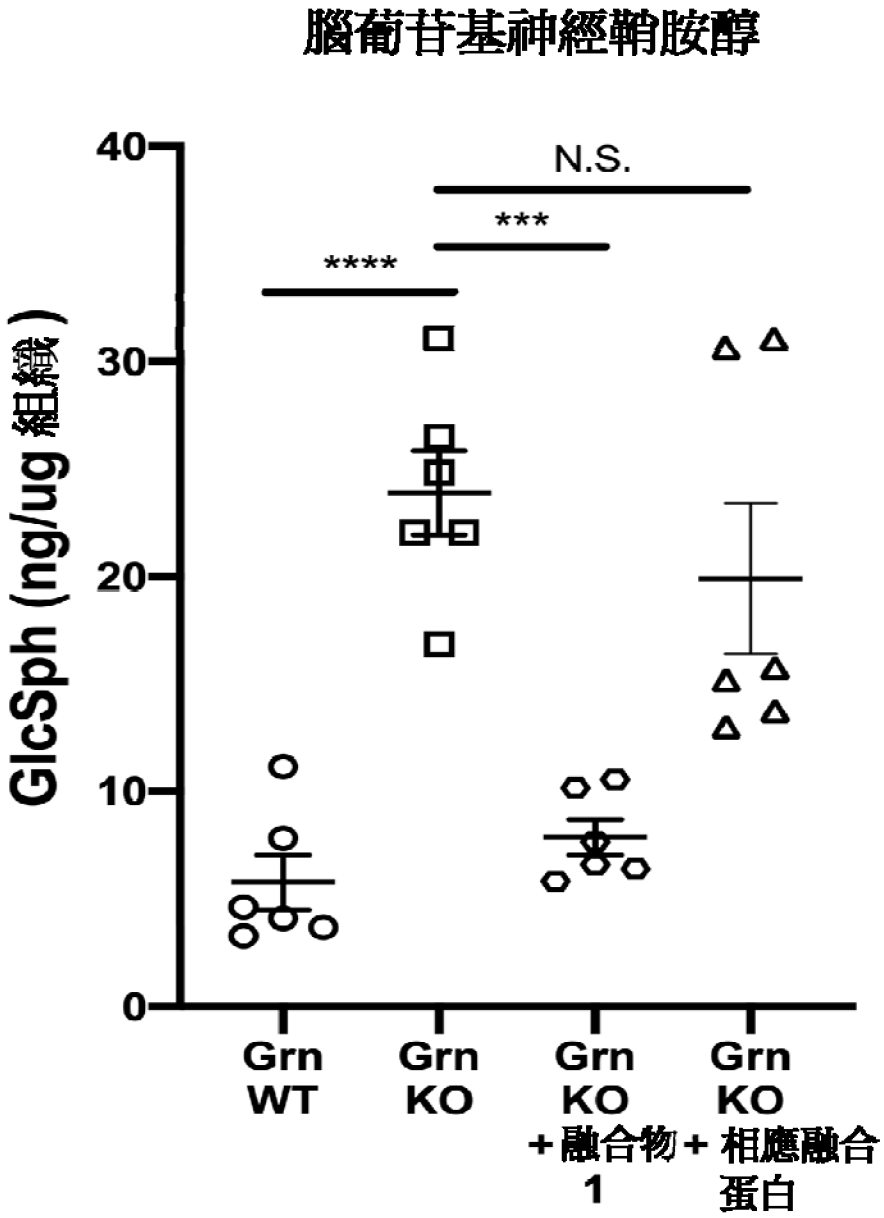
【圖 7B】


腦7天
BMP (18:1/18:1) (ng/g組織)
2000
1500
1000
500
0
Grn WT
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
----- + 融合物1 [mg/kg] -----
15
5
1.5
0.5

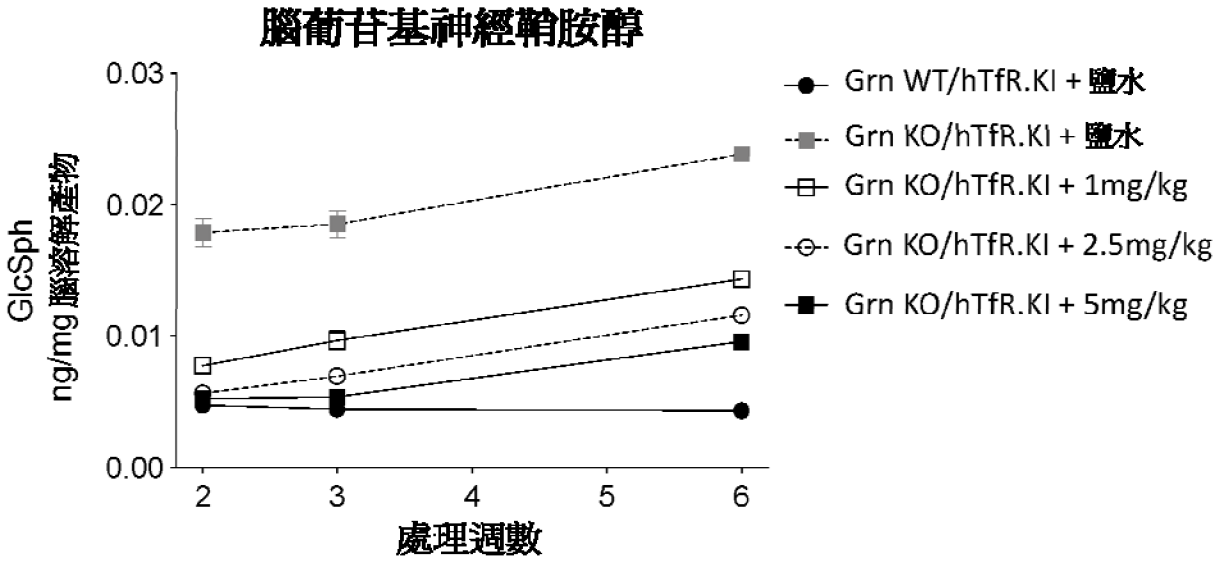
【圖 8A】


肝7天
BMP (18:1/18:1) (ng/g組織)
3000
2000
1000
0
Grn WT
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
Grn KO
----- + 融合物1 [mg/kg] -----
15
5
1.5
0.5

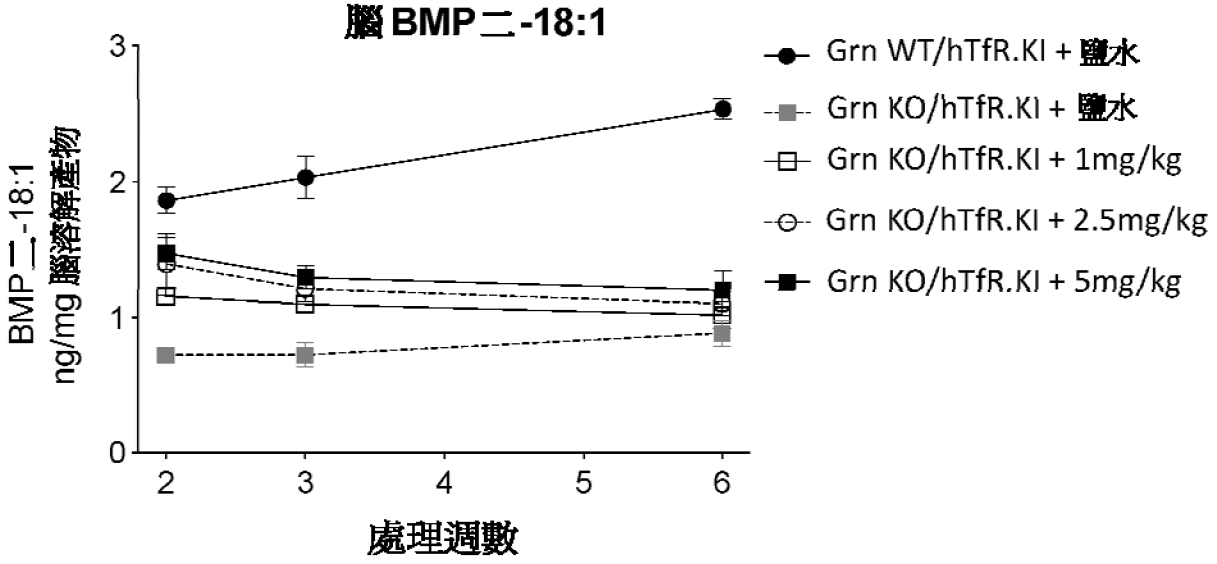
【圖 8B】


腦葡苷基神經鞘胺醇
GlcSph (ng/ug 組織)
40
30
20
10
0
N.S.
***
****
Grn WT
Grn KO
Grn KO + 融合物 1
Grn KO + 相應融合蛋白

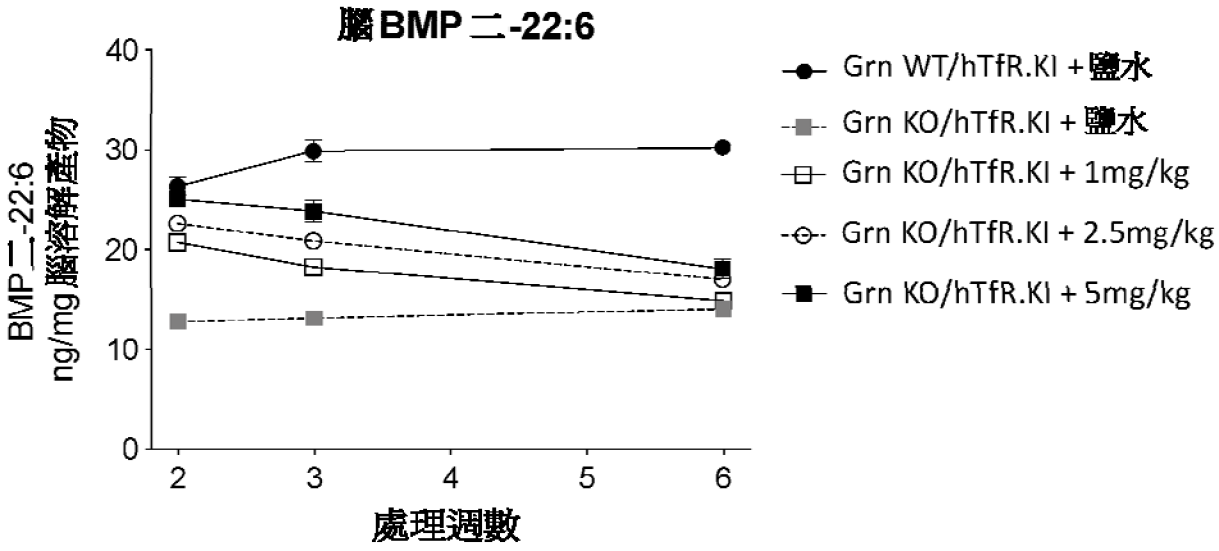
【圖 9】


腦葡苷基神經鞘胺醇
GlcSph
ng/mg 腦溶解產物
0.03
0.02
0.01
0.00
2
3
4
5
6
處理週數
Grn WT/hTfR.KI + 鹽水
Grn KO/hTfR.KI + 鹽水
Grn KO/hTfR.KI + 1mg/kg
Grn KO/hTfR.KI + 2.5mg/kg
Grn KO/hTfR.KI + 5mg/kg

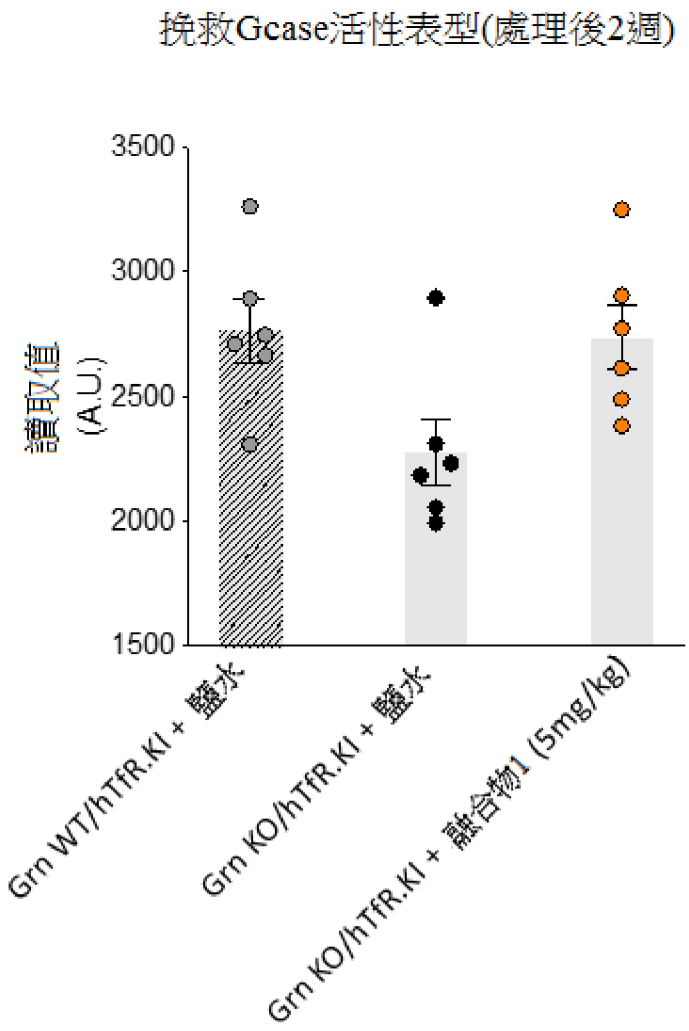
【圖 10】


腦 BMP二-18:1
BMP二-18:1
ng/mg 腦溶解產物
3
2
1
0
2
3
4
5
6
處理週數
Grn WT/hTfR.KI + 鹽水
Grn KO/hTfR.KI + 鹽水
Grn KO/hTfR.KI + 1mg/kg
Grn KO/hTfR.KI + 2.5mg/kg
Grn KO/hTfR.KI + 5mg/kg

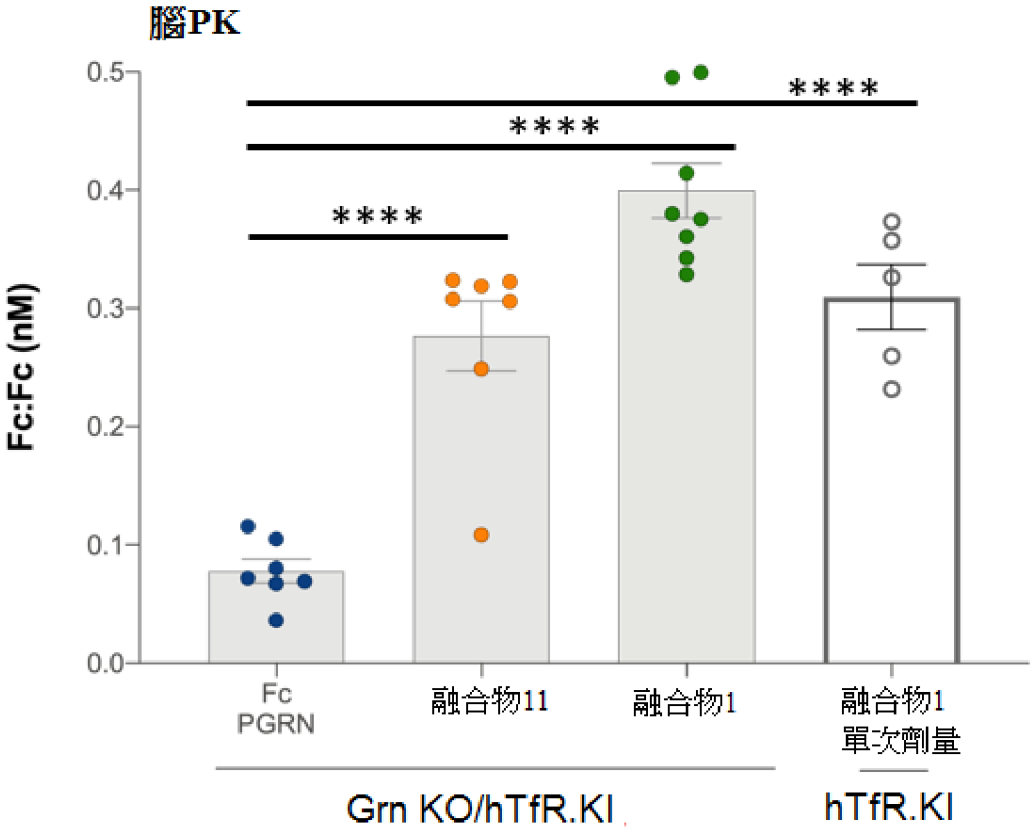
【圖 11】


腦BMP二-22:6
BMP二-22:6
ng/mg腦溶解產物
40
30
20
10
0
2
3
4
5
6
處理週數
Grn WT/hTfR.KI +鹽水
Grn KO/hTfR.KI +鹽水
Grn KO/hTfR.KI + 1mg/kg
Grn KO/hTfR.KI + 2.5mg/kg
Grn KO/hTfR.KI + 5mg/kg

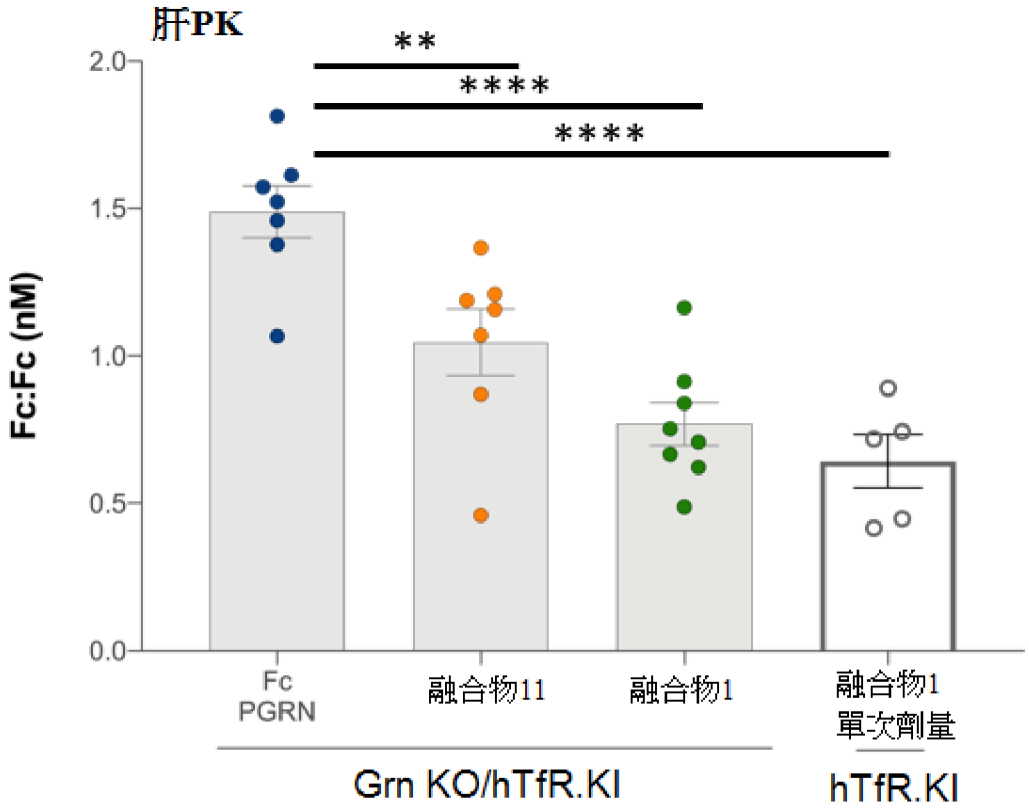
【圖 12】


挽救Gcase活性表型(處理後2週)
讀取值 (A.U.)
3500
3000
2500
2000
1500
Grn WT/hTfR.KI + 鹽水
Grn KO/hTfR.KI + 鹽水
Grn KO/hTfR.KI + 融合物1 (5mg/kg)

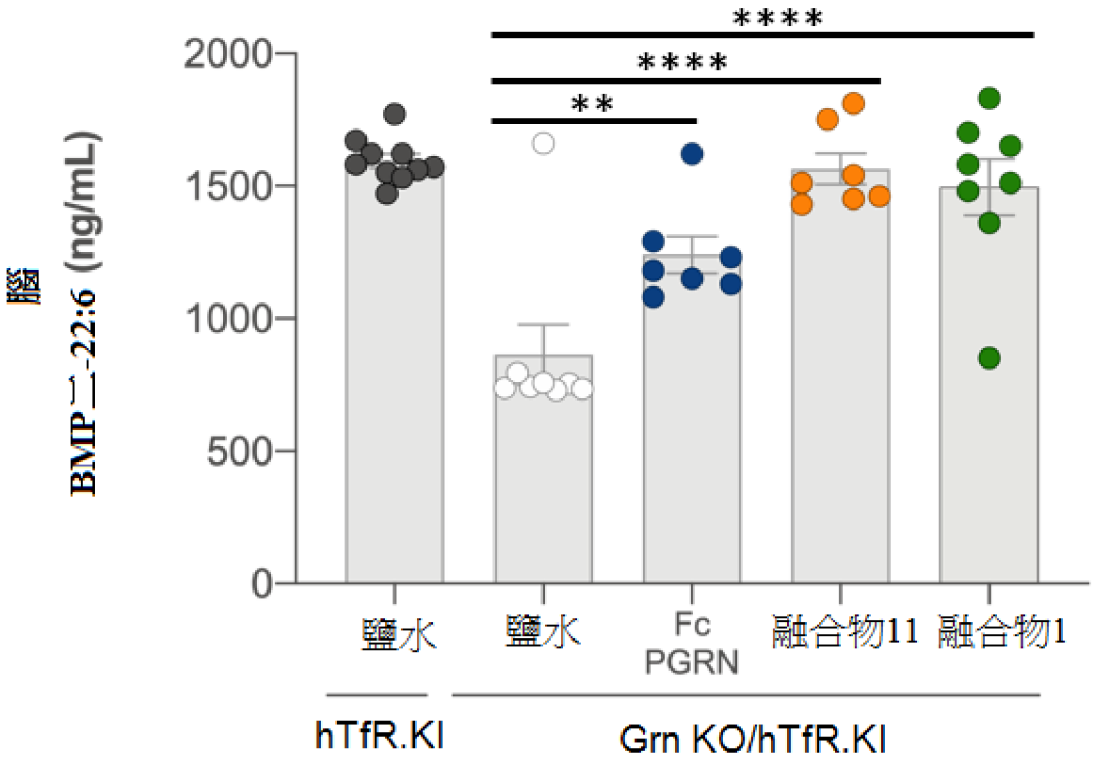
【圖 13】


腦PK
Fc:Fc (nM)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
****
****
****
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
融合物1
單次劑量
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI

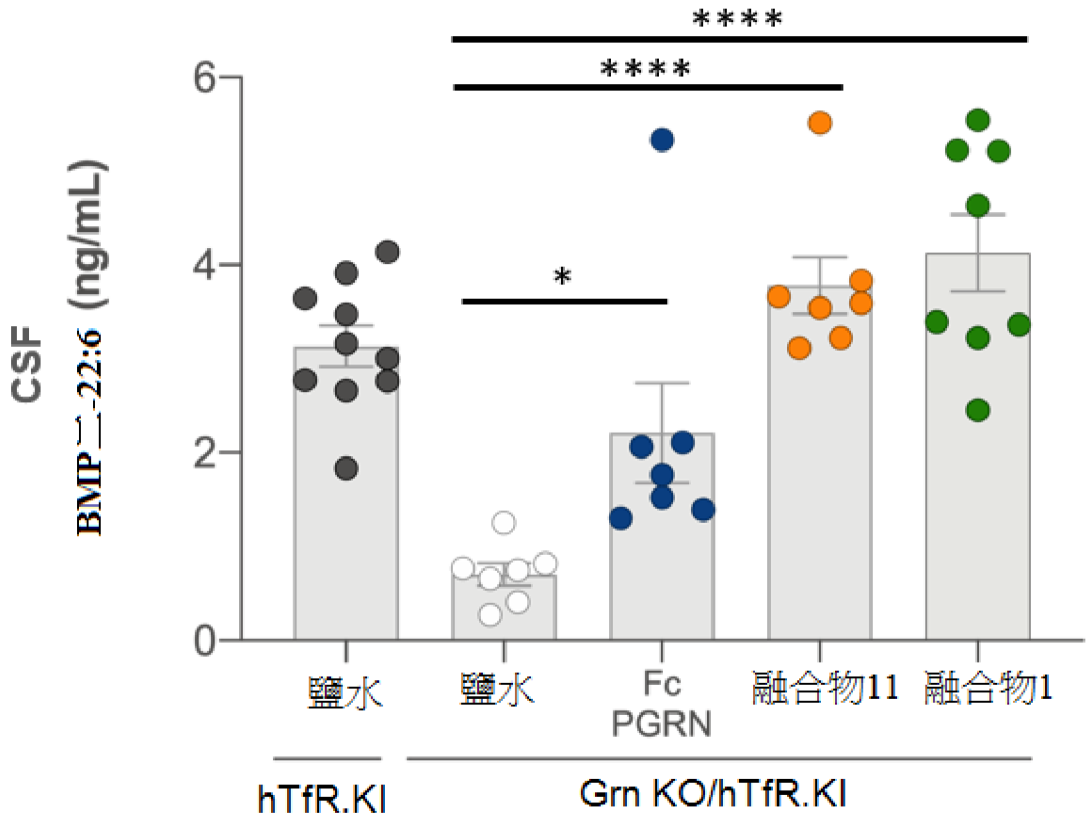
【圖 14】


肝PK
Fc:Fc (nM)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
**
****
****
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
融合物1
單次劑量
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI

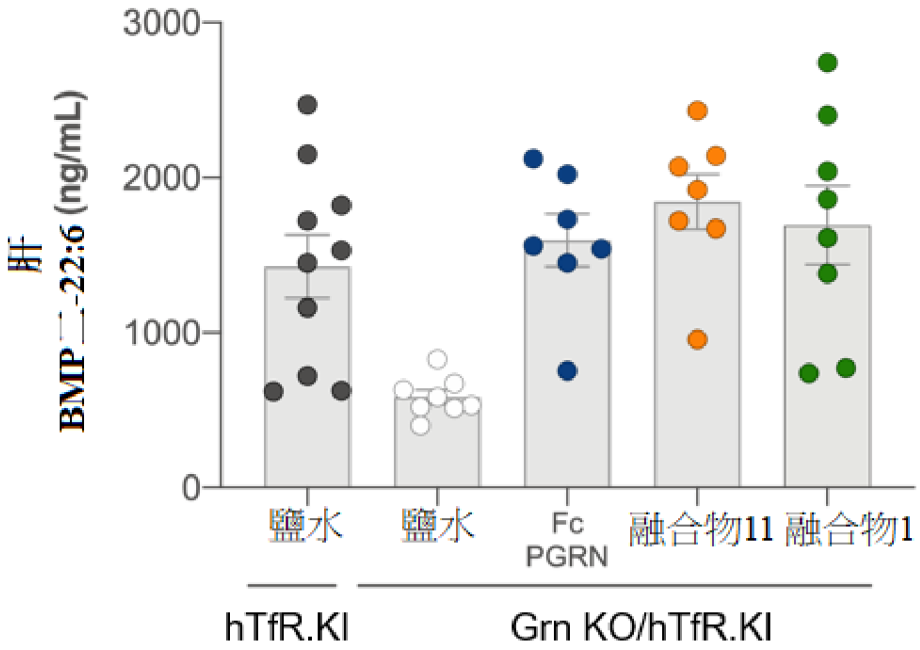
【圖 15】


腦
BMP二-22:6 (ng/mL)
2000
1500
1000
500
0
****
****
**
鹽水
鹽水
Fc PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

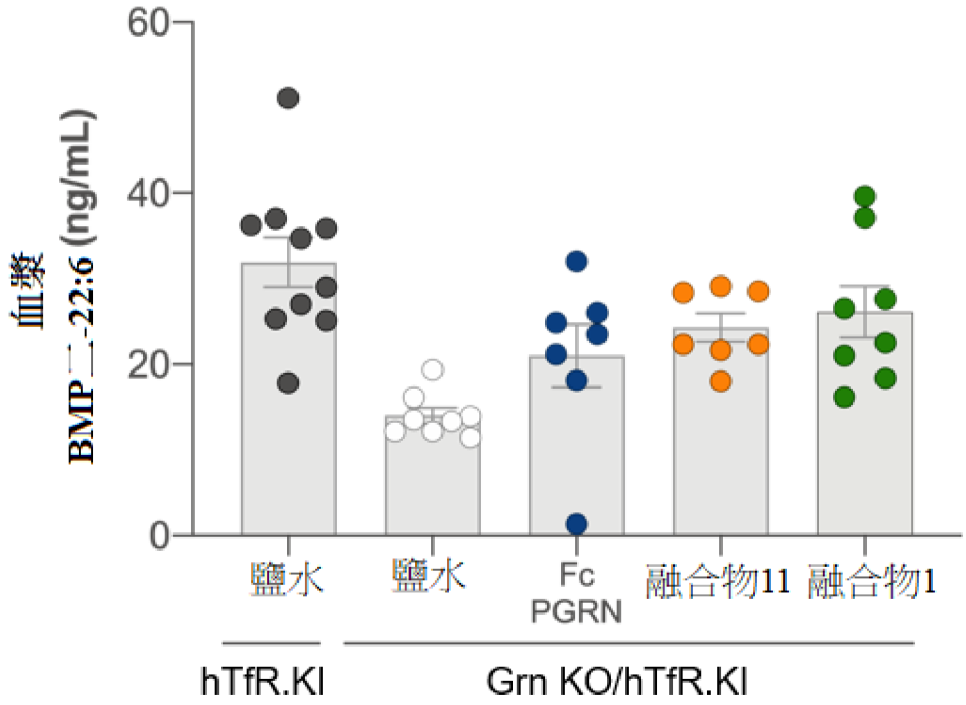
【圖 16】


CSF
BMP二-22:6 (ng/mL)
6
4
2
0
****
****
*
鹽水
鹽水
Fc PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

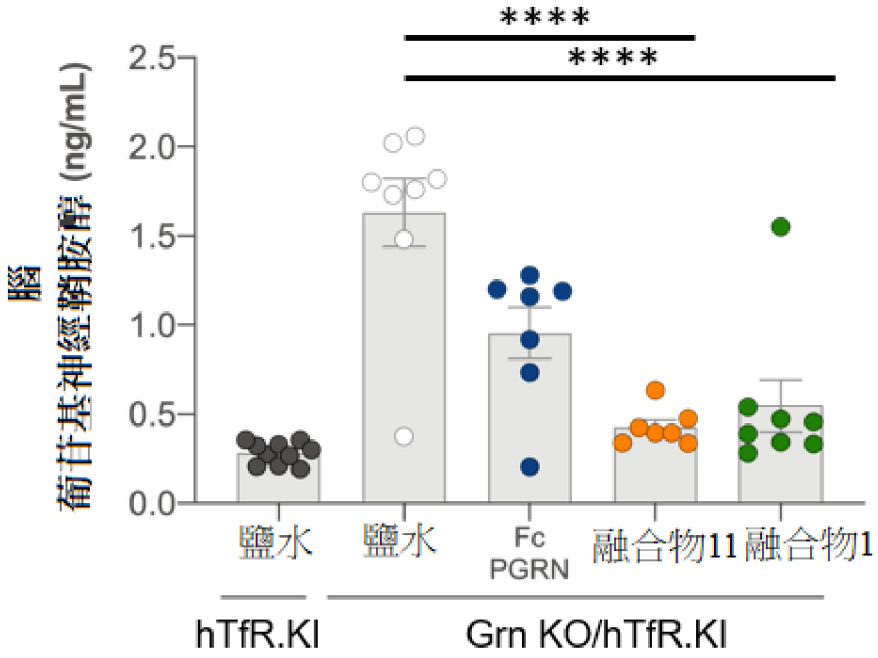
【圖 17】


肝
BMP二-22:6 (ng/mL)
3000
2000
1000
0
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

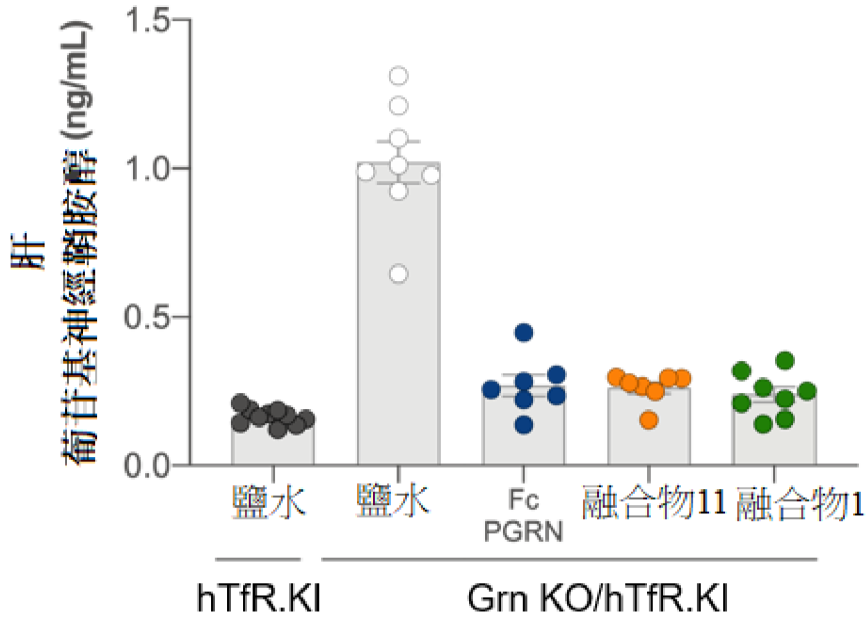
【圖 18】


血漿
BMP二-22:6 (ng/mL)
60
40
20
0
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

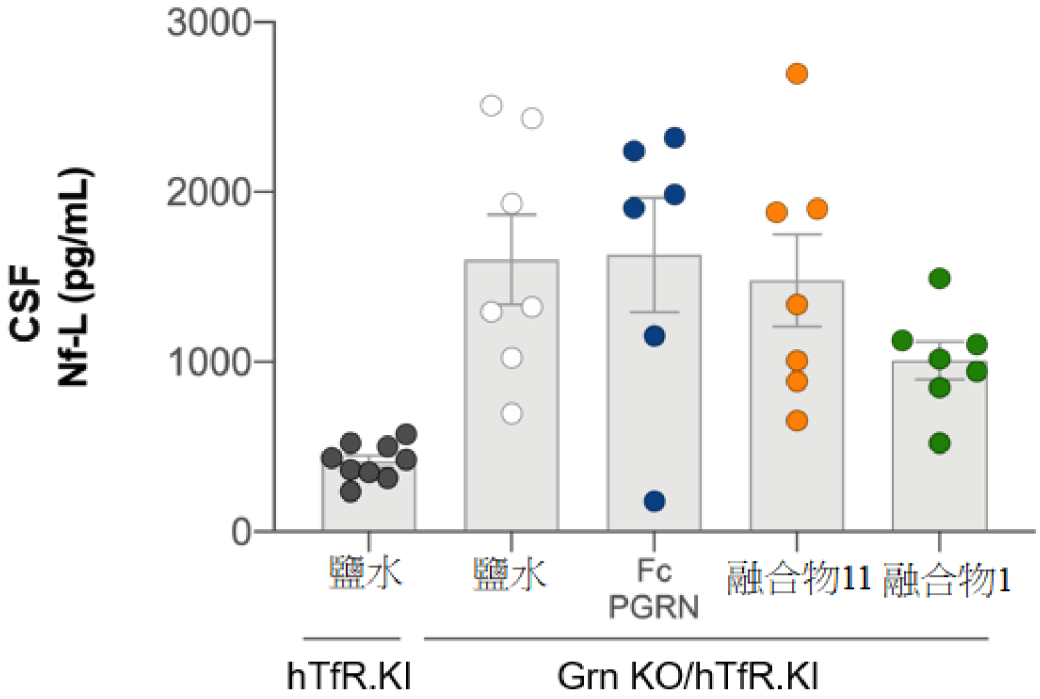
【圖 19】


****
****
腦
葡苷基神經鞘胺醇 (ng/mL)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

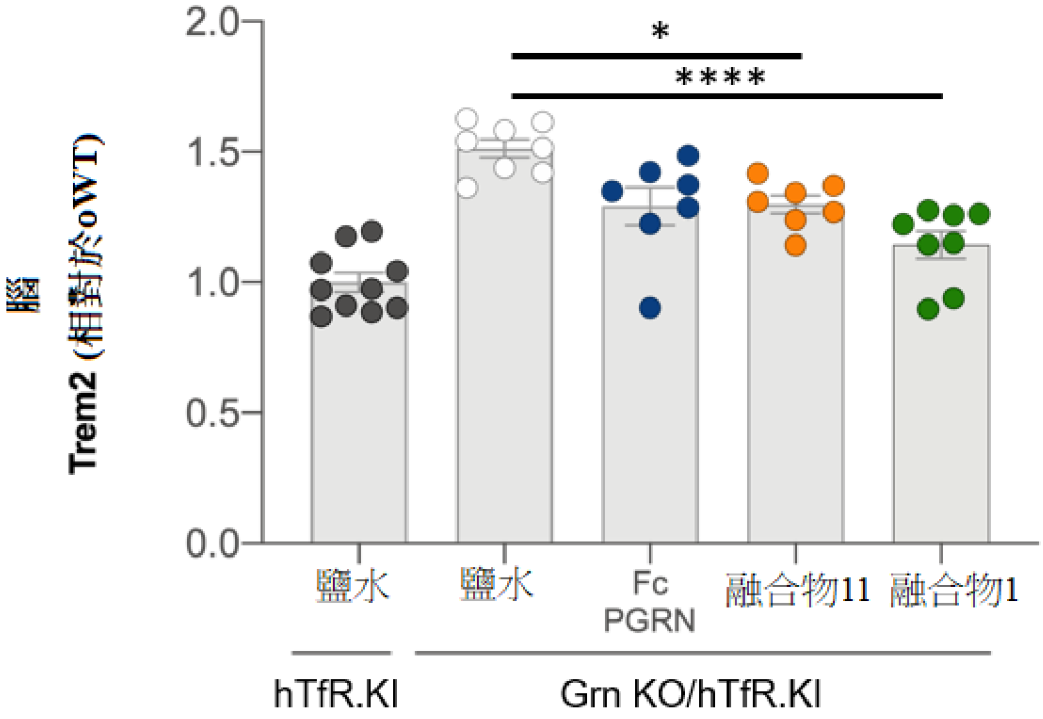
【圖 20】


肝
葡苷基神經鞘胺醇 (ng/mL)
1.5
1.0
0.5
0.0
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

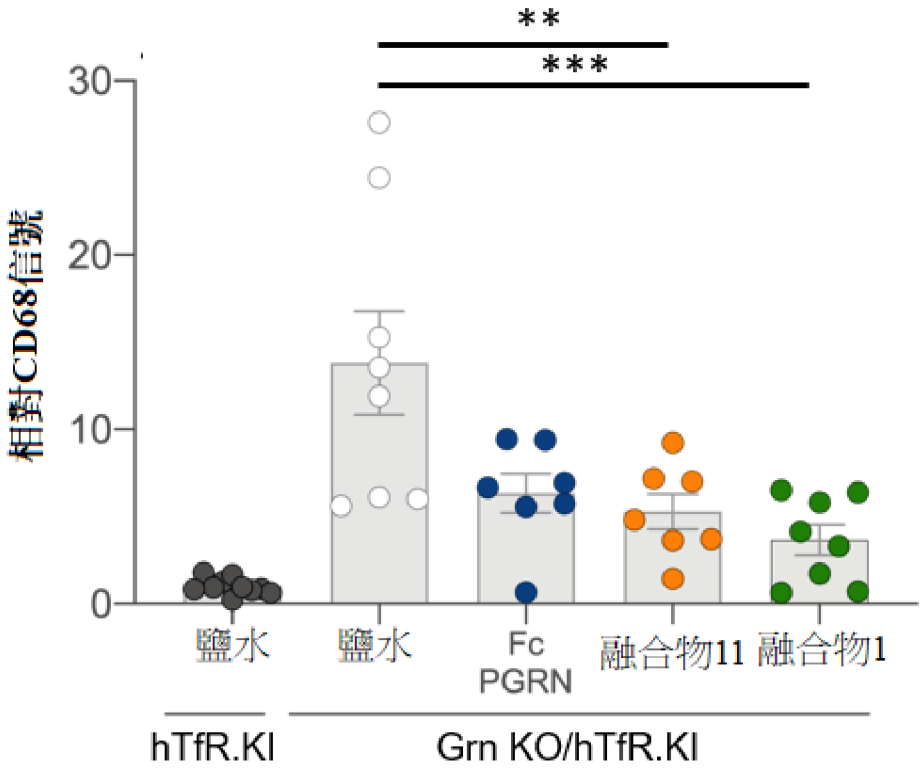
【圖 21】


CSF
Nf-L (pg/mL)
3000
2000
1000
0
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

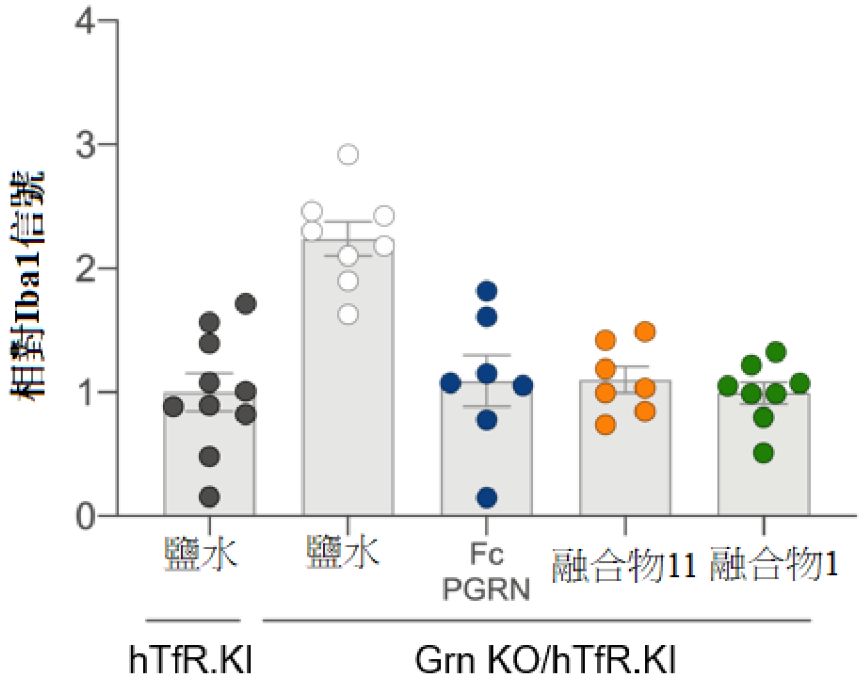
【圖 22】


腦
Trem2 (相對於oWT)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
*
****
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

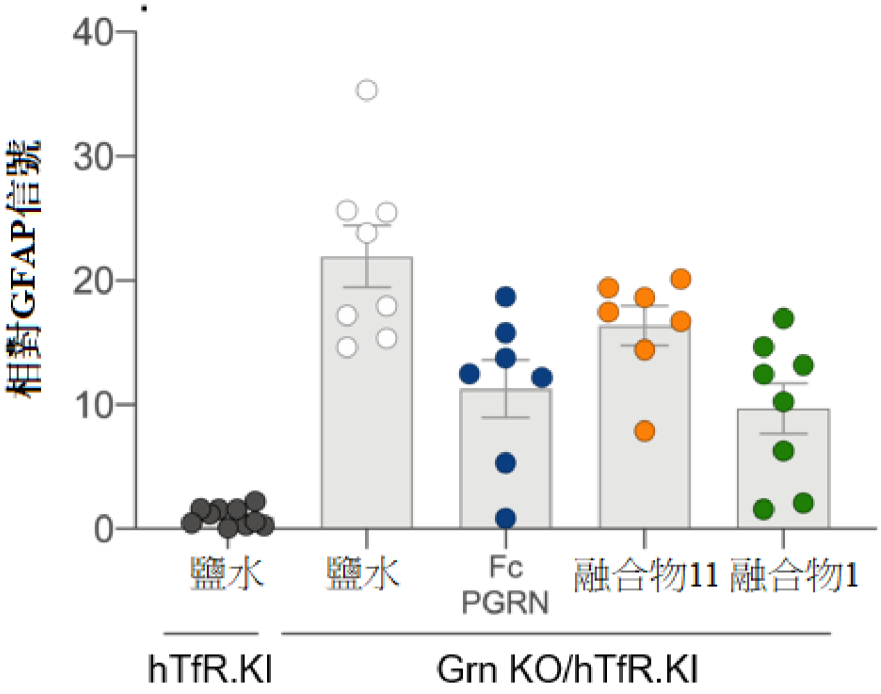
【圖 23】


相對CD68信號
30
20
10
0
**
***
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

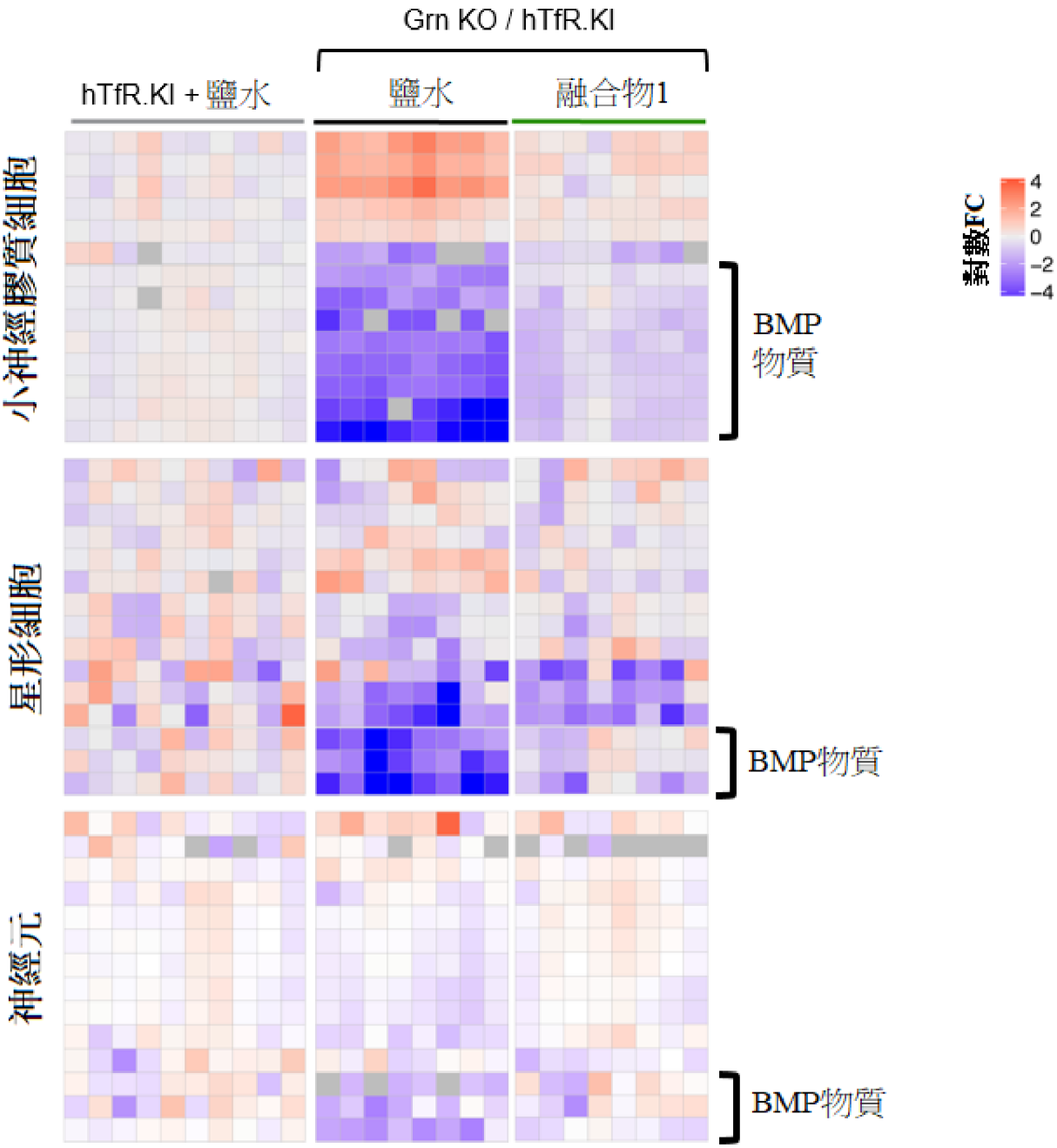
【圖 24】


相對Iba1信號
4
3
2
1
0
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

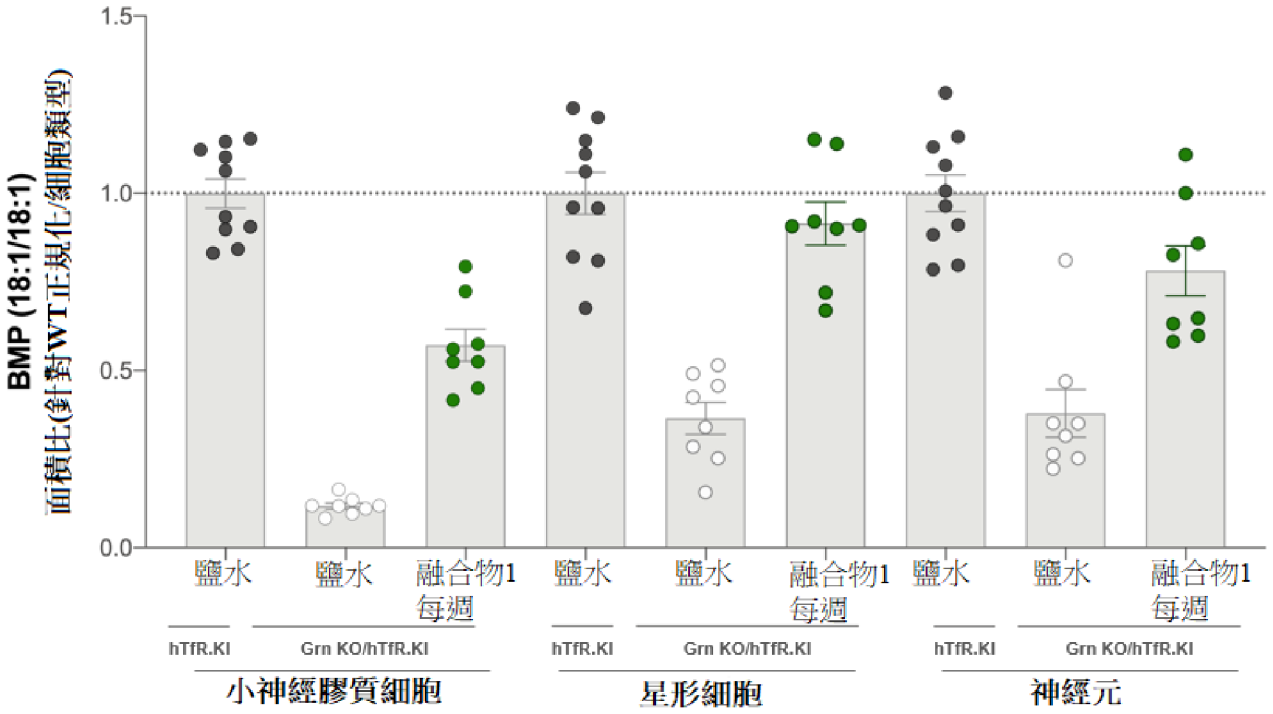
【圖 25】


相對GFAP信號
40
30
20
10
0
鹽水
鹽水
Fc
PGRN
融合物11
融合物1
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI

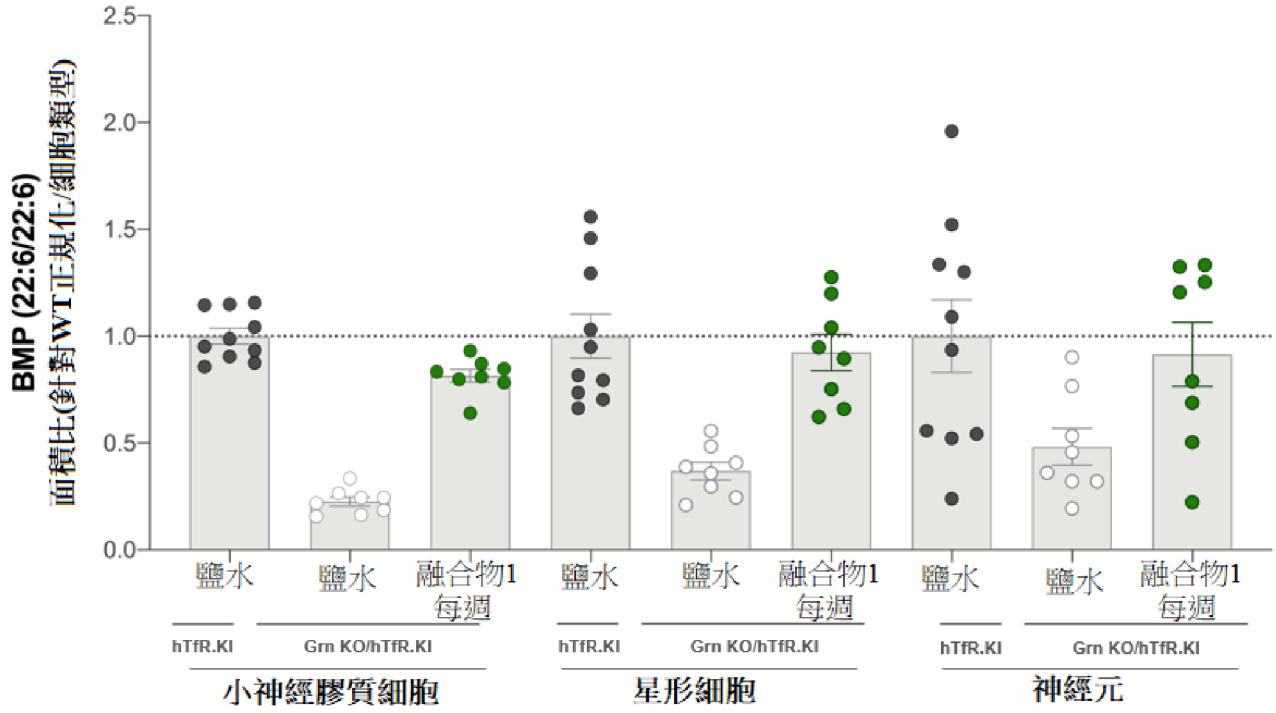
【圖 26】


Grn KO / hTfR.KI
hTfR.KI + 鹽水
鹽水
融合物1
小神經膠質細胞
星形細胞
神經元
BMP
物質
BMP物質
BMP物質
對數FC
4
2
0
−2
−4

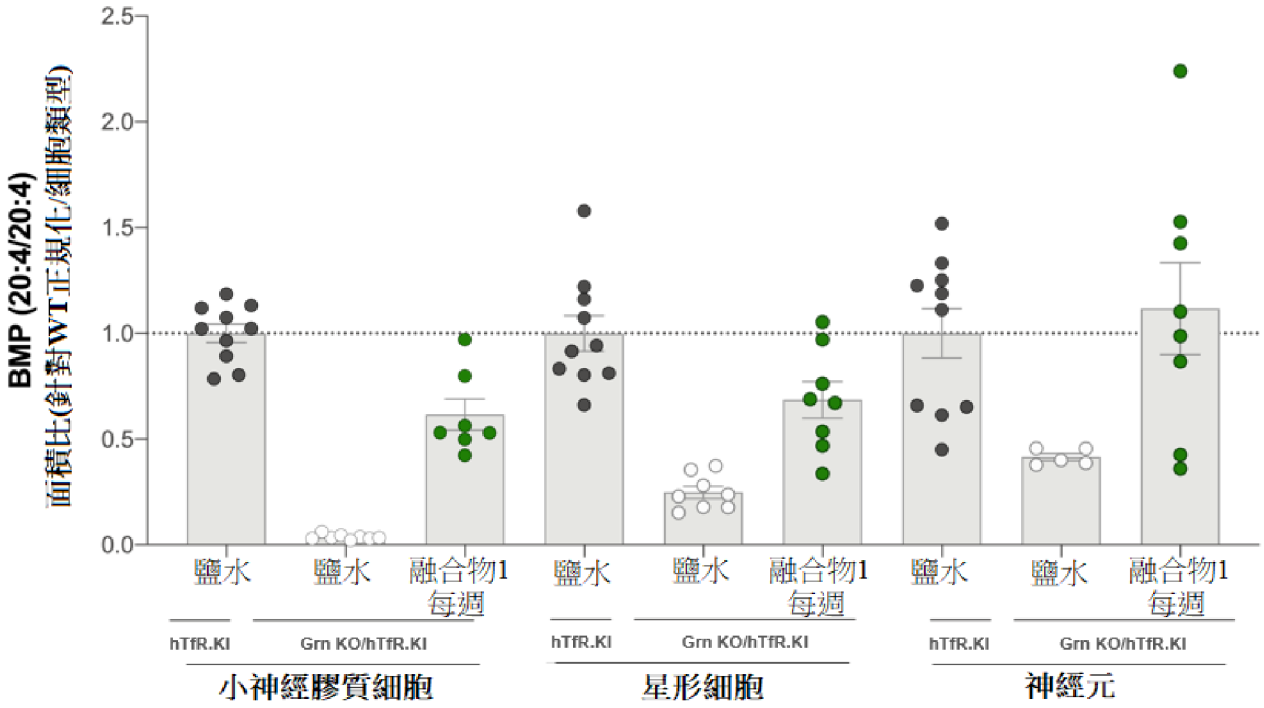
【圖 27】


BMP (18:1/18:1)
面積比(針對WT正規化/細胞類型)
1.5
1.0
0.5
0.0
鹽水
鹽水
融合物1
每週
鹽水
鹽水
融合物1
每週
鹽水
鹽水
融合物1
每週
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
小神經膠質細胞
星形細胞
神經元

【圖 28】


BMP (22:6/22:6)
面積比(針對WT正規化/細胞類型)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
鹽水
鹽水
融合物1
每週
鹽水
鹽水
融合物1
每週
鹽水
鹽水
融合物1
每週
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
小神經膠質細胞
星形細胞
神經元

【圖 29】


BMP (20:4/20:4)
面積比(針對WT正規化/細胞類型)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
鹽水
鹽水
融合物1
每週
鹽水
鹽水
融合物1
每週
鹽水
鹽水
融合物1
每週
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
hTfR.KI
Grn KO/hTfR.KI
小神經膠質細胞
星形細胞
神經元

【圖 30】