202348632

(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 202348632 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：112115990 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 11 月 28 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *C07K16/42 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01) *A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2017/11/28 日本 2017-227650
2018/05/30 日本 2018-103682

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

(72)發明人：井川智之 IGAWA, TOMOYUKI (JP) ；石川広幸 ISHIKAWA, HIROYUKI (JP) ；廣庭奈緒香 HIRONIWA, NAOKA (JP) ；加和達也 KAWA, TATSUYA (JP)

(74)代理人：洪澄文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：31 共 856 頁

(54)名稱

含有抗原結合域及運輸部分之多胜肽

(57)摘要

本發明係關於含有抗原結合域、及具抑制抗原結合域之抗原結合活性之抑制域之運輸部分且比起單獨存在之抗原結合域有較長半衰期之多胜肽、該多胜肽之製造方法及篩選方法、含該多胜肽之醫藥組合物、藉由和特定之 VL/VH/VHH 締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之製造方法及篩選方法、及藉由和特定之 VL/VH/VHH 締合而抗原結合活性受抑制之含單域抗體之融合多胜肽之資料庫。

【發明摘要】

【中文發明名稱】含有抗原結合域及運輸部分之多胜肽

【英文發明名稱】POLYPEPTIDE COMPRISING ANTIGEN-BINDING DOMAIN AND CARRYING PART

【中文】

本發明係關於含有抗原結合域、及具抑制抗原結合域之抗原結合活性之抑制域之運輸部分且比起單獨存在之抗原結合域有較長半衰期之多胜肽、該多胜肽之製造方法及篩選方法、含該多胜肽之醫藥組合物、藉由和特定之VL/VH/VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之製造方法及篩選方法、及藉由和特定之VL/VH/VHH締合而抗原結合活性受抑制之含單域抗體之融合多胜肽之資料庫。

【指定代表圖】　　無。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】含有抗原結合域及運輸部分之多胜肽

【英文發明名稱】POLYPEPTIDE COMPRISING ANTIGEN-BINDING DOMAIN AND CARRYING PART

【技術領域】

【0001】 本發明係關於包含抗原結合域以及具有抑制抗原結合域之抗原結合活性之抑制域的運輸部分，且比起單獨存在之抗原結合域有更長半衰期之多胜肽，該多胜肽之製造方法與篩選方法、含有該多胜肽之醫藥組合物、藉由與特定VL/VH/VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之製造方法、以及篩選方法、含有藉由與特定VL/VH/VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之融合多胜肽之資料庫。

【先前技術】

【0002】 抗體在血漿中的安定性高、副作用少，故作為醫藥品受到重視。其中IgG型的抗體醫藥已有多數個上市，現在也有許多抗體醫藥品正在開發(非專利文獻1、非專利文獻2)。

【0003】 作為使用抗體醫藥之癌治療藥，至今認可的已有針對CD20抗原之Rituxan、針對EGFR抗原之Cetuximab、針對HER2抗原之Herceptin等(非專利文獻3)。該等抗體分子結合於在癌細胞表現的抗原，利用ADCC活性等發揮對於癌細胞之傷害活性。如此的利用ADCC活性等的細胞傷害活性，已知係依存於治療

用抗體在目標細胞表現的抗原的數目(非專利文獻4)，所以從治療用抗體之效果之觀點，成為目標之抗原之表現量高較佳。但是即使抗原的表現量高，若正常組織有抗原表現，會對於正常細胞發揮ADCC活性等傷害活性，所以副作用成為大問題。所以，作為癌治療藥的治療用抗體所標靶的抗原，宜為於癌細胞特異性地表現較佳。例如:針對已知為癌抗原之EpCAM抗原的抗體分子，作為癌治療藥被認為有前景，但是已知EpCAM抗原在胰臟也會表現，實際上，在臨床試驗已有報告因投予抗EpCAM抗體，觀察到由於對於胰臟之細胞傷害活性引起的胰炎的副作用(非專利文獻5)。

【0004】 受惠利用發揮ADCC活性所致之細胞傷害活性之抗體醫藥之成功，已有人類報告藉由將天然型人類IgG1之Fc區之N型糖鏈之海藻糖除去而獲致ADCC活性之增強(非專利文獻6)、利用天然型人類IgG1之Fc區之胺基酸置換獲致對於FcγRIIIa之結合增強而得之ADCC活性之增強(非專利文獻7)等以發揮強大細胞傷害活性的第2代之改良抗體分子。作為以上述NK細胞仲介之ADCC活性以外的機轉對於癌細胞發揮傷害活性的抗體醫藥，也有人類報告將有強大細胞傷害活性的藥物和抗體接合而成的Antibody Drug Conjugate(ADC)(非專利文獻8)、及藉由於癌細胞中增援(recruit)T細胞而發揮對癌細胞之傷害活性的低分子抗體(非專利文獻9)等來發揮強大細胞傷害活性的改良抗體分子。

【0005】 如此的發揮更強大的細胞傷害活性的抗體分子，即使對於抗原表現不多的癌細胞仍能發揮細胞傷害活性，另一方面，對於抗原表現少的正常組織也和癌細胞同樣會發揮細胞傷害活性。實際上，相較於針對EGFR抗原之天然型人類IgG1即Cetuximab，針對CD3與EGFR之雙特異性抗體EGFR-BiTE能藉由於癌細胞中增援T細胞、以對於癌細胞發揮強大的細胞傷害活性，並發揮抗腫瘤

效果。另一方面，EGFR在正常組織也會表現，所以也已觀測到將EGFR-BiTE投予食蟹獼猴時出現嚴重的副作用(非專利文獻10)。又，在針對癌細胞中為高表現之CD44v6的抗體結合mertansine而得的bivatuzumab mertansine，由於CD44v6在正常組織也會表現，所以臨床上已觀測到嚴重的皮膚毒性及肝毒性(非專利文獻11)。

【0006】 如上，當使用即使對於抗原表現少的癌細胞仍能發揮強大的細胞傷害活性的抗體時，目標抗原是極為癌特異性地表現是必須的，但是如同Herceptin之目標抗原HER2、Cetuximab之目標抗原EGFR在正常組織也會表現般，據認為極度癌特異性地表現的癌抗原的數目有限。所以，即使能夠強化對於癌之細胞傷害活性，對於正常組織之細胞傷害作用造成的副作用仍可能是問題。

【0007】 又，最近，有揭示藉由抑制癌中有助免疫抑制之CTLA4而增強腫瘤免疫的ipilimumab，會使轉移性黑色素瘤的整體存活(Overall survival)延長(非專利文獻12)。但是ipilimumab會將CTLA4予以全身性地抑制，所以腫瘤免疫增強的另一方面，會因全身性免疫活化造成自體免疫病症狀的嚴重副作用，成為問題(非專利文獻13)。

【0008】 另一方面，作為對付癌以外之病症的抗體醫藥，已知藉由抑制發炎性・自體免疫病症中的發炎細胞介素能發揮治療效果的抗體醫藥(非專利文獻14)。例如以TNF作為目標的Remicade、Humira、及將IL-6R作為目標之Actemra，對於類風濕性關節炎發揮高治療效果，但另一方面，也已知由於該等細胞介素全身性地被中和，而觀察到感染症的副作用(非專利文獻15)。

【0009】 作為能應用在第2代抗體醫藥的技術，已開發出各種技術，已有

報告使效應子機能、抗原結合能力、藥物動態、安定性提高、或使用免疫原性風險減低的技術等(非專利文獻16)，但用以解決如上述副作用之能將抗體醫藥對於目標組織特異性地作用的技術相關的報告仍少。就已有人類報告的技術而言，有下列方法，藉由以會被在如癌組織、發炎性組織之病變部位表現的蛋白酶切斷的連結子將遮罩胜肽與抗體予以連接，而將抗體的抗原結合部位以遮罩胜肽予以遮蔽，抑制抗體之抗原結合活性，並使此連結子以蛋白酶切斷，而使遮罩胜肽解離，使抗體的抗原結合活性回復，能於目標的病態組織結合於抗原(非專利文獻17、18、專利文獻1)。

[先行技術文獻]

[專利文獻]

【0010】 [專利文獻1] 國際公開WO2010/081173号

[非專利文獻]

【0011】 [非專利文獻1] Monoclonal antibody successes in the clinic. Janice M Reichert, Clark J Rosensweig, Laura B Faden & Matthew C Dewitz, Nat. Biotechnol. (2005) 23, 1073 - 1078

[非專利文獻2] The therapeutic antibodies market to 2008. Pavlou AK, Belsey MJ., Eur. J. Pharm. Biopharm. (2005) 59 (3), 389-396

[非專利文獻3] Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. Weiner LM, Surana R, Wang S., Nat. Rev. Immunol. (2010) 10 (5), 317-327

[非專利文獻4] Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. Lewis GD, Figari I, Fendly B, Wong WL,

Carter P, Gorman C, Shepard HM, Cancer Immunol. Immunotherapy (1993) 37, 255-263

[非專利文獻5] ING-1, a monoclonal antibody targeting Ep-CAM in patients with advanced adenocarcinomas. de Bono JS, Tolcher AW, Forero A, Vanhove GF, Takimoto C, Bauer RJ, Hammond LA, Patnaik A, White ML, Shen S, Khazaeli MB, Rowinsky EK, LoBuglio AF, Clin. Cancer Res. (2004) 10 (22), 7555-7565

[非專利文獻6] Non-fucosylated therapeutic antibodies as next-generation therapeutic antibodies. Satoh M, Iida S, Shitara K., Expert Opin. Biol. Ther. (2006) 6 (11), 1161-1173

[非專利文獻7] Optimizing engagement of the immune system by anti-tumor antibodies: an engineer's perspective. Desjarlais JR, Lazar GA, Zhukovsky EA, Chu SY., Drug Discov. Today (2007) 12 (21-22), 898-910

[非專利文獻8] Antibody-drug conjugates: targeted drug delivery for cancer. Alley SC, Okeley NM, Senter PD., Curr. Opin. Chem. Biol. (2010) 14 (4), 529-537

[非專利文獻9] BiTE: Teaching antibodies to engage T-cells for cancer therapy. Baeuerle PA, Kufer P, Bargou R., Curr. Opin. Mol. Ther. (2009) 11 (1), 22-30

[非專利文獻10] T cell-engaging BiTE antibodies specific for EGFR potently eliminate KRAS- and BRAF-mutated colorectal cancer cells. Lutterbuese R, Raum T, Kischel R, Hoffmann P, Mangold S, Rattel B, Friedrich M, Thomas O, Lorenczewski G, Rau D, Schaller E, Herrmann I, Wolf A, Urbig T, Baeuerle PA, Kufer P., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2010) 107 (28), 12605-12610

[非專利文獻11] Phase I trial with the CD44v6-targeting immunoconjugate bivatuzumab mertansine in head and neck squamous cell carcinoma. Riechelmann H,

Sauter A, Golze W, Hanft G, Schroen C, Hoermann K, Erhardt T, Gronau S., Oral Oncol. (2008) 44 (9), 823-829

[非專利文獻12] Ipilimumab in the treatment of melanoma. Trinh VA, Hwu WJ., Expert Opin. Biol. Ther., (2012) Apr 14 (doi:10.1517/14712598.2012.675325)

[非專利文獻13] IPILIMUMAB - A NOVEL IMMUNOMODULATING THERAPY CAUSING AUTOIMMUNE HYPOPHYSITIS: A CASE REPORT AND REVIEW. Juszczak A, Gupta A, Karavitaki N, Middleton MR, Grossman A., Eur. J. Endocrinol. (2012) Apr 10 (doi: 10.1530/EJE-12-0167)

[非專利文獻14] The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. Takeuchi T, Kameda H., Nat. Rev. Rheumatol. (2010) 6 (11), 644-652

[非專利文獻15] Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EM, Worthy G, Landewe R, Smolen JS, Emery P, Buch MH., Ann. Rheum. Dis. (2010) 69 (6), 976-986

[非專利文獻16] Antibody engineering for the development of therapeutic antibodies. Kim SJ, Park Y, Hong HJ., Mol. Cells. (2005) 20 (1), 17-29

[非專利文獻17] Tumor-specific activation of an EGFR-targeting probody enhances therapeutic index. Desnoyers LR, Vasiljeva O, Richardson JH, Yang A, Menendez EE, Liang TW, Wong C, Bessette PH, Kamath K, Moore SJ, Sagert JG, Hostetter DR, Han F, Gee J, Flandez J, Markham K, Nguyen M, Krimm M, Wong KR, Liu S, Daugherty PS, West JW, Lowman HB. Sci Transl Med. 2013 Oct

16;5(207):207ra144.

[非專利文獻18] Probody therapeutics for targeting antibodies to diseased tissue. Polu KR, Lowman HB. Expert Opin Biol Ther. 2014 Aug;14(8):1049-53.

【發明內容】

(發明欲解決之課題)

【0012】 本案發明人等思考到，藉由如前述蛋白酶切斷使抑制抗體之抗原結合活性之遮罩胜肽解離，使抗體之抗原結合活性回復的技術，因為蛋白酶所為之切斷為不可逆，所以在病變部位被切斷的抗體會乘著血流而分布到正常組織，可能引起副作用。

本發明係基於如此的考量，目的之一在於提供副作用減少的對於病症治療有用的醫藥組合物、與其有效成分。又，目的之一在於提供該醫藥組合物與該有效成分之篩選方法以及製造方法。

(解決課題之方式)

【0013】 本案發明人等努力研究，結果創作出包含抗原結合域以及具有抑制抗原結合域之結合活性之抑制域之運輸部分，且比起單獨存在的抗原結合域有更長半衰期之多胜肽。藉由使用該多胜肽，在病症組織，抗原結合域之抗原結合活性回復，據認為能在病症組織發揮抗原結合活性。又，由於抗原結合域之抗原結合活性受抑制之狀態之多胜肽、與抗原結合域之抗原結合活性已回復之狀態之多胜肽之半衰期之差異，能夠抑制活化狀態之抗原結合域向全身分佈。又，本案發明人等發現該多胜肽或含有該多胜肽之醫藥組合物對病症治療有用，並發現投予該多胜肽的步驟對於病症治療有用、與該多胜肽在病症治療

用之醫藥製造為有用。又，本案發明人等創作該多胜肽之篩選方法與製造方法、藉由與特定的VL或VH或VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之製造方法與篩選方法、以及含有藉由與特定的VL或VH或VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之資料庫，而完成本發明。

【0014】 本發明係基於如此的知見，具體而言包括以下例示記載的實施態樣。

(1) 一種多胜肽，該多胜肽包含抗原結合域及運輸部分，該運輸部分具有抑制該抗原結合域之抗原結合活性之抑制域，該抗原結合域具有比起該運輸部分短的血中半衰期。

(2) 如(1)記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域之分子量比起前述運輸部分之分子量小。

(3) 如(1)或(2)記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域之分子量為60kDa以下。

(4) 如(1)至(3)中任一項記載之多胜肽，其中，前述運輸部分具有FcRn結合活性，前述抗原結合域不具FcRn結合活性或具有比起前述運輸部分弱的FcRn結合活性。

(5) 如(1)至(4)中任一項記載之多胜肽，其中，該抗原結合域能夠從該多胜肽游離，該抗原結合域藉由從該多胜肽游離，抗原結合活性比起游離前提高。

(6) 如(1)至(5)中任一項記載之多胜肽，其中，藉由該抗原結合域與該運輸部分之該抑制域締合，該抗原結合域之抗原結合活性受抑制。

(7) 如(5)記載之多胜肽，其中，該多胜肽含有切斷位點，藉由該切斷位點被切斷，該抗原結合域可從該多胜肽游離。

(8) 如(6)記載之多胜肽，其中，該多胜肽含有切斷位點，藉由該切斷位點被

切斷，解除該抗原結合域與該運輸部分之該抑制域之締合。

(9) 如(7)或(8)記載之多胜肽，其中，前述切斷位點含有蛋白酶切斷序列。

(10) 如(9)記載之多胜肽，其中，前述蛋白酶為目標組織特異性的蛋白酶。

(11) 如(10)記載之多胜肽，其中，前述目標組織為癌組織或發炎組織。

(12) 如(9)記載之多胜肽，其中，前述蛋白酶係選自Matriptase、尿激酶(uPA)、金屬蛋白酶中之至少一種蛋白酶。

(13) 如(12)記載之多胜肽，其中，前述蛋白酶係選自MT-SP1、uPA、MMP-2、MMP-9、ADAMTS5、MMP-7、MMP-13中之至少一種蛋白酶。

(14) 如(9)記載之多胜肽，其中，前述蛋白酶切斷序列含有選自序列編號：12、25、26、78~81、83、84、91、168～178、193~195、833～852、1062～1081所示之序列、表1記載之序列中的一或多者。

(15) 如(9)至(14)中任一項記載之多胜肽，其中，在前述蛋白酶切斷序列一端更附加有第1可動連結子。

(16) 如(15)記載之多胜肽，其中，在前述蛋白酶切斷序列另一端更附加有第2可動連結子。

(17) 如(15)記載之多胜肽，其中，前述第1可動連結子係由甘胺酸-絲胺酸聚合物所形成之可動連結子。

(18) 如(16)記載之多胜肽，其中，前述第2可動連結子係由甘胺酸-絲胺酸聚合物構成之可動連結子。

(19) 如(1)至(18)中任一項記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域含有單域抗體、或為單域抗體，前述運輸部分之前述抑制域抑制該單域抗體之抗原結合活性。

(20) 如(19)記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH、或以單域具有抗原結合活性之VH、或以單域具有抗原結合活性之VL。

(21) 如(1)至(20)中任一項記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域含有單域抗體，前述運輸部分之前述抑制域為VHH、或抗體VH、或抗體VL，前述單域抗體藉由該VHH、或抗體VH、或抗體VL而抗原結合活性受抑制。

(22) 如(1)至(21)中任一項記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域含有單域抗體，前述運輸部分之前述抑制域為VHH、或抗體VH、或抗體VL，前述單域抗體藉由與該VHH、或抗體VH、或抗體VL締合而抗原結合活性受抑制。

(23) 如(19)至(22)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH、或以單域具有抗原結合活性之VH，前述運輸部分之前述抑制域為抗體VL，前述VHH或以單域具抗原結合活性之VH藉由與前述抗體VL締合而抗原結合活性受抑制。

(24) 如(19)至(23)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH在選自37號、44號、45號、或47號(皆為Kabat編號)之胺基酸中之至少一個位置經胺基酸置換。

(25) 如(19)至(23)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自37V、44G、45L、或47W(皆為Kabat編號)之胺基酸中之至少一個胺基酸。

(26) 如(19)至(23)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自F37V、Y37V、E44G、Q44G、R45L、H45L、G47W、F47W、L47W、T47W、或S47W(皆為Kabat編號)之胺基酸置換中之至少一個胺基酸置換。

(27) 如(19)至(23)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該

VHH在選自37號/44號、37號/45號、37號/47號、44號/45號、44號/47號、45號/47號、37號/44號/45號、37號/44號/47號、37號/45號/47號、44號/45號/47號、37號/44號/45號/47號(皆為Kabat編號)中之至少一組位置經胺基酸置換。

(28) 如(19)至(23)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自37V/44G、37V/45L、37V/47W、44G/45L、44G/47W、45L/47W、37V/44G/45L、37V/44G/47W、37V/45L/47W、44G/45L/47W、37V/44G/45L/47W(皆為Kabat編號)中之至少一組胺基酸。

(29) 如(19)至(23)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自F37V/R45L、F37V/G47W、R45L/G47W、F37V/R45L/G47W(皆為Kabat編號)中之至少一組胺基酸置換。

(30) 如(19)至(22)中任一項記載之多胜肽，其中，前述單域抗體係以單域具抗原結合活性之VL，前述運輸部分之前述抑制域為抗體VH，前述以單域具抗原結合活性之VL藉由與前述抗體VH締合而抗原結合活性受抑制。

(31) 如(1)至(30)中任一項記載之多胜肽，其中，前述運輸部分具有FcRn結合區。

(32) 如(1)至(31)中任一項記載之多胜肽，其中，前述運輸部分含有抗體恆定區。

(33) 如(32)記載之多胜肽，其中，前述運輸部分之抗體恆定區與前述抗原結合域介隔連結子、或未介隔連結子而融合。

(34) 如(32)記載之多胜肽，其中，前述運輸部分含有抗體重鏈恆定區，該抗體重鏈恆定區與前述抗原結合域介隔連結子、或未介隔連結子而融合。

(35) 如(32)記載之多胜肽，其中，前述運輸部分含有抗體輕鏈恆定區，該抗

體輕鏈恆定區與前述抗原結合域介隔連結子、或未介隔連結子而融合。

(36) 如(34)記載之多胜肽，其中，前述多胜肽是前述運輸部分之抗體重鏈恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，且更具有蛋白酶切斷序列，該蛋白酶切斷序列位於前述抗原結合域之序列中，或位在比起前述重鏈抗體恆定區之122號(EU編號)之胺基酸更靠前述抗原結合域側。

(37) 如(35) 記載之多胜肽，其中，前述多胜肽是前述運輸部分之抗體輕鏈恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，更具有蛋白酶切斷序列，該蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之序列中，或位在比起前述輕鏈抗體恆定區之113號(EU編號)(Kabat編號113號)之胺基酸更靠前述抗原結合域側。

(38) 如(33)至(35)中任一項記載之多胜肽，其中，前述多胜肽是前述運輸部分之抗體恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，前述抗原結合域係由VH製作的單域抗體或VHH，前述多胜肽更具有蛋白酶切斷序列，該蛋白酶切斷序列位在前述抗體恆定區之序列中，或位在比起前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸更靠前述抗體恆定區側。

(39) 如(33)記載之多胜肽，其中，前述多胜肽是前述運輸部分之抗體恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，且更具有蛋白酶切斷序列，該蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域與前述抗體恆定區之交界附近。

(40) 如(34)記載之多胜肽，其中，前述多胜肽是前述運輸部分之抗體重鏈恆

定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，更具有蛋白酶切斷序列，該蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域與前述抗體重鏈恆定區之交界附近。

(41) 如(35)記載之多胜肽，其中，前述多胜肽是前述運輸部分之抗體輕鏈恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，更具有蛋白酶切斷序列，該蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域與前述抗體輕鏈恆定區之交界附近。

(42) 如(40)記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VH製作的單域抗體或VHH，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體重鏈恆定區之122號(EU編號)之胺基酸之間。

(43) 如(41) 記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VH製作的單域抗體或VHH，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體輕鏈恆定區之113號(EU編號)(Kabat編號113號)之胺基酸之間。

(44) 如(40)記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VL製作之單域抗體，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之104號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體重鏈恆定區之122號(EU編號)之胺基酸之間。

(45) 如(41)記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VL製作之單域抗體，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體輕鏈恆定區之113號(EU編號)(Kabat編號113號)之胺基酸之間。

(46) 如(32)至(45)中任一項記載之多胜肽，其中，前述多胜肽之抗體恆定區為IgG抗體恆定區。

(47) 如(1)至(46)中任一項記載之多胜肽，其中，前述多胜肽為類IgG抗體分子。

(48) 如(1)至(47)中任一項記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域在未游離之狀態中，當使用BLI(Bio-Layer Interferometry)法(Octet)實施測定時，未觀察到抗原結合域與抗原之結合。

(49) 如(1)至(48)中任一項記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域更連結第2抗原結合域。

(50) 如(49)之多胜肽，其中，前述第2抗原結合域具有與前述抗原結合域不同的抗原結合特異性。

(51) 如(49)或(50)記載之多胜肽，其中，前述第2抗原結合域含有第2單域抗體。

(52) 如(51)記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域為單域抗體，前述第2抗原結合域為第2單域抗體，前述抗原結合域與前述第2抗原結合域能夠從前述多胜肽游離，在前述抗原結合域與前述第2抗原結合域之游離狀態，前述單域抗體與前述第2單域抗體形成雙特異性的抗原結合分子。

(53) 如(49)至(52)中任一項記載之多胜肽，其中，前述第2抗原結合域以HER2或GPC3作為目標抗原。

(54) 如(1)至(53)中任一項記載之多胜肽，其中，前述多胜肽更具有前述抗原結合域以外的其他抗原結合域，該其他抗原結合域也藉由與前述多胜肽之前述運輸部分連結而抗原結合活性受抑制。

(55) 如(54)記載之多胜肽，其中，前述其他抗原結合域與前述抗原結合域有不同的抗原結合特異性。

(56) 如(1)至(55)中任一項記載之多胜肽，其中，前述抗原結合域係以PlexinA1、IL-6R或CD3作為目標抗原之抗原結合域。

(57) 一種醫藥組合物，含有如(1)至(56)中任一項之多胜肽。

(58)一種製造如(1)至(56)中任一項記載之多胜肽之方法。

(59) 如(58)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會因運輸部分之抑制域而受抑制之方式，使該單域抗體與該運輸部分連結而形成多胜肽前驅物之步驟；

(c) 對於前述多胜肽前驅物導入蛋白酶切斷序列之步驟。

(60) 如(58) 記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受運輸部分之抑制域而抑制之方式，使該單域抗體與該運輸部分連結而形成多胜肽前驅物之步驟；

(c) 對於前述單域抗體與前述運輸部分之交界附近導入蛋白酶切斷序列之步驟。

(61) 如(58)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受運輸部分之抑制域而抑制之方式，使該單域抗體介隔蛋白酶切斷序列而與該運輸部分連結而形成多胜肽之步驟。

(62) 如(59)至(61)中任一項記載之製造方法，更包括下列步驟：

(d) 確認已納入到前述多胜肽或前述多胜肽前驅物中之前述單域抗體的對於

前述目標抗原之結合活性減弱或喪失之步驟。

(63) 如(59)至(62)中任一項記載之製造方法，更包括下列步驟：

(e) 確認藉由將前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶予以切斷，而使前述單域抗體游離，游離之單域抗體結合於抗原之步驟。

(64) 如(58)記載之製造方法，其中，前述多胜肽為類IgG抗體分子。

(65) 如(64)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制之方式，使該單域抗體替代IgG抗體之VH而與VL締合，或該使單域抗體替代IgG抗體之VL而與VH締合，藉此形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 對於導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物導入蛋白酶切斷序列之步驟。

(66) 如(64)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制之方式，使該單域抗體替代IgG抗體之VH而與VL締合，或使該單域抗體替代IgG抗體之VL而與VH締合，藉此形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 對於前述單域抗體與前述類IgG抗體分子前驅物中之抗體恆定區之交界附近導入蛋白酶切斷序列之步驟。

(67) 如(64)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制之方式，使該單域抗

體替代IgG抗體VH或VL而介隔蛋白酶切斷序列與IgG抗體之重鏈恆定區或輕鏈恆定區連結，形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子之步驟。

(68) 如(65)至(67)中任一項記載之製造方法，更包括下列步驟：

(d)確認已導入到前述類IgG抗體分子或前述類IgG抗體分子前驅物之前述單域抗體對於前述目標抗原之結合活性減弱或喪失之步驟。

(69) 如(65)至(68)中任一項記載之製造方法，更包括下列步驟：

(e) 確認藉由以蛋白酶切斷前述蛋白酶切斷序列，使前述單域抗體游離，游離之單域抗體會結合於前述目標抗原之步驟。

(70) 如(64)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換，或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體之對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，使該改變單域抗體與抗體VH締合，或使該改變單域抗體與抗體VL締合，藉此，形成導入了該改變單域抗體之該類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 對於導入了前述改變單域抗體之類IgG抗體分子前驅物導入蛋白酶切斷序列之步驟。

(71) 如(64)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換，或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體之對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，使該改變單

域抗體與抗體VH締合，或使該改變單域抗體與抗體VL締合，藉此形成導入了該改變單域抗體之該類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 在前述改變單域抗體與前述類IgG抗體分子前驅物之恆定區之交界附近導入蛋白酶切斷序列之步驟。

(72) 如(64)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換、或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，使該改變單域抗體介隔蛋白酶切斷序列而與IgG抗體之重鏈恆定區連結，或使該改變單域抗體介隔蛋白酶切斷序列而與IgG抗體之輕鏈恆定區連結，形成導入了該改變單域抗體之該類IgG抗體分子之步驟。

(73) 如(70)至(72)中任一項記載之製造方法，更包括下列步驟：

(d) 確認已導入到前述類IgG抗體分子或前述類IgG抗體分子前驅物之前述改變單域抗體對於前述目標抗原之結合活性減弱或喪失。

(74) 如(70)至(73)中任一項記載之製造方法，更包括下列步驟：

(e) 確認藉由將前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶予以切斷而使前述改變單域抗體游離，游離的改變單域抗體結合於前述目標抗原之步驟。

(75) 一種聚核苷酸，編碼如(1)至(56)中任一項記載之多胜肽。

(76) 一種載體，含有如(75)記載之聚核苷酸。

(77) 一種寄主細胞，含有如(75)記載之聚核苷酸或如(76)記載之載體。

(78) 一種製造如(1)至(56)中任一項記載之多胜肽之方法，包括培養如(77)記

載之寄主細胞之步驟。

(79) 一種單域抗體之篩選方法，係藉由與特定的VL締合、或藉由與特定的VH締合、或藉由與特定的VHH締合，而篩選抗原結合活性受抑制之單域抗體。

(80) 如(79)記載之篩選方法，係藉由與特定的VL締合而篩選抗原結合活性受抑制之單域抗體。

(81) 如(80)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 取得有目標抗原結合活性之單域抗體之步驟；

(b) 使於(a)步驟取得之單域抗體與特定的VL締合之步驟；

(c) 確認於(b)步驟與特定的VL締合而得的前述單域抗體對於前述抗原之結合活性相較於締合前減弱、或喪失之步驟。

(82) 如(80)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使單域抗體與特定的VL締合之步驟；

(b) 選擇(a)步驟中與特定的VL締合而得的前述單域抗體的對於前述抗原沒有結合活性或為一定值以下的VL與單域抗體的締合體之步驟；

(c) 確認(b)步驟選出的締合體中之單域抗體在未與前述特定的VL締合之狀態的對於前述抗原之結合活性相較於締合時增強之步驟。

(83) 如(79)記載之篩選方法，係藉由與特定的VH締合而篩選抗原結合活性受抑制之單域抗體。

(84) 如(83)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 取得有目標抗原結合活性之單域抗體之步驟；

(b) 使於(a)步驟取得之單域抗體與特定的VH締合之步驟；

(c) 確認於(b)步驟中與特定的VH締合而得之前述單域抗體的對於前述抗原

之結合活性相較於締合前減弱、或喪失之步驟。

(85) 如(83)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使單域抗體與特定的VH締合之步驟；

(b) 選擇於(a)步驟與特定的VH締合而得的前述單域抗體對於前述抗原無結合活性或為一定值以下的VH與單域抗體的締合體之步驟；

(c) 確認(b)步驟選出的締合體中之單域抗體於未與前述特定的VH締合之狀態對於前述抗原之結合活性相較於締合時增強之步驟。

(86) 如(79)記載之篩選方法，係藉由與特定的VHH締合而篩選抗原結合活性受抑制之單域抗體。

(87) 如(86)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 取得有目標抗原結合活性之單域抗體之步驟；

(b) 使於(a)步驟取得之單域抗體與特定的VHH締合之步驟；

(c) 確認於(b)步驟與特定的VHH締合而得的前述單域抗體對於前述抗原之結合活性相較於締合前減弱或喪失之步驟。

(88) 如(86)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使單域抗體與特定的VHH締合之步驟；

(b) 選擇於(a)步驟與特定的VHH締合而得的前述單域抗體對於前述抗原無結合活性或為一定值以下之VHH與單域抗體之締合體之步驟；

(c) 確認(b)步驟選擇出之締合體中之單域抗體在未和前述特定的VHH締合之狀態對於前述抗原之結合活性相較於締合時增強之步驟。

(89) 一種單域抗體之製造方法，係藉由與特定的VL締合、或藉由與特定的VH締合、或藉由與特定的VHH締合，而抗原結合活性受抑制。

(90) 如(89)記載之製造方法，係製造藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體。

(91) 如(90)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a)將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟。

(92) 如(91)記載之製造方法，更包括下列步驟：

(b) 使於(a)步驟製作之改變單域抗體與前述VL締合之步驟；

(c) 確認與該VL締合而得之前述改變單域抗體之抗原結合活性相較於締合前減弱或喪失之步驟。

(93) 如(89)記載之製造方法，製造藉由與特定的VH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體。

(94) 如(93)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體分子VH之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟。

(95) 如(94)記載之製造方法，更包括下列步驟：

(b) 使於(a)步驟製作之改變單域抗體與前述VH締合之步驟；

(c) 確認與該VH締合而得之前述改變單域抗體之抗原結合活性相較於締合前減弱或喪失之步驟。

(96) 如(89)記載之製造方法，製造藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體。

(97) 如(96)記載之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與VHH之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域

抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟。

(98) 如(97)記載之製造方法，更包括下列步驟：

(b) 使於(a)步驟製作之改變單域抗體與前述VHH締合之步驟；

(c) 確認與該VHH締合之前述改變單域抗體之抗原結合活性相較於締合前減弱或喪失之步驟。

(99)一種資料庫，含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得之融合多胜肽之資料庫，前述單域抗體包括:藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體、或藉由與特定的VH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體、或藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體。

(100) 如(99)記載之資料庫，其中，前述資料庫中之融合多胜肽之單域抗體部分，係從駱駝科動物或導入了能生產單域抗體之基因之基因轉殖動物取得的單域抗體或其人源化抗體、或藉由對於駱駝科動物或導入了能生產單域抗體之基因之基因轉殖動物進行免疫而取得之單域抗體或其人源化抗體、或從人源抗體VH或VL出發而人工製作之單域抗體。

(101) 如(99)或(100)記載之資料庫，含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽，前述單域抗體含有藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體。

(102) 如(99)或(100)記載之資料庫，含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽，前述單域抗體含有藉由與特定的VH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體。

(103) 如(99)或(100)記載之資料庫，含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽，前述單域抗體包括藉由與特定的VHH締合而抗原結合活

性受抑制或喪失之單域抗體。

(104) 一種融合多胜肽之篩選方法，係從(99)或(100)記載之資料庫篩選含有藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體、或藉由與特定的VH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體、或藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體之融合多胜肽。

(105) 一種篩選融合多胜肽之方法，係從(101)記載之資料庫篩選含有藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體之融合多胜肽。

(106) 如(105)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使前述資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備由特定的VL與第2締合支持域融合成的締合夥伴之步驟；

(c) 使於(a)步驟呈現之融合多胜肽及於(b)步驟準備的締合夥伴締合，選擇單域抗體與前述VL締合的狀態時不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下的融合多胜肽之步驟；

(d) 從(c)步驟選出的融合多胜肽，選擇所含之單域抗體與前述VL不締合之狀態時會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽之步驟。

(107) 如(106)記載之篩選方法，其中，前述(b)步驟準備的締合伙伴更含有蛋白酶切斷序列，前述(d)步驟中，利用蛋白酶處理將前述締合伙伴切斷，使前述單域抗體與前述VL之締合解除。

(108) 如(107)記載之篩選方法，其中，前述(b)步驟準備的締合夥伴的前述蛋白酶切斷序列，位在前述特定的VL與前述第2締合支持域之交界附近。

(109) 如(106)記載之篩選方法，其中，前述資料庫之融合多胜肽更含有蛋白酶切斷序列，前述(d)步驟中利用蛋白酶處理將前述融合多胜肽切斷，使前述單

域抗體與前述VL締合解除。

(110) 如(109)記載之篩選方法，其中，前述融合多胜肽中含有的蛋白酶切斷序列位在前述單域抗體與前述第1締合支持域之交界附近。

(111) 如(106)記載之篩選方法，其中，前述(d)步驟中，使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽的全長或含單域抗體之部分再度於試管內(in vitro)呈現。

(112) 如(106)記載之篩選方法，其中，前述(d)步驟中，使於前述(c)步驟選擇之融合多胜肽之全長再度於試管內(in vitro)呈現，選擇僅與第2締合支持域締合之狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上的融合多胜肽。

(113) 一種融合多胜肽之篩選方法，係從(102) 記載之資料庫篩選含有藉由與特定的VH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體之融合多胜肽。

(114) 如(113)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使前述資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備特定的VH與第2締合支持域融合成的締合夥伴之步驟；

(c) 使於(a)步驟呈現之融合多胜肽與於(b)步驟準備的締合夥伴締合，選擇單域抗體與前述VH締合之狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之融合多胜肽之步驟；

(d) 從(c)步驟選出的融合多胜肽，選出所含之單域抗體在不與前述VH締合之狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽之步驟。

(115) 如(114)記載之篩選方法，於前述(b)步驟準備的締合夥伴更含有蛋白酶切斷序列，前述(d)步驟中，藉由蛋白酶處理將前述締合夥伴切斷，使前述單域抗體與前述VH之締合解除。

(116) 如(115)記載之篩選方法，其中，前述(b)步驟準備的締合夥伴的前述蛋

白酶切斷序列位在前述特定的VH與前述第2締合支持域之交界附近。

(117) 如(114)記載之篩選方法，其中，前述資料庫之融合多胜肽更含有蛋白酶切斷序列，前述(d)步驟利用蛋白酶處理將前述融合多胜肽切斷，使前述單域抗體與前述VH締合解除。

(118) 如(117)記載之篩選方法，其中，前述融合多胜肽中含有的蛋白酶切斷序列位在前述單域抗體與前述第1締合支持域之交界附近。

(119) 如(114)記載之篩選方法，其中，前述(d)步驟中，使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽之全長或含單域抗體之部分再度於試管內(in vitro)呈現。

(120) 如(114)記載之篩選方法，其中，前述(d)步驟中，使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽的全長再度於試管內(in vitro)呈現，選出於僅與第2締合支持域締合之狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽。

(121) 一種融合多胜肽之篩選方法，包括從(103) 記載之資料庫篩選含有藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體之融合多胜肽。

(122) 如(121)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使前述資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備特定的VHH與第2締合支持域融合成之締合夥伴之步驟；

(c) 使於(a)步驟呈現之融合多胜肽與於(b)步驟準備的締合夥伴締合，選擇在單域抗體與前述特定的VHH締合之狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之融合多胜肽之步驟；

(d) 從(c)步驟選出的融合多胜肽，選出在含有的單域抗體在不與前述VHH締合狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽之步驟。

(123) 如(122)記載之篩選方法，其中，前述(b)步驟準備的締合夥伴更含有蛋

白酶切斷序列，於前述(d)步驟，藉由蛋白酶處理將前述締合夥伴予以切斷，使前述單域抗體與前述VHH之締合解除。

(124) 如(123)記載之篩選方法，其中，於前述(b)步驟準備的締合夥伴的前述蛋白酶切斷序列位在前述特定的VHH與前述第2締合支持域之交界附近。

(125) 如(122)記載之篩選方法，其中，前述資料庫之融合多胜肽更含有蛋白酶切斷序列，前述(d)步驟藉由蛋白酶處理將前述融合多胜肽予以切斷，使前述單域抗體與前述VHH之締合解除。

(126) 如(125)記載之篩選方法，其中，前述融合多胜肽中含有的蛋白酶切斷序列位在前述單域抗體與前述第1締合支持域之交界附近。

(127) 如(122)記載之篩選方法，其中，前述(d)步驟中，使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽的全長或含單域抗體之部分再度於試管內(in vitro)呈現。

(128) 如(122)記載之篩選方法，其中，於前述(d)步驟使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽的全長再度於試管內(in vitro)呈現，選擇僅與第2締合支持域締合之狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽。

(129) 如(106)至(112)、(114)至(120)、(122)至(128)中任一項記載之篩選方法，其中，前述(b)步驟中之準備締合夥伴之步驟，係使締合夥伴與融合多胜肽同時呈現之步驟。

(130) 如(99)至(103)中任一項記載之資料庫，其中，前述第1締合支持域含有IgG抗體CH1域或抗體輕鏈恆定區。

(131) 如(106)至(112)、(114)至(120)、(122)至(128)中任一項記載之篩選方法，其中，前述第1締合支持域含有IgG抗體CH1域，前述第2締合支持域含有抗體輕鏈恆定區。

(132) 如(106)至(112)、(114)至(120)、(122)至(128)中任一項記載之篩選方法，其中，前述第1締合支持域含有抗體輕鏈恆定區，前述第2締合支持域含有IgG抗體CH1域。

(133) 如(105)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使前述資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備特定的VL與第2締合支持域融合成之締合夥伴之步驟；

(c) 選擇前述融合多胜肽中含有的單域抗體會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽之步驟；

(d) 使於(c)步驟選出的融合多胜肽與於(b)步驟準備的締合夥伴締合，選出單域抗體與前述VL締合之狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之融合多胜肽之步驟。

(134) 如(129)記載之篩選方法，其中，前述(d)步驟使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽再度於試管內(in vitro)呈現。

(135) 如(133)記載之篩選方法，其中，前述(c)步驟確認前述融合多胜肽僅與第2締合支持域締合、或前述融合多胜肽僅與第2締合支持域締合之狀態時融合多胜肽中含有的單域抗體之抗原結合。

(136) 如(113)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使前述資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備特定的VH與第2締合支持域融合成之締合夥伴之步驟；

(c) 選擇前述融合多胜肽中含有的單域抗體會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽之步驟；

(d) 使(c)步驟選出之融合多胜肽與於(b)步驟準備的締合夥伴締合，選擇在單

域抗體與前述VH締合之狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之融合多胜肽之步驟。

(137) 如(136)記載之篩選方法，其中，於前述(d)步驟使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽再度於試管內(in vitro)呈現。

(138) 如(136)記載之篩選方法，其中，前述(c)步驟中確認前述融合多胜肽僅與第2締合支持域締合、或前述融合多胜肽僅與第2締合支持域締合之狀態，融合多胜肽中含有的單域抗體之抗原結合。

(139) 如(121)記載之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使前述資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備特定的VHH與第2締合支持域融合成之締合伙伴之步驟；

(c) 選擇前述融合多胜肽中含有的單域抗體會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽之步驟；

(d) 使於(c)步驟選出的融合多胜肽與於(b)步驟準備的締合夥伴締合，選擇在單域抗體與前述VHH締合之狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之融合多胜肽之步驟。

(140) 如(139)記載之篩選方法，其中，於前述(d)步驟，使於前述(c)步驟選出的融合多胜肽再度於試管內(in vitro)呈現。

(141) 如(139)記載之篩選方法，其中，前述(c)步驟中，確認前述融合多胜肽僅與第2締合支持域締合、或前述融合多胜肽僅與第2締合支持域締合之狀態時，融合多胜肽中含有的單域抗體之抗原結合。

(142) 如(133)至(141)中任一項記載之篩選方法，其中，前述(d)步驟中之使融合多胜肽與締合夥伴締合之步驟係使締合夥伴與融合多胜肽同時呈現之步驟。

(143) 如(133)至(142)中任一項記載之篩選方法，其中，前述第1締合支持域含有IgG抗體CH1域，前述第2締合支持域含有抗體輕鏈恆定區。

(144) 如(133)至(142)中任一項記載之篩選方法，其中，前述第1締合支持域含有抗體輕鏈恆定區，前述第2締合支持域含有IgG抗體CH1域。

【0015】 本發明也可具體地包括以下例示記載之實施態樣。

(B1)一種多胜肽，該多胜肽含有抗原結合域及運輸部分，該運輸部分具有抑制前述抗原結合域之抗原結合活性之抑制域，該多胜肽具有選自含有序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1記載之序列中之序列中的一或多者的蛋白酶切斷序列。

(B2)如(B1)之多胜肽，其中，該抑制域在前述蛋白酶切斷序列被蛋白酶切斷之狀態下對於該抗原結合域之抗原結合活性的抑制，比起該抑制域在該蛋白酶切斷序列未切斷之狀態下對於該抗原結合域之抗原結合活性抑制為弱。

(B3)如(B1)或(B2)之多胜肽，其中，該抗原結合域比起該運輸部分有較短的血中半衰期。

(B4)如(B1)至(B3)中之任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域之分子量比前述運輸部分之分子量小。

(B5)如(B1)至(B4)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域之分子量為60kDa以下。

(B6)如(B1)至(B5)中任一項之多胜肽，其中，前述運輸部分具有FcRn結合活性，前述抗原結合域不具FcRn結合活性或具有比前述運輸部分為弱的FcRn結合活性。

(B7)如(B1)至(B6)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域可從前述多胜

肽游離，前述抗原結合域在從前述多胜肽游離之狀態下之抗原結合活性，比起未從前述多胜肽游離之狀態下之抗原結合活性高。

(B8)如(B1)至(B7)中任一項之多胜肽，其中，藉由前述抗原結合域與前述運輸部分之前述抑制域締合，前述抗原結合域之抗原結合活性受抑制。

(B9)如(B7)之多胜肽，其中，藉由前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶切斷，前述抗原結合域可從前述多胜肽游離。

(B10)如(B8)之多胜肽，其中，藉由前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶切斷，前述抗原結合域與前述運輸部分之前述抑制域之締合解除。

(B11)如(B1)至(B10)中任一項之多胜肽，其中，前述蛋白酶係目標組織特異的蛋白酶。

(B12)如(B11)之多胜肽，其中，前述目標組織為癌組織或發炎組織，前述蛋白酶為癌組織特異的蛋白酶或發炎組織特異的蛋白酶。

(B13)如(B1)至(B12)中任一項之多胜肽，其中，前述蛋白酶係選自Matriptase、尿激酶(uPA)、金屬蛋白酶中之至少一種蛋白酶。

(B14)如(B1)至(B12)中任一項之多胜肽，前述蛋白酶係選自MT-SP1、uPA、MMP-2、MMP-9、ADAMTS5、MMP-7、MMP-13中之至少一種蛋白酶。

(B15)如(B1)至(B14)中任一項之多胜肽，其中在前述蛋白酶切斷序列的一端更附加第1可動連結子。

(B16)如(B15)之多胜肽，其中，前述第1可動連結子係由甘胺酸-絲胺酸聚合物所形成之可動連結子。

(B17)如(B15)或(B16)之多胜肽，其中，在前述蛋白酶切斷序列之另一端更附加第2可動連結子。

(B18)如(B17)之多胜肽，其中，前述第2可動連結子係由甘胺酸-絲胺酸聚合物所形成之可動連結子。

(B19)如(B1)至(B18)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域含有單域抗體或為單域抗體，前述運輸部分之前述抑制域抑制該單域抗體之抗原結合活性。

(B20)如(B19)之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH、或以單域有抗原結合活性之VH、或以單域有抗原結合活性之VL。

(B21)如(B1)至(B20)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域含有單域抗體，前述運輸部分之前述抑制域為VHH、或抗體VH、或抗體VL，前述單域抗體因該VHH、或抗體VH、或抗體VL而抗原結合活性受抑制。

(B22)如(B1)至(B21)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域含有單域抗體，前述運輸部分之前述抑制域為VHH、或抗體VH、或抗體VL，前述單域抗體由於和該VHH、或抗體VH、或抗體VL締合而抗原結合活性受抑制。

(B23)如(B19)至(B22)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH、或以單域有抗原結合活性之VH，前述運輸部分之前述抑制域為抗體VL，前述VHH或以單域有抗原結合活性之VH，由於和前述抗體VL締合而抗原結合活性受抑制。

(B24)如(B19)至(B23)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH在選自37號、44號、45號、或47號(皆為Kabat編號)胺基酸中之至少一位置經胺基酸置換。

(B25)如(B19)至(B23)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自37V、44G、45L、或47W(皆為Kabat編號)胺基酸中之至少一者的胺基酸。

(B26)如(B19)至(B23)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自F37V、Y37V、E44G、Q44G、R45L、H45L、G47W、F47W、L47W、T47W、或S47W(皆為Kabat編號)之胺基酸置換中之至少一者的胺基酸置換。

(B27)如(B19)至(B23)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH在選自37號/44號、37號/45號、37號/47號、44號/45號、44號/47號、45號/47號、37號/44號/45號、37號/44號/47號、37號/45號/47號、44號/45號/47號、37號/44號/45號/47號(皆為Kabat編號)中之至少一組位置經胺基酸置換。

(B28)如(B19)至(B23)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自37V/44G、37V/45L、37V/47W、44G/45L、44G/47W、45L/47W、37V/44G/45L、37V/44G/47W、37V/45L/47W、44G/45L/47W、37V/44G/45L/47W(皆為Kabat編號)中至少一組胺基酸。

(B29)如(B19)至(B23)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體為VHH，該VHH含有選自F37V/R45L、F37V/G47W、R45L/G47W、F37V/R45L/G47W(皆為Kabat編號)中之至少一組胺基酸置換。

(B30)如(B19)至(B22)中任一項之多胜肽，其中，前述單域抗體係以單域有抗原結合活性之VL，前述運輸部分之前述抑制域為抗體VH，前述以單域有抗原結合活性之VL由於和前述抗體VH締合而抗原結合活性受抑制。

(B31)如(B1)至(B30)中任一項之多胜肽，其中，前述運輸部分具有FcRn結合區。

(B32)如(B1)至(B31)中任一項之多胜肽，其中，前述運輸部分含有抗體恆定區。

(B33)如(B32)之多胜肽，其中，前述運輸部分之抗體恆定區與前述抗原結合

域介隔連結子、或不介隔連結子而融合。

(B34)如(B32)之多胜肽，其中，前述運輸部分含有抗體重鏈恆定區，該抗體重鏈恆定區與前述抗原結合域介隔連結子、或不介隔連結子而融合。

(B35)如(B32)之多胜肽，其中，前述運輸部分含有抗體輕鏈恆定區，該抗體輕鏈恆定區與前述抗原結合域介隔連結子、或不介隔連結子而融合。

(B36)如(B34)之多胜肽，其中，前述多胜肽中的前述運輸部分之抗體重鏈恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或不介隔連結子而融合，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之序列中、或比起前述重鏈抗體恆定區之122號(EU編號)之胺基酸更靠前述抗原結合域側。

(B37)如(B35)之多胜肽，其中，前述多胜肽中之前述運輸部分之抗體輕鏈恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之序列中、或位在比起前述輕鏈抗體恆定區之113號(EU編號)(Kabat編號113號)之胺基酸更靠前述抗原結合域側。

(B38)如(B33)至(B36)中任一項之多胜肽，其中，前述多胜肽中之前述運輸部分之抗體恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，前述抗原結合域係由VH製得的單域抗體或VHH，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗體恆定區之序列中，或位在比起前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸更靠前述抗體恆定區側。

(B39)如(B33)之多胜肽，其中，前述多胜肽中之前述運輸部分之抗體恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域與前述抗體恆定區之交界附近。

(B40)如(B34)之多胜肽，其中，前述多胜肽中之前述運輸部分之抗體重鏈恆

定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域與前述抗體重鏈恆定區之交界附近。

(B41)如(B35)之多胜肽，其中，前述多胜肽中之前述運輸部分之抗體輕鏈恆定區之N末端與前述抗原結合域之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域與前述抗體輕鏈恆定區之交界附近。

(B42)如(B40)之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VH製得的單域抗體或VHH，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體重鏈恆定區之122號(EU編號)之胺基酸之間。

(B43)如(B41)之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VH製得的單域抗體或VHH，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體輕鏈恆定區之113號(EU編號)(Kabat編號113號)之胺基酸之間。

(B44)如(B40)之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VL製得的單域抗體，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之104號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體重鏈恆定區之122號(EU編號)之胺基酸之間。

(B45)如(B41)之多胜肽，其中，前述抗原結合域係由VL製得的單域抗體，前述蛋白酶切斷序列位在前述抗原結合域之單域抗體之109號(Kabat編號)之胺基酸與前述抗體輕鏈恆定區之113號(EU編號)(Kabat編號113號)之胺基酸之間。

(B46)如(B32)至(B45)中任一項之多胜肽，其中，前述多胜肽之抗體恆定區為IgG抗體恆定區。

(B47)如(B1)至(B46)中任一項之多胜肽，其中，前述多胜肽為類IgG抗體分子。

(B48)如(B1)至(B47)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域於未游離狀態使用BLI(Bio-Layer Interferometry)法(Octet)進行測定時，未觀察到抗原結合域與抗原之結合。

(B49)如(B1)至(B48)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域上更有第2抗原結合域連結。

(B50)如(B49)之多胜肽，其中，前述第2抗原結合域具有和前述抗原結合域不同的抗原結合特異性。

(B51)如(B49)或(B50)之多胜肽，其中，前述第2抗原結合域含有第2單域抗體。

(B52)如(B51)之多胜肽，其中，前述抗原結合域為單域抗體，前述第2抗原結合域為第2單域抗體，前述抗原結合域及前述第2抗原結合域可從前述多胜肽游離，在前述抗原結合域及前述第2抗原結合域之游離狀態，前述單域抗體與前述第2單域抗體形成雙特異的抗原結合分子。

(B53)如(B49)至(B52)中任一項之多胜肽，其中，前述第2抗原結合域以HER2或GPC3作為目標抗原。

(B54)如(B1)至(B53)中任一項之多胜肽，其中，前述多胜肽更具有前述抗原結合域以外之抗原結合域，該另外的抗原結合域也藉由和前述多胜肽之前述運輸部分連結而抗原結合活性受抑制。

(B55)如(B54)之多胜肽，其中，前述另外之抗原結合域具有與前述抗原結合域不同的抗原結合特異性。

(B56)如(B1)至(B55)中任一項之多胜肽，其中，前述抗原結合域係以PlexinA1、IL-6R或CD3作為目標抗原之抗原結合域。

(B57)一種醫藥組合物，含有如(B1)至(B56)中任一項之多胜肽。

(B58)一種製造如(B1)至(B56)中任一項之多胜肽之方法。

(B59)如(B58)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會因運輸部分之抑制域而受抑制之方式，使該單域抗體與該運輸部分連結而形成多胜肽前驅物之步驟；

(c) 對於前述多胜肽前驅物導入蛋白酶切斷序列之步驟。

(B60)如(B58)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受運輸部分之抑制域而抑制之方式，使該單域抗體與該運輸部分連結而形成多胜肽前驅物之步驟；

(c) 對於前述單域抗體與前述運輸部分之交界附近導入含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列之步驟。

(B61)如(B58)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受運輸部分之抑制域而抑制之方式，使該單域抗體介隔含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列與該運輸部分連結而形成多胜肽之步驟。

(B62)如(B59)至(B61)中任一項之製造方法，更包括下列步驟：

(d) 確認已納入到前述多胜肽或前述多胜肽前驅物中之前述單域抗體的對於

前述目標抗原之結合活性減弱或喪失之步驟。

(B63)如(B59)至(B62)中任一項之製造方法，更包括下列步驟：

(e) 確認藉由將前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶予以切斷，而使前述單域抗體游離，游離之單域抗體結合於抗原之步驟。

(B64)如(B58)之製造方法，其中，前述多胜肽為類IgG抗體分子。

(B65)如(B64)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制之方式，使該單域抗體替代IgG抗體之VH而與VL締合，或該使單域抗體替代IgG抗體之VL而與VH締合，藉此形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 對於導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物導入含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列之步驟。

(B66)如(B64)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制之方式，使該單域抗體替代IgG抗體之VH而與VL締合，或該使單域抗體替代IgG抗體之VL而與VH締合，藉此形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 在前述單域抗體與前述類IgG抗體分子前驅物中之抗體恆定區之交界附近導入含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列之步驟。

(B67)如(B64)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制之方式，使該單域抗體替代IgG抗體VH或VL而介隔含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列與IgG抗體之重鏈恆定區或輕鏈恆定區連結，形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子之步驟。

(B68)如(B65)至(B67)中任一項之製造方法，更包括下列步驟：

(d)確認已導入到前述類IgG抗體分子或前述類IgG抗體分子前驅物之前述單域抗體對於前述目標抗原之結合活性減弱或喪失之步驟。

(B69)如(B65)至(B68)中任一項之製造方法，更包括下列步驟：

(e) 確認藉由以蛋白酶切斷前述蛋白酶切斷序列，使前述單域抗體游離，游離之單域抗體會結合於前述目標抗原之步驟。

(B70)如(B64)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換，或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體之對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，使該改變單域抗體與抗體VH締合，或使該改變單域抗體與抗體VL締合，藉此，形成導入了該改變單域抗體之該類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 對於導入了前述改變單域抗體之類IgG抗體分子前驅物導入含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列之步驟。

(B71)如(B64)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換，或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體之對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，使該改變單域抗體與抗體VH締合，或使該改變單域抗體與抗體VL締合，藉此形成導入了該改變單域抗體之該類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 在前述改變單域抗體與前述類IgG抗體分子前驅物之恆定區之交界附近導入含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列之步驟。

(B72)如(B64)之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換、或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，使該改變單域抗體介隔含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數序列之蛋白酶切斷序列而與IgG抗體之重鏈恆定區連結，或使該改變單域抗體介隔含有選自序列編號：833～852、1062～1081表示之序列、表1之序列中之一或多數蛋白酶切斷序列而與IgG抗體之輕鏈恆定區連結，形成導入了該改變單域抗體之該類IgG抗體分子之步驟。

(B73)如(B70)至(B72)中任一項之製造方法，更包括下列步驟：

(d) 確認已導入到前述類IgG抗體分子或前述類IgG抗體分子前驅物之前述改變單域抗體對於前述目標抗原之結合活性減弱或喪失。

(B74)如(B70)至(B73)中任一項之製造方法，更包括下列步驟：

(e) 確認藉由將前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶予以切斷而使前述改變單域抗體游離，游離的改變單域抗體結合於前述目標抗原之步驟。

(B75)一種聚核苷酸，編碼如(B1)至(B56)中任一項記載之多胜肽。

(B76)一種載體，含有如(B75)記載之聚核苷酸。

(B77)一種寄主細胞，含有如(B75)記載之聚核苷酸或如(B76)記載之載體。

(B78)一種製造如(B1)至(B56)中任一項記載之多胜肽之方法，包括培養如(B77)記載之寄主細胞之步驟。

【圖式簡單說明】

【0016】

第1圖顯示Probody技術之概念。係將遮蔽抗體之抗原結合部位的胜肽，以會被在病變部位表現之蛋白酶切斷之連結子與抗體連接、而抑制抗體之抗原結合活性之抗體分子。

第2圖顯示Probody可能顯示副作用之一原因之圖。血中蓄積的活化的Probody藉由與在正常組織表現的抗原結合，可能會發生副作用。

第3圖顯示Probody可能顯示副作用之一原因之圖。Probody，處於利用連結子連結之遮罩胜肽結合於抗原結合部位之狀態與解離狀態之平衡狀態，已解離之狀態之分子能與抗原結合。

第4圖顯示Probody可能顯示副作用之一原因之圖。對遮罩胜肽之抗藥物抗體(抗遮罩胜肽抗體)，藉由與活化前之Probody之遮罩胜肽結合，即使不因為蛋白酶而切斷也可能將Probody活化。

第5圖顯示含有抗原結合域及運輸部分之多胜肽之概念圖。(A)抗原結合域及運輸部分連結之狀態之多胜肽有較長半衰期，且不與抗原結合。(B)藉由切斷位點之切斷等而抗原結合域游離並與抗原結合，游離後之抗原結合域有短半衰期。

第6圖顯示製造本發明之多胜肽之方法之一實施態樣。本實施態樣中，目的之多胜肽為類IgG抗體分子。(A)取得與目標抗原結合之單域抗體。(B)以單域抗體之抗原結合活性受抑制之方式，使單域抗體替代IgG抗體之VH與VL締合。(C)於已導入了單域抗體之類IgG抗體分子前驅物導入蛋白酶切斷序列。

第7圖顯示本發明之多胜肽之一實施態樣。本實施態樣中，多胜肽為類IgG抗體分子，相當於IgG抗體之二個可變區部分各設有抗原結合域。二個抗原結合域可具有同樣的抗原結合特異性，也可具有不同的抗原結合特異性。

第8圖顯示於本發明之抗原結合域更連結第2抗原結合域之實施態樣。此實施態樣中，游離後之抗原結合域與第2抗原結合域形成雙特異性的抗原結合分子。(A)顯示未游離狀態之多胜肽之圖。抗原結合域之抗原結合活性受抑制。(B)顯示抗原結合域與第2抗原結合域形成之雙特異性的抗原結合分子之游離之圖。(C)顯示就游離後之雙特異性的抗原結合分子之例而言，例如針對T細胞表面抗原與癌細胞表面抗原之雙特異性的抗原結合分子之圖。

第9A圖顯示從含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結成之融合多胜肽之資料庫，篩選含有藉由與特定的抑制域締合而抗原結合活性減弱或喪失之單域抗體之融合多胜肽之方法之一例之圖。(1)顯示含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結之融合多胜肽之資料庫之圖。(2)顯示融合多胜肽與締合夥伴締合之狀態，確認單域抗體之抗原結合活性。選擇含有於此締合狀態不與目標抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之單域抗體之融合多胜肽。(3)顯示由(2)選出之融

合多胜肽中之單域抗體與締合夥伴中之抑制域之締合解除，確認單域抗體之抗原結合活性之圖。選出含有於此非締合狀態與目標抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之單域抗體之融合多胜肽。(2')顯示確認融合多胜肽中之單域抗體之抗原結合活性之圖。選擇含有此融合多胜肽之單獨存在狀態會與目標抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之單域抗體之融合多胜肽。(3')顯示確認於(2')選出之融合多胜肽與締合夥伴締合之狀態，單域抗體之抗原結合活性之圖。選出含有於此締合狀態不與目標抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之單域抗體之融合多胜肽。

第9B圖顯示從含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結成之融合多胜肽之資料庫，篩選含有藉由與特定的抑制域締合而抗原結合活性減弱或喪失之單域抗體之融合多胜肽之方法之更具體的一例。(1)使含有單域抗體與第1締合支持域之融合多胜肽、及在抑制域與第2締合支持域之間導入了蛋白酶切斷序列之締合夥伴同時呈現，形成Fab狀結構；(2)選擇於呈現的Fab狀結構中不與抗原結合、或對於抗原之結合活性為一定值以下者；(3)選擇含有藉由以蛋白酶切斷締合夥伴而會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之單域抗體之斷片 。

第9C圖顯示從含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結成之融合多胜肽之資料庫，篩選含有藉由與特定的抑制域締合而抗原結合活性減弱或喪失之單域抗體之融合多胜肽之方法之更具體之另一例。(1)使於單域抗體與第1締合支持域間導入了蛋白酶切斷序列之融合多胜肽、與抑制域與第2締合支持域連結成的締合夥伴同時呈現，形成Fab狀結構；(2)從呈現的Fab狀結構中選出不與抗原結合、或對於抗原之結合活性為一定值以下者；(3)選擇含有利用蛋白酶而切斷融合多胜肽並與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之單域抗體之斷片 。

第9D圖顯示從含有使多數單域抗體與第1締合支持域連結成之融合多胜肽之資料庫，篩選含有藉由與特定的抑制域締合而抗原結合活性減弱或喪失之單域抗體之融合多胜肽之方法之另一例之圖。(1)使含有單域抗體與第1締合支持域之融合多胜肽、與抑制域與第2締合支持域連結成之締合夥伴同時呈現，形成Fab狀結構，選擇所呈現之Fab狀結構中不與抗原結合、或對於抗原之結合活性為一定值以下者；(2)使(1)選出之Fab狀結構中之含有單域抗體之部分以抑制域不同時表現的方式再度呈現，選擇會與抗原結合、或對於抗原之結合活性為一定值以上之斷片。(2')與(2")係將(2)中之含有單域抗體之部分以抑制域不同時表現之方式再度呈現之其他實施態樣之圖。又，(1)與(2)/(2')/(2")之順序可以為(2)/(2')/(2")至(1)，亦即，使含有單域抗體之部分以與抑制域不同時表現之方式呈現，選擇針對抗原之結合活性為一定值以上之斷片。然後，使含有結合為一定以上之斷片之單域抗體與含有第1締合支持域之融合多胜肽、及抑制域與第2締合支持域連結成之締合夥伴同時呈現，形成Fab狀結構，選擇所呈現之Fab狀結構中不與抗原結合、或對於抗原之結合活性為一定值以下者。

第10圖顯示使抗人類IL-6R VHH(IL6R90)融合於人類IgG1之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)而得的IL6R90-G1m與各式各樣的輕鏈締合而製作的類抗體分子之對於人類IL-6R之結合之評價結果之圖。使抗原固相化之感測器與類抗體分子之作用開始之時間為橫軸之開始點。

第11圖(A)顯示在IL6R90-G1m 之VHH與恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列而製成之類抗體分子之模型之圖。(B)顯示製成之各抗體重鏈之名稱、插入胺基酸序列之部位、插入之胺基酸序列之圖。插入部位以 [insert]表示。

第12-1圖顯示藉由在IL6R90-G1m 或IL6R90-G1m 之VHH與恆定區之交界附近插

入蛋白酶切斷序列而製成之類抗體分子以蛋白酶(MT-SP1)處理後，利用還原SDS-PAGE評價切斷程度之結果之圖。由於蛋白酶處理而產生的2條新條帶之中，在 25 kDa以下產生的條帶係來自VHH之條帶，出現在25-50 kDa之位置之條帶係來自恆定區之條帶。

第12-2圖接續第12-1圖。

第13圖顯示藉由在IL6R90-G1m 或IL6R90-G1m 之VHH與恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列而製成之類抗體分子或將它們以蛋白酶(MT-SP1)處理後之樣本與人類IL-6R之結合之評價結果。Protease- 係未經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之評價感測圖，Protease+ 係評價經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之感測圖。固定有抗原固相化之感測器與類抗體分子之作用開始30秒前為橫軸之開始點。

第 14 圖顯示使抗人類 IL6R VHH(20A11) 融合於人類 IgG1 之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)而得的20A11-G1m與各式各樣的輕鏈締合而製成之類抗體分子之對於人類IL-6R之結合之評價結果。固定有抗原之感測器與類抗體分子之作用開始之時間之30秒前為橫軸之開始點。

第15圖顯示使對於存在20A11-G1m或20A11之與VL之界面的胺基酸導入變異而製成的 20A11hu 融合於人類 IgG1 之恆定區 (CH1-hinge-CH2-CH3) 而得的20A11hu-G1m與各式各樣的輕鏈締合而製成之類抗體分子之對於人類IL6R之結合之評價結果。固定有抗原之感測器與類抗體分子之作用開始之時間之60秒前為橫軸之開始點。

第16圖顯示將於20A11-G1m或20A11hu-G1m之20A11hu與恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列而製作之4種類抗體分子進行蛋白酶(MT-SP1)處理後，以還原

SDS-PAGE評價切斷程度之結果。由於蛋白酶處理而產生的2條新條帶之中，在25 kDa 以下產生的條帶係來自VHH之條帶，出現在25-50 kDa之位置之條帶係來自恆定區之條帶。

第17圖顯示於20A11-G1m或20A11hu-G1m 之VHH與恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列而製成之類抗體分子或將它們以蛋白酶(MT-SP1)處理後之樣本與人類IL6R之結合之評價結果。Protease- 為評價未經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之感測圖，Protease+ 為評價經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之感測圖。固定有抗原之感測器與抗體之作用開始60秒前為橫軸之開始點。not tested 代表記載的樣本未測定。

第18圖顯示重鏈可變區帶有抗人類CD3 VHH，且在VHH與重鏈恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列而製作的類抗體分子以蛋白酶(MT-SP1)處理後，以還原SDS-PAGE進行電泳、以CBB檢測，而評價切斷程度之結果。藉由蛋白酶處理而產生的2條新條帶之中，在10-15 kDa 附近產生的條帶係來自VHH之條帶，在37kDa附近產生的條帶係來自重鏈恆定區之條帶。

第19圖顯示重鏈可變區帶有抗人類CD3 VHH，且在VHH與重鏈恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列而製作之類抗體分子經蛋白酶(MT-SP1)處理後之樣本與人類CD3ed-Fc之結合之評價結果。Protease- 為評價未經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之感測圖，Protease+ 為評價經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之感測圖。固定有抗原之感測器與類抗體分子之作用開始30秒前為橫軸之開始點。顯示結合抗原前之結合量(回應)為0，使抗體作用前之結合量為100時之結合。從使抗體作用30秒前開始表示。

第20圖顯示以IL6R90-G1m 作為重鏈，Vk1-39-k0MT作為輕鏈之分子、或以

IL6R90-G1m作為重鏈，Vk1-39-k0MT作為輕鏈之分子之輕鏈可變區與輕鏈恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列以製作之類抗體分子經蛋白酶(MT-SP1)處理後，以還原SDS-PAGE進行電泳，並以CBB檢測來評價切斷程度之結果。藉由蛋白酶處理產生來自輕鏈的2條條帶，輕鏈被蛋白酶切斷。

第21圖顯以在IL6R90-G1m 作為重鏈，Vk1-39-k0MT作為輕鏈之分子、或以IL6R90-G1m作為重鏈，Vk1-39-k0MT作為輕鏈之分子之輕鏈可變區與輕鏈恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列而製作之類抗體分子經蛋白酶(MT-SP1)處理後之樣本與人類IL-6R之結合之評價結果。Protease- 為評價未經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之感測圖，Protease+ 為評價經蛋白酶處理之類抗體分子與抗原之結合之感測圖。將確認結合於IL-6R之抗體(MRA)作為正對照使用。固定有抗原之感測器與類抗體分子之作用開始之時為橫軸之開始點。

第22圖顯示評價納入結合了人類PlexinA1 之VHH的類IgG抗體分子之蛋白酶切斷之SDS-PAGE結果。Protease(+) 線道為實施蛋白酶切斷處理之樣本，protease(-)線道為未接受蛋白酶切斷處理之負對照之樣本。

第23圖顯示納入了結合了人類PlexinA1之VHH的類IgG抗體分子藉由蛋白酶切斷而使VHH游離，評價游離之VHH與人類PlexinA1之結合之Octet感測圖。Protease + 係實施蛋白酶切斷處理之樣本，protease – 係未接受蛋白酶切斷處理之樣本。使用之類IgG抗體分子之濃度記載於圖左側。

第24圖顯示評價含有雙特異性VHH-VHH之多胜肽之蛋白酶切斷之SDS-PAGE結果之圖。

第25圖顯示蛋白酶切斷前後之螢光酵素活性。虛線為未經蛋白酶處理之樣本，實線為經蛋白酶處理之樣本。

第26圖顯示蛋白酶切斷前後之螢光酵素活性。虛線為未經蛋白酶處理之樣本，實線為經蛋白酶處理之樣本。

第27圖顯示將含有抗人類IL-6R VHH之類IgG抗體分子利用蛋白酶所為之切斷以SDS-PAGE評價之圖。

第28圖顯示於輕鏈導入了蛋白酶切斷序列之類IgG抗體分子之蛋白酶切斷之評價之圖。

第29圖顯示於輕鏈導入了蛋白酶切斷序列之類IgG抗體分子之藉由有無蛋白酶處理所致之活化程度之評價之圖。

第30A圖顯示於重鏈導入了蛋白酶切斷序列之類IgG抗體分子之蛋白酶切斷之評價之圖。

第30B圖顯示於重鏈導入了蛋白酶切斷序列之類IgG抗體分子之蛋白酶切斷之評價。蛋白酶所為之切斷以assay buffer(MMP Activity Assay Kit (Fluorometric - Green) (ab112146), Component C: Assay Buffer)實施。

第31圖顯示對於小鼠投予已插入蛋白酶切斷序列之抗體分子，並評價在活體內之切斷效率之圖。

【實施方式】

【0017】 本發明中，多胜肽通常係指有4個胺基酸左右以上之長度之胜肽、及蛋白質。又，本發明中，多胜肽通常係由人工設計的序列構成的多胜肽，但不特別限定，例如也可為生物來源的多胜肽。又，也可以是天然多胜肽、或合成多胜肽、重組多胜肽等中任一者。再者，上述多胜肽之斷片也包括在本發明之多胜肽。

【0018】 本說明書中，例如以Ala/A、Leu/L、Arg/R、Lys/K、Asn/N、Met/M、Asp/D、Phe/F、Cys/C、Pro/P、Gln/Q、Ser/S、Glu/E、Thr/T、Gly/G、Trp/W、His/H、Tyr/Y、Ile/I、Val/V表示之方式，胺基酸以單字母碼或3字母碼、或其兩者表示記載。當表達位在特定位置的胺基酸時，可適用使用將表達特定位置之數字與胺基酸之單字母碼或3字母碼併記的表達。例如，單域抗體中含有的胺基酸37V這樣的胺基酸，係代表位在Kabat編號表示之37位位置的Val。

【0019】 為了改變多胜肽之胺基酸序列中之胺基酸，可適當採用部位專一的變異誘發法(Kunkel等(Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1985) 82, 488-492))、Overlap extension PCR等公知方法。又，作為置換成天然胺基酸以外之胺基酸的胺基酸改變方法，也有多數個公知方法可採用 (Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. (2006) 35, 225-249、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (11), 6353-6357)。例如:含有終止碼之一即UAG密碼子 (Amber codon)的互補amber suppressor tRNA結合了非天然胺基酸而得的tRNA無細胞轉譯系系統(Clover Direct(Protein Express))等亦為佳。本說明書中，改變可列舉置換，但不限定於此。

【0020】 本說明書中，表示胺基酸之改變部位時使用之「及/或」之用語之意義，包括「及」與「或」適當組合的各種組合。具體而言，例如「37號、45號、及/或47號之胺基酸經置換」，包括以下胺基酸之改變的變化形；

(a) 37號、(b)45號、(c)47號、(d) 37號及45號、(e) 37號及47號、(f) 45號及47號、(g) 37號及45號及47號。

【0021】 本說明書中，又，就表達胺基酸改變的方式，可適當使用在代表特定位置的數字前後加註改變前與改變後之胺基酸之單字母碼或3字母碼的表達方式。例如，於抗體可變區或單域抗體所含之胺基酸施加置換時使用之F37V

或Phe37Val這類改變，代表Kabat編號表示之37位之Phe置換成Val。亦即，數字代表Kabat編號表示之胺基酸位置，於其前記載之胺基酸之單字母碼或3字母碼代表置換前之胺基酸、其後記載之胺基酸之單字母碼或3字母碼代表置換後之胺基酸。同樣，對於抗體恆定區所含之Fc區施加胺基酸置換時使用的P238A或Pro238Ala這類改變，表示EU編號表示之238位之Pro置換為Ala。亦即，數字代表EU編號表示之胺基酸位置，在其前記載之胺基酸之單字母碼或3字母碼代表置換前之胺基酸，其後記載之胺基酸之單字母碼或3字母碼代表置換後的胺基酸。

【0022】 本說明書，用語「抗體」係以最廣的含意使用，只要能顯示所望的抗原結合活性即可，並不限於此等，包括單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如:雙特異性抗體)、單域抗體、及抗體斷片各種抗體結構。

【0023】 「抗體斷片」係指包括會和完整抗體所結合之抗原結合之該完整抗體之一部分的該完全抗體以外之分子。抗體斷片之例不僅限於此，包括Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')2、雙體抗體(diabody)、線狀抗體、單鏈抗體分子(例如:scFv)、及由抗體斷片形成之多特異性抗體。

【0024】 用語「全長抗體」、「完整抗體」、及「全部抗體」，在本說明書可交互替代，係指有實質類似天然型抗體結構的結構、或具有包含在本說明書定義之Fc區域之重鏈之抗體。

【0025】 用語「可變區」或「可變域」，係指涉及使抗體結合於抗原之抗體之重鏈或輕鏈之域。抗體之重鏈及輕鏈之可變域(各為VH及VL)，通常各域有4個保守的框架區 (FR) 及3個互補性決定區 (CDR) 的類似結構。(例如參照Kindt et al. Kuby Immunology, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007)。)能以1個VH或VL域給予充分的抗原結合特異性。

【0026】 本說明書使用之用語「互補性決定區」或「CDR」，係指序列為超可變，及/或形成結構上指定的圈環(loop)(「超可變圈環(loop)」)、及/或抗原接觸殘基(「抗原接觸」)、抗體之可變域之各區。通常抗體包括6個CDR：3個VH (H1、H2、H3)、及3個VL(L1、L2、L3)。本說明書之例示的CDR包括下列者：

(a) 胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)、及96-101 (H3)之處產生的超可變圈環(loop) (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))；

(b) 胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)、及95-102 (H3)之處產生的CDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c) 胺基酸殘基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及93-101 (H3) 之處產生的抗原接觸 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))；及、

(d)包括 HVR胺基酸殘基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)、及94-102 (H3)之(a)、(b)、及/或(c)之組合。

若無特別限定，CDR殘基及可變域中之其他殘基(例如:FR殘基)，在本說明書係依照上述Kabat等人賦予編號。

【0027】 通常單域抗體含有3個CDR：CDR1、CDR2、CDR3。單域抗體係由VHH或抗體VH製得之單域抗體時，單域抗體之CDR例示性地包括以下者：

(a) 在胺基酸殘基26-32 (CDR1)、53-55 (CDR2)、及96-101 (CDR3)處產生之

超可變圈環 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))；

(b) 在胺基酸殘基31-35b (CDR1)、50-65 (CDR2)、 及95-102 (CDR3)處產生之CDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c) 在胺基酸殘基30-35b (CDR1)、47-58 (CDR2)、及93-101 (CDR3) 處產生之抗原接觸 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))；及

(d) 含有CDR胺基酸殘基26-35 (CDR1)、26-35b (CDR1)、49-65 (CDR2)、93-102 (CDR3)、或94-102 (CDR3)之(a)、(b)、及/或(c)之組合。

【0028】 單域抗體係由抗體VL製得之單域抗體時，單域抗體之CDR例示性地包括下列者：

(a) 在胺基酸殘基26-32 (CDR1)、50-52 (CDR2)、及91-96 (CDR3)處產生之超可變圈環 (Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987))；

(b) 在胺基酸殘基24-34 (CDR1)、50-56 (CDR2)、及89-97 (CDR3)處產生之CDR (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991))；

(c) 在胺基酸殘基27c-36 (CDR1)、46-55 (CDR2)、及89-96 (CDR3)處產生之抗原接觸 (MacCallum et al. J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996))；及

(d) 含有CDR胺基酸殘基46-56 (CDR2)、47-56 (CDR2)、48-56 (CDR2)、或49-56 (CDR2)之(a)、(b)、及/或(c)之組合。

【0029】 若無特別限定，CDR殘基及可變域中之其他殘基(例如:FR殘基)，在本說明書係依照上述Kabat等人賦予編號。

【0030】 「框架」或「FR」，係指互補性決定區(CDR)殘基以外之可變域

殘基。可變域之FR，通常由4個FR分域：FR1、FR2、FR3、及FR4構成。因應此，CDR及FR之序列通常依下列順序出現在VH(或VL)：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。單域抗體中，CDR及FR之序列通常依如下的順序出現：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。

【0031】 本發明之單域抗體，大概可定義為包括下列者的多胜肽:

a)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之11位之胺基酸殘基選自由L、M、S、V、W構成之群組，較佳為L)、及/或

b)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之37位之胺基酸殘基選自由F、Y、H、I、L、V構成之群組，較佳為F或Y)、及/或

c)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之44位之胺基酸殘基選自由G、E、A、D、Q、R、S、L構成之群組，較佳為G、E或Q，更佳為G或E)、及/或

d)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之45位之胺基酸殘基選自由L、R、C、I、L、P、Q、V構成之群組，較佳為L或R)、及/或

e)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之47位之胺基酸殘基選自由W、L、F、A、G、I、M、R、S、V、Y構成之群組，較佳為W、L、F或R)、及/或

f)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之83位之胺基酸殘基選自由R、K、N、E、G、I、M、Q、T構成

之群組，較佳為K或R，更佳為K)、及/或

g)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之84位之胺基酸殘基選自由P、A、L、R、S、T、D、V構成之群組，較佳為P)、及/或

h)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之103位之胺基酸殘基選自由W、P、R、S構成之群組，較佳為W)、及/或

i)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之104位之胺基酸殘基為G或D，較佳為G)、及/或

j)由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列（依Kabat編號之108位之胺基酸殘基選自由Q、L、R構成之群組，較佳為Q或L)。

【0032】 更具體而言，雖不排他，可定義為含有下列由中間插入有3個互補性決定區/序列之4個框架區/序列構成之胺基酸序列中之任一者的多胜肽：

k)依Kabat編號之43位～46位之胺基酸殘基為KERE或KQRE的胺基酸序列；

l)依Kabat編號之44位～47位之胺基酸殘基為GLEW的胺基酸序列；

m)依Kabat編號之83位～84位之胺基酸殘基為KP或EP的胺基酸序列。

【0033】 本說明書中，用語「恆定區」或「恆定域」係指抗體之可變區以外之部分。例如，IgG抗體，係以雙硫鍵鍵結的2個相同輕鏈與2個相同重鏈構成的約150,000道爾吞的雜四聚物糖蛋白，從N末端朝C末端，各重鏈具有也稱為可變重鏈域或重鏈可變域的可變區 (VH)，然後是含有CH1域、鉸鏈區、CH2域、CH3域之重鏈恆定區(CH)。同樣，從N末端朝C末端，各輕鏈具有也稱為可變輕鏈域或輕鏈可變域之可變區 (VL)，然後是固定輕鏈(CL)域。天然型抗體之輕鏈，

可依據其恆定域之胺基酸序列，歸屬在稱為kappa(κ)及lamda (λ)之2類型中之1個類型。

【0034】 本說明書中，用語「Fc區」係為了要定義至少含有恆定區之一部分之免疫球蛋白重鏈之C末端區。此用語包括天然型序列Fc區及變異體Fc區。一實施態樣中，人類IgG1的情形，重鏈Fc區從Cys226、或從Pro230，延伸到重鏈的羧基末端。惟Fc區之C末端之離胺酸 (Lys447) 或甘胺酸-離胺酸(Gly446-Lys447)可存在亦可不存在。本說明書中，若無特別限制，則Fc區或恆定區中之胺基酸殘基之編號係依Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD 1991 記載之EU編號系統(也稱為EU索引)。

【0035】 抗體的「類別」，係指抗體之重鏈所具備的恆定域恆定區的類型。抗體有5個主要的類別：IgA、IgD、IgE、IgG、及IgM。並且其中有一些更進一步可區分成次類別(isotype)。例如:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及IgA2。不同類別的免疫球蛋白所對應的重鏈恆定域分別稱為α、δ、ε、γ、及μ。

【0036】 本說明書中，「抗原結合域」係限於和作為目的之抗原結合。抗原結合域只要能與作為目的之抗原結合即可，任意結構域皆可使用。如此的域，例如但不限於抗體之重鏈可變區(VH)與抗體之輕鏈可變區(VL)、單域抗體(sdAb)、生物體內存在之細胞膜蛋白質Avimer所含之約35個胺基酸之稱為A分域之模組(WO2004/044011、WO2005/040229)、包含於細胞膜表現之糖蛋白質fibronectin中之蛋白質所結合之域10Fn3分域之Adnectin(WO2002/032925)、以構成由ProteinA之58個胺基酸構成的3個螺旋束(bundle)的IgG結合分域為支架(scaffold)的Affibody(WO1995/001937)、具含33個胺基酸殘基之轉彎(turn)與2個

反向並行之螺旋以及迴圈的次單元返覆層疊的構造的ankyrin返覆(ankyrin repeat：AR)之分子表面所露出之區DARPins(Designed Ankyrin Repeat proteins)(國際公開WO2002/020565)、將嗜中性球明膠酶結合lipocalin (neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL))等lipocalin分子中高度保守的8個反向並行的股中央方向扭曲成的活塞桶(barrel)構造的單側予以支撐的4個迴圈區Anticalin等(國際公開WO2003/029462)、就八目鰻、沼田鰻等無顎類之獲得免疫系統而言不具免疫球蛋白之構造的可變性淋巴球受體(variable lymphocyte receptor(VLR))之富含白胺酸殘基之返覆(leucine-rich-repeat(LRR))模組返覆疊層而獲得之馬蹄形構造之內部之平行型片構造之中空區(國際公開WO2008/016854)。

【0037】 本發明之抗原結合域之較佳例可列舉，僅該抗原結合域構成之分子便能發揮抗原結合機能之抗原結合域、從連結之其他胜肽游離後單獨可發揮抗原結合機能之抗原結合域等。如此的抗原結合域，例如但不限於單域抗體、scFv、Fv、Fab、Fab'、F(ab')2等。

【0038】 本發明之抗原結合域之較佳例之一，可列舉分子量60kDa以下之抗原結合域。如此的抗原結合域，例如但不限於單域抗體、scFv、Fab、Fab'。分子量為60kDa以下之抗原結合域通常以單體形式存在於血中時，利用腎臟廓清的可能性高(參照J Biol Chem. 1988 Oct 15;263(29):15064-70)。

由其他觀點，本發明之抗原結合域之佳例之一可列舉血中半衰期為12小時以下之抗原結合域。如此的抗原結合域，例如但不限於單域抗體、scFv、Fab、Fab'等。

【0039】 本發明之抗原結合域之一較佳例可列舉單域抗體(sdAb)。

【0040】 本說明書中，用語「單域抗體」只要其域單獨即可發揮抗原結合

活性即可，其結構不限定。IgG抗體等例示之通常之抗體、VH與VL之配對而形成可變區之狀態會顯示抗原結合活性，相對於此，單域抗體不與其他分域配對，已知單域抗體本身的分域結構即單獨可發揮抗原結合活性。單域抗體為通常有較低分子量，以單體之形態存在。

單域抗體，例如但不限於含有駱駝科之動物之VHH、鯊之V_{NAR}之類的先天欠缺輕鏈的抗原結合分子、或含有抗體之VH域全部或一部分或VL域全部或一部分之抗體斷片。含有抗體之VH/VL域全部或一部分之抗體斷片即單域抗體，例如但不限於美國專利第6,248,516號B1等記載之人類抗體VH或人類抗體VL為出發，人工製作的單域抗體。本發明之一些實施態樣中，1個單域抗體具有3個CDR(CDR1、CDR2及CDR3)。

單域抗體可藉由從可產生單域抗體之動物、或將可產生單域抗體之動物進行免疫而取得。可產生單域抗體之動物，例如但不限於駱駝科動物、導入了可產生單域抗體之基因之基因轉殖動物(transgenic animals)。駱駝科動物包括駱駝、駱馬、羊駝、一瘤駱駝與原駝等。作為導入了能產生單域抗體之基因之基因轉殖動物，例如但不限於國際公開WO2015/143414號、美國專利公開US2011/0123527號A1記載之基因轉殖動物。藉由從動物取得之單域抗體之框架序列為人類生殖系序列或與其類似的序列，也可取得人源化的單域抗體。人源化的單域抗體(例如:人源化VHH)亦為本發明之單域抗體之一實施態樣。

「人化單域抗體」，係指包括來自非人CDR之胺基酸殘基及來自人FR之胺基酸殘基之嵌合單域抗體。於某態樣，人化單域抗體全部或實質上全部CDR係對應於非人抗體者且全部或實質上全部FR係對應於人抗體者。人化抗體中，即使FR中之一部分殘基未和人抗體對應，實質上全部FR仍認為是對應於人抗體之

一例。例如將為單域抗體之一態樣的VHH進行人化時，FR中之一部分殘基需成為不對應於人抗體的殘基(C Vincke等人，The Journal of Biological Chemistry 284, 3273-3284.)。

又，單域抗體可由含有單域抗體之多胜肽資料庫，利用ELISA、淘選等以取得。含有單域抗體之多胜肽資料庫，例如但不限於從各種動物或人類取得之天然抗體資料庫(例：Methods in Molecular Biology 2012 911 (65-78)、Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics 2006 1764:8 (1307-1319))、對於各種動物免疫以取得之抗體資料庫(例：Journal of Applied Microbiology 2014 117:2 (528-536))、或由各種動物或人類之抗體基因製成之合成抗體資料庫(例：Journal of Biomolecular Screening 2016 21:1 (35-43)、Journal of Biological Chemistry 2016 291:24 (12641-12657)、AIDS 2016 30:11 (1691-1701))。

【0041】 本說明書中，「抗原」僅由含有抗原結合域所結合之抗原決定基限制。抗原之較佳例不僅限於例如:來自動物或人類之胜肽、多胜肽、蛋白質。由目標組織起因的適合用於治療病症使用的抗原，較佳例不限於例如:目標細胞(例：癌細胞、發炎細胞)之表面表現之分子、在含有目標細胞之組織中之其他細胞表面表現之分子、對於目標細胞與含有目標細胞之組織有免疫學作用之細胞之表面表現之分子、存在於含有目標細胞之組織之間質中的大分子等。

【0042】 抗原可列舉如以下分子:17-IA、4-1BB、4Dc、6-酮-PGF1a、8-異-PGF2a、8-側氧基-dG、A1腺苷受體、A33、ACE、ACE-2、活化素(activin)、活化素A、活化素AB、活化素B、活化素C、活化素RIA、活化素RIA ALK-2、活化素RIB ALK-4、活化素RIIA、活化素RIIB、ADAM、ADAM10、ADAM12、ADAM15、ADAM17/TACE、ADAM8、ADAM9、ADAMTS、ADAMTS4、

ADAMTS5、位址素(Addressin)、aFGF、ALCAM、ALK、ALK-1、ALK-7、Alpha -1-抗胰蛋白酶(antitrypsin)、Alpha -V/Beta -1拮抗劑、ANG、Ang、APAF-1、APE、APJ、APP、APRIL、AR、ARC、ART、Artemin、抗Id、ASPARTIC、心房性鈉利尿因子、av/b3整合素、Axl、b2M、B7-1、B7-2、B7-H、B-淋巴球刺激因子(BlyS)、BACE、BACE-1、Bad、BAFF、BAFF-R、Bag-1、BAK、Bax、BCA-1、BCAM、Bcl、BCMA、BDNF、b-ECGF、bFGF、BID、Bik、BIM、BLC、BL-CAM、BLK、BMP、BMP-2 BMP-2a、BMP-3 成骨素(Osteogenin)、BMP-4 BMP-2b、BMP-5、BMP-6 Vgr-1、BMP-7(OP-1)、BMP-8(BMP-8a、OP-2)、BMPR、BMPR-IA(ALK-3)、BMPR-IB(ALK-6)、BRK-2、RPK-1、BMPR-II(BRK-3)、BMP、b-NGF、BOK、鈴蟾素(Bombesin)、骨來源神經營養因子、BPDE、BPDE-DNA、BTC、補體因子3(C3)、C3a、C4、C5、C5a、C10、CA125、CAD-8、抑血鈣素(Calcitonin)、cAMP、癌胎兒性抗原(CEA)、癌關連抗原、細胞自溶酶(cathepsin) A、細胞自溶酶B、細胞自溶酶C/DPPI、細胞自溶酶D、細胞自溶酶E、細胞自溶酶H、細胞自溶酶L、細胞自溶酶O、細胞自溶酶S、細胞自溶酶V、細胞自溶酶X/Z/P、CBL、CCI、CCK2、CCL、CCL1、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL2、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CCL3、CCL4、CCL5、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9/10、CCR、CCR1、CCR10、CCR10、CCR2、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CD1、CD2、CD3、CD3E、CD4、CD5、CD6、CD7、CD8、CD10、CD11a、CD11b、CD11c、CD13、CD14、CD15、CD16、CD18、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD25、CD27L、CD28、CD29、CD30、CD30L、CD32、CD33(p67蛋白質)、CD34、CD38、CD40、CD40L、CD44、CD45、

CD46、CD49a、CD52、CD54、CD55、CD56、CD61、CD64、CD66e、CD74、CD80(B7-1)、CD89、CD95、CD123、CD137、CD138、CD140a、CD146、CD147、CD148、CD152、CD164、CEACAM5、CFTR、cGMP、CINC、肉毒桿菌毒素、產氣莢膜梭菌毒素、CKb8-1、CLC、CMV、CMV UL、CNTF、CNTN-1、COX、C-Ret、CRG-2、CT-1、CTACK、CTGF、CTLA-4、PD-1、PD-L1、LAG3、TIM3、galectin-9、CX3CL1、CX3CR1、CXCL、CXCL1、CXCL2、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCR、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、CXCR6、細胞角蛋白腫瘤關連抗原、DAN、DCC、DcR3、DC-SIGN、補體控制因子(Decay accelerating factor)、des(1-3)-IGF-I(腦IGF-1)、Dhh、地殼新(Digoxin)、DNAM-1、Dnase、Dpp、DPPIV/CD26、Dtk、ECAD、EDA、EDA-A1、EDA-A2、EDAR、EGF、EGFR(ErbB-1)、EMA、EMMPRIN、ENA、內皮受體、腦啡肽酶(Enkephalinase)、eNOS、Eot、伊紅趨素(Eotaxin)1、EpCAM、EphrinB2/EphB4、EPO、ERCC、E-選擇蛋白(selectin)、ET-1、第IIa因子、第VII因子、第VIIIc因子、第IX因子、纖維母細胞活化蛋白質(FAP)、Fas、FcR1、FEN-1、鐵蛋白、FGF、FGF-19、FGF-2、FGF3、FGF-8、FGFR、FGFR-3、纖維蛋白(Fibrin)、FL、FLIP、Flt-3、Flt-4、卵泡刺激激素、Fractalkine、FZD1、FZD2、FZD3、FZD4、FZD5、FZD6、FZD7、FZD8、FZD9、FZD10、G250、Gas6、GCP-2、GCSF、GD2、GD3、GDF、GDF-1、GDF-3(Vgr-2)、GDF-5(BMP-14、CDMP-1)、GDF-6(BMP-13、CDMP-2)、GDF-7(BMP-12、CDMP-3)、GDF-8(myostatin)、GDF-9、GDF-15(MIC-1)、GDNF、GDNF、GFAP、GFRa-1、GFR-Alpha 1、GFR-Alpha 2、GFR-Alpha 3、GITR、升糖素、Glut4、糖蛋白質

IIb/IIIa(GPIIb/IIIa)、GM-CSF、gp130、gp72、GRO、成長激素釋放因子、半抗原(NP-cap或NIP-cap)、HB-EGF、HCC、HCMV gB外膜糖蛋白質、HCMV gH外膜糖蛋白質、HCMV UL、造血成長因子(HGF)、Hep B gp120、肝素酶、Her2、Her2/neu(ErbB-2)、Her3(ErbB-3)、Her4(ErbB-4)、單純皰疹病毒(HSV) gB糖蛋白質、HSV gD糖蛋白質、HGFA、高分子量黑色素腫瘤關連抗原(HMW-MAA)、HIV gp120、HIV IIIB gp 120 V3迴圈、HLA、HLA-DR、HM1.24、HMFG PEM、HRG、Hrk、人類心肌肌凝蛋白、人類細胞巨大病毒(HCMV)、人類成長激素(HGH)、HVEM、I-309、IAP、ICAM、ICAM-1、ICAM-3、ICE、ICOS、IFNg、Ig、IgA受體、IgE、IGF、IGF結合蛋白質、IGF-1R、IGFBP、IGF-I、IGF-II、IL、IL-1、IL-1R、IL-2、IL-2R、IL-4、IL-4R、IL-5、IL-5R、IL-6、IL-6R、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-18、IL-18R、IL-21、IL-23、IL-27、幹擾素(INF)-Alpha 、INF-Beta 、INF-gamma、抑制素(inhibin)、iNOS、胰島素A鏈、胰島素B鏈、類胰島素增殖因子1、整合素Alpha 2、整合素Alpha 3、整合素Alpha 4、整合素Alpha 4/Beta 1、整合素Alpha 4/Beta 7、整合素Alpha 5(Alpha V)、整合素Alpha 5/Beta 1、整合素Alpha 5/Beta 3、整合素Alpha 6、整合素Beta 1、整合素Beta 2、干擾素gamma、IP-10、I-TAC、JE、激肽釋放素2、激肽釋放素5、激肽釋放素6、激肽釋放素11、激肽釋放素12、激肽釋放素14、激肽釋放素15、激肽釋放素L1、激肽釋放素L2、激肽釋放素L3、激肽釋放素L4、KC、KDR、角質細胞生長因子(KGF)、laminin 5、LAMP、LAP、LAP(TGF-1)、潛在的TGF-1、潛在的TGF-1 bp1、LBP、LDGF、LECT2、Lefty、路易士-Y抗原、路易士-Y關連抗原、LFA-1、LFA-3、Lfo、LIF、LIGHT、脂蛋白、LIX、LKN、Lptn、L-選擇蛋白、LT-a、LT-b、LTB4、LTBP-1、肺表面、黃體形成激素、淋巴毒素Beta

受體、Mac-1、MAdCAM、MAG、MAP2、MARC、MCAM、MCAM、MCK-2、MCP、M-CSF、MDC、Mer、METALLOPROTEASES、MGDF受體、MGMT、MHC(HLA-DR)、MIF、MIG、MIP、MIP-1-Alpha 、MK、MMAC1、MMP、MMP-1、MMP-10、MMP-11、MMP-12、MMP-13、MMP-14、MMP-15、MMP-2、MMP-24、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MPIF、Mpo、MSK、MSP、黏蛋白(Muc1)、MUC18、Muellerian管抑制物質、Mug、MuSK、NAIP、NAP、NCAD、N-C adherin、NCA 90、NCAM、NCAM、Neprilysin、neurotrophin-3、-4、或-6、neurturin、神經成長因子(NGF)、NGFR、NGF-Beta 、nNOS、NO、NOS、Npn、NRG-3、NT、NTN、OB、OGG1、OPG、OPN、OSM、OX40L、OX40R、p150、p95、PADPr、副甲狀腺激素、PARC、PARP、PBR、PBSF、PCAD、P-Cadherin、PCNA、PDGF、PDGF、PDK-1、PECAM、PEM、PF4、PGE、PGF、PGI2、PGJ2、PIN、PLA2、胎盤性鹼性磷解酶(PLAP)、PlGF、PLP、PP14、胰島素前體、prorelaxin、Protein C、PS、PSA、PSCA、前列腺專一膜抗原(PSMA)、PTEN、PTHrp、Ptk、PTN、R51、RANK、RANKL、RANTES、RANTES、relaxin A鏈、relaxin B鏈、腎活素(renin)、呼吸器多核體病毒(RSV)F、RSV Fgp、Ret、類風濕性因子(Rheumatoid factor)、RLIP76、RPA2、RSK、S100、SCF/KL、SDF-1、SERINE、血清白蛋白、sFRP-3、Shh、SIGIRR、SK-1、SLAM、SLPI、SMAC、SMDF、SMOH、SOD、SPARC、Stat、STEAP、STEAP-II、TACE、TACI、TAG-72(腫瘤關連糖蛋白質-72)、TARC、TCA-3、T細胞受體(例如:T細胞受體Alpha /Beta)、TdT、TECK、TEM1、TEM5、TEM7、TEM8、TERT、睪丸PLAP狀鹼性磷解酶、TfR、TGF、TGF-Alpha 、TGF-Beta 、TGF-Beta Pan Specific、TGF-Beta RI(ALK-5)、TGF-Beta RII、TGF-Beta RIIb、TGF-Beta RIII、TGF-Beta 1、TGF-Beta 2、TGF-Beta 3、

TGF-Beta 4、TGF-Beta 5、凝血酶、胸腺Ck-1、甲狀腺刺激激素、Tie、TIMP、TIQ、組織因子、TMEFF2、Tmpo、TMPRSS2、TNF、TNF-Alpha 、TNF-Alpha Beta 、TNF-Beta 2、TNFc、TNF-RI、TNF-RII、TNFRSF10A(TRAIL R1 Apo-2、DR4) 、 TNFRSF10B(TRAIL R2 DR5 、 KILLER 、 TRICK-2A 、 TRICK-B) 、TNFRSF10C(TRAIL R3 DcR1、LIT、TRID)、TNFRSF10D(TRAIL R4 DcR2、TRUNDD)、TNFRSF11A(RANK ODF R、TRANCE R)、TNFRSF11B(OPG OCIF、TR1)、TNFRSF12(TWEAK R FN14)、TNFRSF13B(TACI)、TNFRSF13C(BAFF R)、TNFRSF14(HVEM ATAR、HveA、LIGHT R、TR2)、TNFRSF16(NGFR p75NTR) 、 TNFRSF17(BCMA) 、 TNFRSF18(GITR AITR) 、 TNFRSF19(TROY TAJ、TRADE)、TNFRSF19L(RELT)、TNFRSF1A(TNF RI CD120a、p55-60)、TNFRSF1B(TNF RII CD120b、p75-80)、TNFRSF26(TNFRH3)、TNFRSF3(LTbR TNF RIII、TNFC R)、TNFRSF4(OX40 ACT35、TXGP1 R)、TNFRSF5(CD40 p50)、TNFRSF6(Fas Apo-1 、 APT1 、 CD95) 、 TNFRSF6B(DcR3 M68 、 TR6) 、TNFRSF7(CD27) 、 TNFRSF8(CD30) 、 TNFRSF9(4-1BB CD137 、 ILA) 、TNFRSF21(DR6)、TNFRSF22(DcTRAIL R2 TNFRH2)、TNFRST23(DcTRAIL R1 TNFRH1) 、 TNFRSF25(DR3 Apo-3 、 LARD 、 TR-3 、 TRAMP 、 WSL-1) 、TNFSF10(TRAIL Apo-2配體、TL2)、TNFSF11(TRANCE/RANK配體 ODF、OPG配體)、TNFSF12(TWEAK Apo-3配體、DR3配體)、TNFSF13(APRIL TALL2)、TNFSF13B(BAFF BLYS、TALL1、THANK、TNFSF20)、TNFSF14(LIGHT HVEM配體、LTg)、TNFSF15(TL1A/VEGI)、TNFSF18(GITR配體 AITR配體、TL6)、TNFSF1A(TNF-a Conectin (Conectin)、DIF、TNFSF2)、TNFSF1B(TNF-b LTa、TNFSF1) 、 TNFSF3(LTb TNFC 、 p33) 、 TNFSF4(OX40配體 gp34 、 TXGP1) 、

TNFSF5(CD40配體 CD154、gp39、HIGM1、IMD3、TRAP)、TNFSF6(Fas配體 Apo-1配體、APT1配體)、TNFSF7(CD27配體 CD70)、TNFSF8(CD30配體 CD153)、TNFSF9(4-1BB配體 CD137配體)、TP-1、t-PA、Tpo、TRAIL、TRAIL R、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRANCE、運鐵蛋白受體、TRF、Trk、TROP-2、TLR(Toll-like receptor)1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TSG、TSLP、腫瘤關連抗原CA125、腫瘤關連抗原表現路易士Y關連碳水化物、TWEAK、TXB2、Ung、uPAR、uPAR-1、尿激酶、VCAM、VCAM-1、VECAD、VE-Cadherin、VE-cadherin-2、VEFGR-1(flt-1)、VEGF、VEGFR、VEGFR-3(flt-4)、VEGI、VIM、病毒抗原、VLA、VLA-1、VLA-4、VNR整合素、von Willebrand因子、WIF-1、WNT1、WNT2、WNT2B/13、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11、WNT16、XCL1、XCL2、XCR1、XCR1、XEDAR、XIAP、XPD、HMGB1、IgA、Aβ、CD81、CD97、CD98、DDR1、DKK1、EREG、Hsp90、IL-17/IL-17R、IL-20/IL-20R、氧化LDL、PCSK9、prekallikrein、RON、TMEM16F、SOD1、Chromogranin A、Chromogranin B、tau、VAP1、高分子Kininogen、IL-31、IL-31R、Nav1.1、Nav1.2、Nav1.3、Nav1.4、Nav1.5、Nav1.6、Nav1.7、Nav1.8、Nav1.9、EPCR、C1、C1q、C1r、C1s、C2、C2a、C2b、C3、C3a、C3b、C4、C4a、C4b、C5、C5a、C5b、C6、C7、C8、C9、factor B、factor D、factor H、properdin、sclerostin、fibrinogen、fibrin、prothrombin、thrombin、組織因子、factor V, factor Va、factor VII、factor VIIa、factor VIII、factor VIIIa、factor IX、factor IXa、factor X、factor Xa、factor XI、factor XIa、factor XII、factor XIIa、factor XIII、

factor XIIIa、 TFPI、 antithrombin III、 EPCR、 thrombomodulin、TAPI, tPA、plasminogen、plasmin、 PAI-1, PAI-2、GPC3、Syndecan-1、Syndecan-2、Syndecan-3、Syndecan-4、LPA、S1P以及激素及成長因子用的受體。

【0043】 上述抗原例示也有記載受體，該等受體係即使於活體體液中以可溶型存在的情形，仍可使用作為本發明之抗原結合域所結合的抗原。如此之可溶型受體之一非限定態樣，例如:Mullberg等人類(J. Immunol. (1994) 152 (10), 4958-4968)之可溶型IL-6R，即由序列編號：35表示之蛋白質。

【0044】 上述抗原之例示包括在細胞膜表現的膜型分子、及從細胞分泌到細胞外的可溶型分子。本發明之抗原結合域係結合於從細胞分泌之可溶型分子時，該抗原結合域宜為具有中和活性。

【0045】 對可溶型分子所存在之溶液無限定，本可溶型分子能存在活體液，亦即填滿活體內之脈管或組織・細胞之間的所有液體。非限定之一態樣中，本發明之抗原結合域結合之可溶型分子，可存在於細胞外液。細胞外液，在脊椎動物係指血漿、組織間液、淋巴液、緻密的結締組織、腦脊髓液、髓液、穿刺液、或關節液等骨及軟骨中之成分、肺泡液(支氣管肺泡洗滌液)、腹水、胸水、心囊水、囊泡液、或眼房液(房水)等細胞穿透液(細胞之主動輸送・分泌活動之結果所產生的各種腺腔內的液體、及消化管腔等其他體腔內液)的總稱。

【0046】 意指抗原中存在之抗原決定基之抗原決定部位，係指本說明書揭示之抗原結合域所結合之抗原上之部位。因此，例如，抗原決定部位可由其結構定義。又，該抗原決定部位也可由認識該抗原決定部位之抗原結合域中，對於抗原之結合活性定義。抗原為胜肽或多胜肽時，也可利用構成抗原決定部位之胺基酸殘基指定抗原決定部位。又，抗原決定部位為糖鏈時，也可利用特定

糖鏈構造來指定抗原決定部位。

【0047】 線狀抗原決定部位，係包含認識胺基酸一次序列的抗原決定部位的抗原決定部位。線狀抗原決定部位典型在固有序列中至少含有3個，且最普通為至少5個，例如約8至約10個，6至20個胺基酸。

【0048】 立體抗原決定部位，與線狀抗原決定部位相對照，係指含有抗原決定部位之胺基酸之一次序列並非所認識之抗原決定部位之單一規定成分的抗原決定部位(例如，胺基酸之一次序列不一定由規定抗原決定部位之抗體所認識之抗原決定部位)。立體抗原決定部位，可能包含對於線狀抗原決定部位為更多之數之胺基酸。關於立體抗原決定部位之認識，抗原結合域認識胜肽或蛋白質之三維結構。例如，蛋白質分子折疊形成三維結構時，形成立體抗原決定部位之某個胺基酸及/或多胜肽主鏈，可以並排，抗體可認識抗原決定部位。決定抗原決定部位之立體結構之方法，包含例如X射線結晶學、二維核磁共振分光學及部位特異性旋轉標誌及電磁常磁性共振分光學，但不限於該等。例如參考:Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology (1996)、第66卷、Morris(編)。

【0049】 與抗原決定部位結合之抗原結合域之結構，稱為互補位(paratope)。利用在抗原決定部位與互補位之間作用之氫鍵、靜電力、凡得瓦力、疏水鍵等，使得抗原決定部位與互補位安定結合。此抗原決定部位與互補位間之結合力，稱為親和性(affinity)。複數個抗原與複數個抗原結合域結合時之結合力之總和，稱為結合性(avidity)。當包含複數個抗原結合域之(亦即多價之)抗體等結合於複數個抗原決定部位時，結合力(affinity)會相乘地作用，因此結合性高於親和性。

【0050】 特定的實施態樣中，本說明書提供之抗原結合域，有≦1μM、≦

100nM、≦10nM、≦1nM、≦0.1nM、≦0.01nM或≦0.001nM(例如:10^{-8}M以下，例如10^{-8}M~10^{-13}M，例如10^{-9}M~10^{-13}M)之解離常數 (Kd)。

【0051】 以下例示含有對IL-6R之抗原結合域、或含有抗原結合域之多胜肽之對於抗原決定部位之結合的確認方法，但是含有對IL-6R以外之抗原的抗原結合域、或含有抗原結合域之多胜肽之對於抗原決定部位之結合的確認方法，也可依照下列例示適當實施。

【0052】 例如，對IL-6R之抗原結合域會認識IL-6R分子中存在之線狀抗原決定部位之情事，例如可以如下方式確認。為了上述目的，合成由構成IL-6R之細胞外域之胺基酸序列所形成的線狀胜肽。該胜肽可由化學合成。或利用IL-6R之cDNA中之編碼為相當於細胞外分域之胺基酸序列之區域，以基因工程方法可獲得。其次，評價由構成細胞外分域之胺基酸序列所構成的線狀胜肽與針對IL-6R之抗原結合域間的結合活性。例如，利用已經固定化之線狀胜肽作為抗原之ELISA，可評價該抗原結合域對於該胜肽之結合活性。或，依據對IL-6R表現細胞中，該抗原結合域之結合時，由於線狀胜肽所致抑制的水平，可以明確獲得對於線狀胜肽之結合活性。利用該等試驗，可以明確獲得該抗原結合域對於線狀胜肽之結合活性。

【0053】 又，針對IL-6R之抗原結合域是認識立體抗原決定部位之一事，可依以下方式確認。為了上述目的，製備表現IL-6R之細胞。例如當針對IL-6R之抗原結合域接觸IL-6R表現細胞時，對於該細胞強力結合，另一方面，該抗原結合域對於經固定化之由IL-6R之細胞外分域之胺基酸序列所構成的線狀胜肽、或該抗原結合域對於以胍等一般的變性劑變性而得的IL-6R的細胞外域的胺基酸序列構成的線狀胜肽實質上不結合時等。在此，實質上不結合，係指對於

人類IL-6R表現細胞之結合活性之80%以下、通常為50%以下，較佳為30%以下，尤佳為15%以下之結合活性。

【0054】 又，就確認抗原結合域之抗原結合活性之方法而言，例如有利用放射性標識抗原結合測定法 (radiolabeled antigen binding assay: RIA) 測定Kd值之方法。一實施態樣中，RIA係使用目的之抗原結合域及其抗原實施。例如，針對抗原之抗原結合域在溶液中結合親和性，可藉由於非標識抗原之漸增量系列存在下最小濃度之 (125I) 標識抗原使抗原結合域平衡化，然後將已結合之抗原以披覆抗原結合域的板捕捉以測定。(例如參照Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999))。

【0055】 若依其他實施態樣，Kd係依使用了BIACORE(註冊商標)之表面電漿子共振法測定。例如使用BIACORE(註冊商標)-2000或BIACORE(註冊商標)-3000 (BIAcore, Inc., Piscataway, NJ) 之測定法，係使用固定了約10反應單位 (response unit: RU) 之抗原之CM5晶片於25℃實施。一實施態樣中，羧基甲基化葡聚糖生物感測器晶片 (CM5、BIACORE, Inc.)係依供給商的指示，使用N-乙基-N'- (3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽(EDC) 與N-羥基琥珀醯亞胺 (NHS)活化。在將抗原以和約10反應單位 (RU)之蛋白質達成結合的方式，以5μl/分之流速注入前，使用10mM乙酸鈉、pH4.8稀釋為5μg/ml(約0.2μM)。抗原注入後，為了阻斷未反應基，注入1M乙醇胺。為了測定動力學，在25℃、約25μl/分之流速，注入含有0.05% polysorbate 20(TWEEN-20(商標))界面活性劑之PBS (PBST) 中之抗原結合域之2倍階段稀釋物 (0.78nM~500nM)。結合速度 (kon) 與解離速度 (koff) ，係使用單純的1對1 Langmuir結合模型(BIACORE(註冊商標)評價軟體版本3.2)，將結合與解離之感測圖同時擬合以計算。平衡解離常數 (Kd) 係以koff/kon

比的方式計算。再者，藉由使用平衡法解析，可求得表觀的解離常數(Kd)。該等方法係參照BIACORE(註冊商標)附帶的實驗手冊。例如參照Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999) 、Methods Enzymol. 2000;323:325-40.。又，表面電漿子共振分析中，固相化之蛋白質量、反應使用之蛋白質量、溫度、溶液組成，只要是該技術領域中有通常知識者即可任意變更。上述表面電漿子共振分析時on速度超過$10^6M^{-1}s^{-1}$時，on速度可使用分光計(例如停止流式分光光度計 (Aviv Instruments) 或使用攪拌比色槽之8000系列的SLM-AMINCO(商標)分光光度計(ThermoSpectronic))測定、測定於漸增濃度之抗原存在下之PBS、pH7.2中20nM之抗原結合域之25℃之螢光發光強度(激發=295nm；發光=340nm、條帶路徑16nm)之增加或減少之螢光消光技術決定。

【0056】 又，抗原結合域之抗原結合活性可依電化學發光法等既知之分子間相互作用之測定方法測定。

【0057】 測定針對IL-6R之抗原結合域對於IL-6R表現細胞之結合活性之方法，例如:Antibodies A Laboratory Manual記載之方法(Ed Harlow, David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988) 359-420)。亦即，可利用以IL-6R表現細胞為抗原之ELISA或FACS(fluorescence activated cell sorting)之原理進行評價。

【0058】 ELISA方式中，針對IL-6R之抗原結合分域的對於IL-6R表現細胞之結合活性，可利用比較酵素反應所生成之信號水平而進行定量評價。亦即，在將IL-6R表現細胞固定化之ELISA板添加待驗抗原結合域，利用認識待驗抗原結合域之酵素標記檢測結合於細胞之待驗抗原結合域。或FACS中，製作待驗抗原結合域之稀釋系列，決定對於IL-6R表現細胞之抗體結合力價(titer)，藉此可比較待驗抗原結合域對於IL-6R表現細胞之結合活性。

【0059】 待驗抗原結合域對於在懸浮於緩衝液等之細胞表面上所表現之抗原之結合，可利用流式細胞計數器檢測。流式細胞計數器已知例如如下裝置

FACSCantoTM II

FACSAriaTM

FACSArrayTM

FACSVantageTM SE

FACSCaliburTM (皆是BD Biosciences公司商品名)

EPICS ALTRA HyPerSort

Cytomics FC 500

EPICS XL-MCL ADC EPICS XL ADC

Cell Lab Quanta / Cell Lab Quanta SC(皆為Beckman Coulter公司的商品名)

【0060】 例如，針對IL-6R之抗原結合域的對於抗原之結合活性之較佳測定方法，例如以下方法。首先，以認識與表現IL-6R之細胞反應之待驗抗原結合域的經FITC標定的二次抗體染色。將待驗抗原結合域以適當適合的緩衝液稀釋，可將該抗原結合域調配成所望濃度。例如可使用10μg/ml至10 ng/ml之間的任一濃度。其次，以FACSCalibur(BD公司)測定螢光強度及細胞數。抗體對於該細胞之結合量，反映於使用CELL QUEST 軟體(BD公司)解析所得之螢光強度，亦即幾何平均值(Geometric Mean)。亦即，藉由獲得該幾何平均之值，可測定待驗抗原結合域之結合量所代表之待驗抗原結合域之結合活性。

【0061】 IL-6R之抗原結合域與某抗原結合域共有抗原決定部位之情事，可藉由兩者對於相同抗原決定部位之競爭而確認。抗原結合域間之競爭，可利用交叉阻斷試驗等檢測。例如競爭ELISA試驗(Competitive ELISA)為較佳的交叉

阻斷試驗。

【0062】 具體而言，交叉阻斷試驗中，將披覆在微滴定板之孔上的IL-6R蛋白質，於候選的競爭抗原結合域存在下或非存在下，進行預備溫育後，添加待驗抗原結合域。孔中之結合於IL-6R蛋白質之待驗抗原結合域之量，間接相關於對於相同抗原決定部位為競爭候選的競爭抗原結合域之結合能力。亦即，競爭抗原結合域對於相同抗原決定部位之親和性愈大，則待驗抗原結合域對於披覆有IL-6R蛋白質之孔的結合活性愈低。

【0063】 經由IL-6R蛋白質而結合於孔之待驗抗原結合域之量，可藉由預先標記抗原結合域而容易測定。例如，經生物素標記之抗原結合域，可藉由使用抗生物素蛋白過氧化酶接合體及適當基質測定。利用過氧化酶等酵素標記之交叉阻斷試驗，尤其稱為競爭ELISA試驗。抗原結合域可以用能檢測或測定之其他標記物質予以標記。具體而言，放射標記或螢光標記等為公知。

【0064】 比起於不存在候選之競爭抗原結合域下所實施之對照試驗中獲得之結合活性，競爭抗原結合域若能阻斷對IL-6R之抗原結合域之結合至少20%，較佳為至少20-50%，更佳為至少50%，則該待驗抗原結合域係與競爭抗原結合域實質上結合於相同抗原決定部位，或對於相同抗原決定部位之結合為競爭之抗原結合域。

【0065】 已經鑑定IL-6R之抗原結合域所結合之抗原決定部位的結構時，待驗抗原結合域與對照抗原結合域共有抗原決定部位之情事，可藉由比較兩者之抗原結合域對於構成該抗原決定部位之胜肽導入胺基酸變異而成之胜肽或多胜肽結合活性而予以評價。

【0066】 作為如此測定結合活性之方法，例如可藉由比較前述ELISA方式

中，待驗抗原結合域及對照抗原結合域對於導入有變異的線狀胜肽的結合活性而測定。就ELISA以外之方法而言，也可藉由將對於結合於管柱之該變異胜肽的結合活性，以使待驗抗原結合域與對照抗原結合域流下該管柱後，對溶出到溶出液中之抗原結合域進行定量而測定。使變異胜肽例如與GST之融合胜肽吸附於管柱之方法為公知。

【0067】 又，當鑑定的抗原決定部位為立體抗原決定部位時，待驗抗原結合域與對照抗原結合域共有抗原決定部位之情事，可藉由以下方法評價。首先，製備表現IL-6R之細胞以及表現對抗原決定部位導入有變異之IL-6R的細胞。對於將該等細胞懸浮於PBS等適當緩衝液而成的細胞懸浮液，添加待驗抗原結合域與對照抗原結合域。其次，對於經適當緩衝液洗滌的細胞懸浮液，添加能夠認識待驗抗原結合域與對照抗原結合域的經FITC標記的抗體。利用FACSCalibur(BD公司)測定由標記抗體染色之細胞之螢光強度及細胞數。將待驗抗原結合域與對照抗原結合域之濃度以適當緩衝液適當稀釋以製備為所望濃度後使用。例如可使用10μg/ml至10 ng/ml之間的任一濃度。標記抗體對於該細胞之結合量，反映於使用CELL QUEST 軟體(BD公司)解析所獲得之螢光強度，亦即幾何平均值。亦即藉由獲得該幾何平均值，可以測定以標記抗體之結合量所代表之待驗抗原結合域與對照抗原結合域之結合活性。

【0068】 進一步，抗原結合域與別的抗原結合域對於相同抗原決定部位競爭之確認，除了可利用上述ELISA、FACS以外，也可利用放射性標識抗原結合測定法 (radiolabeled antigen binding assay: RIA)、BIACORE(註冊商標)表面電漿子共振分析、電化學發光法等。

【0069】 本方法中，例如「實質上不結合於變異IL-6R表現細胞」之情事，

可藉由以下方法判斷。首先，將已結合於表現變異IL-6R細胞之待驗抗原結合域與對照抗原結合域以標記抗體染色。接著，檢測細胞之螢光強度。螢光檢測使用FACSCalibur當做流式細胞計數儀時，獲得之螢光強度可以使用CELL QUEST軟體解析。從多胜肽締合體存在下及非存在下之幾何平均值，將其比較值(ΔGeo-Mean)依下列式1計算，可以求得抗原結合域之結合所致之螢光強度之增加比例。

【0070】 （式1)

ΔGeo-Mean＝Geo-Mean（多胜肽締合體存在下)/Geo-Mean（多胜肽締合體非存在下)

【0071】 將由解析獲得之反映待驗抗原結合域對於變異IL-6R表現細胞之結合量的幾何平均比較值(變異IL-6R分子ΔGeo-Mean值)，與反映待驗抗原結合域對於IL-6R表現細胞之結合量的ΔGeo-Mean值比較值進行比較。於該情形，求取對於變異IL-6R表現細胞及IL-6R表現細胞之ΔGeo-Mean比較值時使用之待驗抗原結合域之濃度調整為彼此相同或實質上為相同濃度尤佳。可利用預先確認認識IL-6R中之抗原決定部位的抗原結合域當做對照抗原結合域。

【0072】 待驗抗原結合域對於變異IL-6R表現細胞之ΔGeo-Mean比較值，若比起待驗抗原結合域對於IL-6R表現細胞之ΔGeo-Mean比較值之至少80%、較佳為50%、更佳為30%、尤佳為15%還小，則判定為「實質上不結合於變異IL-6R表現細胞」。求取Geo-Mean值(Geometric Mean)之計算式，記載於CELL QUEST Software User's Guide(BD biosciences公司)。若比較比較值而其實質上可視為相同之程度，則可評價待驗抗原結合域與對照抗原結合域之抗原決定部位為相同。

【0073】 本說明書中，用語「運輸部分」係指多胜肽中之抗原結合域以外

之部分。本發明之運輸部分通常係由胺基酸構成的胜肽或多胜肽，就具體的一實施態樣而言，多胜肽中之運輸部分介隔切斷位點而與抗原結合域連結。本發明之運輸部分可為由醯胺鍵連接的一系列胜肽或多胜肽，也可為多數胜肽或多胜肽利用雙硫鍵等共價鍵或氫鍵、疏水性交互作用等非共價鍵而形成的複合體。

【0074】 本發明之運輸部分，具有抑制抗原結合域之抗原結合活性之抑制域。本說明書中之用語「抑制域」，僅限定在抑制抗原結合域之抗原結合活性。抑制域只要能夠抑制抗原結合域之抗原結合活性即可，任何結構的分域皆可使用。如此的抑制域，例如但不限於抗體之重鏈可變區(VH)、抗體之輕鏈可變區(VL)、pre-B細胞受體、與單域抗體。抑制域可由運輸部分的全部構成，也可由運輸部分的一部分構成。

【0075】 本發明之一些實施態樣中，抗原結合域藉由從多胜肽游離，抗原結合活性比起游離前更高。換言之，在抗原結合域未從多胜肽游離的狀態，其抗原結合活性處於受抑制域抑制的狀態。作為確認抗原結合域之抗原結合活性由抑制域抑制的方法，有FACS(fluorescence activated cell sorting)、ELISA(Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)、ECL(electrogenerated chemiluminescence、電化學發光法)、SPR(Surface Plasmon Resonance、表面電漿子共振)法(Biacore)、BLI(Bio-Layer Interferometry)法(Octet)等。本發明之一些實施態樣中，比起抗原結合域未從多胜肽游離的狀態的結合活性，抗原結合域已從多胜肽游離之狀態之抗原結合活性，成為2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍、2000倍、或3000倍以上之值。本發明之更具體的一些實施態樣中，游離前之抗原結

合域在利用選自前述方法中之一方法測定抗原結合域之抗原結合活性時，未觀測到抗原結合域與抗原之結合。

本發明之一些態樣中，藉由切斷位點被切斷能使抗原結合域從多胜肽游離，如此的態樣中的抗原結合活性之比較，能夠藉由比較多胜肽切斷前後之抗原結合活性來進行。亦即，相較於使用未切斷之多胜肽測得的抗原結合活性，使用切斷後之多胜肽測得的抗原結合活性，成為2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍、2000倍、或3000倍以上之值。更具體的一些實施態樣中，未切斷的多胜肽，在利用選自前述方法中之一方法測定抗原結合活性時，未觀測到抗原結合域與抗原之結合。

本發明之一些態樣中，切斷位點被蛋白酶切斷，故如此的態樣中之抗原結合活性之比較，可利用比較多胜肽之蛋白酶處理前後之抗原結合活性來進行。亦即相較於使用未實施蛋白酶處理之多胜肽測定之抗原結合活性，使用蛋白酶處理後之多胜肽測得之抗原結合活性成為2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍、2000倍、或3000倍以上之值。更具體的一些實施態樣中，未經蛋白酶處理之多胜肽在利用選自前述方法中之一方法測定抗原結合活性時，未觀測到抗原結合域與抗原之結合。

【0076】 本發明中，相較於單獨存在的抗原結合域，包含抗原結合域及運輸部分之多胜肽有較長血中半衰期。為了更加延長多胜肽之半衰期，本發明之

一些實施態樣中，設計成運輸部分有更長的血中半衰期。就延長運輸部分之血中半衰期之實施態樣，例如可列舉但不限於增大運輸部分之分子量、或運輸部分有FcRn結合性、或運輸部分有白蛋白結合性、或運輸部分經PEG化。又，本發明之一些實施態樣中，運輸部分比起抗原結合域有更長血中半衰期(換言之，抗原結合域比起運輸部分有更短血中半衰期)。

【0077】 本發明中，抗原結合域單獨時與多胜肽時之半衰期之比較、或抗原結合域及運輸部分之血中半衰期之比較，宜比較在人類之血中半衰期較佳。測定人類的血中半衰期有困難時，可以基於小鼠(例如:正常小鼠、人類抗原表現基因轉殖小鼠、人類FcRn表現基因轉殖小鼠等)或猴(例如:食蟹獼猴等)的血中半衰期來預測於人類的血中半衰期。

【0078】 作為延長運輸部分之血中半衰期之一實施態樣，可列舉增大運輸部分之分子量。作為使運輸部分之血中半衰期長於抗原結合域之血中半衰期之一實施態樣，可列舉使運輸部分之分子量大於抗原結合域之分子量。

【0079】 作為延長運輸部分之血中半衰期之一實施態樣，可列舉使運輸部分帶有FcRn結合性。為了使運輸部分帶有FcRn結合性，通常有於運輸部分中設置FcRn結合區之方法。FcRn結合區係指帶有對於FcRn之結合性區域，只要對於FcRn有結合性即可，可使用任意結構。

含有FcRn結合區之運輸部分，能夠利用FcRn之再利用(salvage)路徑於攝入細胞內後再回到血漿中。例如:IgG分子之血漿中滯留性較長(消失慢)者，已知是作為IgG分子之再利用受體的FcRn作用的原故。由於胞飲作用而攝入到內體(endosome)的IgG分子，於內體內的酸性條件下和內體內表現的FcRn結合。未能和FcRn結合的IgG分子則進到溶體而被分解，但是與FcRn結合的IgG分子會移動

到細胞表面，於血漿中之中性條件下從FcRn解離，藉此再回到血漿中。

FcRn結合區宜為直接和FcRn結合之區域較佳。FcRn結合區之佳例，可以列舉抗體之Fc區。但是能夠和白蛋白、IgG等具有對於FcRn之結合能力的多胜肽結合之區域，能介隔白蛋白、IgG等而間接地與FcRn結合，所以本發明中， FcRn結合區也可為具有和如此的FcRn之結合能力之多胜肽所結合之區域。

【0080】 本發明中，FcRn結合區之對於FcRn，尤其對人類FcRn之結合活性，可如前述結合活性之項目所述，該技術領域中有通常知識者公知之方法測定，針對條件，可由該技術領域中有通常知識者適當決定。對於人類FcRn之結合活性，可就KD(Dissociation constant：解離常數)、表觀的KD(Apparent dissociation constant：表觀的解離常數)、解離速度kd(Dissociation rate：解離速度)、或表觀的kd(Apparent dissociation：表觀的解離速度)等評價。此等可依該技術領域中有通常知識者公知之方法測定。例如可使用Biacore(GE healthcare)、Scatchard plot、流式細胞計數儀等。

【0081】 測定FcRn結合區之對於FcRn之結合活性時之條件，可由該技術領域中有通常知識者適當選擇，並無特殊限制。例如可如WO2009/125825記載般，於MES緩衝液、37℃之條件測定。又，本發明之FcRn結合區之對於FcRn之結合活性之測定可依該技術領域中有通常知識者公知之方法實施，例如，可使用Biacore(GE Healthcare)等測定。FcRn結合區與FcRn之結合活性之測定，可藉由對於已固定了FcRn結合區或含有FcRn結合區之運輸部分或FcRn之晶片，分別流過作為分析物的FcRn或FcRn結合區或含FcRn結合區之運輸部分以進行評價。

【0082】 就測定條件使用之pH而言，FcRn結合區與FcRn之結合親和性可以於pH4.0~pH6.5之任意pH進行評價。較佳為為了決定FcRn結合區與人類FcRn

と之結合親和性，使用接近生物體內之早期內體內之pH的pH5.8~pH6.0之pH。就測定條件使用之溫度而言，FcRn結合區與FcRn之結合親和性可以於10℃~50℃之任意溫度評價。較佳為為了決定FcRn結合區與人類FcRn之結合親和性，使用15℃~40℃之溫度。更佳為也將如20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、與35℃中之任一20℃至35℃的任意溫度同樣地使用在用以決定FcRn結合區與FcRn之結合親和性。25℃之溫度為本發明之態樣之一非限定例。

【0083】 FcRn結合區之一例不限於例如可列舉，IgG抗體Fc區。使用IgG抗體之Fc區時，其種類不受限定，能夠使用IgG1、IgG2、IgG3、IgG4等的Fc區。例如可使用含有選自序列編號：21、22、23、24表示之胺基酸序列中之一序列之Fc區。

【0084】 又，天然型IgG抗體之Fc區當然若具有FcRn結合性，則可使用有一或更多胺基酸被置換而得的改變Fc區。

例如可使用含有選自IgG抗體Fc區之EU編號第237號、第238號、第239號、第248號、第250號、第252號、第254號、第255號、第256號、257號、第258號、第265號、第270號、第286號、第289號、第297號、第298號、第303號、第305號、第307號、第308號、第309號、第311號、第312號、第314號、第315號、第317號、第325號、第332號、第334號、第360號、第376號、第380號、第382號、第384號、第385號、第386號、第387號、第389號、第424號、第428號、第433號、第434號與第436號中之至少1個胺基酸置換為其他胺基酸之胺基酸序列的改變Fc區。

【0085】 更具體而言，可使用含有選自下列中之含有至少1個胺基酸置換

之改變Fc區，

IgG抗體Fc區之EU編號

第237號之Gly置換為Met之胺基酸置換、

第238號之Pro置換為Ala之胺基酸置換、

第239號之Ser置換為Lys之胺基酸置換、

第248號之Lys置換為Ile之胺基酸置換、

第250號之Thr置換為Ala、Phe、Ile、Met、Gln、Ser、Val、Trp、或Tyr之胺基酸置換、

第252號之Met置換為Phe、Trp、或Tyr之胺基酸置換、

第254號之Ser置換為Thr之胺基酸置換、

第255號之Arg置換為Glu之胺基酸置換、

第256號之Thr置換為Asp、Glu、或Gln之胺基酸置換、

第257號之Pro置換為Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、或Val之胺基酸置換、

第258號之Glu置換為His之胺基酸置換、

第265號之Asp置換為Ala之胺基酸置換、

第270號之Asp置換為Phe之胺基酸置換、

第286號之Asn置換為Ala或Glu之胺基酸置換、

第289號之Thr置換為His之胺基酸置換、

第297號之Asn置換為Ala之胺基酸置換、

第298號之Ser置換為Gly之胺基酸置換、

第303號之Val置換為Ala之胺基酸置換、

第305號之Val置換為Ala之胺基酸置換、

第307號之Thr置換為Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Val、Trp、或Tyr之胺基酸置換、

第308號之Val置換為Ala、Phe、Ile、Leu、Met、Pro、Gln、或Thr之胺基酸置換、

第309號之Leu或Val置換為Ala、Asp、Glu、Pro、或Arg之胺基酸置換、

第311號之Gln置換為Ala、His、或Ile之胺基酸置換、

第312號之Asp置換為Ala或His之胺基酸置換、

第314號之Leu置換為Lys或Arg之胺基酸置換、

第315號之Asn置換為Ala或His之胺基酸置換、

第317號之Lys置換為Ala之胺基酸置換、

第325號之Asn置換為Gly之胺基酸置換、

第332號之Ile置換為Val之胺基酸置換、

第334號之Lys置換為Leu之胺基酸置換、

第360號之Lys置換為His之胺基酸置換、

第376號之Asp置換為Ala之胺基酸置換、

第380號之Glu置換為Ala之胺基酸置換、

第382號之Glu置換為Ala之胺基酸置換、

第384號之Asn或Ser置換為Ala之胺基酸置換、

第385號之Gly置換為Asp或His之胺基酸置換、

第386號之Gln置換為Pro之胺基酸置換、

第387號之Pro置換為Glu之胺基酸置換、

第389號之Asn置換為Ala或Ser之胺基酸置換、

第424號之Ser置換為Ala之胺基酸置換、

第428號之Met置換為Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、Ser、Thr、Val、Trp、或Tyr之胺基酸置換、

第433號之His置換為Lys之胺基酸置換、

第434號之Asn置換為Ala、Phe、His、Ser、Trp、或Tyr之胺基酸置換、及

第436號之Tyr或Phe置換為His之胺基酸置換。

【0086】 從其他方面考量，可使用含有選自下列的至少1個胺基酸的Fc區，IgG抗體Fc區中之EU編號

第237號之胺基酸之Met、

第238號之胺基酸之Ala、

第239號之胺基酸之Lys、

第248號之胺基酸之Ile、

第250號之胺基酸之Ala、Phe、Ile、Met、Gln、Ser、Val、Trp、或Tyr、

第252號之胺基酸之Phe、Trp、或Tyr、

第254號之胺基酸之Thr、

第255號之胺基酸之Glu、

第256號之胺基酸之Asp、Glu、或Gln、

第257號之胺基酸之Ala、Gly、Ile、Leu、Met、Asn、Ser、Thr、或Val、

第258號之胺基酸之His、

第265號之胺基酸之Ala、

第270號之胺基酸之Phe、

第286號之胺基酸之Ala或Glu、

第289號之胺基酸之His、

第297號之胺基酸之Ala、

第298號之胺基酸之Gly、

第303號之胺基酸之Ala、

第305號之胺基酸之Ala、

第307號之胺基酸之Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gln、Arg、Ser、Val、Trp、或Tyr、

第308號之胺基酸之Ala、Phe、Ile、Leu、Met、Pro、Gln、或Thr、

第309號之胺基酸之Ala、Asp、Glu、Pro、或Arg、

第311號之胺基酸之Ala、His、或Ile、

第312號之胺基酸之Ala或His、

第314號之胺基酸之Lys或Arg、

第315號之胺基酸之Ala或His、

第317號之胺基酸之Ala、

第325號之胺基酸之Gly、

第332號之胺基酸之Val、

第334號之胺基酸之Leu、

第360號之胺基酸之His、

第376號之胺基酸之Ala、

第380號之胺基酸之Ala、

第382號之胺基酸之Ala、

第384號之胺基酸之Ala、

第385號之胺基酸之Asp或His、

第386號之胺基酸之Pro、

第387號之胺基酸之Glu、

第389號之胺基酸之Ala或Ser、

第424號之胺基酸之Ala、

第428號之胺基酸之Ala、Asp、Phe、Gly、His、Ile、Lys、Leu、Asn、Pro、Gln、Ser、Thr、Val、Trp、或Tyr、

第433號之胺基酸之Lys、

第434號之胺基酸之Ala、Phe、His、Ser、Trp、或Tyr、與

第436號之胺基酸之His。

【0087】 使運輸部分有FcRn結合性，並不是意指使抗原結合域不具FcRn結合性。就運輸部分之血中半衰期長於抗原結合域之血中半衰期之實施態樣而言，抗原結合域不具FcRn結合性係當然，即使抗原結合域有FcRn結合性，只要具有比起運輸部分弱的FcRn結合性即可。

【0088】 又，作為延長運輸部分之血中半衰期之一實施態樣，有使運輸部分與白蛋白結合之方法。白蛋白不受腎排泄且有FcRn結合性，故血中半衰期為17~19日之長(J Clin Invest. 1953 Aug; 32(8): 746-768.)。所以，結合有白蛋白之蛋白質的體積增大，且能間接地與FcRn結合，故據認報血中半衰期會增加(Antibodies 2015, 4(3), 141-156)。

【0089】 又，就延長運輸部分之血中半衰期之一實施態樣而言，有將運輸部分予以PEG化的方法。藉由將蛋白質予以PEG化，蛋白質的體積加大，同時抑

制由於血中之蛋白酶所致分解，據認為蛋白質之血中半衰期會延長(J Pharm Sci. 2008 Oct;97(10):4167-83.)。

【0090】 本發明之一些實施態樣中，運輸部分含有抗體Fc區。就具體的一實施態樣而言，運輸部分含有人類IgG抗體之CH2域及CH3域。就具體的一實施態樣而言，運輸部分含有從人類IgG1抗體重鏈Cys226、或從Pro230延伸到重鏈之羧基末端的部分。惟Fc區之C末端之離胺酸 (Lys447) 或甘胺酸-離胺酸(Gly446-Lys447)可存在也可不存在。

【0091】 本發明之一些實施態樣中，運輸部分含有抗體恆定區。於較佳的實施態樣中，運輸部分含有IgG抗體恆定區。於更佳的實施態樣中，運輸部分含有人類IgG抗體恆定區。

【0092】 又，本發明之一些實施態樣中，運輸部分，包括:與抗體重鏈恆定區實質上有類似結構區域，以及與該區域利用雙硫鍵等共價鍵或氫鍵、疏水性交互作用等非共價鍵而鍵結的與抗體輕鏈實質上有類似結構的區域。

【0093】 本說明書中，「包含抗原結合域及運輸部分之多胜肽」，通常係由醯胺鍵連接的一系列多胜肽、或含有多數由醯胺鍵連接的一系列多胜肽的蛋白質。

【0094】 本發明之一些實施態樣中，抗原結合域可以從多胜肽游離，抗原結合域藉由從多胜肽游離，提高抗原結合活性。本說明書中，用語「游離」係指多胜肽的二個部分相互分開。抗原結合域從多胜肽游離，可能因為抗原結合域及運輸部分的相互作用解除的原故。納入到多胜肽的抗原結合域的抗原結合活性受抑制，故抗原結合域從多胜肽游離的現象的確認，可藉由測定對象物之抗原結合活性，並比較已納入到多胜肽之狀態之抗原結合域之抗原結合活性以

進行。

【0095】 一些實施態樣中，多胜肽含有切斷位點，由於該切斷位點被切斷，抗原結合域從多胜肽游離。切斷位點例如可被酵素切斷，或被還原劑還原、或光分解。切斷位點，能使抗原結合域游離、且游離後之抗原結合域之抗原結合活性不喪失，則可配置在多胜肽中之任意位置。又，除了為了使抗原結合域游離之切斷位點，多胜肽也可進一步含有其他切斷位點。本發明之一實施態樣中，切斷位點含有蛋白酶切斷序列，可藉由蛋白酶切斷。

【0096】 本說明書中，用語「被切斷」，係指藉由蛋白酶所致切斷位點之改變及/或切斷位點之半胱胺酸-半胱胺酸雙硫鍵之還原及/或光活化後之抗原結合域及運輸部分分開的狀態。本說明書中，用語「未被切斷」，係指不存在藉由蛋白酶所致切斷位點之切斷及/或不存在切斷位點之半胱胺酸-半胱胺酸雙硫鍵之還原及/或不存在光之抗原結合域及運輸部分為連結的狀態。

【0097】 切斷位點之切斷，可藉由將含有含切斷位點之多胜肽之溶液進行SDS-PAGE(聚丙烯醯胺凝膠電泳)，並測定斷片分子量、或檢測切斷前後之分子量變化以檢測。

【0098】 切斷位點，可利用藥劑(亦即，蛋白酶、還原劑、光)，以約0.001~1500×$10^4M^{-1}S^{-1}$或至少0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10、15、20、25、50、75、100、125、150、200、250、500、750、1000、1250、或1500×$10^4M^{-1}S^{-1}$的速度特異性地修飾(切斷、還原或光分解)。

【0099】 利用蛋白酶所為之特異性的切斷，係進行蛋白酶與切斷位點或含切斷位點之分子之間之接觸。於有充分的酵素活性存在下時，能將切斷位點予以切斷。充分的酵素活性，係指與切斷位點接觸而將其切斷之酵素能力。

【0100】 本說明書中，用語「蛋白酶」，係指將胜肽鍵水解的內切胜肽酶或外切胜肽酶等酵素，通常稱為內切胜肽酶。本發明中使用的蛋白酶僅限於能切斷蛋白酶切斷序列者，其種類無特殊限制。在一些實施態樣中，可使用目標組織特異性的蛋白酶。目標組織特異性的蛋白酶，例如:

(1)在目標組織以比起正常組織更高水平表現之蛋白酶、

(2)在目標組織有比起正常組織更高活性之蛋白酶、

(3)在目標細胞以比起正常細胞高水平表現之蛋白酶、

(4)在目標細胞有比起正常細胞更高活性之蛋白酶

中之任一者。

更具體的實施態樣中，可使用癌組織特異性的蛋白酶或發炎組織特異性的蛋白酶。

【0101】 本說明書中，用語「目標組織」係指含有至少一個目標細胞之組織。本發明之一些實施態樣中，目標組織為癌組織。本發明之一些實施態樣中，目標組織為發炎組織。

【0102】 用語「癌組織」，係指含有至少一個癌細胞之組織。因此，例如癌組織含有癌細胞與血管的方式，指貢獻於形成含有癌細胞與內皮細胞之腫瘤(tumor mass)之全部細胞型。本說明書中，腫瘤稱為腫瘤組織巢(a foci of tumor tissue)。「腫瘤」之用語，一般用在指良性新生物或惡性新生物。

【0103】 本說明書中，「發炎組織」例如可列舉如下。

- 類風濕性關節炎、變形性關節症中之關節
- 支氣管氣喘、COPD中的肺(肺泡)
- 發炎性腸病症、克隆氏病、潰瘍性大腸炎中的消化器官

・肝臟、腎臟、肺之纖維化症中之纖維化組織

・因臟器移植引起排斥反應的組織

・動脈硬化、心臟衰竭之血管、心臟(心肌)

・代謝症候群中之內臟脂肪

・異位性皮膚炎其他皮膚炎中之皮膚組織

・椎間盤突出、慢性腰痛中的脊髓神經

【0104】 一些種類之目標組織中，已知有特異性的表現或特異性的活化的蛋白酶或據認為和目標組織病症狀態相關的蛋白酶(目標組織特異性的蛋白酶)。例如:國際公開WO2013/128194號、國際公開WO2010/081173號、國際公開WO2009/025846號等揭示在癌組織特異性的表現的蛋白酶。又，J Inflamm (Lond). 2010; 7: 45.、Nat Rev Immunol. 2006 Jul;6(7):541-50.、Nat Rev Drug Discov. 2014 Dec;13(12):904-27.、Respir Res. 2016 Mar 4;17:23.、Dis Model Mech. 2014 Feb;7(2):193-203.、Biochim Biophys Acta. 2012 Jan;1824(1):133-45.揭示據認為和發炎相關的蛋白酶。

除了在目標組織特異性的表現的蛋白酶以外，也存在於目標組織特異性的活化的蛋白酶。例如:蛋白酶有以不活化型表現，之後成為活化型的情況，在許多組織存在有抑制活化型蛋白酶之物質，利用活化處理與抑制劑之存在來控制活性 (Nat Rev Cancer. 2003 Jul;3(7):489-501.)。目標組織中，有時活化型蛋白酶從受抑制狀態脫逃，而被特異性地活化。

活化型蛋白酶之測定方法，可使用認識活化型蛋白酶之抗體之方法(PNAS 2013 Jan 2; 110(1): 93-98.)、將蛋白酶所認識之胜肽予以螢光標識並在切斷前消光(淬滅)，但切斷後發光之方法(Nat Rev Drug Discov. 2010 Sep;9(9):690-701. doi:

10.1038/nrd3053.)進行測定。

從一觀點，用語「目標組織特異性的蛋白酶」可指下列中之任一者:

(i) 在目標組織比起在正常組織以更高位準表現之蛋白酶、

(ii) 在目標組織比起在正常組織有更高活性之蛋白酶、

(iii) 在目標細胞比起在正常細胞以更高位準表現之蛋白酶、

(iv) 在目標細胞比起在正常細胞有更高活性之蛋白酶。

【0105】 雖不限定解釋，但具體的蛋白酶可列舉:半胱胺酸蛋白酶(包括細胞自溶酶(Cathepsin)家族B、L、S等)、天冬胺醯基蛋白酶(細胞自溶酶D、E、K、O等)、絲胺酸蛋白酶((包括第2型跨膜絲胺酸蛋白酶(Matriptase)(包括MT-SP1)、細胞自溶酶A及G、凝血酶、胞漿素、尿激酶(uPA)、組織胞漿素原活化因子(tPA)、彈性蛋白酶、Proteinase3、凝血酶、激肽釋放素(kallikrein)、中性蛋白酶(tryptase)、凝乳酶(chymase))、金屬蛋白酶包括(膜結合型(MMP14-17及MMP24-25)及分泌型(MMP1-13及MMP18-23及MMP26-28)兩者之金屬蛋白酶(MMP1-28))、蛋白酶之A disintegrin及金屬蛋白酶(ADAM)、具有A disintegrin或thrombospondin功能域之金屬蛋白酶(ADAMTS)、Meprin(Meprinα(meprin alpha)、Meprinβ(meprin beta)))、CD10(CALLA)、以及前列腺特異性的抗原(PSA)、Legumain、TMPRSS3、TMPRSS4、嗜中性球彈性蛋白酶(HNE)、beta分泌酶(secretase)(BACE)、纖維母細胞活化蛋白質alpha (FAP)、顆粒酶B(Granzyme B)、胍基苯甲酸酶(guanidino−benzoatase)(GB)、Hepsin、neprilysin、NS3/4A、HCV-NS3/4、calpain、ADAMDEC1、腎活素(renin)、細胞自溶酶C、細胞自溶酶V/L2、細胞自溶酶X/Z/P、Cruzipain、otubain2、激肽釋放素關連胜肽酶(KLKs(KLK3、KLK4、KLK5、KLK6、KLK7、KLK8、KLK10、KLK11、KLK13、KLK14))、骨形成蛋白質

1(BMP-1)、活化Protein C、血液凝固關連蛋白酶(Factor VIIa、Factor IXa、Factor Xa、Factor XIa、Factor XIIa)、HtrA1、乳鐵蛋白、Marapsin、PACE4、DESC1、二肽基肽酶4(DPP-4)、TMPRSS2、細胞自溶酶F、細胞自溶酶H、細胞自溶酶L2、細胞自溶酶O、細胞自溶酶S、顆粒酶(Granzyme) A、Gepsin calpain 2、麩胺酸羧基胜肽酶2、AMSH-Like Proteases、AMSH、gamma分泌酶(gamma secretase)、A抗胞漿素切斷酵素(APCE)、Decysin 1、N-Acetylated Alpha-Linked Acidic Dipeptidase-Like 1(NAALADL1)、furin(furin)等。

【0106】 從其他觀點，目標組織特異性的蛋白酶可以指癌組織特異性的蛋白酶或發炎組織特異性的蛋白酶。

癌組織特異性的蛋白酶，例如:國際公開WO2013/128194號、國際公開WO2010/081173號、國際公開WO2009/025846號等揭示之在癌組織特異性的表現的蛋白酶。

【0107】 就癌組織特異性的蛋白酶之種類而言，在治療對象之癌組織之表現特異性越高，則越可獲得副作用減低效果。癌組織特異性的蛋白酶，在癌組織之濃度為高出正常組織之濃度之5倍以上較佳，高10倍以上更佳，高100倍以上進而更佳，高500倍以上特別佳，高1000倍以上最佳。又，癌組織特異性的蛋白酶，在癌組織之活性為高出正常組織之活性之2倍以上較佳，高3倍以上、高4倍以上、高5倍以上、高10倍以上更佳，高100倍以上進而更佳，高500倍以上特別佳，高1000倍以上最佳。

又，癌組織特異性的蛋白酶，可為結合在癌細胞之細胞膜者，也可為不結合在細胞膜而是分泌到細胞外者。癌組織特異性的蛋白酶未結合在癌細胞之細胞膜時，利用免疫細胞所為之細胞傷害因為係對於癌細胞有特異性，故癌組織

特異性的蛋白酶宜存在於癌組織之內部或附近較佳。本說明書中，「癌組織之附近」，係指癌組織特異性的蛋白酶切斷序列被切斷而抗原結合域發揮抗原結合活性之範圍內。惟宜儘可能不傷害正常細胞之範圍較佳。

由另一觀點，癌組織特異性的蛋白酶，係下列中之任一者:

(i) 在癌組織比起在正常組織以更高位準表現之蛋白酶、

(ii) 在癌組織比起在正常組織有更高活性之蛋白酶、

(iii) 在癌細胞比起在正常細胞以更高位準表現之蛋白酶、

(iv) 在癌細胞比起在正常細胞有更高活性之蛋白酶。

癌組織特異性的蛋白酶可為單獨1種也可將2種以上組合。癌組織特異性的蛋白酶之種類數，可由該技術領域中有通常知識者考慮治療對象之癌種類而適當設定。

【0108】 由以上之觀點，癌組織特異性的蛋白酶宜為上述例示之蛋白酶中之絲胺酸蛋白酶與金屬蛋白酶較佳，Matriptase(包括MT-SP1)、尿激酶(uPA)與金屬蛋白酶更佳，MT-SP1、uPA、MMP2、MMP9進而更佳。

【0109】 就發炎組織特異性的蛋白酶的種類而言，在治療對象之發炎組織之表現特異性越高，則越可獲得副作用減低效果。發炎組織特異性的蛋白酶，宜為在發炎組織之濃度為高出在正常組織之濃度之5倍以上較佳，高10倍以上更佳，高100倍以上進而更佳，高500倍以上特別佳，高1000倍以上最佳。又，發炎組織特異性的蛋白酶，宜為在發炎組織之活性為高出在正常組織之活性之2倍以上較佳，高3倍以上、高4倍以上、高5倍以上、高10倍以上更佳，高100倍以上進而更佳，高500倍以上特別佳，高1000倍以上最佳。

又，發炎組織特異性的蛋白酶，可為結合在發炎組織之細胞膜者，也可為

不結合在細胞膜在而是分泌到細胞外者。發炎組織特異性的蛋白酶未結合在發炎組織之細胞膜時，利用免疫細胞所為之細胞傷害因為係對於發炎組織有特異性，故發炎組織特異性的蛋白酶宜存在於發炎組織之內部或附近較佳。本說明書中，「發炎組織之附近」，係指發炎組織特異性的蛋白酶切斷序列被切斷而抗原結合域發揮抗原結合活性之範圍內。惟宜儘可能不傷害正常細胞之範圍較佳。

由其他觀點，發炎組織特異性的蛋白酶，係下列中之任一者:

(i) 在發炎組織比起在正常組織以更高位準表現之蛋白酶、

(ii) 在發炎組織比起在正常組織有更高活性之蛋白酶、

(iii) 在發炎細胞比起在正常細胞以更高位準表現之蛋白酶、

(iv) 在發炎細胞比起在正常細胞有更高活性之蛋白酶。

發炎組織特異性的蛋白酶可為單獨1種也可將2種以上組合。發炎組織特異性的蛋白酶之種類數，可由該技術領域中有通常知識者考慮治療對象之病狀而適當設定。

【0110】 由以上之觀點，發炎組織特異性的蛋白酶宜為上述例示之蛋白酶中之金屬蛋白酶較佳，金屬蛋白酶中之ADAMTS5、MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-13更佳。

【0111】 蛋白酶切斷序列，係當於水溶液中多胜肽由於目標組織特異性的蛋白酶而受到水解時，被該目標組織特異性的蛋白酶特異性的認識的特定胺基酸序列。

蛋白酶切斷序列，考慮減低副作用之觀點，宜為能夠被在治療對象之目標組織/細胞較特異性表現、或在治療對象之目標組織/細胞較特異性的活化的目標

組織特異性的蛋白酶以高特異性水解之胺基酸序列較佳。

具體的蛋白酶切斷序列，例如:國際公開WO2013/128194號、國際公開WO2010/081173號、國際公開WO2009/025846號等揭示的由上述例示之癌組織特異性的表現的蛋白酶、發炎組織特異性的蛋白酶等，進行特異性的水解的目標序列。也可使用能夠被藉由既知之蛋白酶進行特異性的水解的目標序列導入適當胺基酸變異等予以人工改變而得的序列。又，蛋白酶切斷序列也可使用如Nature Biotechnology 19, 661 - 667 (2001)所記載之該技術領域中有通常知識者公知之方法鑑定者。

又，也可使用天然存在的蛋白酶切斷序列。例如可使用TGFβ因接受蛋白酶之切斷而變化為潛在型的，這類由於接受蛋白酶之切斷而改變分子形之蛋白質中之接受蛋白酶切斷之序列。

又，也可使用天然存在的蛋白酶切斷序列。例如可使用TGFβ因接受蛋白酶之切斷而變化為潛在型的這類由於接受蛋白酶之切斷而改變分子形之蛋白質中之接受蛋白酶切斷之序列。

【0112】 蛋白酶切斷序列，例雖不限定於此，但可使用國際公開WO2015/116933號、國際公開WO2015/048329號、國際公開WO2016/118629號、國際公開WO2016/179257號、國際公開WO2016/179285號、國際公開WO2016/179335號、國際公開WO2016/179003號、國際公開WO2016/046778號、國際公開WO2016/014974號、美國專利公開US2016/0289324號、美國專利公開US2016/0311903號、PNAS (2000) 97: 7754-7759.、Biochemical Journal (2010) 426: 219-228.、Beilstein J Nanotechnol. (2016) 7: 364-373.中揭示的序列。

蛋白酶切斷序列，如上述，更宜為利用適當的目標組織特異性的蛋白酶予

以更佳特異性的水解的胺基酸序列更佳。利用目標組織特異性的蛋白酶予以特異性的水解的胺基酸序列中，包括以下之胺基酸序列的序列較佳。

LSGRSDNH(序列編號：12、可利用MT-SP1、uPA切斷)

PLALAG(序列編號：25、可利用MMP-2、MMP-9切斷)

VPLSLTMG(序列編號：26、可利用MMP-7切斷)

蛋白酶切斷序列也可使用下列序列。

TSTSGRSANPRG(序列編號：74、可利用MT-SP1、uPA切斷)

ISSGLLSGRSDNH(序列編號：75、可利用MT-SP1、uPA切斷)

AVGLLAPPGGLSGRSDNH(序列編號：76、可利用MT-SP1、uPA切斷)

GAGVPMSMRGGAG(序列編號：77、可利用MMP-1切斷)

GAGIPVSLRSGAG(序列編號：78、可利用MMP-2切斷)

GPLGIAGQ(序列編號：79、可利用MMP-2切斷)

GGPLGMLSQS(序列編號：80、可利用MMP-2切斷)

PLGLWA(序列編號：81、可利用MMP-2切斷)

GAGRPFSMIMGAG(序列編號：82、可利用MMP-3切斷)

GAGVPLSLTMGAG(序列編號：83、可利用MMP-7切斷)

GAGVPLSLYSGAG(序列編號：84、可利用MMP-9切斷)

AANLRN(序列編號：85、可利用MMP-11切斷)

AQAYVK(序列編號：86、可利用MMP-11切斷)

AANYMR(序列編號：87、可利用MMP-11切斷)

AAALTR(序列編號：88、可利用MMP-11切斷)

AQNLMR(序列編號：89、可利用MMP-11切斷)

AANYTK(序列編號：90、可利用MMP-11切斷)

GAGPQGLAGQRGIVAG(序列編號：91、可利用MMP-13切斷)

PRFKIIGG(序列編號：92、可利用尿激酶原切斷)

PRFRIIGG(序列編號：93、可利用尿激酶原切斷)

GAGSGRSAG(序列編號：94、可利用uPA切斷)

SGRSA(序列編號：95、可利用uPA切斷)

GSGRSA(序列編號：96、可利用uPA切斷)

SGKSA(序列編號：97、可利用uPA切斷)

SGRSS(序列編號：98、可利用uPA切斷)

SGRRA(序列編號：99、可利用uPA切斷)

SGRNA(序列編號：100、可利用uPA切斷)

SGRKA(序列編號：101、可利用uPA切斷)

QRGRSA(序列編號：102、可利用tPA切斷)

GAGSLLKSRMVPNFNAG(序列編號：103、可利用細胞自溶酶B切斷)

TQGAAA(序列編號：104、可利用細胞自溶酶B切斷)

GAAAAA(序列編號：105、可利用細胞自溶酶B切斷)

GAGAAG(序列編號：106、可利用細胞自溶酶B切斷)

AAAAAG(序列編號：107、可利用細胞自溶酶B切斷)

LCGAAI(序列編號：108、可利用細胞自溶酶B切斷)

FAQALG(序列編號：109、可利用細胞自溶酶B切斷)

LLQANP(序列編號：110、可利用細胞自溶酶B切斷)

LAAANP(序列編號：111、可利用細胞自溶酶B切斷)

LYGAQF(序列編號：112、可利用細胞自溶酶B切斷)

LSQAQG(序列編號：113、可利用細胞自溶酶B切斷)

ASAASG(序列編號：114、可利用細胞自溶酶B切斷)

FLGASL(序列編號：115、可利用細胞自溶酶B切斷)

AYGATG(序列編號：116、可利用細胞自溶酶B切斷)

LAQATG(序列編號：117、可利用細胞自溶酶B切斷)

GAGSGVVIATVIVITAG(序列編號：118、可利用細胞自溶酶L 切斷)

APMAEGGG(序列編號：119、可利用Meprinα、Meprinβ切斷)

EAQGDKII(序列編號：120、可利用Meprinα、Meprinβ切斷)

LAFSDAGP(序列編號：121、可利用Meprinα、Meprinβ切斷)

YVADAPK(序列編號：122、可利用Meprinα、Meprinβ切斷)

RRRRR(序列編號：123、可利用furin切斷)

RRRRRR(序列編號：124、可利用furin切斷)

GQSSRHRRAL(序列編號：125、可利用furin切斷)

SSRHRRALD(序列編號：126)

RKSSIIIRMRDVVL(序列編號：127、可利用胞漿素原(Plasminogen)切斷)

SSSFDKGKYKKGDDA(序列編號：128、可利用Staphylokinase切斷)

SSSFDKGKYKRGDDA(序列編號：129、可利用Staphylokinase切斷)

IEGR(序列編號：130、可利用Factor Xa切斷)

IDGR(序列編號：131、可利用Factor Xa切斷)

GGSIDGR(序列編號：132、可利用Factor Xa切斷)

GPQGIAGQ(序列編號：133、可利用膠原蛋白酶切斷)

GPQGLLGA(序列編號：134、可利用膠原蛋白酶切斷)

GIAGQ(序列編號：135、可利用膠原蛋白酶切斷)

GPLGIAG(序列編號：136、可利用膠原蛋白酶切斷)

GPEGLRVG(序列編號：137、可利用膠原蛋白酶切斷)

YGAGLGVV(序列編號：138、可利用膠原蛋白酶切斷)

AGLGVVER(序列編號：139、可利用膠原蛋白酶切斷)

AGLGISST(序列編號：140、可利用膠原蛋白酶切斷)

EPQALAMS(序列編號：141、可利用膠原蛋白酶切斷)

QALAMSAI(序列編號：142、可利用膠原蛋白酶切斷)

AAYHLVSQ(序列編號：143、可利用膠原蛋白酶切斷)

MDAFLESS(序列編號：144、可利用膠原蛋白酶切斷)

ESLPVVAV(序列編號：145、可利用膠原蛋白酶切斷)

SAPAVESE(序列編號：146、可利用膠原蛋白酶切斷)

DVAQFVLT(序列編號：147、可利用膠原蛋白酶切斷)

VAQFVLTE(序列編號：148、可利用膠原蛋白酶切斷)

AQFVLTEG(序列編號：149、可利用膠原蛋白酶切斷)

PVQPIGPQ(序列編號：150、可利用膠原蛋白酶切斷)

LVPRGS(序列編號：151、可利用凝血酶切斷)

TSGSGRSANARG（序列編號：168、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSQSGRSANQRG（序列編號：169、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSPSGRSAYPRG（序列編號：170、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSGSGRSATPRG（序列編號：171、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSQSGRSATPRG（序列編號：172、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSASGRSATPRG（序列編號：173、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSYSGRSAVPRG（序列編號：174、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSYSGRSANFRG（序列編號：175、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSSSGRSATPRG（序列編號：176、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSTTGRSASPRG（序列編號：177、可利用uPA及MT-SP1切斷)

TSTSGRSANPRG(序列編號：178、可利用uPA及MT-SP1切斷)

【0113】 蛋白酶切斷序列也可使用表1所示之序列。

【0114】　[表1]

蛋白酶切斷序列(可利用HuPA及MT-SP1切斷)

序列編號	切斷序列	序列編號	切斷序列
208	TSASGRSANPRG	507	ASGRSANP
209	TSESGRSANPRG	508	ESGRSANP
210	TSFSGRSANPRG	509	FSGRSANP
211	TSGSGRSANPRG	510	GSGRSANP
212	TSHSGRSANPRG	511	HSGRSANP
213	TSKSGRSANPRG	512	KSGRSANP
214	TSMSGRSANPRG	513	MSGRSANP
215	TSNSGRSANPRG	514	NSGRSANP
216	TSPSGRSANPRG	515	PSGRSANP
217	TSQSGRSANPRG	516	QSGRSANP
218	TSWSGRSANPRG	517	WSGRSANP
219	TSYSGRSANPRG	518	YSGRSANP
220	TSTAGRSANPRG	519	TAGRSANP
221	TSTDGRSANPRG	520	TDGRSANP
222	TSTEGRSANPRG	521	TEGRSANP
223	TSTFGRSANPRG	522	TFGRSANP
224	TSTLGRSANPRG	523	TLGRSANP
225	TSTMGRSANPRG	524	TMGRSANP
226	TSTPGRSANPRG	525	TPGRSANP
227	TSTQGRSANPRG	526	TQGRSANP
228	TSTVGRSANPRG	527	TVGRSANP
229	TSTWGRSANPRG	528	TWGRSANP
230	TSTSARSANPRG	529	TSARSANP
231	TSTSERSANPRG	530	TSERSANP
232	TSTSFRSANPRG	531	TSFRSANP
233	TSTSHRSANPRG	532	TSHRSANP
234	TSTSIRSANPRG	533	TSIRSANP
235	TSTSKRSANPRG	534	TSKRSANP
236	TSTSLRSANPRG	535	TSLRSANP
237	TSTSMRSANPRG	536	TSMRSANP
238	TSTSNRSANPRG	537	TSNRSANP

239	TSTSPRSANPRG	538	TSPRSANP
240	TSTSQRSANPRG	539	TSQRSANP
241	TSTSRRSANPRG	540	TSRRSANP
242	TSTSTRSANPRG	541	TSTRSANP
243	TSTSVRSANPRG	542	TSVRSANP
244	TSTSWRSANPRG	543	TSWRSANP
245	TSTSYRSANPRG	544	TSYRSANP
246	TSTSGRAANPRG	545	TSGRAANP
247	TSTSGRDANPRG	546	TSGRDANP
248	TSTSGREANPRG	547	TSGREANP
249	TSTSGRGANPRG	548	TSGRGANP
250	TSTSGRHANPRG	549	TSGRHANP
251	TSTSGRIANPRG	550	TSGRIANP
252	TSTSGRKANPRG	551	TSGRKANP
253	TSTSGRLANPRG	552	TSGRLANP
254	TSTSGRMANPRG	553	TSGRMANP
255	TSTSGRNANPRG	554	TSGRNANP
256	TSTSGRPANPRG	555	TSGRPANP
257	TSTSGRQANPRG	556	TSGRQANP
258	TSTSGRRANPRG	557	TSGRRANP
259	TSTSGRTANPRG	558	TSGRTANP
260	TSTSGRVANPRG	559	TSGRVANP
261	TSTSGRWANPRG	560	TSGRWANP
262	TSTSGRYANPRG	561	TSGRYANP
263	TSTSGRSENPRG	562	TSGRSENP
264	TSTSGRSFNPRG	563	TSGRSFNP
265	TSTSGRSKNPRG	564	TSGRSKNP
266	TSTSGRSMNPRG	565	TSGRSMNP
267	TSTSGRSNNPRG	566	TSGRSNNP
268	TSTSGRSPNPRG	567	TSGRSPNP
269	TSTSGRSQNPRG	568	TSGRSQNP
270	TSTSGRSRNPRG	569	TSGRSRNP
271	TSTSGRSSNPRG	570	TSGRSSNP
272	TSTSGRSWNPRG	571	TSGRSWNP
273	TSTSGRSYNPRG	572	TSGRSYNP

274	TSTSGRSAAPRG	573	TSGRSAAP
275	TSTSGRSADPRG	574	TSGRSADP
276	TSTSGRSAEPRG	575	TSGRSAEP
277	TSTSGRSAFPRG	576	TSGRSAFP
278	TSTSGRSAGPRG	577	TSGRSAGP
279	TSTSGRSAKPRG	578	TSGRSAKP
280	TSTSGRSALPRG	579	TSGRSALP
281	TSTSGRSAMPRG	580	TSGRSAMP
282	TSTSGRSAPPRG	581	TSGRSAPP
283	TSTSGRSAQPRG	582	TSGRSAQP
284	TSTSGRSAVPRG	583	TSGRSAVP
285	TSTSGRSAWPRG	584	TSGRSAWP
286	TSTSGRSAYPRG	585	TSGRSAYP
287	TSTSGRSANARG	586	TSGRSANA
288	TSTSGRSANDRG	587	TSGRSAND
289	TSTSGRSANERG	588	TSGRSANE
290	TSTSGRSANFRG	589	TSGRSANF
291	TSTSGRSANGRG	590	TSGRSANG
292	TSTSGRSANIRG	591	TSGRSANI
293	TSTSGRSANKRG	592	TSGRSANK
294	TSTSGRSANNRG	593	TSGRSANN
295	TSTSGRSANQRG	594	TSGRSANQ
296	TSTSGRSANSRG	595	TSGRSANS
297	TSTSGRSANTRG	596	TSGRSANT
298	TSTSGRSANWRG	597	TSGRSANW
299	TSDSGRSANPRG	598	DSGRSANP
300	TSISGRSANPRG	599	ISGRSANP
301	TSSSGRSANPRG	600	SSGRSANP
302	TSTHGRSANPRG	601	THGRSANP
303	TSTKGRSANPRG	602	TKGRSANP
304	TSTTGRSANPRG	603	TTGRSANP
305	TSTYGRSANPRG	604	TYGRSANP
306	TSTSDRSANPRG	605	TSDRSANP
307	TSTSSRSANPRG	606	TSSRSANP
308	TSTSGRFANPRG	607	TSGRFANP

309	TSTSGRSDNPRG	608	TSGRSDNP
310	TSTSGRSHNPRG	609	TSGRSHNP
311	TSTSGRSINPRG	610	TSGRSINP
312	TSTSGRSLNPRG	611	TSGRSLNP
313	TSTSGRSTNPRG	612	TSGRSTNP
314	TSTSGRSVNPRG	613	TSGRSVNP
315	TSTSGRSAHPRG	614	TSGRSAHP
316	TSTSGRSAIPRG	615	TSGRSAIP
317	TSTSGRSARPRG	616	TSGRSARP
318	TSTSGRSASPRG	617	TSGRSASP
319	TSTSGRSATPRG	618	TSGRSATP
320	TSTSGRSANHRG	619	TSGRSANH
321	TSTSGRSANLRG	620	TSGRSANL
322	TSTSGRSANMRG	621	TSGRSANM
323	TSTSGRSANRRG	622	TSGRSANR
324	TSTSGRSANVRG	623	TSGRSANV
325	TSTSGRSANYRG	624	TSGRSANY
326	TSQSGRSAVPRG	625	QSGRSAVP
327	TSQSGRSAYPRG	626	QSGRSAYP
328	TSQSGRSANQRG	627	QSGRSANQ
168	TSQSGRSANARG	628	QSGRSANA
329	TSQSGRSANHRG	629	QSGRSANH
330	TSQSGRSANFRG	630	QSGRSANF
331	TSQSGRSANSRG	631	QSGRSANS
332	TSQSGRSAVPRG	632	QSGRSAVP
333	TSQSGRSAYPRG	633	QSGRSAYP
169	TSQSGRSANQRG	634	QSGRSANQ
334	TSQSGRSANARG	635	QSGRSANA
335	TSQSGRSANHRG	636	QSGRSANH
336	TSQSGRSANFRG	637	QSGRSANF
337	TSQSGRSANSRG	638	QSGRSANS
338	TSPSGRSAVPRG	639	PSGRSAVP
170	TSPSGRSAYPRG	640	PSGRSAYP
339	TSPSGRSANQRG	641	PSGRSANQ
340	TSPSGRSANARG	642	PSGRSANA

341	TSPSGRSANRG	643	PSGRSAN(
342	TSPSGRSANFRG	644	PSGRSANF
343	TSPSGRSANSRG	645	PSGRSANS
344	TSASGRSAVPRG	646	ASGRSAVP
345	TSASGRSAYPRG	647	ASGRSAYP
346	TSASGRSANQRG	648	ASGRSANQ
347	TSASGRSANARG	649	ASGRSANA
348	TSASGRSANRG	650	ASGRSAN(
349	TSASGRSANFRG	651	ASGRSANF
350	TSASGRSANSRG	652	ASGRSANS
351	TSYSGRSENPRG	653	YSGRSENP
352	TSGSGRSENPRG	654	GSGRSENP
353	TSQSGRSENPRG	655	QSGRSENP
354	TSPSGRSENPRG	656	PSGRSENP
355	TSASGRSENPRG	657	ASGRSENP
356	TSHSGRSENPRG	658	HSGRSENP
357	TSTSGRSENQRG	659	TSGRSENQ
358	TSTSGRSENARG	660	TSGRSENA
359	TSTSGRSEN(RG	661	TSGRSEN(
360	TSTSGRSENFRG	662	TSGRSENF
361	TSTSGRSENSRG	663	TSGRSENS
362	TSYSGRSAEPRG	664	YSGRSAEP
363	TSQSGRSAEPRG	665	QSGRSAEP
364	TSQSGRSAEPRG	666	QSGRSAEP
365	TSPSGRSAEPRG	667	PSGRSAEP
366	TSASGRSAEPRG	668	ASGRSAEP
367	TSHSGRSAEPRG	669	HSGRSAEP
368	TSTSGRSAEQRG	670	TSGRSAEQ
369	TSTSGRSAEARG	671	TSGRSAEA
370	TSTSGRSAERG	672	TSGRSAE(
371	TSTSGRSAEFRG	673	TSGRSAEF
372	TSTSGRSAESRG	674	TSGRSAES
373	TSGTGRSANPRG	675	GTGRSANP
374	TSGKGRSANPRG	676	GKGRSANP
375	TSGSGRSA(PRG	677	GSGRSA(P

1/1	TSQSGRSATPRG	6/8	QSGRSATP
376	TSQSGRSASPRG	6/9	QSGRSASP
377	TSQSGRSAHPRG	680	QSGRSAHP
378	TSQSGRSANYRG	681	QSGRSANY
379	TSQSGRSANVRG	682	QSGRSANV
380	TSQSGRSANHRG	683	QSGRSANH
381	TSQTGRSANPRG	684	QTGRSANP
382	TSQKGRSANPRG	685	QKGRSANP
383	TSQSGRSAPRG	686	QSGRSAP
1/2	TSQSGRSATPRG	687	QSGRSATP
384	TSQSGRSASPRG	688	QSGRSASP
385	TSQSGRSAHPRG	689	QSGRSAHP
386	TSQSGRSANYRG	690	QSGRSANY
387	TSQSGRSANVRG	691	QSGRSANV
388	TSQSGRSANHRG	692	QSGRSANH
389	TSPTGRSANPRG	693	PTGRSANP
390	TSPKGRSANPRG	694	PKGRSANP
391	TSPSGRSAPRG	695	PSGRSAP
392	TSPSGRSATPRG	696	PSGRSATP
393	TSPSGRSASPRG	697	PSGRSASP
394	TSPSGRSAHPRG	698	PSGRSAHP
395	TSPSGRSANYRG	699	PSGRSANY
396	TSPSGRSANVRG	700	PSGRSANV
397	TSPSGRSANHRG	701	PSGRSANH
398	TSATGRSANPRG	702	ATGRSANP
399	TSAKGRSANPRG	703	AKGRSANP
400	TSASGRSAPRG	704	ASGRSAP
1/3	TSASGRSATPRG	705	ASGRSATP
401	TSASGRSASPRG	706	ASGRSASP
402	TSASGRSAHPRG	707	ASGRSAHP
403	TSASGRSANYRG	708	ASGRSANY
404	TSASGRSANVRG	709	ASGRSANV
405	TSASGRSANHRG	710	ASGRSANH
406	TSYTGRSANPRG	711	YTGRSANP
407	TSYKGRSANPRG	712	YKGRSANP

174	TSYSGRSAVPRG	/13	YSGRSAVP
408	TSYSGRSAIPRG	/14	YSGRSAIP
409	TSYSGRSATPRG	/15	YSGRSATP
410	TSYSGRSASPRG	/16	YSGRSASP
411	TSYSGRSAHPRG	/17	YSGRSAHP
412	TSYSGRSANARG	/18	YSGRSANA
175	TSYSGRSANFRG	/19	YSGRSANF
413	TSYSGRSANYRG	/20	YSGRSANY
414	TSYSGRSANVRG	/21	YSGRSANV
415	TSYSGRSANHRG	/22	YSGRSANH
416	TSSTGRSANPRG	/23	STGRSANP
417	TSSKGRSANPRG	/24	SKGRSANP
418	TSSSGRSAVPRG	/25	SSGRSAVP
419	TSSSGRSAIPRG	/26	SSGRSAIP
176	TSSSGRSATPRG	/27	SSGRSATP
420	TSSSGRSASPRG	/28	SSGRSASP
421	TSSSGRSAHPRG	/29	SSGRSAHP
422	TSSSGRSANARG	/30	SSGRSANA
423	TSSSGRSANFRG	/31	SSGRSANF
424	TSSSGRSANYRG	/32	SSGRSANY
425	TSSSGRSANVRG	/33	SSGRSANV
426	TSSSGRSANHRG	/34	SSGRSANH
427	TSTTGRSANPRG	/35	TTGRSANP
428	TSTKGRSANPRG	/36	TKGRSANP
429	TSTSGRSAVPRG	/37	TSGRSAVP
430	TSTSGRSAIPRG	/38	TSGRSAIP
431	TSTSGRSATPRG	/39	TSGRSATP
432	TSTSGRSASPRG	/40	TSGRSASP
433	TSTSGRSAHPRG	/41	TSGRSAHP
434	TSTSGRSANARG	/42	TSGRSANA
435	TSTSGRSANFRG	/43	TSGRSANF
436	TSTSGRSANYRG	/44	TSGRSANY
437	TSTSGRSANVRG	/45	TSGRSANV
438	TSTSGRSANHRG	/46	TSGRSANH
439	TSTTGRSAVPRG	/47	TTGRSAVP

440	TSTTGRSAIPRG	/48	TTGRSAIP
441	TSTTGRSATPRG	/49	TTGRSATP
442	TSTTGRSASPRG	/50	TTGRSASP
443	TSTTGRSAHPRG	/51	TTGRSAHP
444	TSTTGRSANARG	/52	TTGRSANA
445	TSTTGRSANFRG	/53	TTGRSANF
446	TSTTGRSANYRG	/54	TTGRSANY
447	TSTTGRSANVRG	/55	TTGRSANV
448	TSTTGRSANHRG	/56	TTGRSANH
449	TSTKGRSAVPRG	/57	TKGRSAVP
450	TSTKGRSAIPRG	/58	TKGRSAIP
451	TSTKGRSATPRG	/59	TKGRSATP
452	TSTKGRSASPRG	/60	TKGRSASP
453	TSTKGRSAHPRG	/61	TKGRSAHP
454	TSTKGRSANARG	/62	TKGRSANA
455	TSTKGRSANFRG	/63	TKGRSANF
456	TSTKGRSANYRG	/64	TKGRSANY
457	TSTKGRSANVRG	/65	TKGRSANV
458	TSTKGRSANHRG	/66	TKGRSANH
459	TSTSGRSAVYRG	/67	TSGRSAVY
460	TSTSGRSAVVRG	/68	TSGRSAVV
461	TSTSGRSAVHRG	/69	TSGRSAVH
462	TSTSGRSAIYRG	//0	TSGRSAIY
463	TSTSGRSAIVRG	//1	TSGRSAIV
464	TSTSGRSAIHRG	//2	TSGRSAIH
465	TSTSGRSASYRG	//3	TSGRSASY
466	TSTSGRSASVRG	//4	TSGRSASV
467	TSTSGRSASHRG	//5	TSGRSASH
468	TSTSGRSAHYRG	//6	TSGRSAHY
469	TSTSGRSAHVRG	//7	TSGRSAHV
470	TSTSGRSAHHRG	//8	TSGRSAHH
471	TSPSGRSEVPRG	//9	PSGRSEVP
472	TSPSGRSAEPRG	/80	PSGRSAEP
473	TSPSGRSAGPRG	/81	PSGRSAGP
474	TSASGRSENARG	/82	ASGRSENA

474	FSASGRSAEARG	783	ASGRSAEA
475	FSASGRSAGARG	784	ASGRSAGA
476	FSGTGRSATPRG	785	GTGRSATP
477	FSGSGRSATYRG	786	GSGRSATY
478	FSGSGRSATVRG	787	GSGRSATV
479	FSGSGRSATHRG	788	GSGRSATH
480	FSGTGRSATYRG	789	GTGRSATY
481	FSGTGRSATVRG	790	GTGRSATV
482	FSGTGRSATHRG	791	GTGRSATH
483	FSGSGRSETPRG	792	GSGRSETP
484	FSGTGRSETPRG	793	GTGRSETP
485	FSGSGRSETYRG	794	GSGRSETY
486	FSGSGRSETVRG	795	GSGRSETV
487	FSGSGRSETHRG	796	GSGRSETH
488	FSYTGRSAVPRG	797	YTGRSAVP
489	FSYSGRSAVYRG	798	YSGRSAVY
490	FSYSGRSAVVRG	799	YSGRSAVV
491	FSYSGRSAVHRG	800	YSGRSAVH
492	FSYTGRSAVYRG	801	YTGRSAVY
493	FSYTGRSAVVRG	802	YTGRSAVV
494	FSYTGRSAVHRG	803	YTGRSAVH
495	FSYSGRSEVPRG	804	YSGRSEVP
496	FSYTGRSEVPRG	805	YTGRSEVP
497	FSYSGRSEVYRG	806	YSGRSEVY
498	FSYSGRSEVVRG	807	YSGRSEVV
499	FSYSGRSEVHRG	808	YSGRSEVH
500	FSYTGRSAVPGG	809	YTGRSAVP
501	FSYSGRSAVYGG	810	YSGRSAVY
502	FSYSGRSAVVGG	811	YSGRSAVV
503	FSYSGRSAVHGG	812	YSGRSAVH
504	FSYTGRSAVYGG	813	YTGRSAVY
505	FSYTGRSAVVGG	814	YTGRSAVV
506	FSYTGRSAVHGG	815	YTGRSAVH

853	TSTSGRSANPRG	905	TSYTGRSANPLG
854	TSTSGRSANPAG	906	TSYSGRSAIPLG
855	TSTSGRSANPHG	907	TSISGRSANYLG
856	TSTSGRSANPIG	908	TSPSGRSAGPLG
857	TSTSGRSANPLG	909	TSYTGRSAVPLG
858	TSTSGRSANPSG	910	TSYTGRSAVYLG
859	ISTSGRSANPIG	911	TSYTGRSAVVLG
860	YSTSGRSANPIG	912	TSYTGRSAVHLG
861	TSYSGRSAVPAG	913	TSYSGRSAVPSG
862	TSPSGRSANIAG	914	TSPSGRSANISG
863	TSPSGRSANFAG	915	TSPSGRSANFSG
864	TSPTGRSANPAG	916	TSPTGRSANPSG
865	TSPSGRSAIPAG	917	TSPSGRSAIPSG
866	TSYTGRSANPAG	918	TSYTGRSANPSG
867	TSYSGRSAIPAG	919	TSYSGRSAIPSG
868	TSISGRSANYAG	920	TSISGRSANYSG
869	TSPSGRSAGPAG	921	TSPSGRSAGPSG
870	TSYTGRSAVPAG	922	TSYTGRSAVPSG
871	TSYTGRSAVYAG	923	TSYTGRSAVYSG
872	TSYTGRSAVVAG	924	TSYTGRSAVVSG
873	TSYTGRSAVHAG	925	TSYTGRSAVHSG
874	TSYSGRSAVPHG	926	ISYSGRSAVPIG
875	TSPSGRSANIHG	927	ISPSGRSANIIG
876	TSPSGRSANFHG	928	ISPSGRSANFIG
877	TSPTGRSANPHG	929	ISPTGRSANPIG
878	TSPSGRSAIPHG	930	ISPSGRSAIPIG
879	TSYTGRSANPHG	931	ISYTGRSANPIG
880	TSYSGRSAIPHG	932	ISYSGRSAIPIG
881	TSISGRSANYHG	933	ISISGRSANYIG
882	TSPSGRSAGPHG	934	ISPSGRSAGPIG
883	TSYTGRSAVPHG	935	ISYTGRSAVPIG
884	TSYTGRSAVYHG	936	ISYTGRSAVYIG
885	TSYTGRSAVVHG	937	ISYTGRSAVVIG
886	TSYTGRSAVHHG	938	ISYTGRSAVHIG
887	TSYSGRSAVPIG	939	YSYSGRSAVPIG
888	TSPSGRSANIIG	940	YSPSGRSANIIG
889	TSPSGRSANFIG	941	YSPSGRSANFIG
890	TSPTGRSANPIG	942	YSPTGRSANPIG
891	TSPSGRSAIPIG	943	YSPSGRSAIPIG
892	TSYTGRSANPIG	944	YSYTGRSANPIG
893	TSYSGRSAIPIG	945	YSYSGRSAIPIG
894	TSISGRSANYIG	946	YSISGRSANYIG
895	TSPSGRSAGPIG	947	YSPSGRSAGPIG
896	TSYTGRSAVPIG	948	YSYTGRSAVPIG

【0115】 蛋白酶切斷序列可使用以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：833）

其中，X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2 係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 表示R，X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8 係選自 A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0116】 蛋白酶切斷序列也可使用以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：834)

其中，X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、E、F、G、H、K、M、N、P、Q、W及Y之胺基酸；X2 係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自 A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0117】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：835)

其中，X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自 A、D、F、L、M、P、Q、V、W及Y之胺基酸；X3 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0118】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：836)

其中X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2 係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3 係選自A、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0119】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：837)

其中X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、

N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5 係選自A、D、E、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0120】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：838)

其中X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自E、F、K、M、N、P、Q、R、S及W之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0121】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：839)

其中X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、

Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、F、G、L、M、P、Q、V及W之胺基酸；X8 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0122】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：840)

其中X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、I、K、N、T及W之胺基酸。

【0123】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：841)

其中X1至X8各代表一個胺基酸，X1係選自A、G、I、P、Q、S及Y之胺基酸；X2為選自K或T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6為A；X7為選自H、I及V之胺基酸；X8為選自H、V及Y之胺基酸。

【0124】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：842)

其中X1至X8各代表一個胺基酸，X1為Y；X2係選自S及T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6係選自A及E之胺基酸；X7係選自N及V之胺基酸；X8係選自H、P、V及Y之胺基酸。

【0125】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：843)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2 係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0126】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：844)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、E、F、G、H、K、M、N、P、Q、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、

K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0127】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：845)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、F、L、M、P、Q、V、W及Y之胺基酸；X3 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0128】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：846)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、

I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0129】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：847)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0130】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：848)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自E、F、

K、M、N、P、Q、R、S及W之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0131】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：849)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自 A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、F、G、L、M、P、Q、V及W之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0132】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：850)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自 A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、

E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、I、K、N、T及W之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0133】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：851)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1係選自A、G、I、P、Q、S及Y之胺基酸；X2係選自K或T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6為A；X7係選自H、I及V之胺基酸；X8係選自H、V及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0134】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：852)

其中X1至X9各代表一個胺基酸，X1為Y；X2係選自S及T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6係選自A及E之胺基酸；X8係選自H、P、V及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0135】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1062)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10 係選自I、T及 Y之胺基酸；X11為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、

R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0136】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1063)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、E、F、G、H、K、M、N、P、Q、W及Y之胺基酸；X2 係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0137】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1064)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、F、L、M、P、Q、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及

Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0138】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1065)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0139】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1066)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、

V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0140】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1067)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10 係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自E、F、K、M、N、P、Q、R、S及W之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0141】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1068)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自 I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、

R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y 之胺基酸；X7係選自A、D、F、G、L、M、P、Q、V及W之胺基酸；X8 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸。

【0142】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1069)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自 A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、I、K、N、T及W之胺基酸。

【0143】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1070)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、G、I、P、Q、S及Y之胺基酸；X2係選自K或T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6為A；X7係選自H、I及V之胺基酸；X8係選自H、V及Y 之胺基酸。

【0144】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8（序列編號：1071)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1為Y；X2係選自S及T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6係選自A及E之胺基酸；X7係選自N及V之胺基酸；X8係選自H、P、V及Y 之胺基酸。

【0145】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1072)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6 係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0146】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1073)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1 係選自 A、E、F、G、H、K、M、N、P、Q、W及Y之胺基酸；X2 係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為

R；X5 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0147】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1074)

其中X1至X11各表示一個胺基酸、X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、F、L、M、P、Q、V、W及Y之胺基酸；X3 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7 係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0148】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1075)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；

X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0149】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1076)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及 Y之胺基酸；X11 為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4 為R；X5係選自A、D、E、G、H、I、K、L、M、N、Q、R、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0150】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1077)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及Y之胺基酸；X11為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自E、F、K、M、N、P、Q、R、S及W之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0151】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1078)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及Y之胺基酸；X11為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、F、G、L、M、P、Q、V及W之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0152】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1079)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及Y之胺基酸；X11為S；X1係選自A、D、E、F、G、H、I、K、M、N、P、Q、S、T、W及Y之胺基酸；X2係選自A、D、E、F、H、K、L、M、P、Q、S、T、V、W及Y之胺基酸；X3係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X4為R；X5係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X6係選自A、D、E、F、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X7係選自A、D、E、F、G、H、I、K、L、M、N、P、Q、R、S、T、V、W及Y之胺基酸；X8係選自A、D、E、F、G、I、K、N、T及W之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0153】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1080)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及Y之胺基酸；X11為S；X1係選自A、G、I、P、Q、S及Y之胺基酸；X2係選自K或T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6為A；X7係選自H、I及V之胺基酸；X8係選自H、V及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0154】 蛋白酶切斷序列可選自以下所示者：

X10-X11-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9（序列編號：1081)

其中X1至X11各表示一個胺基酸，X10係選自I、T及Y之胺基酸；X11為S；X1為Y；X2係選自S及T之胺基酸；X3為G；X4為R；X5為S；X6係選自A及E之胺基酸；X7係選自N及V之胺基酸；X8係選自H、P、V及Y之胺基酸；X9係選自A、G、H、I、L及R之胺基酸。

【0155】 除了使用上述蛋白酶切斷序列以外，蛋白酶切斷序列也可藉由重

新篩選而取得。例如，可從既知蛋白酶切斷序列之結晶構造解析之結果，改變和切斷序列之酵素之活性殘基、認識殘基之交互作用，而重新探索新的蛋白酶切斷序列。也可藉由對於既知蛋白酶切斷序列中之胺基酸施加改變，並確認和蛋白酶之相互作用，以探索新的蛋白酶切斷序列。就其他例而言，可藉由將胜肽資料庫使用噬菌體提示、核糖體提示等in vitro提示法進行提示、或使用固定在晶片或珠粒固定之胜肽陣列確認和蛋白酶之交互作用，以探索會被蛋白酶切斷的序列。

確認蛋白酶切斷序列與蛋白酶之交互作用之方法可藉由確認在in vitro或in vivo之蛋白酶切斷來實施。

【0156】 藉由將利用SDS-PAGE等之電泳法分離後的蛋白酶處理後之切斷斷片量進行定量，可以進行蛋白酶切斷序列、蛋白酶活性之評價、及已導入蛋白酶切斷序列之分子之切斷率之評價。評價已導入蛋白酶切斷序列之分子之切斷率之方法之一非限定態樣可列舉以下方法。例如已導入蛋白酶切斷序列之抗體改變體使用重組人u-Plasminogen Activator/Urokinase（human uPA、huPA)(R&D Systems;1310-SE-010)或重組人Matriptase/ST14 Catalytic Domain (human MT-SP1、hMT-SP1) (R&D Systems; 3946-SE-010)來評價切斷率時，於huPA 40 nM或hMT-SP1 3 nM、抗體改變體100μg/mL、PBS、37℃之條件下反應1小時，進行毛細管電泳免疫分析。毛細管電泳免疫分析可使用Wes (Protein Simple)，但不限於此，就替代毛細管電泳免疫分析之方法而言，可利用SDS-PAGE等分離後以Western Blotting法檢測，不限於此等方法。切斷前後之輕鏈之檢測可使用抗人lambda鏈HRP標識抗體 (abcam; ab9007)，但可使用能夠檢測切斷斷片之任意抗體。蛋白酶處理後藉由將獲得之各峰部面積使用Wes專用的軟

體 (Compass for SW; Protein Simple)輸出，可以將抗體改變體之切斷率 (%) 利用（切斷輕鏈峰部面積)*100/（切斷輕鏈峰部面積＋未切斷輕鏈峰部面積)之式子算出。切斷率之計算，只要是能夠檢測蛋白酶處理前後之蛋白質斷片即可，導入了蛋白酶切斷序列之分子不限於抗體改變體，可計算各種蛋白質中的切斷率。

【0157】 將已導入蛋白酶切斷序列之分子對於動物投予後，檢測血液樣本中的投予分子，可以算出活體內之切斷率。例如將已導入蛋白酶切斷序列之抗體改變體對於小鼠投予後，從血液樣本回收血漿，使用Dynabeads Protein A (Thermo; 10001D)以該技術領域中有通常知識者公知之方法將抗體精製，進行毛細管電泳免疫分析，能評價抗體改變體之蛋白酶切斷率。毛細管電泳免疫分析可使用Wes (Protein Simple)但不限於此，就替代毛細管電泳免疫分析之方法而言，可於利用SDS-PAGE等分離後以Western Blotting法檢測，不限於此等方法。從小鼠回收之抗體改變體之輕鏈之檢測可使用抗人lambda鏈HRP標識抗體 (abcam; ab9007) ，但能夠檢測切斷斷片之抗體皆可使用。利用毛細管電泳免疫分析獲得之各峰部之面積以Wes專用軟體(Compass for SW; Protein Simple)輸出，並計算輕鏈殘存比（輕鏈峰部面積）/（重鏈峰部面積），可計算在小鼠體內未切斷而殘留的全長輕鏈之比例。活體內切斷效率之計算，只要能夠檢測從活體回收之蛋白質斷片即可，已導入蛋白酶切斷序列之分子不限於抗體改變體，可算出在各式各樣蛋白質中的切斷率。藉由使用上述方法計算切斷率，例如可比較已導入不同切斷序列之抗體改變體在活體內之切斷率，也可比較在正常小鼠模型、腫瘤移植小鼠模型等不同動物模型間的同一抗體改變體的切斷率。

【0158】 例如，表1例示之蛋白酶切斷序列皆為本案發明者人新找到。含此等蛋白酶切斷序列之多胜肽皆作為因蛋白酶之作用而水解之蛋白酶基質有

用。亦即本發明提供含有選自序列編號：833～852、1062～1081所示之序列、表1記載之序列中之序列的蛋白酶基質。本發明之蛋白酶基質，可作為選擇納入到本發明之多胜肽且具備因應目的之性狀的資料庫。具體而言，因為將本發明之多胜肽利用局部存在於病灶之蛋白酶予以選擇性切斷，可評價其蛋白酶感受性。本發明之多胜肽對於活體投予後，經過與各式各樣蛋白酶接觸，可能到達病灶。因此，希望對於病灶局部存在的蛋白酶有感受性且對於除此以外之蛋白酶儘可能有高耐性。為了因應目的選擇理想的蛋白酶切斷序列，若預先針對各蛋白酶基質網羅地解析各種蛋白酶所致的感受性，可得知蛋白酶耐性。針對獲得之蛋白酶耐性譜帶，可找到具備必要感受性與耐性之蛋白酶切斷序列。

或納入到蛋白酶切斷序列之多胜肽不僅經利用蛋白酶所為之酵素作用，尚經過pH變化、溫度、氧化還原壓力等各樣環境負荷而到達病灶。針對如此的外部要因，可依據比較了各蛋白酶基質之耐性的資訊，來選擇具備因應目的之理想性狀之蛋白酶切斷序列。

【0159】 本發明之一實施態樣中，可進一步於蛋白酶切斷序列的一端或兩端附加可動連結子。蛋白酶切斷序列一端之可動連結子可稱呼為第1可動連結子，另一端之可動連結子可稱呼為第2可動連結子。於特定之實施形態，蛋白酶切斷序列與可動連結子包括下式中之一者。

(蛋白酶切斷序列)

(第1可動連結子)-(蛋白酶切斷序列)

(蛋白酶切斷序列)-(第2可動連結子)

(第1可動連結子)-(蛋白酶切斷序列)-(第2可動連結子)

本實施態樣中，可動連結子宜為胜肽連結子較佳。第1可動連結子與第2可

動連結子，係各自獨立且任意地存在且含有至少1個可撓性胺基酸(Gly等)之相同或不同之可動連結子。例如:含有蛋白酶切斷序列會獲得所望之蛋白酶接近性之程度之充分數目的殘基(從Arg、Ile、Gln、Glu、Cys、Tyr、Trp、Thr、Val、His、Phe、Pro、Met、Lys、Gly、Ser、Asp、Asn、Ala等任意選擇的胺基酸、尤其是Gly、Ser、Asp、Asn、Ala，進而是Gly及Ser，特別是Gly等)。

【0160】 適合使用在蛋白酶切斷序列兩端之可動連結子，通常係會增進蛋白酶對於蛋白酶切斷序列之接近且提升蛋白酶之切斷效率者。適合的可動連結子可輕易地選擇，可從1個胺基酸(Gly等)至20個胺基酸、2個胺基酸至15個胺基酸、或4個胺基酸至10個胺基酸、5個胺基酸至9個胺基酸、6個胺基酸至8個胺基酸或7個胺基酸至8個胺基酸為主，而從3個胺基酸至12個胺基酸等不同長度當中選擇適合者。本發明之一些實施態樣中，可動連結子係1至7個胺基酸之胜肽連結子。

【0161】 可動連結子，例如下列但不限定，例如:甘胺酸聚合物(G)n、甘胺酸-絲胺酸聚合物(例如包括 (GS)n、(GSGGS：序列編號：27)n及(GGGS：序列編號：28)n，n為至少1之整數)、甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物、習知技術周知之其他可動連結子。

其中，甘胺酸及甘胺酸-絲胺酸聚合物受重視，理由是該等胺基酸相對地較不結構化，容易作為成分中之中性繫鏈的作用。

由甘胺酸-絲胺酸聚合物構成之可動連結子，例如以下但不限定，例如:

Ser

Gly・Ser(GS)

Ser・Gly(SG)

Gly・Gly・Ser(GGS)

Gly・Ser・Gly(GSG)

Ser・Gly・Gly(SGG)

Gly・Ser・Ser(GSS)

Ser・Ser・Gly(SSG)

Ser・Gly・Ser(SGS)

Gly・Gly・Gly・Ser(GGGS、序列編號：28)

Gly・Gly・Ser・Gly(GGSG、序列編號：29)

Gly・Ser・Gly・Gly(GSGG、序列編號：46)

Ser・Gly・Gly・Gly(SGGG、序列編號：47)

Gly・Ser・Ser・Gly(GSSG、序列編號：48)

Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(GGGGS、序列編號：49)

Gly・Gly・Gly・Ser・Gly(GGGSG、序列編號：33)

Gly・Gly・Ser・Gly・Gly(GGSGG、序列編號：30)

Gly・Ser・Gly・Gly・Gly(GSGGG、序列編號：32)

Gly・Ser・Gly・Gly・Ser(GSGGS、序列編號：27)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly(SGGGG、序列編號：51)

Gly・Ser・Ser・Gly・Gly(GSSGG、序列編號：52)

Gly・Ser・Gly・Ser・Gly(GSGSG、序列編號：31)

Ser・Gly・Gly・Ser・Gly(SGGSG、序列編號：53)

Gly・Ser・Ser・Ser・Gly(GSSSG、序列編號：34)

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(GGGGGS、序列編號：50)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly(SGGGGG、序列編號：54)

Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(GGGGGGS、序列編號：55)

Ser・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly・Gly(SGGGGGG、序列編號：56)

(Gly・Gly・Gly・Gly・Ser(GGGGS、序列編號：49))n

(Ser・Gly・Gly・Gly・Gly(SGGGG、序列編號：51))n

等。

【0162】 本說明書中，「締合」意指例如2個以上之多胜肽區交互作用的狀態。一般而言，成為對象之多胜肽區之間會有疏水鍵、氫鍵、離子鍵等，形成締合體。常見之締合之一例已知有在天然型抗體為代表之抗體中，重鏈可變區(VH)與輕鏈可變區(VL)藉由兩者間的非共價鍵等而保持配對結構。

【0163】 本發明的一些實施態樣中，運輸部分的抑制域與抗原結合域締合。抑制域可以為運輸部分的一部分，也可為運輸部分的全部。從其他觀點，運輸部分中之與抗原結合域締合的部分可換言之稱為抑制域。

就更具體的實施態樣而言，單域抗體之抗原結合域、與VL或VH或VHH之抑制域，形成如抗體VH與抗體VL的締合。就更具體的實施態樣而言，單域抗體之抗原結合域與VL或VH或VHH之抑制域，形成如抗體VH與抗體VL之締合，且於已形成該締合之狀態，抑制域藉由立體結構上妨礙抗原結合域與抗原之結合、或改變抗原結合域之抗原結合部位之立體結構，而使該單域抗體之抗原結合活性受該VL或VH或VHH抑制。利用VHH作為單域抗體之實施態樣中，若VHH之主要抗原結合部位的CDR3或其附近的部位存在於與抑制域締合的界面，據認為會因抑制域導致VHH與抗原之結合受立體結構上的妨礙。

又，抑制域與抗原結合域之締合，例如可藉由將切斷位點予以切斷而解除。

締合之解除，例如可換言之為解除2個以上之多胜肽區之交互作用狀態。可將2個以上之多胜肽區之交互作用全部解除，也可將2個以上之多胜肽區的交互作用之中之一部分解除。

【0164】 本說明書中，「界面」通常指締合(交互作用)時之締合面，形成界面之胺基酸殘基，通常係指供其締合之多胜肽區中含有的1或多數胺基酸殘基，更佳係指締合時接近且涉及交互作用之胺基酸殘基。該交互作用，具體而言，包括締合時接近的胺基酸殘基彼此形成氫鍵、靜電的交互作用、鹽橋時等非共價鍵。

【0165】 本說明書中，「形成界面之胺基酸殘基」，若詳述之，係指構成界面之多胜肽區中，該多胜肽區中所含有的胺基酸殘基。構成界面之多胜肽區，若舉一例，係指抗體、配體、受體、基質等中，負責其分子內、或分子間之選擇性的結合的多胜肽區。具體而言，抗體中，可列舉重鏈可變區、輕鏈可變區等，在本發明之一些實施態樣，可列舉抗原結合域與抑制域。

形成界面之胺基酸殘基，例如但不限於此等，例如可列舉締合時接近的胺基酸殘基。締合時接近的胺基酸殘基，例如可藉由解析多胜肽的立體結構，並檢查該多胜肽締合時形成界面之多胜肽區之胺基酸序列來找出。

【0166】 本發明之一些實施態樣中，為了促進抗原結合域與抑制域之締合，可以改變涉及抗原結合域中之締合之胺基酸殘基、或涉及抑制域中之締合之胺基酸殘基。作為更具體的實施態樣，可改變抗原結合域中的形成與抑制域之界面之胺基酸殘基、或抑制域中的形成與抗原結合域之界面之胺基酸殘基。較佳的實施態樣中，形成界面之胺基酸殘基之改變，係以形成界面之2個殘基以上之胺基酸殘基成為異種電荷的方式，於該界面導入胺基酸殘基之變異之方

法。成為異種電荷之胺基酸殘基之改變，包括從有正電荷之胺基酸殘基改變為有負電荷之胺基酸殘基或改變為沒有電荷之胺基酸殘基、從有負電荷之胺基酸殘基改變為有正電荷之胺基酸殘基或改變為沒有電荷之胺基酸殘基、與從沒有電荷之胺基酸殘基改變為有正或負電荷之胺基酸殘基。如此的胺基酸改變，係為了促進締合，只要能達成締合促進的目的，胺基酸改變的位置、胺基酸的種類不限定。改變，例如可列舉置換，但不限定於此。

【0167】 本發明之一些實施態樣中，抗原結合域VHH係與抑制域VL締合。VHH中之涉及與VL之締合之胺基酸殘基，例如可指形成VHH與VL之界面之胺基酸殘基。又，VHH中之涉及與VL之締合之胺基酸殘基，例如但不限於37位、44位、45位、47位之胺基酸殘基(J. Mol. Biol. (2005) 350, 112-125.)。藉由促進VHH與VL之締合，可以抑制VHH的活性。同時，VL中之涉及與VHH之締合之胺基酸殘基，例如可指形成VHH與VL之界面之胺基酸殘基。

【0168】 為了促進VHH與VL之締合，可以改變VHH中之涉及與VL之締合之胺基酸殘基。作為如此的胺基酸置換之例，例如但不限於F37V、Y37V、E44G、Q44G、R45L、H45L、G47W、F47W、L47W、T47W、或/及S47W。又，也可以不改變VHH中之各殘基，而從開始便使用有37V、44G、45L、或/及47W之胺基酸殘基之VHH。

又，只要能夠達成促進VHH與VL之締合之目的，可以不改變VHH中之胺基酸，而改變VL中之涉及與VHH之締合之胺基酸殘基，也可進一步於VHH與VL兩者皆導入胺基酸改變。

【0169】 本發明之一些其他實施態樣中，可以使用VHH作為抗原結合域，使用VH或VHH作為抑制域，使抗原結合域與抑制域締合。為了促進抗原結

合域VHH、與抑制域VH或VHH之締合，可以特定抗原結合域VHH中之涉及與抑制域VH或VHH之締合之胺基酸殘基，並將此等胺基酸殘基改變。又，可指定抑制域VH或VHH中之涉及與抗原結合域VHH締合之胺基酸殘基，並改變此等的胺基酸殘基。

【0170】 又，使用VHH以外之單域抗體作為抗原結合域時，也可依同樣方式指定抗原結合域或抑制域中之涉及締合之胺基酸殘基，並對此等胺基酸殘基加以改變。

【0171】 本發明之一些實施態樣，運輸部分與抗原結合域係介隔連結子而融合。就更具體的實施態樣而言，運輸部分與抗原結合域係介隔包括切斷位點之連結子而融合。於其他具體的實施態樣而言，運輸部分與抗原結合域係介隔連結子而融合，融合後之融合蛋白質中含有切斷位點。

【0172】 就本發明之另一實施態樣而言，運輸部分與抗原結合域未介隔連結子而融合。更具體的實施態樣中，在運輸部分之N末端胺基酸與抗原結合域之C末端胺基酸之間形成胺基鍵，並形成融合蛋白質。形成的融合蛋白質含有切斷位點。於特定的實施態樣，改變運輸部分之N末端之1個胺基酸~數個胺基酸或/及抗原結合域C末端的1個胺基酸~數個胺基酸，並使運輸部分之N末端與抗原結合域之C末端融合，以在融合位置附近形成切斷位點。更具體而言，例如可使抗原結合域C末端的4個胺基酸成為LSGR序列，使運輸部分的N末端的4個胺基酸成為SDNH序列，而形成切斷位點。

【0173】 本發明之一些實施態樣中，含有運輸部分與抗原結合域之多胜肽的切斷位點，包括蛋白酶切斷序列。蛋白酶切斷序列當受到蛋白酶的切斷時，會使抗原結合域游離，且只要游離後之抗原結合域之抗原結合活性不喪失，可

配置在多胜肽的任意部分。

【0174】 本發明之一些實施態樣中，運輸部分含有抗體恆定區，該抗體恆定區之N末端與抗原結合域之C末端介隔連結子或不介隔連結子而融合。

特定的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在運輸部分中所含有的抗體恆定區內。於此情形，蛋白酶切斷序列，只要是位在當受到蛋白酶切斷時能使抗原結合域游離的抗體恆定區內即可。具體的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在運輸部分中所含有的抗體重鏈恆定區內，更具體而言，位在比起抗體重鏈恆定區中之140號(EU編號)胺基酸更靠抗原結合域側，較佳為位在比起抗體重鏈恆定區中之122號(EU編號)胺基酸更靠抗原結合域側。於另一具體的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在運輸部分中所含有的抗體輕鏈恆定區內，更具體而言，位在比起抗體輕鏈恆定區中之130號(EU編號)(Kabat編號130號)胺基酸更靠抗原結合域側，較佳為位在比起抗體輕鏈恆定區中之113號(EU編號)(Kabat編號113號)胺基酸更靠抗原結合域側。

【0175】 本發明之一些實施態樣中，抗原結合域為單域抗體，該單域抗體之C末端及運輸部分之N末端介隔連結子或未介隔連結子而融合。

特定的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在單域抗體內。更具體的實施態樣中，單域抗體係由VH製成的單域抗體或VHH，蛋白酶切斷序列位在比起該單域抗體之35b號(Kabat編號)胺基酸更靠運輸部分側，較佳為位在比起該單域抗體之95號(Kabat編號)胺基酸更靠運輸部分側，更佳為位在比起該單域抗體之109號(Kabat編號)胺基酸更靠運輸部分側。於其他具體的實施態樣中，單域抗體係由VL製成的單域抗體，蛋白酶切斷序列位在比起該單域抗體之32號(Kabat編號)胺基酸更靠運輸部分側，較佳為位在比起該單域抗體之91號(Kabat編號)胺基酸更

靠運輸部分側，更佳為位在比起該單域抗體之104號(Kabat編號)胺基酸更靠運輸部分側。

【0176】 本發明之一些實施態樣中，運輸部分含有抗體恆定區，抗原結合域為單域抗體，該抗體恆定區與該單域抗體介隔連結子或未介隔連結子而融合。更具體的一實施態樣中，抗體恆定區之N末端與該單域抗體之C末端介隔連結子或未介隔連結子而融合。於另一具體的實施態樣中，抗體恆定區之C末端與該單域抗體的N末端介隔連結子或未介隔連結子而融合。

特定的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在運輸部分中所含有的抗體恆定區內。更具體的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在比起抗體重鏈恆定區中之140號(EU編號)胺基酸更靠單域抗體側，較佳為位在比起抗體重鏈恆定區中之122號(EU編號)胺基酸更靠單域抗體側。於另一具體的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在比起抗體輕鏈恆定區中之130號(EU編號)(Kabat編號130號)胺基酸更靠抗原結合域側，較佳為位在比起抗體輕鏈恆定區中之113號(EU編號)(Kabat編號113號)胺基酸更靠抗原結合域側。

特定的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在單域抗體內。更具體的實施態樣中，單域抗體係由VH製成的單域抗體或VHH，蛋白酶切斷序列位在比起該單域抗體之35b號(Kabat編號)胺基酸更靠抗體恆定區側，較佳為位在比起該單域抗體之95號(Kabat編號)胺基酸更靠抗體恆定區側，更佳為位在比起該單域抗體之109號(Kabat編號)胺基酸更靠抗體恆定區側。於另一具體的實施態樣中，單域抗體係由VL製成的單域抗體，蛋白酶切斷序列位在比起該單域抗體之32號(Kabat編號)胺基酸更靠抗體恆定區側，較佳為位在比起該單域抗體之91號(Kabat編號)胺基酸更靠抗體恆定區側，更佳為位在比起該單域抗體之104號(Kabat編號)胺基酸

更靠抗體恆定區側。

特定的實施態樣中，蛋白酶切斷序列位在抗原結合域及運輸部分之交界附近。抗原結合域及運輸部分之交界附近，係指抗原結合域及運輸部分連結的部位前後，不會大幅影響抗原結合域之二維結構的部分。

更具體的實施態樣中，抗原結合域及運輸部分中所含有的抗體恆定區連結，蛋白酶切斷序列位在抗原結合域與抗體恆定區之交界附近。抗原結合域與抗體恆定區之交界附近，可以指抗原結合域與抗體重鏈恆定區之交界附近、或抗原結合域與抗體輕鏈恆定區之交界附近。抗原結合域係由VH製成的單域抗體或VHH，且與抗體重鏈恆定區連結時，抗原結合域與抗體恆定區之交界附近，可指從單域抗體101號(Kabat編號)之胺基酸到抗體重鏈恆定區140號(EU編號)之胺基酸之間，較佳為指單域抗體109號(Kabat編號)之胺基酸到抗體重鏈恆定區122號(EU編號)之胺基酸之間。抗原結合域係由VH製成之單域抗體或VHH，且與抗體輕鏈恆定區連結時，抗原結合域與抗體輕鏈恆定區之交界附近，可指單域抗體101號(Kabat編號)之胺基酸至抗體輕鏈恆定區130號(EU編號)(Kabat編號130號)之胺基酸之間，較佳為可指單域抗體109號(Kabat編號)之胺基酸至抗體輕鏈恆定區113號(EU編號)(Kabat編號113號)之胺基酸之間。抗原結合域係由VL製成之單域抗體時，抗原結合域與抗體恆定區之交界附近，係指從單域抗體96號(Kabat編號)，較佳為從單域抗體104號(Kabat編號)。

【0177】 本發明之一些實施態樣中，多胜肽為類IgG抗體分子。如此的實施態樣，例如但不限於運輸部分含有IgG抗體恆定區，為抗原結合域之單域抗體取代IgG抗體之VH，因VL而抗原結合活性受抑制之實施態樣、或運輸部分含有IgG抗體恆定區，為抗原結合域之單域抗體替代IgG抗體之VL，因VH而抗原結合

活性受抑制之實施態樣、或運輸部分含有IgG抗體恆定區，為抗原結合域之單域抗體替代IgG抗體之VH/VL中之一者，抑制抗原結合域之抗原結合活性之其他單域抗體替代IgG抗體之VH/VL之另一者的實施態樣等。

【0178】 本說明書使用之用語「類IgG抗體分子」，係為了定義具有和如IgG抗體之恆定域或恆定區之結構有實質類似的部分、及具有和如IgG抗體之可變域或可變區之結構有實質類似的部分，且帶有與IgG抗體實質類似之立體結構的分子而使用。類IgG抗體分子中的類似抗體CH1的域與類似CL的域可彼此互換使用，即兩域間只要具有IgG抗體之CH1與CL般的交互作用，則和抗體鉸鏈區類似之部分連結之域可為抗體CH1域也可為抗體CL域。惟本說明書之「類IgG抗體分子」，不限定為保持著類似於IgG抗體之結構而發揮抗原結合活性。

【0179】 多胜肽中含有的抗原結合域可為一個也可為多數個。分別抑制多數抗原結合域之抗原結合活性的抑制域亦可為一個也可為多數個。也可多數抗原結合域分別和抑制域形成締合。多數抗原結合域也可分別和運輸部分融合。多數抗原結合域可分別從多胜肽游離。用以使多數抗原結合域游離的切斷位點，可對應各抗原結合域而為多數。

【0180】 多胜肽為類IgG抗體分子時，如第7圖所示，在相當於IgG抗體之二個可變區的部分各設置抗原結合域之實施態樣，為接觸到本發明的該技術領域中有通常知識者能理解的實施態樣。裝在其兩臂的抗原結合域，具有同樣的抗原結合特異性、具有不同的抗原結合特異性，皆為若是接觸本發明之該技術領域中有通常知識者則當然可理解的實施態樣，顯然未脫離本發明之範圍。

【0181】 本發明之一些實施態樣中，抗原結合域更與第2抗原結合域連結。第2抗原結合域之例，但不限於此等，可列舉單域抗體、抗體斷片、存在於

活體內之細胞膜蛋白質Avimer所含之約35個胺基酸之稱為A分域之模組(國際公開WO2004/044011、WO2005/040229)、包含於細胞膜表現之糖蛋白質fibronectin中之蛋白質所結合之域10Fn3分域之Adnectin(WO2002/032925)、以構成由ProteinA之58個胺基酸構成的3個螺旋束(bundle)的IgG結合分域為支架(scaffold)的Affibody(WO1995/001937)、具含33個胺基酸殘基之轉彎(turn)與2個反向並行之螺旋以及迴圈的次單元返覆層疊的構造的ankyrin返覆(ankyrin repeat：AR)之分子表面所露出之區DARPins(Designed Ankyrin Repeat proteins)(國際公開WO2002/020565)、將嗜中性球明膠酶結合lipocalin (neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL))等lipocalin分子中高度保守的8個反向並行的股中央方向扭曲成的活塞桶(barrel)構造的單側予以支撐的4個迴圈區之Anticalin等(WO2003/029462)、就八目鰻、沼田鰻等無顎類之獲得免疫系統而言不具免疫球蛋白之構造的可變性淋巴球受體(variable lymphocyte receptor(VLR))之富含白胺酸殘基之返覆(leucine-rich-repeat(LRR))模組返覆疊層而獲得之馬蹄形構造之內部之平行型片構造之中空區(國際公開WO2008/016854)。

較佳的實施態樣中，第2抗原結合域具有與抗原結合域不同的抗原結合特異性。較佳的實施態樣中，連結的抗原結合域與第2抗原結合域的分子量為60kDa以下。

更具體的一些實施態樣中，抗原結合域與第2抗原結合域為有各自不同之抗原結合特異性之單域抗體，連結的抗原結合域與第2抗原結合域可從多胜肽游離，游離後之抗原結合域與第2抗原結合域形成雙特異性的抗原結合分子。如此的雙特異性的抗原結合分子，例如但不限於抗原結合域特異性地結合於目標細胞表面抗原，第2抗原結合域特異性地結合於免疫細胞表面抗原之雙特異性的抗

原結合分子、抗原結合域與第2抗原結合域結合在同一抗原之不同次單元的雙特異性的抗原結合分子、抗原結合域與第2抗原結合域結合於同一抗原中之不同抗原決定部位之雙特異性的抗原結合分子等。如此的雙特異性的抗原結合分子，被認為能夠用在治療起因於目標細胞之病症時，將免疫細胞增援到目標細胞的附近。

第2抗原結合域的抗原結合活性，可由運輸部分抑制，也可不由運輸部分抑制。又，第2抗原結合域可以和運輸部分的一部分結構形成締合，也可不形成締合。尤其，抗原結合域與第2抗原結合域具有不同的抗原結合特異性時，例如如第8圖所示，即使第2抗原結合域之抗原結合活性不受抑制、第2抗原結合域及運輸部分之一部分結構不形成締合，在抗原結合域不游離的狀態中，抗原結合域之抗原結合活性無法發揮，抗原結合域與第2抗原結合域連結之雙特異性的抗原結合分子，無法發揮雙特異性地結合於2種抗原的功能。

第8圖例示抗原結合域更與第2抗原結合域連結之一態樣。

【0182】　本說明書中，用語「特異性」，係指特異性地結合的分子中其中一分子對於其一或多數之結合的對象分子以外之分子實質上不結合的性質。也使用在抗原結合域對於特定的抗原中含有的抗原決定部位有特異性的情形。又，也使用在抗原結合域對於某抗原中含有的多數抗原決定部位中的特定的抗原決定部位有特異性的情形。在此，實質上不結合係依結合活性的項目記載的方法決定，係指特異性結合分子針對前述對象以外之分子之結合活性，為針對前述對象分子之結合活性之80%以下、通常50%以下，較佳為30%以下，尤佳為15%以下之結合活性。

【0183】　又，本發明係關於含有本發明之多胜肽與醫藥上可容許之擔體之

醫藥組合物(藥劑)。

【0184】 本說明書使用之「治療」(及其在文法上之衍生語，例如「治療之」、「治療之事」等)，係指企圖改變受治療之個體之自然過程的臨床性介入，在為了預防、在臨床的病態之過程之間都可實施。所期望的治療效果不限於此，包括防止病症發生或再發、症狀之減輕、減弱因病症所致任意之直接的或間接的病理的影響、防止轉移、減低病症進行速度、病症狀態之回復或緩和、及預後之寬解或改善。一些實施態樣中，本發明之多胜肽可以用在延遲病症之發作、或減慢病症之進行。

【0185】 本發明中，醫藥組合物通常係指為了病症之治療或預防、或檢查・診斷的藥劑。又，本發明中，「包括多胜肽之醫藥組合物」的用語，也可代換為「包括將多胜肽投予給治療對象之步驟的病症的治療方法」，也可代換為「用於製造治療病症之醫藥之多胜肽之用途」。再者「包括多胜肽之醫藥組合物」，也可代換為「用於治療病症之多胜肽之用途」。

【0186】 本發明之醫藥組合物，能以該技術領域之人士公知之方法製劑化。例如:能與水或其他藥學上可容許之液體的無菌性溶液、或懸浮液劑之注射劑之形式以非經口的使用。例如:藥理學上可容許之擔體或介質，具體而言，可考慮適當組合滅菌水或生理食鹽水、植物油、乳化劑、懸浮劑、界面活性劑、安定劑、香味劑、賦形劑、運載劑、防腐劑、黏結劑等，以一般認可的製藥實務要求的單位用量形態混合而製劑化。該等製劑中的有效成分量，可設定為可獲得指示範圍之適當容量。

【0187】 用於注射之無菌組合物，可使用如注射用蒸餾水之運載劑而依通常之製劑實務進行調配。注射用之水溶液，例如生理食鹽水、含葡萄糖或含其

他輔助藥(例如D-山梨醇、D-甘露糖、D-甘露醇、氯化鈉)之等張溶液。也可併用適當的溶解輔助劑，例如醇(乙醇等)、多元醇(丙二醇、聚乙二醇等)、非離子性界面活性劑(聚山梨糖醇酸酯80(TM)、HCO-50等)。

【0188】 油性液，例如麻油、大豆油，溶解輔助劑可併用苯甲酸苄酯及/或苯甲醇。又，也可摻合緩衝劑(例如:磷酸鹽緩衝液及醋酸鈉緩衝液)、止痛劑(例如:鹽酸普羅卡因)、安定劑(例如:苯甲醇及酚)、抗氧化劑。製備的注射液通常充填在適當的安瓿。

【0189】 本發明之醫藥組合物較佳為以非經口投予而投予。例如可製成注射劑型、經鼻投予劑型、經肺投予劑型、經皮投予型之組合物。例如可利用靜脈內注射、肌肉內注射、腹腔內注射、皮下注射等對於全身或局部投予。

【0190】 投予方法可視患者之年齡、症狀適當選擇。含多胜肽之醫藥組合物之投予量，例如可設定為每次為體重每1 kg為0.0001 mg至1000 mg之範圍。或，可定為例如每位患者為0.001~100000 mg之投予量，但本發明不一定限於該等數值。投予量及投予方法，視患者之體重、年齡、症狀等而變動，但如為該技術領域之人士，可考慮該等條件，設定適當的投予量及投予方法。

【0191】 又，本發明也關於製造包括具抑制域之運輸部分與抗原結合域之多胜肽之方法。

作為製造本發明之多胜肽之一方法，有下列方法:取得有抗原結合活性之抗原結合域，以該抗原結合域之抗原結合活性會受抑制域抑制的方式，使抗原結合域及運輸部分連結而形成多胜肽前驅物，於該多胜肽前驅物更插入切斷位點、或將該多胜肽前驅物之一部分改變為切斷位點。只要能於多胜肽前驅物導入切斷位點即可，切斷位點之導入方法可為切斷位點之插入與多胜肽前驅物之

一部分之改變中的任意者。也可將兩種手法合用，於多胜肽前驅物導入改變位點，針對於此，對於接觸本說明書之該技術領域中有通常知識者為顯而易見，未脫離本發明之範圍。

又，作為製造本發明之多胜肽之其他的方法，有下列方法:取得有抗原結合活性之抗原結合域，以該抗原結合域之抗原結合活性會受抑制域抑制的方式，將抗原結合域及運輸部分介隔切斷位點而連結，並形成多胜肽。當將抗原結合域及運輸部分介隔切斷位點而連結時，可為在抗原結合域及運輸部分之間夾持切斷位點的形態，也可將抗原結合域之一部份或/及運輸部分之一部分改變而作為切斷位點之一部分使用的形態。

【0192】 胺基酸序列A「插入」到胺基酸序列B中，係指不使胺基酸序列B缺損而分成二個部分，二個部分之間以胺基酸序列A連接（即新製作「胺基酸序列B前半-胺基酸序列A-胺基酸序列B後半」般的胺基酸序列)。胺基酸序列A「導入」到胺基酸序列B中，係指胺基酸序列B分成二個部分，二個部分之間以胺基酸序列A連接，前述胺基酸序列A「插入」到胺基酸序列B中以外，也可使和胺基酸序列A相鄰的胺基酸序列B的胺基酸殘基等的一或多數胺基酸殘基缺損，並以胺基酸序列A將二個部分予以連接（即胺基酸序列B之一部分置換為胺基酸序列A)。

【0193】 針對使用單域抗體作為抗原結合域並使用蛋白酶切斷序列作為切斷位點之實施態樣，記載下列多胜肽製造方法。

【0194】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之多胜肽之製造方法包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受運輸部分之抑制域抑制的方式，使該單域抗體與該運輸部分連結而形成多胜肽前驅物之步驟；

(c) 於前述多胜肽前驅物導入蛋白酶切斷序列之步驟。

【0195】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會結合於目標抗原之單域抗體之步驟；

(b)以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受運輸部分之抑制域抑制的方式，使該單域抗體與該運輸部分連結而形成多胜肽前驅物之步驟；

(c)於前述單域抗體與前述運輸部分之交界附近導入蛋白酶切斷序列之步驟。

【0196】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會與目標抗原結合之單域抗體之步驟；

(b)以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受運輸部分之抑制域抑制的方式，使該單域抗體介隔蛋白酶切斷序列而與該運輸部分連結，形成多胜肽之步驟。

【0197】 特定的實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之多胜肽之製造方法，更包括下列步驟：

(d) 確認納入到前述多胜肽或前述多胜肽前驅物中之前述單域抗體的對於前述目標抗原之結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於連結前，對於目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度。

【0198】 特定的實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之多胜肽之製造方法更包括下列步驟：

(e) 確認藉由將前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶切斷，使前述單域抗體游離，游離之單域抗體結合於抗原之步驟。

【0199】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會與目標抗原結合之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制的方式，將該單域抗體代替IgG抗體之VH而與VL締合，或將該單域抗體代替IgG抗體之VL而與VH締合，形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 於導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物導入蛋白酶切斷序列之步驟。

【0200】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會與目標抗原結合之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性受抑制之方式，將該單域抗體取代IgG抗體之VH而與VL締合，或將該單域抗體取代IgG抗體之VL而與VH締合，藉此形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 在前述單域抗體與前述類IgG抗體分子前驅物中之抗體恆定區之交界附近導入蛋白酶切斷序列之步驟。

【0201】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 取得會與目標抗原結合之單域抗體之步驟；

(b) 以(a)步驟取得之單域抗體之抗原結合活性會受抑制之方式，將該單域抗體取代IgG抗體VH或VL，而介隔蛋白酶切斷序列與IgG抗體之重鏈恆定區或輕鏈恆定區連結，形成導入了前述單域抗體之類IgG抗體分子之步驟。

【0202】 特定的實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，更包括下列步驟：

(d) 確認對於前述類IgG抗體分子或前述類IgG抗體分子前驅物所導入的前述單域抗體針對前述目標抗原之結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」係指相較於締合前或連結前，對於目標抗原的結合活性減少，不論減少的程度。

【0203】 特定的實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，更包括下列步驟：

(e) 確認藉由將前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶切斷，使前述單域抗體游離，游離的單域抗體結合於前述目標抗原之步驟。

【0204】 使用VH/VL/VHH作為抑制域時，使單域抗體之抗原結合活性受運輸部分之抑制域所抑制之方法，有使單域抗體與VH/VL/VHH締合之方法。抑制準備的單域抗體之抗原結合活性之VH/VL/VHH，可藉由使既知之VH/VL/VHH與該單域抗體締合，比較締合前後之單域抗體之抗原結合活性以篩選。

又，作為使單域抗體之抗原結合活性以特定的VH/VL/VHH抑制之其他方法，可藉由置換單域抗體中之涉及與VH/VL/VHH之締合之胺基酸殘基而促進締合、或使用此等胺基酸殘基為從起初便能夠促進締合之胺基酸的單域抗體，以

準備締合前後之抗原結合活性之差處於所望程度的單域抗體/抑制域配對。

【0205】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換，或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體針對目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，使該改變單域抗體與抗體VH締合，或使該改變單域抗體與抗體VL締合，藉此形成導入了該改變單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 對於導入了前述改變單域抗體之類IgG抗體分子前驅物導入蛋白酶切斷序列之步驟。

【0206】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換，或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體針對目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性的方式，使該改變單域抗體與抗體VH締合，或使該改變單域抗體與抗體VL締合，藉此形成導入了該改變單域抗體之類IgG抗體分子前驅物之步驟；

(c) 於前述改變單域抗體與前述類IgG抗體分子前驅物之恆定區之交界附近導入蛋白酶切斷序列之步驟。

【0207】 本發明之一實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域

之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，包括下列步驟：

(a) 將單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基置換，或將單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基置換，製作保持該單域抗體針對目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟；

(b) 以抑制(a)步驟製作之改變單域抗體之抗原結合活性之方式，將該改變單域抗體介隔蛋白酶切斷序列而與IgG抗體之重鏈恆定區連結，或將該改變單域抗體介隔蛋白酶切斷序列而與IgG抗體之輕鏈恆定區連結，形成導入了該改變單域抗體之類IgG抗體分子之步驟。

【0208】 特定的實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法，更包括下列步驟：

(d) 確認於前述類IgG抗體分子或前述類IgG抗體分子前驅物導入的前述改變單域抗體針對前述目標抗原之結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於締合前或連結前，針對目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度。

【0209】 特定的實施態樣中，含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之類IgG抗體分子多胜肽之製造方法更包括下列步驟：

(e) 確認藉由將前述蛋白酶切斷序列以蛋白酶切斷而使前述改變單域抗體游離，游離的改變單域抗體結合於前述目標抗原。

【0210】 又，本發明也關於編碼含有具抑制域之運輸部分與抗原結合域之多胜肽的聚核苷酸。

【0211】 又，本發明之中聚核苷酸通常被載持(插入)於適當載體並導入寄主細胞。該載體只要可安定地保持插入之核酸即不特別限定，例如寄主使用大

腸菌，則選殖用載體較佳為pBluescript載體(Stratagene社製)等，可利用市售之各種載體。為了生產本發明之多胜肽而使用載體之情形，尤以表現載體為有用的。表現載體只要是在試管內、大腸菌內、培養細胞內、生物個體內表現多胜肽之載體，即不特別限制，例如如於試管內表現，較佳為pBEST載體(Promega社製)、於大腸菌則較佳為pET載體(Invitrogen社製)、於培養細胞則較佳為pME18S-FL3載體(GenBank Accession No. AB009864)、於生物個體則較佳為pME18S載體(Mol Cell Biol. 8:466-472(1988))等。本發明之DNA插入載體可依常法，例如利用使用限制酶部位之接合酶反應來進行(Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons.Section 11.4-11.11)。

【0212】 上述寄主細胞不特別限定，可視目的使用各種寄主細胞。用於表現多胜肽之細胞，例如:細菌細胞(例：鏈球菌、葡萄球菌、大腸菌、鏈黴菌、枯草菌)、真菌細胞(例：酵母、麴菌)、昆蟲細胞(例：果蠅S2、斜紋夜蛾(Spodoptera)SF9)、動物細胞(例：CHO、COS、HeLa、C127、3T3、BHK、HEK293、Bowes 黑色素瘤(Melanoma)細胞)及植物細胞。載體對寄主細胞之導入，例如可利用磷酸鈣沉澱法、電穿孔法(Current protocols in Molecular Biology edit. Ausubel et al. (1987) Publish. John Wiley & Sons.Section 9.1-9.9)、脂質體(Lipofectamine)法(GIBCO-BRL社製)、微注射法等公知之方法進行。

【0213】 為了使寄主細胞之中表現之多胜肽分泌至微胞體之內腔、細胞周邊腔或細胞外之環境，可將適當之分泌信號嵌入目的多胜肽。該等信號對於目的多胜肽可為內因性也可為異種信號。

【0214】 上述製造方法之中多胜肽之回收，當本發明之多胜肽分泌至培養基之情形，將培養基回收。當本發明之多胜肽產生於細胞內時，先將該細胞溶

解之後將多胜肽回收。

【0215】 自重組細胞培養物將本發明之多胜肽回收並精製時，可利用包含硫酸銨或乙醇沉澱、酸萃取、陰離子或陽離子交換層析、磷酸纖維素層析、疏水性交互作用層析、親和層析、羥基磷灰石層析及凝集素(lectin)層析之公知方法。

【0216】 又，本發明之一些實施態樣中使用的抗原結合域可列舉單域抗體，在此等實施態樣中，該單域抗體藉由與特定的VL締合、或藉由與特定的VH締合、或藉由與特定的VHH締合，抗原結合活性會受抑制。本發明亦關於篩選如此的單域抗體的方法。

【0217】 作為抑制單域抗體之抗原結合活性之VL/VH/VHH可列舉序列已知之VL/VH/VHH，例如序列已登錄於IMGT、Kabat資料庫者。又，也可使用從人類抗體資料庫等新鑑別出的序列作為VL/VH/VHH。藉由將該等序列組合並製備蛋白質，使用前述方法測定結合活性，可選擇會抑制單域抗體之結合活性之VL/VH/VHH。

【0218】 本發明之一些實施態樣中，就抑制單域抗體之抗原結合活性之VL/VH/VHH而言，可使用具有人類抗體生殖系序列者。例如:使用VL作為抑制域時，可使用有kappa鏈之框架序列之VL、具有lamda鏈之框架序列之VL。又，也可使用如將kappa鏈之框架序列與lamda鏈之框架序列組合而得的框架序列般的，有經改變之框架序列的VL。

【0219】 本發明之一實施態樣中提供一種篩選藉由與特定的VL締合會抑制抗原結合活性之單域抗體之方法，包括下列步驟：

(a) 取得有目標抗原結合活性之單域抗體之步驟；

(b) 使於(a)步驟取得之單域抗體與特定的VL締合之步驟；

(c) 確認於(b)步驟與特定的VL締合而得的前述單域抗體對於前述抗原的結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於締合前，針對目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度。

【0220】 本發明之一實施態樣中，提供一種篩選藉由與特定的VH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法，包括下列步驟：

(a) 取得有目標抗原結合活性之單域抗體之步驟；

(b) 使於(a)步驟取得之單域抗體與特定的VH締合之步驟；

(c) 確認於(b)步驟與特定的VH締合而得的前述單域抗體對於前述抗原之結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於締合前，針對目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度。

【0221】 本發明之一實施態樣中提供一種篩選藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法，包括下列步驟：

(a) 取得具有目標抗原結合活性之單域抗體之步驟；

(b) 使於(a)步驟取得之單域抗體與特定的VHH締合之步驟；

(c) 確認於(b)步驟與特定的VHH締合而得的前述單域抗體對於前述抗原之結合活性減弱、或喪失。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於締合前，針對目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度之步驟。

【0222】 作為使單域抗體與特定的VL/VH/VHH締合之方法，例如設計將完全抗體、Fab、Fab'、(Fab)2等包括VH與VL兩者的抗體或抗體斷片中之VH與

VL的其中一者的序列替代為使用單域抗體的序列的分子，並使具該序列之多胜肽表現之方法。

【0223】 又，本發明除了篩選藉由與特定的VL締合、或藉由與特定的VH締合、或藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體以外，也係關於製造藉由促進與特定的VL之締合、或藉由促進與特定的VH的締合、或藉由促進與特定的VHH的締合，而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法。

【0224】 本發明之一實施態樣中，提供一種製造藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法，包括下列步驟：

(a) 置換單域抗體中之涉及與抗體VL之締合之胺基酸殘基，製作保持該單域抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟。

【0225】 於特定的實施態樣中，提供一種製造藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法，更包括下列步驟：

(b) 使於(a)步驟製作之改變單域抗體與特定的VL締合之步驟；

(c) 確認與該VL締合而得的前述改變單域抗體之抗原結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於締合前，針對目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度。

【0226】 本發明之一實施態樣中，提供一種製造藉由與特定的VH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法，包括下列步驟：

(a) 置換單域抗體中之涉及與抗體VH之締合之胺基酸殘基，製作保持該單域抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟。

【0227】 於特定的實施態樣中，提供一種製造藉由與特定的VH締合而抗

原結合活性受抑制之單域抗體之方法，更包括下列步驟：

(b) 使於(a)步驟製作之改變單域抗體與特定的VH締合之步驟；

(c) 確認與該VH締合而得的前述改變單域抗體之抗原結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於締合前，針對目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度。

【0228】 本發明之一實施態樣中，提供一種製造藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法，包括下列步驟：

(a) 置換單域抗體中之涉及與VHH之締合之胺基酸殘基，製作保持該單域抗體對於目標抗原之結合活性之改變單域抗體之步驟。

【0229】 於特定的實施態樣中，提供一種製造藉由與特定的VHH締合而抗原結合活性受抑制之單域抗體之方法，更包括下列步驟：

(b) 使於(a)步驟製作之改變單域抗體與特定的VHH締合之步驟；

(c) 確認與該VHH締合而得的前述改變單域抗體之抗原結合活性減弱、或喪失之步驟。

本發明中，「結合活性減弱」，係指相較於締合前，針對目標抗原之結合活性減少，不論減少的程度。

【0230】 單域抗體與特定的VL/VH/VHH締合之步驟，可利用設計完全抗體、Fab、Fab'、(Fab)2等包括VH與VL兩者的抗體或抗體斷片中之VH與VL的其中一者的序列替代為單域抗體之序列者，並使具該序列之多胜肽表現之方法實施。

【0231】 依本發明之一實施態樣，藉由與本發明之特定的VL/VH/VHH締

合而抑制或喪失抗原結合活性之單域抗體，可以從含有多數單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽的資料庫取得。

【0232】 本說明書中，就「資料庫」之實施態樣而言，可提供能夠以良好效率取得藉由與特定的VL/VH/VHH締合而抑制或喪失抗原結合活性之單域抗體的資料庫。

【0233】 本說明書中，「資料庫」係指有各自不同序列之多數融合多胜肽、或編碼該等融合多胜肽的核酸或聚核苷酸之集合。資料庫中含有的多數融合多胜肽不是單一序列，而是序列互異的融合多胜肽。

【0234】 本說明書中，在序列互異之多數融合多胜肽的記載中的「序列互異」的用語，係指資料庫中之各個融合多胜肽的序列互異。更佳為資料庫中之各個融合多胜肽中之單域抗體部分的序列不同。亦即，資料庫中的互異的序列數係反映出資料庫中之序列相異的獨立選殖體的數目，有時也稱呼為「資料庫大小」。通常的噬菌體呈現資料庫為10^6至10^{12}，可藉由採用核糖體呈現法等公知之技術而將資料庫大小擴大到10^{14}。但是噬菌體資料庫之淘選時使用的噬菌體粒子的實際數目，通常比起資料庫大小大了10至10,000倍。此冗餘的倍數也稱為「資料庫當量數」，表示有相同胺基酸序列的各個選殖體可能存在10至10,000個。所以本發明中「序列互異」的用語，係指資料庫當量數除外的資料庫中之各個多胜肽的序列互異，更具體而言，係指序列互異的多胜肽存在10^6至10^{14}個分子，較佳為10^7至10^{12}個分子。

【0235】 又，本發明之由多數融合多胜肽為主形成的資料庫的記載中的「多數」的用語，例如係指本發明之多胜肽、聚核苷酸分子、載體或病毒通常為此物質的2種以上之種類的集合。例如:某2種以上之物質就特定形質而言互異

時，代表此物質存在2種種類以上。舉例而言，在胺基酸序列中之特定的胺基酸位置觀察到的變異體胺基酸。例如:除了露出在表面的非常多樣化的胺基酸位置的特定的變異體胺基酸以外為實質上相同，較佳當有為相同序列之本發明之2個以上之多胜肽時，本發明之多胜肽存在多數個。於其他例中，編碼露出在表面的非常多樣化的胺基酸位置的特定的變異體胺基酸之鹼基以外係實質上相同，較佳為若有為相同序列之本發明之2種以上之聚核苷酸分子時，本發明之聚核苷酸分子有多數個存在。

【0236】 作為以結合活性作為指標之融合多胜肽之篩選方法，宜使用利用噬菌體載體之淘選法。藉由將編碼單域抗體的基因、與編碼IgG抗體CH1域或輕鏈恆定區之基因，以適當的實施態樣連結，可形成融合多胜肽。藉由將編碼融合多胜肽之基因插入到噬菌體載體，可取得表面表現融合多胜肽之噬菌體。使此噬菌體與所望抗原接觸後，回收結合於抗原的噬菌體，可以回收編碼有目的之結合活性之融合多胜肽的DNA。藉由視需要重複此操作，可以濃縮有所望之結合活性之融合多胜肽。

【0237】 噬菌體呈現法以外，就使用資料庫並利用淘選來取得融合多胜肽的技術而言，已知有使用無細胞轉譯系的技術、在細胞或病毒表面提示融合多胜肽之技術、使用乳劑的技術等。例如:使用無細胞轉譯系之技術可使用:藉由去除終止密碼子等而介由核糖體形成mRNA與經轉譯之蛋白質之複合體的核糖體展示法、利用嘌呤黴素(puromycin)等化合物使基因序列和經轉譯之蛋白質共價鍵結之cDNA展示法、mRNA展示法、使用對應核酸之結合蛋白質形成基因和轉譯之蛋白質之複合體之CIS 展示法等。又，作為在細胞或病毒表面展示融合多胜肽之技術，可使用噬菌體展示法，除此以外可使用E. coli展示法、格蘭氏陽性菌

展示法、酵母展示法、哺乳類細胞展示法、病毒展示法等。作為使用乳劑之技術，可使用使基因及轉譯關連分子內包在乳劑中的試管內(in vitro)病毒展示法等。該等方法已為公知 (Nat Biotechnol. 2000 Dec;18(12):1287-92、Nucleic Acids Res. 2006;34(19):e127、Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 2;101(9):2806-10、Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Jun 22;101(25):9193-8、Protein Eng Des Sel. 2008 Apr;21(4):247-55、Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Sep 26;97(20):10701-5、MAbs. 2010 Sep-Oct;2(5):508-18、Methods Mol Biol. 2012;911:183-98)。

【0238】 作為從含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得之融合多胜肽之資料庫，取得目的之單域抗體之方法，可以利用使抑制域與第2締合支持域連結而得的締合夥伴。

本說明書中，「第1締合支持域」、「第2締合支持域」，係指彼此能以疏水鍵、氫鍵、離子鍵等鍵結交互作用並形成締合體之分域。第1締合支持域與第2締合支持域之較佳例，例如但不限於抗體之輕鏈恆定區(CL)與重鏈恆定區之CH1域。

【0239】 第1締合支持域與第2締合支持域係交互作用，無論單域抗體與抑制域之締合性之程度，融合多胜肽與締合夥伴能形成締合。

【0240】 本發明之另一實施態樣中，提供含有多數使單域抗體與IgG抗體輕鏈恆定區連結而得的融合多胜肽的資料庫，且係含有前述單域抗體中藉由與特定的VL/VH/VHH締合而抗原結合活性受抑制或喪失的單域抗體的資料庫、及從該資料庫篩選藉由與特定的VL/VH/VHH締合會抑制或喪失抗原結合活性之單域抗體之方法。

【0241】 具體的一實施態樣中，如第9A圖之(1)(2)(3)、第9B圖、第9C圖所

示，

(1)將由單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽利用噬菌體呈現等呈現法呈現在噬菌體等表面；

(2)準備抑制域與第2締合支持域連結而得的締合夥伴，使融合多胜肽與締合夥伴締合。選擇於此融合多胜肽與締合夥伴締合的狀態，不結合於目標抗原、或抗原結合活性為一定值以下之融合多胜肽；

(3)將(2)所選擇的融合多胜肽中之單域抗體與締合夥伴中之抑制域的締合解除，選擇於單域抗體與抑制域不締合之狀態會和目標抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上的融合多胜肽。

在此，作為解除單域抗體與抑制域之締合之方法，可使用如第9B圖所示之將締合夥伴之抑制域與第2締合支持域之交界附近予以切斷的方法、如第9C圖所示之將融合多胜肽之單域抗體與第1締合支持域之交界附近予以切斷的方法等。

【0242】 本發明之其他實施態樣中，提供一種比較單域抗體之結合活性差異的方法，係將第9A圖至第9C圖表示之比較單域抗體與抑制域之締合解除/非解除狀態之單域抗體之結合活性差異，替代為如第9D圖表示之比較使單域抗體與抑制域同時表現時/不同時表現抑制域之狀態且表現單域抗體時之單域抗體之結合活性之差異。

如第9D圖(1)所示，使單域抗體與抑制域同時表現而形成締合，選擇包括於該狀態不結合於抗原、或抗原結合活性為一定值以下之單域抗體的融合多胜肽，如第9D圖(2)/(2')/(2")所示，於不同時表現抑制域之狀態使單域抗體表現，選擇包括於該狀態與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之單域抗體之融合多胜肽，以從含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽的資

料庫，可篩選藉由與特定的抑制域，例如VH/VL/VHH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體。於不同時表現抑制域之狀態使單域抗體表現，選擇包括於該狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之單域抗體的多胜肽，之後使單域抗體與抑制域同時表現而形成締合，選擇包括於該狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之單域抗體的多胜肽的方法，也可以從含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽的資料庫，篩選出藉由與特定的抑制域，例如VH/VL/VHH締合而受抑制或喪失抗原結合活性的單域抗體。又藉由如第9D圖(2)/(2')/(2")表示之不同時表現抑制域之狀態使單域抗體表現(僅使單域抗體表現、或僅使包含單域抗體與第1締合支持域之融合多胜肽表現、或使含有單域抗體與第1締合支持域之融合多胜肽僅與第2締合支持域締合)，選擇含有於該狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之單域抗體之融合多胜肽，從選出的融合多胜肽，來選擇如第9D圖(1)表示之含有使單域抗體與抑制域同時表現而形成締合，於該狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之單域抗體的融合多胜肽，也可以從含有多數使單域抗體與第1締合支持域連結而得的融合多胜肽的資料庫篩選出藉由與特定的抑制域，例如VH/VL/VHH締合而抗原結合活性受抑制或喪失的單域抗體。

「抗原結合活性為一定值以下」，可指例如依本願說明書例示之方法測定抗原結合活性時，低於一定的基準的抗原結合活性。「抗原結合活性為一定值以上」，同樣可指例如依本願說明書例示之方法測定抗原結合活性時，高於一定的基準的抗原結合活性。抗原結合活性為一定值以上融合多胜肽，比起抗原結合活性為一定值以下的融合多胜肽更強地結合於抗原。

【0243】 上述(3)選擇的融合多胜肽，包括於與抑制域締合之狀態無或為

弱抗原結合活性，在未與抑制域締合的狀態有或為強抗原結合活性的單域抗體。若解析依如此的方法選擇的融合多胜肽的序列，可解明其中含有的單域抗體的序列，可製造該單域抗體。

【0244】 對於使用融合多胜肽與締合夥伴來篩選含有目的單域抗體之融合多胜肽之方法而言，重要的是比較單域抗體之與抑制域在締合/非締合狀態的抗原結合活性。如第9(A)圖(2')(3')所示，先確認呈現的融合多胜肽的抗原結合活性，並選擇與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽後，使它們的融合多胜肽與締合夥伴締合，選擇於締合狀態下不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下之融合多胜肽的方法，也可以取得含有目的之單域抗體之融合多胜肽。

【0245】 以下，針對使用IgG抗體CH1域作為第1締合支持域，使用IgG抗體CL作為第2締合支持域的一些實施態樣說明。

可以從含有多數使單域抗體與IgG抗體CH1域連結而得的融合多胜肽的資料庫篩選含有目的之單域抗體之融合多胜肽。

【0246】 本發明之一些實施態樣中，提供含有多數使單域抗體與IgG抗體CH1域連結而得之融合多胜肽之資料庫，該資料庫含有前述單域抗體中藉由與特定的VL/VH/VHH締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體、及從該資料庫篩選含有藉由與特定的VL/VH/VHH締合、抗原結合活性會受抑制或喪失之單域抗體之融合多胜肽之方法。

【0247】 於特定的實施態樣中，提供從含有多數使單域抗體與IgG抗體CH1域連結而得的融合多胜肽的資料庫，篩選含有藉由與特定的VL締合而抗原結合活性受抑制或喪失之單域抗體之融合多胜肽的方法。

具體而言，提供一種單域抗體的篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使本發明之資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備特定的VL與IgG抗體輕鏈恆定區融合而得的締合夥伴之步驟；

(c) 將於(a)步驟呈現的融合多胜肽與於(b)步驟準備的締合夥伴締合，選擇於單域抗體與前述VL締合之狀態不結合於抗原、或抗原結合活性為一定值以下的融合多胜肽之步驟；

(d) 選擇於(c)步驟選擇的融合多胜肽中含有的單域抗體在前述VL未締合的狀態會與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上的融合多胜肽之步驟。

【0248】 前述(b)步驟準備的締合夥伴更含有蛋白酶切斷序列，前述(d)步驟可藉由蛋白酶處理解除前述單域抗體與前述VL之締合，確認在單域抗體與VL未締合的狀態時單域抗體之抗原結合活性。締合夥伴中之蛋白酶切斷序列，只要切斷時單域抗體與VL之締合會解除即可，位置不限定。蛋白酶切斷序列位置，例如可以位在締合夥伴之VL與IgG抗體輕鏈恆定區之交界附近，較佳為位於VL之96號(Kabat編號)胺基酸至抗體輕鏈恆定區130號(EU編號)(Kabat編號130號)胺基酸之間，更佳為VL之104號(Kabat編號)胺基酸至抗體輕鏈恆定區113號(EU編號)(Kabat編號113號)胺基酸之間。

又，可將使用含有蛋白酶切斷序列之締合夥伴替代為在資料庫中之融合多胜肽導入蛋白酶切斷序列，藉由融合多胜肽被蛋白酶切斷而解除單域抗體與VL之締合。融合多胜肽中之蛋白酶切斷序列，只要在切斷時會解除單域抗體與VL之締合，且切斷後仍保持單域抗體之抗原結合活性即可，其位置不限定。蛋白酶切斷序列位置之例，例如可位在融合多胜肽中之單域抗體與IgG抗體CH1域之交界附近。

【0249】 又，前述(d)步驟中，可使於(c)步驟選擇之融合多胜肽全長或含有單域抗體之部分再度呈現，確認於單域抗體與VL未締合之狀態時單域抗體之抗原結合活性。

【0250】 特定的實施態樣中，提供從含有多數使單域抗體與IgG抗體輕鏈恆定區連結而得的融合多胜肽的資料庫，篩選含有藉由與特定的VH締合抗原結合活性會受抑制或喪失之含有單域抗體之融合多胜肽的方法。具體而言，提供一種含有單域抗體之融合多胜肽之篩選方法，包括下列步驟：

(a) 使本發明之資料庫之融合多胜肽於試管內(in vitro)呈現之步驟；

(b) 準備特定的VH與IgG抗體CH1域融合而得的締合夥伴之步驟；

(c) 將於(a)步驟呈現的融合多胜肽與在(b)步驟準備的締合夥伴締合，選擇於單域抗體與前述VH締合的狀態不與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以下的融合多胜肽之步驟；

(d) 選擇於(c)步驟選擇之融合多胜肽中含有的單域抗體與前述VH未締合之狀態時與抗原結合、或抗原結合活性為一定值以上之融合多胜肽之步驟。

【0251】 前述(b)步驟準備的締合夥伴更含有蛋白酶切斷序列，前述(d)步驟中，可藉由蛋白酶處理使前述單域抗體與前述VH之締合解除，能夠確認單域抗體與VH未締合之狀態時單域抗體之抗原結合活性。締合夥伴中之蛋白酶切斷序列，只要切斷時單域抗體與VH之締合會解除即可，位置不限定。蛋白酶切斷序列位置之例，例如可以位在締合夥伴之VH與IgG抗體CH1域之交界附近，較佳為VH之101號(Kabat編號)胺基酸至抗體重鏈恆定區140號(EU編號)胺基酸之間，又更佳為VH之109號(Kabat編號)胺基酸至抗體重鏈恆定區122號(EU編號)胺基酸之間。

又，藉由使用含有蛋白酶切斷序列之締合夥伴，替代為在資料庫中之融合多胜肽導入蛋白酶切斷序列，使融合多胜肽被蛋白酶切斷，以解除單域抗體與VH之締合。融合多胜肽中之蛋白酶切斷序列，只要在切斷時單域抗體與VH之締合會解除，且切斷後仍保持單域抗體之抗原結合活性即可，其位置不限定。蛋白酶切斷序列位置，例如可位在融合多胜肽中之單域抗體與IgG抗體輕鏈恆定區之交界附近。

【0252】 又，前述(d)步驟中，可使於(c)步驟選擇之融合多胜肽之全長或含有單域抗體之部分再度呈現，確認於單域抗體與VH未締合之狀態時單域抗體之抗原結合活性。

【0253】 本發明記載之胺基酸序列中含有的胺基酸，有時會受到轉譯後修飾(例如:利用N末端的麩醯胺酸的焦麩胺醯基(pyroglutamyl)化而修飾為焦麩胺酸為該技術領域中有通常知識者周知的修飾)，如此方式胺基酸經轉譯後修飾的情形，也當然包括於本發明記載之胺基酸序列。

【0254】 本說明書記載之一或多數實施態樣予以任意組合者，只要基於該技術領域中有通常知識者之技術常識在技術方面不矛盾，該技術領域中有通常知識者當然理解為包括在本發明中。

[實施例]

【0255】 以下為本發明之方法與組合物之實施例。應可理解參照上述一般的記載可實施各種其他的實施態樣。

【0256】 實施例1 既存的蛋白酶活化抗體的課題

有報告藉由以在如癌組織、發炎性組織之病變部位表現的蛋白酶切斷，才會發揮抗原結合活性的抗體的製作方法。稱為Probody的同抗體，係如第1圖所

示，藉由將遮蓋抗體之抗原結合部位的胜肽以在病變部位表現的蛋白酶切斷的連結子和抗體連結，而妨礙抗體之抗原結合活性的抗體分子(非專利文獻18)。構成Probody的連結子藉由被在目標病態部位表現的蛋白酶切斷而將遮罩胜肽解離，生成抗原結合活性回復的抗體分子，能夠於目標的病態組織與抗原結合。

Probody據認為利用如上述機轉於目標的之病態部位選擇性地與抗原結合而能擴大治療窗(therapeutic window)。但是Probody之利用蛋白酶所為的抗體的切斷為不可逆，故據認為在病態部位被切斷的抗體，可能會從病態部位再回到血中，可能乘著血流而分佈到正常組織，結合於正常組織表現的抗原。被蛋白酶活化的Probody，因為與活化前的Probody同樣保有Fc區，所以擁有長的血中滯留性。因此，被在病態部位表現的蛋白酶活化的抗體長時間滯留於血中的可能性。又，即使是在病態部位表現上昇的蛋白酶，如此的蛋白酶在正常組織仍以低水平表現，且在病態部位產生的游離型蛋白酶也可能漏出到血中(The Chinese-German Journal of Clinical Oncology Jun. 2004, Vol. 3, No. 2 P78-P80)，所以如此的游離型蛋白酶可能會將Probody活化。所以，據認為Probody可能在病態部位以外也被活化，如此被活化的Probody也同樣會長期滯留在血中。如此，Probody在病態部位、正常組織、血中被持續地活化，被活化的Probody若有長的血中滯留性，則可能蓄積在血中。蓄積在血中的被活化的Probody有與在正常組織表現的抗原結合而發生副作用的可能性(第2圖)。

Probody會利用連結子而藉由與抗體連結成的遮罩胜肽造成其抗原結合活性受抑制，但抗原結合活性不會完全被抑制。Probody，經由連結子連結成的遮罩胜肽會處在結合於抗原結合部位的狀態與解離狀態之平衡狀態，解離狀態之分子可以與抗原結合(第3圖)。實際上，非專利文獻17記載之抗EGFR Probody，在

經由蛋白酶之連結子切斷前亦對於EGFR有結合活性。藉由利用蛋白酶所為之連結子切斷，會觀察到30-100倍之結合活性上昇，但是活化前的Probody也有活化後Probody的1/30-1/100之結合活性，所以活化前的Probody若以高濃度存在，有會與在正常組織表現的抗原結合，而發生副作用的可能性。

又，Probody，為了遮蓋抗體之抗原結合部位，係使用人工的胜肽。人工胜肽有天然人類蛋白質不存在的序列，可能於人類有免疫原性。免疫原性已知會由於誘發抗藥物抗體而減低抗體醫藥的作用 (Blood. 2016 Mar 31;127(13):1633-41.)。

進一步，就針對Probody之抗藥物抗體而言，可考慮有針對抗體與遮罩胜肽之複合體(活化前之Probody)之抗藥物抗體、針對遮罩胜肽解離後的抗體(活化後的Probody)的抗藥物抗體、針對遮罩胜肽(從活化後的Probody解離的遮罩胜肽)的抗藥物抗體等。其中，針對遮罩胜肽的抗藥物抗體(抗遮罩胜肽抗體)，藉由結合於活化前之Probody之遮罩胜肽，有即使不發生利用蛋白酶所為之切斷仍活化Probody之可能性(第4圖)。因為抗遮罩胜肽抗體而活化的Probody，有結合於在正常組織表現的抗原而發生副作用的可能性。

【0257】 實施例2 利用了單域抗體的蛋白酶活化多胜肽的概念

如實施例1所示，Probody技術存有下列課題。

1.因為蛋白酶所為之切斷而活化的Probody有長的血中滯留性

2.即使利用蛋白酶所為之切斷前之Probody仍對於抗原有結合活性

3.遮罩胜肽為人工的非人類序列，可能誘發抗遮罩胜肽抗體

為了提供解決了該等課題的在病態部位發揮活性的抗體醫藥，據認為符合下列條件係有用。

1.因為蛋白酶所為之切斷而活化的抗原結合域有短的血中半衰期

2.利用蛋白酶所為之切斷前之分子之抗原結合活性最少化

3.不使用有人工的非人類序列的遮罩胜肽

就符合上述條件之多胜肽之一例而言，可考量第5圖所示之分子。抗原結合域及運輸部分已連結的狀態之多胜肽有長的半衰期，抗原結合域的抗原結合活性受抑制，不結合於抗原(A)。抗原結合域游離後，抗原結合活性回復，半衰期也短(B)。

第5圖所示之多胜肽有各式各樣的變化型，當使用類IgG抗體分子時，可利用如第6圖例示之製造方法製造。首先，取得會結合於目標抗原的單域抗體(例：VH或VHH)(A)。將獲得之單域抗體替代到有生殖系序列之IgG抗體之VH與VL中之一者，和VH與VL中之另一者締合，形成類IgG抗體分子 (B)。於類IgG抗體分子中導入蛋白酶切斷序列(C)。導入位置，例如可列舉已導入之單域抗體(VH或VHH)與恆定區(CH1或CL)之交界附近。

單域抗體以單域存在時有抗原結合活性，但若與VL/VH/VHH等形成可變區則喪失抗原結合活性。VL/VH因為是有生殖系序列之天然人類抗體序列，故免疫原性之風險低，誘發出認識同VL/VH之抗藥物抗體的可能性極低。又，當使用VHH與單域抗體形成可變區時，藉由將VHH予以人源化，可減小免疫原性的風險，降低認識同人源化VHH之抗藥物抗體的可能性。藉由將已插入到類IgG抗體分子的蛋白酶切斷序列以蛋白酶切斷，單域抗體會游離。游離的單域抗體有抗原結合活性。被蛋白酶切斷前的類IgG抗體分子因為有與一般的IgG分子類似的結構，有長的血中滯留性，而反觀被蛋白酶切斷而游離的單域抗體，不保有Fc區，分子量為約13kDa，因此會因為腎排泄而迅速消失。實際上，全長IgG的

半衰期為約2~3週 (Blood. 2016 Mar 31;127(13):1633-41.) ，反觀單域抗體的半衰期為約2小時(Antibodies 2015, 4(3), 141-156)。所以，被蛋白酶活化的抗原結合分子的血中半衰期短，與正常組織的抗原結合的可能性降低。

單域抗體為VL時，藉由將蛋白酶切斷序列導入到例如VL與CL的交界附近，可達成同樣的概念。

【0258】 實施例3 利用結合於IL-6R之VHH之蛋白酶活化多胜肽之製作

3-1 納入了與IL-6R結合之VHH之多胜肽之製備

依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備編碼國際公開WO2010/115998號記載之對人類IL-6R有結合與中和活性之VHH的IL6R90(序列編號：1)融合於人類IgG1之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)的IL6R90-G1m(序列編號：2)表現載體。

依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備編碼作為具有人類生殖系序列之各式各樣次類型的輕鏈(可變區-恆定區)的VK1-39-k0MT(序列編號：3)、VK2-28-k0MT(序列編號：4)、VK3-20-k0MT(序列編號：5)、VL1-40-lamL(序列編號:6)、VL1-44-lamL(序列編號:7)、VL2-14-lamL(序列編號:8)、VL3-21-lamL(序列編號：9)、k0(序列編號：10)、lamL(序列編號：11)的表現載體。

依該技術領域中有通常知識者公知之方法利用使用FreeStyle293細胞(Invitrogen)之過度表現來表現類IgG抗體分子之IL6R90-G1m/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：3)、IL6R90-G1m/VK2-28-k0MT(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：4)、IL6R90-G1m/VK3-20-k0MT(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：5)、IL6R90-G1m/VL1-40-lamL(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：6)、IL6R90-G1m/VL1-44-lamL(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：7)、

IL6R90-G1m/VL2-14-lamL(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：8)、IL6R90-G1m/VL3-21-lamL(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：9)、IL6R90-G1m/k0(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：10)、IL6R90-G1m/lamL(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：11)，並依使用蛋白質A之該技術領域中有通常知識者公知之方法精製。

【0259】 3-2 納入了與人類IL-6R結合之VHH之多胜肽之IL-6R結合評價

IL6R90-G1m/VK1-39-k0MT、IL6R90-G1m/VK2-28-k0MT、IL6R90-G1m/VK3-20-k0MT、IL6R90-G1m/VL1-40-lamL、IL6R90-G1m/VL1-44-lamL、IL-6R90-G1m/VL2-14-lamL、IL6R90-G1m/VL3-21-lamL、IL6R90-G1m/k0、IL6R90-G1m/lamL的對於人類IL6R之結合活性依下列方法評價。

依下列方式製備作為抗原之重組人類IL-6R。以該技術領域中有通常知識者公知之方法建構J. Immunol. 152, 4958-4968 (1994)報告的N末端側1號至357號之胺基酸序列構成的可溶型人類IL-6R(以下也稱為hsIL-6R、IL6R或IL-6R)的CHO穩定表現株並培養，使其表現hsIL-6R。從獲得之培養上清利用Blue Sepharose 6 FF管柱層析、凝膠過濾管柱層析的2個步驟精製出hsIL-6R。將最終步驟作為主峰部溶出的區分(fraction)作為最終精製品。

使用OctetHTX (ForteBio)實施各分子與hsIL-6R之結合評價。具體而言，使各分子結合於Biosensor / Protein A (ProA) (ForteBio, 18-5013)，使hsIL-6R作用，評估於30℃之結合。以OctetHTX測定的表示經時的結合量的感測圖示於第10圖。VL缺損的IL6R90-G1m/k0與IL6R90-G1m/lamL會結合於hsIL-6R，但與VL形成了可變區的IL6R90-G1m/VK1-39-k0MT、IL6R90-G1m/VK2-28-k0MT、

IL6R90-G1m/VK3-20-k0MT、IL6R90-G1m/VL1-40-lamL、IL6R90-G1m/VL1-44-lamL、IL6R90-G1m/VL2-14-lamL顯示不能與hsIL-6R結合。由此可見藉由對於人類IL-6R有結合活性的VHH與VL締合而形成可變區，能夠使IL-6R結合活性喪失。

【0260】 3-3 對於納入了會結合於IL-6R之VHH的多胜肽導入蛋白酶切斷序列

探討在抗人類IL-6R VHH之IL6R90與CH1之交界附近插入蛋白酶切斷序列。設計在據報告會被癌特異性地表現的尿激酶(uPA)與MT-SP1切斷的序列之胜肽即序列A(序列編號：12)以有或無甘胺酸-絲胺酸連結子的方式插入於IL6R90與CH1之交界附近3處的第11圖所示的6種重鏈。依該技術領域中有通常知識者公知之方法製作編碼IL6R90H1001(序列編號：13)、IL6R90H1002(序列編號：14)、IL6R90H1003(序列編號：15)、IL6R90H1004(序列編號：16)、IL6R90H1005(序列編號：17)、IL6R90H1006(序列編號：18)的表現載體。

使用該等重鏈與作為輕鏈之VK1-39-k0MT(序列編號：3)，依該技術領域中有通常知識者公知之方法以使用了FreeStyle293細胞 (Invitrogen)利用過度表現來表現類IgG抗體分子IL6R90H1001/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：13、輕鏈序列編號：3)、IL6R90H1002/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：14、輕鏈序列編號：3)、IL6R90H1003/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：15、輕鏈序列編號：3)、IL6R90H1004/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：16、輕鏈序列編號：3)、IL6R90H1005/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：17、輕鏈序列編號：3)、IL6R90H1006/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：18、輕鏈序列編號：3)，並依使用了蛋白質A之該技術領域中有通常知識者公知之方法精製。

【0261】 3-4 導入了蛋白酶切斷序列之多胜肽之利用蛋白酶切斷所為之活化

將 IL6R90H1001/VK1-39-k0MT 、 IL6R90H1002/VK1-39-k0MT 、 IL6R90H1003/VK1-39-k0MT 、 IL6R90H1004/VK1-39-k0MT 、 IL6R90H1005/VK1-39-k0MT、IL6R90H1006/VK1-39-k0MT利用蛋白酶切斷，並驗證對於IL-6R有結合活性之VHH是否游離。

依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備可溶型人類IL-6R。將製備之可溶型人類IL-6R依該技術領域中有通常知識者公知之方法進行生物素化。

為了於可溶型人類IL-6R(也稱為hsIL-6R或可溶型人類IL-6R，序列編號：35)之C末端附加生物素，在編碼hsIL-6R之基因斷片之下游，藉由連結子來連結編碼利用生物素連接酶附加了生物素的特異性序列(AviTag序列、序列編號：36)的基因斷片。將編碼hsIL-6R與AviTag序列連結成的蛋白質(hsIL6R-Avitag、序列編號：37)的基因斷片納入到動物細胞表現用載體，將構建的質體載體使用293Fectin (Invitrogen)導入到FreeStyle293細胞 (Invitrogen)。此時將表現EBNA1(序列編號：57)之基因與表現生物素連接酶(BirA、序列編號：58)之基因同時導入，為了將hsIL-6R-Avitag進行生物素標識而進一步添加生物素。將依前述步驟而導入了基因的細胞於37℃、8% CO_2培養，使目的蛋白質(hsIL-6R-BAP1)分泌到培養上清中。將此細胞培養液以0.22μm瓶頂濾器過濾，獲得培養上清。

依製造商的實驗手冊，製作於HiTrap NHS-activated HP (GE Healthcare)固定了抗人類IL-6R抗體的管柱(抗人類IL-6R抗體管柱)。於經TBS平衡化的抗人類IL-6R抗體管柱供給培養上清，以2 M Arginine, pH4.0使吸附的hsIL-6R溶出。然

後，於經TBS平衡化之SoftLink Avidin 管柱(Promega)，注入經同樣緩衝液稀釋的抗人類IL-6R抗體管柱溶出液，以5 mM 生物素, 50 mM Tris-HCl, pH8.0與2 M Arginine, pH4.0 使 hsIL-6R-BAP1 溶出。將此溶出液利用 Superdex200(GE Healthcare)的凝膠過濾層析，去除hsIL-6R-BAP1的締合體，獲得緩衝液置換為D-PBS, 0.05% CHAPS的精製hsIL-6R-BAP1。

使用作為蛋白酶之重組人類Matriptase/ST14 觸媒域（R&D Systems, 3946-SE-010），於蛋白酶12.5nM、類IgG抗體分子 100ug/mL、PBS、37℃之條件下反應20小時後，以還原SDS-PAGE來評價利用蛋白酶所為之切斷，結果示於第12圖。其結果，確認IL6R90H1002/VK1-39-k0MT、IL6R90H1004/VK1-39-k0MT、IL6R90H1005/VK1-39-k0MT、IL6R90H1006/VK1-39-k0MT中，蛋白酶切斷序列在VHH與重鏈恆定區之交界附近被蛋白酶切斷。

然後使用OctetHTX(ForteBio)進行對利用蛋白酶處理而游離的VHH與IL-6R之結合評價。具體而言，使hsIL-6R-BAP1 結合於鏈親和素感測器(ForteBio, 18-5021)，使切斷的類IgG抗體分子作用，評價於30℃之結合。將以OctetHTX測定的經時的結合量的感測圖示於第13圖。其結果，確認IL6R90H1002/VK1-39-k0MT、IL6R90H1004/VK1-39-k0MT、IL6R90H1005/VK1-39-k0MT、IL6R90H1006/VK1-39-k0MT有結合。IL6R90-G1m/k0、IL6R90-G1m/lamL以2價結合，所以以avidity結合，反觀游離的VHH以affinity結合，所以經蛋白酶處理的IL6R90H1002/VK1-39-k0MT、IL6R90H1004/VK1-39-k0MT、IL6R90H1005/VK1-39-k0MT、IL6R90H1006/VK1-39-k0MT相較於IL6R90-G1m/k0、IL6R90-G1m/lamL，顯示從

IL-6R的解離速度較快。又，VHH相較於IL6R90-G1m/k0、IL6R90-G1m/lamL，分子量較小，因此結合量(回應)較低。

由該等結果，IL6R90H1002/VK1-39-k0MT、IL6R90H1004/VK1-39-k0MT、IL6R90H1005/VK1-39-k0MT、IL6R90H1006/VK1-39-k0MT原本對於IL-6R未顯示結合活性，但是經蛋白酶處理，於VHH及重鏈恆定區之交界附近插入的胜肽序列A被切斷，結果VHH域游離，游離的VHH確認對於IL-6R能結合。由此可說能夠實際製作實施例2記載的概念的分子。

【0262】 實施例4 利用了因改變而結合於IL-6R之VHH的蛋白酶活化多胜肽之製作

4-1 納入了會與IL-6R結合之VHH之多胜肽之IL6R結合評價

依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備編碼將國際公開WO2010/115998號記載之對於IL-6R有結合與中和活性之VHH20A11(序列編號：19)與實施例3同樣地融合於人類IgG1之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)的20A11-G1m(序列編號：38)的表現載體。

使用此重鏈、與作為輕鏈之VK1-39-k0MT(序列編號：3)、VK2-28-k0MT(序列編號：4)、VK3-20-k0MT(序列編號：5)、VL1-40-lamL(序列編號：6)、VL1-44-lamL(序列編號：7)、VL2-14-lamL(序列編號：8)、VL3-21-lamL(序列編號：9)，依與實施例3同樣的方法實施多胜肽20A11-G1m/VK1-39-k0MT、20A11-G1m/VK2-28-k0MT、20A11-G1m/VK3-20-k0MT、20A11-G1m/VL1-40-lamL、20A11-G1m/VL1-44-lamL、20A11-G1m/VL2-14-lamL、20A11-G1m/VL3-21-lamL的表現・精製。

依與實施例3同樣的方法，對獲得之20A11-G1m/VK1-39-k0MT(重鏈序列編

號：38、輕鏈序列編號：3)、20A11-G1m/VK2-28-k0MT(重鏈序列編號：38、輕鏈序列編號：4)、20A11-G1m/VK3-20-k0MT(重鏈序列編號：38、輕鏈序列編號：5)、20A11-G1m/VL1-40-lamL(重鏈序列編號：38、輕鏈序列編號：6)、20A11-G1m/VL1-44-lamL(重鏈序列編號：38、輕鏈序列編號：7)、20A11-G1m/VL2-14-lamL(重鏈序列編號：38、輕鏈序列編號：8)、20A11-G1m/VL3-21-lamL(重鏈序列編號：38、輕鏈序列編號：9)進行對於IL-6R之結合之評價，結果示於第14圖。結果，本實施例使用之輕鏈之中，並沒有藉由和20A11與人類生殖系IgG1之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)融合成的重鏈締合，而喪失20A11之IL-6R結合活性者。

理由據認為是20A11與本實施例使用之VL未形成安定的可變區。

【0263】 4-2 納入了未喪失抗原結合之VHH之多胜肽中，於VHH與VL之界面部位之胺基酸改變之導入

為了使20A11與VL形成安定的可變區，對於20A11之與VL之界面存在的胺基酸導入變異。依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備編碼將於對20A11導入將37號之F置換成V(F37V)、45號之R置換成L、47號之G置換成W(皆為Kabat編號)之變異之20A11hu(序列編號：20)與實施例3同樣地融合於人類IgG1之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)的20A11hu-G1m(序列編號：39)的表現載體。

使用此重鏈、與作為輕鏈之VK1-39-k0MT(序列編號：3)、VK2-28-k0MT(序列編號：4)、VK3-20-k0MT(序列編號：5)、VL1-40-lamL(序列編號：6)、VL1-44-lamL(序列編號：7)、VL2-14-lamL(序列編號：8)、VL3-21-lamL(序列編號：9)，依與實施例3同樣的方法實施多胜肽之20A11hu-G1m/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：39、輕鏈序列編號：3)、20A11hu-G1m/VK2-28-k0MT(重鏈序列編

號：39、輕鏈序列編號：4)、20A11hu-G1m/VK3-20-k0MT(重鏈序列編號：39、輕鏈序列編號：5)、20A11hu-G1m/VL1-40-lamL(重鏈序列編號：39、輕鏈序列編號：6)、20A11hu-G1m/VL1-44-lamL(重鏈序列編號：39、輕鏈序列編號：7)、20A11hu-G1m/VL2-14-lamL(重鏈序列編號：39、輕鏈序列編號：8)、20A11hu-G1m/VL3-21-lamL(重鏈序列編號：39、輕鏈序列編號：9)之表現、精製。

【0264】 4-3 納入了於VHH與VL之界面部位導入胺基酸改變之VHH的多胜肽的IL-6R結合評價

依和實施例3同樣的方法評價獲得之20A11hu-G1m/VK1-39-k0MT、20A11hu-G1m/VK2-28-k0MT、20A11hu-G1m/VK3-20-k0MT、20A11hu-G1m/VL1-40-lamL、20A11hu-G1m/VL1-44-lamL、20A11hu-G1m/VL2-14-lamL、20A11hu-G1m/VL3-21-lamL對於IL-6R之於30℃或25℃之結合，結果示於第15圖。

結果顯示20A11hu-G1m/VK1-39-k0MT、20A11hu-G1m/VK2-28-k0MT、20A11hu-G1m/VK3-20-k0MT、20A11hu-G1m/VL1-40-lamL、20A11hu-G1m/VL1-44-lamL、20A11hu-G1m/VL2-14-lamL不能與IL-6R結合。

由該等結果顯示，對於實施例3使用的即使與VL締合仍不喪失IL-6R結合活性的20A11，將其於VHH與VL之界面部位存在的胺基酸設為37V, 45L, 47W(Kabat編號)，改變成20A11hu，可使VHH與VL形成安定的可變區，使其喪失VHH之IL-6R結合活性。

【0265】 4-4 對於納入了在VL界面部位導入胺基酸改變的VHH的多胜肽導入蛋白酶切斷序列

依和實施例3同樣的方法，製作於20A11hu與CH1之交界附近插入了蛋白酶切斷序列(序列編號：12)或與可動連結子連結的蛋白酶切斷序列(序列編號：44)的重鏈20A11huH1001(序列編號：40)、20A11huH1002(序列編號：41)、20A11huH1004(序列編號：42)、20A11huH1006(序列編號：43)。

使用該等重鏈、與作為輕鏈之VK1-39-k0MT(序列編號：3)，依與實施例3同樣的方法實施多胜肽20A11huH1001/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：40、輕鏈序列編號：3)、20A11huH1002/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：41、輕鏈序列編號：3)、20A11huH1004/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：42、輕鏈序列編號：3)、20A11huH1006/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：43、輕鏈序列編號：3)之表現、精製。

【0266】 4-5 導入了蛋白酶切斷序列之多胜肽之利用蛋白酶切斷所為之活化

將20A11huH1001/VK1-39-k0MT、20A11huH1002/VK1-39-k0MT、20A11huH1004/VK1-39-k0MT、20A11huH1006/VK1-39-k0MT依和實施例3同樣的方法利用蛋白酶切斷，並以還原SDS-PAGE來評價切斷的程度，結果示於第16圖。

結果，確認20A11huH1002/VK1-39-k0MT、20A11huH1004/VK1-39-k0MT、20A11huH1006/VK1-39-k0MT中，VHH與CH1之交界附近被蛋白酶切斷。

然後，依和實施例3同樣的方法實施利用蛋白酶處理而游離之VHH與IL-6R於30℃或25℃之結合評價。Octet之感測圖示於第17圖。

其結果，確認經由蛋白酶處理將VHH與CH1之交界附近切斷的20A11huH1002/VK1-39-k0MT、20A11huH1004/VK1-39-k0MT、

20A11huH1006/VK1-39-k0MT會對於IL-6R結合。

由該等結果可確認，已納入VHH之多胜肽中，即使與特定的VL締合時不會立即喪失抗原結合活性的情形，藉由對於VHH之與VL之界面所存在的胺基酸導入締合促進之變異，能夠使抗原結合活性喪失。

由此結果顯示，依如實施例3的方式預先將獲得之VHH與輕鏈組合的方法以外，利用將涉及與輕鏈締合之胺基酸予以置換的VHH和輕鏈組合的方法，也能製作實施例2記載的概念的分子。

【0267】 實施例5 利用了來自免疫羊駝之VHH的蛋白酶活化多胜肽之製作

5-1 來自免疫羊駝之VHH之取得

依該技術領域中有通常知識者公知之方法將IL-6R、CD3與PlexinA1對於羊駝進行免疫，於4及8週後回收PBMC。從回收的PBMC，參考J. Immunol. Methods (2007) 324, 13記載的方法將VHH基因放大。將放大後的VHH基因斷片和gene3基因連接並插入到噬粒(phagemid)載體。將已插入了VHH斷片的噬粒載體以電穿孔法導入到大腸菌，依該技術領域中有通常知識者既知之方法獲得提示VHH的噬菌體。使用獲得之噬菌體，依ELISA法來評價對於IL-6R、CD3或PlexinA1的結合，依該技術領域中有通常知識者公知之方法解析結合的選殖體的序列，鑑別會與抗原結合的VHH。

【0268】 5-2 結合於CD3之VHH之濃縮

從實施例5-1建構的VHH資料庫鑑別會與人類CD3結合的VHH。使用經生物素標識之人類CD3ε及人類CD3δ連結於人類抗體恆定區而得的蛋白質(人類CD3ed-Fc)作為抗原，實施對於人類CD3具結合能力之VHH之濃縮。人類

CD3ed-Fc依下列方式製備。將帶有編碼以序列編號：59所示之胺基酸序列之基因與編碼以序列編號：60所示之胺基酸序列之基因與編碼BirA(序列編號：58)之基因的動物細胞表現載體導入到FreeStyle293細胞(Invitrogen)。導入後加入L-生物素，於培養液中實施予以生物素化的步驟，細胞培養係依實驗手冊於37℃振盪培養，4至5日後回收上清。從上清使用ProteinA管柱(Eshmuno A (Merck))，獲得融合有抗體之恆定區的蛋白質。進一步為了僅取得CD3εδ異二聚體，使用Anti-FLAG M2管柱，區分出融合有抗體恆定區之CD3εδ異二聚體(稱為人類CD3ed-Fc)。然後，實施凝膠過濾層析(Superdex200、GE Healthcare)，分取目的之CD3εδ異二聚體(稱為人類CD3ed-Fc)。

從保持了建構之噬菌體呈現用噬粒的大腸菌來生產噬菌體。將於已生產噬菌體的大腸菌的培養液中添加2.5 M NaCl/10%PEG而沉澱出的噬菌體的集團以TBS稀釋，獲得噬菌體資料庫液。然後於噬菌體資料庫液添加BSA，使終濃度成為4%BSA。淘選方法係參考一般方法即使用了固定於磁珠之抗原的淘選方法(J. Immunol. Methods. (2008) 332 (1-2), 2-9、J. Immunol. Methods. (2001) 247 (1-2), 191-203、Biotechnol. Prog. (2002) 18 (2) 212-20、Mol. Cell Proteomics (2003) 2 (2), 61-9)。磁珠使用NeutrAvidin coated beads(FG beads NeutrAvidin)或Streptavidin coated beads(Dynabeads MyOne Streptavidin T1)。

具體而言，於製備的噬菌體資料庫液加入100 pmol的生物素標識抗原，使該噬菌體資料庫液於室溫和抗原接觸60分鐘。加入經BSA阻斷的磁珠，使抗原與噬菌體之複合體和磁珠於室溫結合15分鐘。將珠粒以0.5 mL的TBST(含有0.1%Tween20之TBS, TBS為TaKaRa公司製) 洗淨2次後、再以0.5 mL的TBS洗淨1次。之後，將加了0.5 mL的1 mg/mL的胰蛋白酶的珠粒於室溫懸浮15分鐘後，立

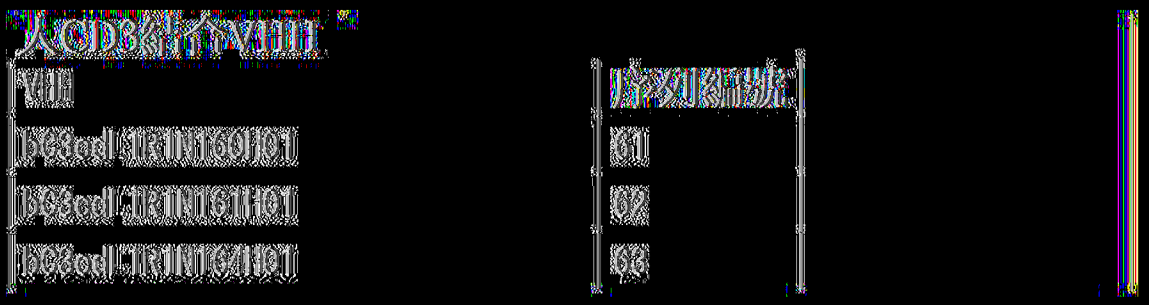
即使用磁座將珠粒分離，回收噬菌體溶液。回收的噬菌體溶液添加到成為對數增殖期(OD600為0.4-0.5)的20 mL的大腸菌株ER2738。於37℃緩慢進行上述大腸菌之攪拌培養1小時，使噬菌體感染大腸菌。被感染的大腸菌接種到225 mm x 225 mm的盤。然後從已接種大腸菌的培養液回收噬菌體，以製備噬菌體資料庫液。此循環稱為淘選，全部重複2次。又，第2次淘選係進行以TBST將珠粒洗淨3次，然後以TBS進行2次。又，人類CD3cd-Fc與噬菌體之結合時添加4 nmol的人類Fc。

[0269] 5-3 納入了會與CD3結合之VHH之蛋白酶活化類IgG抗體分子之製備

依實施例3記載的方法，將編碼由實施例5-1或5-2獲得之人類CD3結合選殖體之VHH序列(表2)之鹼基序列連接在編碼蛋白酶切斷位點與恆定區之鹼基序列，並插入到動物細胞表現載體，作為類IgG抗體分子之重鏈使用。

[0270] [表2]

人CD3結合VHH	序列編號
VHH	
bC8cd-1R1N160H01	01
bC8cd-1R1N161H01	02
bC8cd-1R1N164H01	03



[0271] 將以下表3所示之蛋白酶活化類IgG抗體分子依該技術領域中有通常知識者公知之方法，依使用了FreeStyle293細胞 (Invitrogen)的過度表現予以表現，並依使用了蛋白質A之該技術領域中有通常知識者公知之方法實施精製。

[0272] [表3]

納入了會結合於CD3之VHH之蛋白酶活化類IgG抗體分子		
類IgG抗體分子	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
bC3cdL1R1N160H01-G1mISH101/VK1-39-k0MT	64	
bC3cdL1R1N161H01-G1mISH101/VK1-39-k0MT	65	3
bC3cdL1R1N164H01-G1mISH101/VK1-39-k0MT	66	

[0273] 5-4 蛋白酶活化類IgG抗體分子之利用蛋白酶切斷所為之活化

依和實施例3同樣的方法將實施例5-3製備之類IgG抗體分子以蛋白酶切斷，利用還原SDS-PAGE評價切斷的程度，結果示於第18圖。又，蛋白酶濃度以25 nM實施，測定使用OctetRED（FortcBio）。

結果，確認類IgG抗體分子中之蛋白酶切斷序列被蛋白酶切斷。

然後依和實施例3同樣的方法實施經蛋白酶處理游離的VHH與CD3之結合評價。Octet之感測圖示於第19圖。

其結果，確認bC3cdL1R1N160H01-G1mISH101/VK1-39-k0MT、bC3cdL1R1N161H01-G1mISH101/VK1-39-k0MT、bC3cdL1R1N164H01-G1mISH101/VK1-39-k0MT中，蛋白酶處理前之類IgG抗體分子未顯示抗原結合，反觀蛋白酶處理後確認具有抗原結合。又，以表2記載之VHH為同樣方法獲得之多數會結合CD3之VHH，也製作和表3記載之類IgG抗體分子含有同樣蛋白酶切斷位點之IgG樣分子，結果確認藉由蛋白酶處理而和抗原結合。由該等結果顯示，除了實施例3、4所示之多胜肽以外，藉由納入蛋白酶切斷序列，利用蛋白酶處理會將蛋白酶切斷序列切斷，抗原結合域游離，游離的抗原結合域能和抗原結合之類IgG抗體分子。

[0274] 實施例6 於輕鏈導入了蛋白酶切斷序列的多胜肽

和實施例3同樣，製作在輕鏈的各位置納入蛋白酶切斷序列的

VK1-39P-2-Pk0MT(序列編號：67)、VK1-39P-1-Pk0MT(序列編號：68)、VK1-39P-Pk0MT(序列編號：69)、VK1-39P+2-Pk0MT(序列編號：70)、VK1-39P+3-Pk0MT(序列編號：71)、VK1-39P+4-Pk0MT(序列編號：72)、及VK1-39P+5-Pk0MT(序列編號：73)。

依和實施例3同樣的方法實施該等輕鏈與使用作為重鏈之IL6R90-G1m(序列編號：2)之類IgG抗體分子之表現、精製。又，蛋白酶濃度係於25 nM實施。就未導入切斷序列之類IgG抗體分子而言，使用IL6R90-G1m/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：3)。

然後將製備的類IgG抗體分子依和實施例3同樣的方法以蛋白酶切斷，利用還原SDS-PAGE評價切斷的程度，結果示於第20圖。其結果，VK1-39P+2-Pk0MT(序列編號：70)、VK1-39P+3-Pk0MT(序列編號：71)、VK1-39P+4-Pk0MT(序列編號：72)、及VK1-39P+5-Pk0MT(序列編號：73)中，確認蛋白酶切斷序列被蛋白酶切斷。進一步依和實施例3同樣的方法實施藉由蛋白酶處理而露出的VHH與IL-6R之結合評價。Octet之感測圖示於第21圖。結果，可取得即使於輕鏈導入了切斷序列，仍偵測到藉由蛋白酶處理的結合，於輕鏈導入蛋白酶切斷序列而將輕鏈以蛋白酶切斷時，抗原結合域露出並顯示抗原結合能力的蛋白酶活化多胜肽。

【0275】 實施例7 含有具抗原結合域之重鏈與導入了蛋白酶切斷序列之輕鏈之資料庫、及從該資料庫利用噬菌體呈現法取得蛋白酶活化多胜肽

如實施例6所確認般，即使於蛋白酶活化多胜肽之輕鏈導入蛋白酶切斷序列的情形，輕鏈切斷後抗原結合域仍會露出並與抗原結合。

於是，將含有單域抗體等抗原結合域之重鏈與已導入了蛋白酶切斷序列的

輕鏈納入到噬粒，使於噬菌體提示。建構含有不同種類之抗原結合域的多數噬菌體呈現用噬粒，從保持著此等噬粒的大腸菌來生產噬菌體。藉由在已生產噬菌體的大腸菌的培養液添加2.5 M NaCl/10%PEG而沉澱出的噬菌體的集團以TBS稀釋，獲得噬菌體資料庫液。在噬菌體資料庫液添加BSA，使終濃度成為4%BSA。

從如上述製作的噬菌體資料庫利用淘選取得蛋白酶活化多胜肽。淘選方法係參考一般方法即使用了固定於磁珠之抗原的淘選方法(J. Immunol. Methods. (2008) 332 (1-2), 2-9、J. Immunol. Methods. (2001) 247 (1-2), 191-203、Biotechnol. Prog. (2002) 18 (2) 212-20、Mol. Cell Proteomics (2003) 2 (2), 61-9)，蛋白酶添加前回收未結合於固定有抗原之磁珠的噬菌體，蛋白酶添加後回收結合於固定有抗原之磁珠之噬菌體。磁珠使用NeutrAvidin coated beads(Sera-Mag SpeedBeads NeutrAvidin-coated、FG beads NeutrAvidin)或Streptavidin coated beads(Dynabeads M-280 Streptavidin)。可從回收的噬菌體選出在前項記載的噬菌體ELISA會和抗原結合之選殖體，或將抗體基因次選殖到動物表現用載體，使用動物細胞表現，比較蛋白酶處理前後之結合活性，選出結合選殖體。

【0276】 實施例8 含有具抗原結合域之重鏈與輕鏈之資料庫、及從該資料庫利用噬菌體呈現法取得以輕鏈控制抗原結合能力之重鏈

如實施例3所確認，利用輕鏈之締合能控制含有抗原結合域之重鏈之抗原結合能力。於是，利用噬菌體呈現法取得在已與輕鏈締合時喪失抗原結合能力，僅提示重鏈或重鏈與輕鏈恆定區時顯示抗原結合能力的重鏈。

將含有單域抗體等抗原結合域之重鏈納入到噬粒，使其於噬菌體提示。建構含有不同種類之抗原結合域的多數噬菌體呈現用噬粒，從保持著此等噬粒的

大腸菌來生產噬菌體。將於已生產噬菌體的大腸菌的培養液添加2.5 M NaCl/10%PEG而沉澱出的噬菌體的集團以TBS稀釋，獲得噬菌體資料庫液。在噬菌體資料庫液添加BSA，使終濃度成為4%BSA。

從如上述製作之噬菌體資料庫，利用淘選取得當僅提示重鏈或重鏈與輕鏈恆定區時顯示抗原結合能力，當重鏈與輕鏈可變區締合時喪失抗原結合能力的重鏈。淘選方法可參照實施例5記載之使用固定於磁珠之抗原之淘選方法。從提示重鏈或重鏈與輕鏈恆定區之噬菌體資料庫，回收結合於已固定有抗原之磁珠的噬菌體。使回收的噬菌體感染大腸菌，使用表現輕鏈之輔助噬菌體來生產提示重鏈與輕鏈之噬菌體。從已生產噬菌體的大腸菌的培養液依上述方法獲得提示含有抗原結合域之重鏈與輕鏈之噬菌體。從提示了重鏈與輕鏈之噬菌體之集團，回收未結合於固定有抗原之磁珠的噬菌體。

又，如第9D圖所示，淘選有時會交換結合於固定有抗原之磁珠之提示僅重鏈或重鏈與輕鏈恆定區之噬菌體集團之回收、與未結合於固定有抗原之磁珠之提示重鏈與輕鏈之噬菌體集團之回收的順序而實施。又，除了使用輔助噬菌體來表現輕鏈的方法以外，有時會如通常在和重鏈同樣的噬粒納入編碼輕鏈的區域，於每次淘選納入編碼僅輕鏈恆定區或輕鏈全長之基因後使用。

可以從回收的噬菌體依前項記載的噬菌體ELISA來選出與抗原結合的選殖體，或將抗體基因次選殖到動物表現用載體，使用動物細胞表現，比較蛋白酶處理前後之結合活性，並選出結合選殖體。

【0277】　實施例9　使用噬菌體呈現法取得利用輕鏈控制抗原結合能力之VHH及含有此VHH之類IgG抗體分子之製作

實施例3確認了藉由與輕鏈締合，含有將VH替代為VHH的重鏈的抗原結合

能力受控制。於是，從提示來自免疫羊駝PBMC之將VHH及CH1予以連結者的噬菌體資料庫，取得與特定的輕鏈締合時會喪失抗原結合能力，僅提示重鏈或提示重鏈與輕鏈恆定區時，亦即未與輕鏈可變區締合時顯示抗原結合能力的VHH，製作含有該VHH之類IgG抗體分子。

【0278】 9-1 納入了輕鏈表現單元之輕鏈表現輔助噬菌體之構建

依據國際公開公報WO2015/046554號記載的方法，在輔助噬菌體的基因體納入啟動子、信號序列、抗體輕鏈可變區及輕鏈恆定區之基因、或輕鏈恆定區之基因等，藉此以建構輕鏈表現輔助噬菌體。從感染了此輔助噬菌體的大腸菌，能夠表現抗體輕鏈可變區及輕鏈恆定區、或僅表現輕鏈恆定區。

具體而言，實施依國際公開公報WO2015/046554號記載的方法構建的輔助噬菌體M13KO7TC的基因體萃取，導入輕鏈表現單元。就導入的輕鏈基因而言，使用編碼輕鏈可變區及輕鏈恆定區(VK1-39-k0MTdC、序列編號：152)之基因、或編碼輕鏈恆定區(k0MTdC、序列編號： 153)之基因。將lac啟動子 - pelB信號序列 - 輕鏈基因依上述方法插入到M13KO7TC/SacI，依電穿孔法導入到大腸菌株ER2738。

培養獲得之大腸菌，於培養上清添加2.5 M NaCl/10%PEG，依PEG沉澱法精製輔助噬菌體。依一般的溶菌斑形成法確認獲得之輔助噬菌體M13KO7TC-Vk1-39-k0MTdC及M13KO7TC-k0MTdC之力價。

【0279】 9-2 含有多數VHH-CH1之資料庫之製備

依該技術領域中有通常知識者公知之方法，將人類IL-6R之細胞外域、人類CD3εγ異二聚體、猴CD3εγ異二聚體及人類PlexinA1之細胞域共4種作為免疫原，對於羊駝進行免疫，4週後回收PBMC。CD3εγ異二聚體係參考Journal of Molecular

Biology (2000) 302:899-916.製備。從回收的PBMC參考J. Immunol. Methods (2007) 324, 13記載的方法將VHH基因放大。放大的VHH基因斷片與CH1-gene3基因連接並插入到噬粒載體，製備含有VHH與CH1連結成的多數個VHH-CH1的資料庫。

【0280】 9-3 提示VHH-CH1/全長輕鏈、或VHH-CH1/輕鏈恆定區之噬菌體集團之製作方法

將已插入編碼VHH-CH1之基因的噬粒載體以電穿孔法導入到大腸菌，培養獲得之大腸菌，使其感染實施例9-1製備的輔助噬菌體M13KO7TC-Vk1-39-k0MTdC，可製作從噬粒載體表現的VHH-CH1與從輔助噬菌體表現的全長輕鏈形成Fab結構，在含有編碼VHH-CH1之基因之噬粒表面提示VHH-CH1/全長輕鏈(VHH-CH1/Vk1-39-k0MTdC)之噬菌體集團。又，培養導入了插入了編碼VHH-CH1之基因的噬粒載體的大腸菌，使其感染實施例9-1製備之輔助噬菌體M13KO7TC-k0MTdC，可製作由噬粒載體表現之VHH-CH1與由輔助噬菌體表現之輕鏈恆定區與VHH-CH1及CL締合而得的結構，且提示VHH-CH1/輕鏈恆定區(VHH-CH1/k0MTdC)的噬菌體集團。於培養上清添加2.5 M NaCl/10% PEG，能以PEG沉澱法精製噬菌體。可依一般的溶菌斑形成法確認獲得之噬菌體的力價。

【0281】 9-4 從VHH-CH1噬菌體資料庫取得含有因與輕鏈可變區之締合會抑制抗原結合，於沒有輕鏈可變區時會顯示抗原結合能力的PlexinA1 VHH之VHH-CH1

從實施例9-2製作的VHH-CH1資料庫，利用淘選取得含有因與輕鏈可變區之締合會抑制抗原結合，當沒有輕鏈可變區時顯示抗原結合能力之VHH之

VHH-CH1。

抗原使用參考實施例製作的經生物素標識之人類PlexinA1。

淘選方法依下列步驟進行：

(1)對於實施例9-2製作之VHH-CH1噬菌體資料庫，以實施例9-3的方法製作提示VHH-CH1/輕鏈恆定區(VHH-CH1/k0MTdC)之噬菌體集團，從其中回收結合於已固定有抗原之磁珠的噬菌體；

(2)對於回收的噬菌體依實施例9-3的方法製作提示VHH-CH1/全長輕鏈(VHH-CH1/Vk1-39-k0MTdC)之噬菌體集團，從其中回收未結合於已固定有抗原之磁珠的噬菌體；

(3)對於回收的噬菌體，重複步驟(1)與(2)，回收所望的噬菌體。淘選之結果，選出多數個會因與輕鏈Vk1-39-k0MTdC 締合而抑制對於PlexinA1之結合，當沒有輕鏈可變區則顯示對於PlexinA1之結合能力的VHH-CH1。

又，就其他淘選方法，依下列步驟進行：

(1) 對於實施例9-2製作之VHH-CH1噬菌體資料庫，以實施例9-3的方法製作提示VHH-CH1/輕鏈恆定區(VHH-CH1/k0MTdC)之噬菌體集團，從其中回收結合於已固定有抗原之磁珠的噬菌體；

(2) 對於回收的噬菌體依實施例9-3的方法製作提示VHH-CH1/全長輕鏈(VHH-CH1/Vk1-39-k0MTdC)之噬菌體集團，從其中回收未結合於已固定有抗原之磁珠的噬菌體，並從回收的噬菌體進一步回收結合於固定有抗輕鏈抗體 (EY Laboratories, Cat. BAT-2107-2)之磁珠的噬菌體；

(3) 對於回收的噬菌體，重複步驟(1)與(2)，回收所望的噬菌體。

淘選之結果，選出多數個會因與輕鏈Vk1-39-k0MTdC 締合而抑制對於

PlexinA1之結合，當沒有輕鏈可變區則顯示對於PlexinA1之結合能力的VHH-CH1。

依淘選選出的VHH-CH1中之VHH，可用於類IgG抗體分子之製作。

[0282] 9-5 納入了會結合於PlexinA1之VHH之蛋白酶活化類IgG抗體分子之製作

依實施例3記載的方法，將編碼實施例9-4選擇之VHH-CH1中含有的VHH的鹼基序列連接在編碼蛋白酶切斷位點與重鏈恆定區之鹼基序列，作為類IgG抗體分子之重鏈使用，與全長輕鏈VK1-39-k0MT(序列編號：3)組合，依該技術領域中有通常知識者公知之方法利用使用FreeStyle293細胞 (Invitrogen)之過度表現表現，並依該技術領域中有通常知識者公知之方法使用蛋白質A進行精製。

製作之類IgG抗體分子示於表4。

[0283] [表4]

含有人PlexinA1結合VHH之類IgG抗體分子				
類IgG抗體分子	重鏈		輕鏈	
	名稱	序列編號	名稱	序列編號
PX02-R2_001-G1mISHI01/VK1-39-k0MT	PX02-R2_001-G1mISHI01	154	VK1-39-k0MT	3
PX02-R4_004-G1mISHI01/VK1-39-k0MT	PX02-R4_004-G1mISHI01	155		
PX02-R4_017-G1mISHI01/VK1-39-k0MT	PX02-R4_017-G1mISHI01	156		
PX03-R2_006-G1mISHI01/VK1-39-k0MT	PX03-R2_006-G1mISHI01	157		
PX03-R4_009-G1mISHI01/VK1-39-k0MT	PX03-R4_009-G1mISHI01	158		

[0284] 9-6 蛋白酶活化類IgG抗體分子之利用蛋白酶切斷所為之活化

依與實施例3同樣的方法，以蛋白酶將實施例9-4製備的類IgG抗體分子切斷，利用還原SDS-PAGE評價切斷程度，結果示於第22圖。又，蛋白酶濃度以25nM實施。

其結果，確認了製作的各類IgG抗體分子中之蛋白酶切斷序列會被蛋白酶切斷。

然後，依和實施例3同樣的方法實施利用蛋白酶處理而游離之VHH與人類PlexinA1之結合評價。Octet之感測圖示於第23圖。

其結果，確認製作的各類IgG抗體分子中，蛋白酶處理前之類IgG抗體分子未顯示抗原結合，反觀蛋白酶處理後有由游離VHH所為之抗原結合。

【0285】　實施例10　含有雙特異性VHH-VHH之多胜肽

10-1　癌抗原與CD3結合之雙特異性VHH-VHH及含雙特異性VHH-VHH之多胜肽之製作

如第8圖所示，因蛋白酶而活化之抗原結合域也可以和第2抗原結合域形成雙特異性的抗原結合分子。

將認識人類Glypican3之VHH HN3(序列編號：159)與認識CD3之VHH G03(序列編號：160)介隔以甘胺酸與絲胺酸構成之連結子而連接，製作雙特異性的VHH-VHH HN3G03，再介隔蛋白酶切斷序列而連接序列編號：161所示之抗體重鏈恆定區得到含雙特異性的VHH-VHH之重鏈HN3G03-cF760mnHIF(序列編號：162)，將其插入到動物表現用載體。

將認識Her2之VHH　HerF07(序列編號：163)與認識CD3之VHH　G03(序列編號：160)介隔以甘胺酸與絲胺酸構成之連結子連接，並製作雙特異性的VHH-VHH　HerF07G03，再介隔蛋白酶切斷序列而連接序列編號：161所示之

抗體重鏈恆定區，將獲得的含雙特異性的VHH-VHH重鏈HerF07G03-cF760mnHIF(序列編號：164)插入到動物表現用載體。

將各含雙特異性的VHH-VHH的重鏈、與分別插入輕鏈VK1.39-k0MT(序列編號:3)、及從鉸鏈區至C末端的人類恆定區序列VHn-Kn010dGK(序列編號:166)之動物表現用載體一起導入到Expi293細胞(Life technologies)，表現含有雙特異性VHH-VHH之多胜肽。之後，依該技術領域中有通常知識者公知之方法使用MonoSpin ProA 96孔盤型(GL science, Cat No.:7510-11312)精製含有雙特異性VHH-VHH之多胜肽。含有雙特異性的VHH-VHH HN3G03之多胜肽，為HN3G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT，含有雙特異性的VHH-VHH HerF07G03之多胜肽，為HerF07G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT。

然後，就蛋白酶處理而言，於精製之含雙特異性VHH-VHH之多胜肽 40μg加入uPA(Recombinant Human u-Plasminogen Activator、R&D systems)，使終濃度成為25nM，於37℃保溫20小時以上。未經蛋白酶處理之樣本，代替蛋白酶而加入和蛋白酶同量的PBS並保溫。以還原SDS-PAGE確認已實施蛋白酶切斷之含雙特異性VHH-VHH之多胜肽是否如同目的般地被切斷，結果示於第24圖。如第24圖，顯示因蛋白酶切斷而將雙特異性的VHH-VHH從全體切離。

【0286】 10-2 含GPC3與CD3之雙特異性的VHH-VHH之多胜肽之藉由蛋白酶切斷所致之CD3活化之評價

對於CD3之促效劑活性，使用Jurkat-NFAT 報告細胞(NFAT luc2_jurkat cell)評價。Jurkat-NFAT報告細胞，係表現CD3之來自人類急性T細胞性白血病之細胞融合NFAT回應元件與螢光酵素 (luc2P) 的細胞株，若CD3下游的信號活化則表

現螢光酵素。就目標細胞而言，使用了使用GPC3的抗體為使來自人類肝癌之細胞株之SK-HEP-1強制表現human GPC3而樹立的SK-pca60細胞株。於白底、96孔分析盤(Costar, 3917)之各孔各加入目標細胞與效應子細胞，使其成為1.25E+04 cells /well, 7.50E+04 cells/well，於該孔添加有蛋白酶處理或無蛋白酶處理的HN3G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT，使終濃度成為1, 10, 100nM。於5% CO2存在下，於37℃溫育24小時後， Luciferase酵素活性使用Bio-Glo luciferase assay system (Promega, G7940) ，依附帶的實驗手冊測定發光量。檢測使用2104 EnVision。結果如第25圖所示。無蛋白酶處理之樣本時，螢光酵素活性未上昇，反觀有蛋白酶處理之HN3G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT，顯示螢光酵素活性上昇。亦即，有蛋白酶處理的HN3G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT時，可確認對於CD3之促效劑活性，藉由蛋白酶切斷，從HN3G03-cF7+60mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT游離出GPC3與CD3的雙特異性的VHH-VHH，發揮於未切斷時受抑制的CD3結合活性。

【0287】 10-3 含有Her2與CD3之雙特異性的VHH-VHH之多胜肽之藉由蛋白酶切斷所致之CD3活化之評價

對於CD3之促效劑活性，使用Jurkat-NFAT 報告細胞(NFAT luc2_jurkat cell)評價。Jurkat-NFAT報告細胞(Effector cell)，係表現CD3之來自人類急性T細胞性白血病之細胞融合NFAT回應元件與螢光酵素 (luc2P) 的細胞株，若CD3下游的信號活化則表現螢光酵素。就目標細胞而言，使用LS1034細胞株。於白底、96孔分析盤(Costar, 3917)之各孔各加入目標細胞與效應子細胞，使其成為2.5E+04 cells /well, 7.50E+04 cells/well，於該孔添加有蛋白酶處理或無蛋白酶處理的

HerF07G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT，使終濃度成為0.01, 0.1, 1nM。於5% CO2存在下，於37℃溫育24小時後，Luciferase酵素活性使用Bio-Glo luciferase assay system (Promega, G7940) ，依附帶的實驗手冊測定發光量。檢測使用2104 EnVision。結果如第26圖所示。無蛋白酶處理之樣本時，螢光酵素活性未上昇，反觀有蛋白酶處理之HerF07G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT，顯示螢光酵素活性上昇。亦即，有蛋白酶處理的HerF07G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT時，可確認對於CD3之促效劑活性，藉由蛋白酶切斷，從HerF07G03-cF760mnHIF/VHn-Kn010dGK/VK1.39-k0MT游離出Her2與CD3的雙特異性的VHH-VHH，發揮於未切斷時受抑制的CD3結合活性。

【0288】 實施例11 對於納入了VHH之多胜肽之多種蛋白酶切斷位點的導入

11-1.對於納入了會與IL-6R結合之VHH之多胜肽之多種蛋白酶切斷序列的導入

依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備編碼將國際公開WO2010/115998號記載之對人類IL-6R有結合與中和活性之VHH的IL6R90(序列編號：1)融合於人類IgG1之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)的IL6R90-G1T4(序列編號：167)的表現載體。依該技術領域中有通常知識者公知之方法利用使用FreeStyle293細胞 (Invitrogen) 或Expi293細胞 (Life technologies)之過度表現來表現類IgG抗體分子IL6R90-G1T4/VK1-39-k0MT(重鏈序列編號：167、輕鏈序列編號：3)，並依使用了蛋白質A之該技術領域中有通常知識者公知之方法精製。

在IL6R90-G1T4/VK1-39-k0MT之重鏈之VHH與CH1之交界附近插入多種蛋白酶切斷序列。依該技術領域中有通常知識者公知之方法來製作將表5所示之蛋白酶切斷序列插入了VHH與CH1之交界附近者之表現載體。表6揭示插入了蛋白酶切斷序列之含VHH之重鏈。

將此等重鏈與輕鏈組合，依該技術領域中有通常知識者公知之方法以使用了FreeStyle293細胞 (Invitrogen) 或Expi293細胞 (Life technologies)之過度表現來表現VHH與CH1之交界附近插入了蛋白酶切斷序列的表7所示之類IgG1抗體分子，依使用蛋白質A之該技術領域中有通常知識者公知之方法進行精製。

〔0289〕 [表5]

蛋白酶切斷序列	
序列編號	切斷序列
168	TSGSGRSANARG
169	TSQSGRSANGRG
170	TSPSGRSAYPRG
171	TSGSGRSATPRG
172	TSQSGRSATPRG
173	TSASGRSATPRG
174	TSYSGRSAVPRG
175	TSYSGRSANFRG
176	TSSSGRSATPRG
177	TSTTGRSASPRG
178	TSTSGRSANPRG

|(0290)| [表6]

插入了蛋白酶切斷序列之含VHH之重鏈

序列編號	含VHH之重鏈名稱
179	IL6R90.12aa0004-G1T4
180	IL6R90.12aa0010-G1T4
181	IL6R90.12aa0016-G1T4
182	IL6R90.12aa0054-G1T4
183	IL6R90.12aa0063-G1T4
184	IL6R90.12aa0081-G1T4
185	IL6R90.12aa0089-G1T4
186	IL6R90.12aa0095-G1T4
187	IL6R90.12aa0103-G1T4
188	IL6R90.12aa0126-G1T4
189	IL6R90.12aa-G1T4

|(0291)| [表7]

類IgG抗體分子

類IgG抗體分子名稱	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
IL6R90.12aa0004	179	3
IL6R90.12aa0010	180	3
IL6R90.12aa0016	181	3
IL6R90.12aa0054	182	3
IL6R90.12aa0063	183	3
IL6R90.12aa0081	184	3
IL6R90.12aa0089	185	3
IL6R90.12aa0095	186	3
IL6R90.12aa0103	187	3
IL6R90.12aa0126	188	3
IL6R90.12aa	189	3

|(0292)| 11-2. 於重鏈區導入多數蛋白酶切斷序列的含抗人類IL-6R VHH之類IgG抗體分子之藉由蛋白酶所為之切斷之評價

驗證實施例11-1製備之類IgG抗體分子是否會被蛋白酶切斷。蛋白酶使用重

組人類Matriptase/ST14 觸媒域(MT-SP1) (R&D Systems, 3946-SE-010)，於蛋白酶 10nM、抗體 50μg/mL、PBS、37℃之條件下反應20小時後，於第27圖揭示利用還原SDS-PAGE評價藉由蛋白酶所為之切斷之結果。結果，即使插入了何種蛋白酶切斷序列之類IgG抗體分子皆藉由蛋白酶處理而在37kDa附近出現新的條帶。亦即，確認插入在類IgG抗體分子VHH與CH1之交界附近的表5所表示的蛋白酶切斷序列被蛋白酶切斷。又，依類似方法，也確認表5所示之蛋白酶切斷序列納入到IgG抗體時會被human uPA, mouse uPA切斷。

【0293】 實施例12 於輕鏈導入蛋白酶切斷序列之類IgG抗體分子之利用蛋白酶切斷所為之活化之程度之評價

依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備編碼國際公開WO2010/115998號記載之對於人類IL-6R有結合與中和活性之VHH之IL6R75(序列編號：190)融合於人類IgG1之恆定區(CH1-hinge-CH2-CH3)而得的IL6R75-G1m(序列編號：191)的表現載體。與實施例4-2同樣地，製作在VHH與VL之界面部位導入了胺基酸改變之IL6R75hu-G1m(序列編號：192)。依與實施例3同樣的方法對於使用納入了蛋白酶切斷序列之輕鏈VK1-39P+4-Pk0MT(序列編號：72)、及作為重鏈之IL6R90-G1m(序列編號：2)、20A11hu-G1m(序列編號：39)、IL6R75hu-G1m(序列編號：192)之類IgG抗體分子IL6R90-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT(重鏈序列編號：2、輕鏈序列編號：72)、20A11hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT(重鏈序列編號：39、輕鏈序列編號：72)、IL6R75hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT(重鏈序列編號：192、輕鏈序列編號：72)之表現、精製。

將IL6R90-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT、20A11hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT、IL6R75hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT依和實施例3同樣的方法以蛋白酶切斷，並評

價切斷程度，結果示於第28圖。具體而言，蛋白酶使用重組人類Matriptase/ST14觸媒域（R&D Systems, 3946-SE-010），於蛋白酶50nM、類IgG抗體分子50μg/mL、PBS、37℃之條件下反應20小時後，以還原SDS-PAGE評價藉由蛋白酶所為之切斷。結果，確認IL6R90-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT、20A11hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT、IL6R75hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT中，VL與CL之交界附近被蛋白酶切斷。

然後，依ELISA評價由於蛋白酶處理而露出的VHH與IL6R的結合。具體而言，於鏈親和素披覆384孔盤（Greiner, 781990)將實施例3使用的hsIL-6R-BAP1固定，於室溫使切斷的類IgG抗體分子結合。30分鐘反應後，使HRP標識抗人類IgG抗體（Sigma, SAB3701362-2MG）於室溫作用10分鐘，使其與TMB Chromogen Solution (life technologies, 002023) 反應。於室溫反應30分鐘後，以硫酸使反應停止，以Synergy HTX 多模式讀取儀(BioTek) 測定450 nm吸光度。算出抗原作為固相的孔及未作為固相的孔的吸光度的比，定義為S/N比。將ELISA之S/N比(平均值)作為縱軸、各類IgG抗體分子之濃度作為橫軸，結果示於第29圖。由此結果得知，於輕鏈導入了切斷序列的類IgG抗體分子20A11hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT經蛋白酶處理後，相較於未經蛋白酶處理之類IgG抗體分子，對於IL-6R之結合活性成為10倍以上，類IgG抗體分子IL6R90-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT時，經由蛋白酶處理，對於IL-6R之結合活性成為1000倍以上。

【0294】 實施例13 導入了多樣化蛋白酶切斷序列之類IgG抗體分子之製作與評價

13-1 導入了多樣化蛋白酶切斷序列之多胜肽之製作

使用尿激酶、Matriptase以外之蛋白酶之認識序列，與實施例3同樣地製作類IgG抗體分子。在IL6R90-G1m之可變區與恆定區之交界附近，插入已知會被MMP-2、MMP-7、MMP-9、MMP-13切斷的各種胜肽序列，及在此等切斷序列附近含有由甘胺酸-絲胺酸聚合物構成的可動連結子的胜肽序列。插入的序列示於表8。

【0295】 [表8]

各種插入序列

蛋白酶	插入序列	序列編號
MMP-2 MMP-9	PLGLAG	25
MMP-2	GAGIPVSLRSGAG	78
MMP-2	GPLGIAGQ	79
MMP-2	GGPLGMLSQS	80
MMP-2	PLGLWA	81
MMP-7	VPLSLTMG	26
MMP-7	GAGVPLSLTMGAG	83
MMP-9	GAGVPLSLYSGAG	84
MMP-13	GAGPQGLAGQRGIVAG	91
MMP-2 MMP-9	GGGGSPLGLAGGGGGS	193
MMP-2	GGGGSGPLGIAGQGGGGS	194
MMP-9	GGGGSGAGVPLSLYSGAGGGGGS	195

【0296】 設計將此等序列插入到IL6R90-G1m之可變區與恆定區之交界附近之重鏈。依該技術領域中有通常知識者公知之方法製作編碼重鏈改變體6R90EIVHEMP2.1-6R90EICHEMP2.1G1m(序列編號：165)、6R90EIVHEMP2.2-6R90EICHEMP2.2G1m(序列編號：202)、6R90EIVHEMP2.3-6R90EICHEMP2.3G1m(序列編號：203)、

6R90EIVHEMP2.4-6R90EICHEMP2.4G1m(序列編號：204)、6R90EIVHEMP7.1-6R90EICHEMP7.1G1m(序列編號：205)、6R90EIVHEMP7.2-6R90EICHEMP7.2G1m(序列編號：206)、6R90EIVHEMP13-6R90EICHEMP13G1m(序列編號：207)、6R90EIVHEG4SMP2MP9G4S-6R90EICHEG4SMP2MP9G4SG1m(序列編號：196)、6R90EIVHEG4SMP2.2G4S-6R90EIVHEG4SMP2.2G4SG1m(序列編號：197)、6R90EIVHEG4SMP9G4S-6R90EIVHEG4SMP9G4SG1m(序列編號：198)之表現載體。

將該等重鏈改變體與輕鏈組合，並在重鏈之可變區與恆定區之交界附近插入蛋白酶切斷序列，得到的類IgG抗體分子示於表9。將該等類IgG抗體分子依該技術領域中有通常知識者公知之方法以使用FreeStyle293細胞 (Invitrogen) 或Expi293細胞 (Life technologies)之過度表現予以表現，並依使用了蛋白質A之該技術領域中有通常知識者公知之方法精製。

[0297] [表9]

類IgG抗體分子			
蛋白酶	類IgG抗體分子	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
MMP-2	6R90EIVHEMP2.1-6R90EICHEMP2.1G1m /VK1-39-kOMT	165	3
MMP-2	6R90EIVHEMP2.2-6R90EICHEMP2.2G1m /VK1-39-kOMT,	202	3
MMP-2	6R90EIVHEMP2.3-6R90EICHEMP2.3G1m /VK1-39-kOMT,	203	3
MMP-2	6R90EIVHEMP2.4-6R90EICHEMP2.4G1m /VK1-39-kOMT,	204	3
MMP-7	6R90EIVHEMP7.1-6R90EICHEMP7.1G1m /VK1-39-kOMT、	205	3
MMP-7	6R90EIVHEMP7.2-6R90EICHEMP7.2G1m /VK1-39-kOMT	206	3
MMP-13	6R90EIVHEMP13-6R90EICHEMP13G1m /VK1-39-kOMT	207	3
MMP-2 MMP-9	6R90EIVHEG4SMP2MP9G4S-6R90EICHEG4SMP2MP9G4SG1m /VK1-39-kOMT	196	3
MMP-2	6R90EIVHEG4SMP2.2G4S-6R90EICHEG4SMP2.2G4SG1m /VK1-39-kOMT	197	3
MMP-9	6R90EIVHEG4SMP9G4S-6R90EICHEG4SMP9G4SG1m /VK1-39-kOMT	198	3

[0298] 13-2 導入了多樣化的蛋白酶切斷序列的類IgG抗體分子之利用蛋白酶所為之切斷之評價

驗證實施例13-1製備之類IgG抗體分子是否會被蛋白酶切斷。蛋白酶使用重組人類MMP-2(R&D Systems, 902-MP-010)、重組人類MMP-7(R&D Systems, 907-MP-010)、重組人類MMP-9(R&D Systems, 911-MP-010)、重組人類MMP-13(R&D Systems, 511-MM-010)。又，MMP-2、MMP-7、MMP-9及MMP-13，係和1 MMP-aminophenylmercuric acetate (APMA; abcam, ab112146)混合，於37

℃分別活化1或24小時後使用。於蛋白酶 50 nM、100 nM、或 500 nM、類IgG抗體分子50μg/mL或100μg/mL、PBS或 20 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 5 mM $CaCl_2$, pH 7.2 (以下、Tris)、37℃之條件下反應20小時後，依還原SDS-PAGE評價利用蛋白酶所為之切斷，結果示於第30A圖與第30B圖。第30B圖，利用蛋白酶所為之切斷係於assay buffer(MMP Activity Assay Kit (Fluorometric - Green) (ab112146), Component C: Assay Buffer)實施。

結果，確認MMP-2之6R90EIVHEMP2.1-6R90EICHEMP2.1G1m/VK1-39-k0MT, 6R90EIVHEMP2.2-6R90EICHEMP2.2G1m/VK1-39-k0MT, 6R90EIVHEMP2.3-6R90EICHEMP2.3G1m/VK1-39-k0MT, 6R90EIVHEMP2.4-6R90EICHEMP2.4G1m/VK1-39-k0MT,6R90EIVHEG4SMP2MP9G4S-6R90EICHEG4SMP2MP9G4SG1m/VK1-39-k0MT、6R90EIVHEG4SMP2.2G4S-6R90EICHEG4SMP2.2G4SG1m/VK1-39-k0MT，MMP-7之6R90EIVHEMP7.1-6R90EICHEMP7.1G1m/VK1-39-k0MT、6R90EIVHEMP7.2-6R90EICHEMP7.2G1m/VK1-39-k0MT，MMP-9之6R90EIVHEG4SMP2MP9G4S-6R90EICHEG4SMP2MP9G4SG1m/VK1-39-k0MT、6R90EIVHEG4SMP9G4S-6R90EICHEG4SMP9G4SG1m/VK1-39-k0MT，MMP-13之6R90EIVHEMP13-6R90EICHEMP13G1m/VK1-39-k0MT被切斷。

【0299】 實施例14 各種蛋白酶切斷序列之評價

14-1 導入了各種蛋白酶切斷序列之抗體改變體之製作

在具序列編號：831所示之重鏈與序列編號：832所示之輕鏈之抗體之輕鏈可變區與恆定區之交界附近插入表10中所示之蛋白酶切斷序列，製作有不同蛋

T酶切斷序列之輕鏈改變體(表11)。

將上述製作之有蛋T酶切斷序列之輕鏈改變體與序列編號：831所示之重鏈組合，將表12所示之抗體改變體以該技術領域中有通常知識者公知之方法藉由使用了Expi293細胞 (Life technologies)之過度表現進行表現，並利用使用了ProteinA之該技術領域中有通常知識者公知之方法精製。

[0300] [表10]

蛋T酶切斷序列	
序列編號	切斷序列
178	TSTSGRSANPRG
488	TSYTGRSAVPRG
489	TSYSGRSAVYRG
490	TSYSGRSAVVRG
491	TSYSGRSAVHRG
492	TSYTGRSAVYRG
493	TSYTGRSAVVRG
494	TSYTGRSAVHRG
500	TSYTGRSAVPGG
501	TSYSGRSAVYGG
502	TSYSGRSAVVGG
503	TSYSGRSAVHGG
504	TSYTGRSAVYGG
505	TSYTGRSAVVGG
506	TSYTGRSAVHGG

[(0301)] [表11]

輕鏈可變區	
序列編號	輕鏈可變區名
816	G/L_106a.12aa-LTO
817	G/L_12aa0089.001-LTO
818	G/L_12aa0089.002-LTO
819	G/L_12aa0089.003-LTO
820	G/L_12aa0089.004-LTO
821	G/L_12aa0089.005-LTO
822	G/L_12aa0089.006-LTO
823	G/L_12aa0089.007-LTO
824	G/L_12aa0089.001.R11G-LTO
825	G/L_12aa0089.002.R11G-LTO
826	G/L_12aa0089.003.R11G-LTO
827	G/L_12aa0089.004.R11G-LTO
828	G/L_12aa0089.005.R11G-LTO
829	G/L_12aa0089.006.R11G-LTO
830	G/L_12aa0089.007.R11G-LTO

[(0302)] [表12]

抗體可變區		
抗體可變區名	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
G/L_106a.12aa	831	816
G/L_12aa0089.001	831	817
G/L_12aa0089.002	831	818
G/L_12aa0089.003	831	819
G/L_12aa0089.004	831	820
G/L_12aa0089.005	831	821
G/L_12aa0089.006	831	822
G/L_12aa0089.007	831	823
G/L_12aa0089.001.R11G	831	824
G/L_12aa0089.002.R11G	831	825
G/L_12aa0089.003.R11G	831	826
G/L_12aa0089.004.R11G	831	827
G/L_12aa0089.005.R11G	831	828
G/L_12aa0089.006.R11G	831	829
G/L_12aa0089.007.R11G	831	830

【0303】 14-2 已導入蛋白酶切斷序列之抗體改變體之利用蛋白酶所為之切斷之評價

以SDS-PAGE驗證14-1調製之抗體改變體是否因蛋白酶處理而切斷。使用重組人u-Plasminogen Activator/Urokinase（human uPA, huPA)（R&D Systems, 1310-SE-010)作為蛋白酶，於蛋白酶 40 nM、抗體 100μg/mL、PBS、37℃之條件下反應1小時後，進行還原SDS-PAGE。結果，確認已導入蛋白酶切斷序列之各抗體改變體為任一個皆因蛋白酶處理被切斷。即，表10中之蛋白酶切斷序列可被蛋白酶切斷。又， G7L.106a.12aa以外之抗體改變體之任一個也皆利用G7L.106a.12aa而以良好效率切斷。

【0304】 實施例15 各種蛋白酶切斷序列之評價

15-1 導入了蛋白酶切斷序列之抗體改變體之製作

除了實施例14找到的蛋白酶切斷序列，為了切斷效率更好及對於蛋白酶之選擇性更好，進一步實施蛋白酶切斷序列的探討。在具序列編號：831所示之重鏈與序列編號：832所示之輕鏈之抗體之輕鏈可變區與恆定區之交界附近插入表13中所示之蛋白酶切斷序列，製作有不同蛋白酶切斷序列之輕鏈改變體（表14、15)。

[0305] [表13]

序列編號	切斷序列
853	TSTSGRSANPRG
854	TSTSGRSANPAG
855	TSTSGRSANPHG
856	TSTSGRSANPIG
857	TSTSGRSANPLG
858	TSTSGRSANPSG
859	TSTSGRSANPIG
860	YSTSGRSANPIG
861	TSYSGRSAVPAG
862	TSPSGRSANIAG
863	TSPSGRSANPAG
864	TSPTGRSANPAG
865	TSPSGRSAIPAG
866	TSYTGRSANPAG
867	TSYSGRSAIPAG
868	TSISGRSANYAG
869	TSPSGRSAGPAG
870	TSYTGRSAVPAG
871	TSYTGRSAVYAG
872	TSYTGRSAVVAG
873	TSYTGRSAVHAG
874	TSYSGRSAVPHG
875	TSPSGRSANIHG
876	TSPSGRSANPHG
877	TSPTGRSANPHG
878	TSPSGRSAIPHG
879	TSYTGRSANPHG
880	TSYSGRSAIPHG
881	TSISGRSANYHG
882	TSPSGRSAGPHG
883	TSYTGRSAVPHG
884	TSYTGRSAVYHG
885	TSYTGRSAVVHG
886	TSYTGRSAVHHG
887	TSYSGRSAVPIG
888	TSPSGRSANIIG
889	TSPSGRSANPIG
890	TSPTGRSANPIG
891	TSPSGRSAIPIG
892	TSYTGRSANPIG

893	TSYSGRSAIPIG
894	TSISGRSANYIG
895	TSPSGRSAGPIG
896	TSYTGRSAVPIG
897	TSYTGRSAVYIG
898	TSYTGRSAVVIG
899	TSYTGRSAVHIG
900	TSYSGRSAVPLG
901	TSPSGRSANILG
902	TSPSGRSANFLG
903	TSPTGRSANPLG
904	TSPSGRSAIPLG
905	TSYTGRSANPLG
906	TSYSGRSAIPLG
907	TSISGRSANYLG
908	TSPSGRSAGPLG
909	TSYTGRSAVPLG
910	TSYTGRSAVYLG
911	TSYTGRSAVVLG
912	TSYTGRSAVHLG
913	TSYSGRSAVPSG
914	TSPSGRSANISG
915	TSPSGRSANFSG
916	TSPTGRSANPSG
917	TSPSGRSAIPSG
918	TSYTGRSANPSG
919	TSYSGRSAIPSG
920	TSISGRSANYSG
921	TSPSGRSAGPSG
922	TSYTGRSAVPSG
923	TSYTGRSAVYSG
924	TSYTGRSAVVSG
925	TSYTGRSAVHSG
926	ISYSGRSAVPIG
927	ISPSGRSANIIG
928	ISPSGRSANFIG
929	ISPTGRSANPIG
930	ISPSGRSAIPIG
931	ISYTGRSANPIG
932	ISYSGRSAIPIG
933	ISISGRSANYIG
934	ISPSGRSAGPIG

935	ISYTGRSAVPIG
936	ISYTGRSAVYIG
937	ISYTGRSAVVIG
938	ISYTGRSAVHIG
939	YSYSGRSAVPIG
940	YSPSGRSANIIG
941	YSPSGRSANFIG
942	YSPTGRSANPIG
943	YSPSGRSAIPIG
944	YSYTGRSANPIG
945	YSYSGRSAIPIG
946	YSISGRSANYIG
947	YSPSGRSAGPIG
948	YSYTGRSAVPIG
949	YSYTGRSAVYIG
950	YSYTGRSAVVIG
951	YSYTGRSAVHIG

[0306] [表14]

輕鏈改變體	
序列編號	改變輕鏈名
952	G7L.106a.12aa-LTO
953	G7L.12aa.0177-LTO
954	G7L.12aa.0180-LTO
955	G7L.12aa.0181-LTO
956	G7L.12aa.0182-LTO
957	G7L.12aa.0185-LTO
958	G7L.12aa0163-LTO
959	G7L.12aa0166-LTO
960	G7L.12aa0089.0177-LTO
961	G7L.12aa0019.0177-LTO
962	G7L.12aa0020.0177-LTO
963	G7L.12aa0069.0177-LTO
964	G7L.12aa0071.0177-LTO
965	G7L.12aa0087.0177-LTO
966	G7L.12aa0090.0177-LTO
967	G7L.12aa0120.0177-LTO
968	G7L.12aa0157.0177-LTO
969	G7L.12aa0089.001.0177-LTO
970	G7L.12aa0089.005.0177-LTO
971	G7L.12aa0089.006.0177-LTO
972	G7L.12aa0089.007.0177-LTO
973	G7L.12aa0089.0180-LTO
974	G7L.12aa0019.0180-LTO
975	G7L.12aa0020.0180-LTO
976	G7L.12aa0069.0180-LTO
977	G7L.12aa0071.0180-LTO
978	G7L.12aa0087.0180-LTO
979	G7L.12aa0090.0180-LTO
980	G7L.12aa0120.0180-LTO
981	G7L.12aa0157.0180-LTO
982	G7L.12aa0089.001.0180-LTO
983	G7L.12aa0089.005.0180-LTO
984	G7L.12aa0089.006.0180-LTO
985	G7L.12aa0089.007.0180-LTO
986	G7L.12aa0089.0181-LTO
987	G7L.12aa0019.0181-LTO
988	G7L.12aa0020.0181-LTO
989	G7L.12aa0069.0181-LTO
990	G7L.12aa0071.0181-LTO
991	G7L.12aa0087.0181-LTO
992	G7L.12aa0090.0181-LTO

993	G7L.12aa0120.0181-LT0
994	G7L.12aa0157.0181-LT0
995	G7L.12aa0089.001.0181-LT0
996	G7L.12aa0089.005.0181-LT0
997	G7L.12aa0089.006.0181-LT0
998	G7L.12aa0089.007.0181-LT0
999	G7L.12aa0089.0182-LT0
1000	G7L.12aa0019.0182-LT0
1001	G7L.12aa0020.0182-LT0
1002	G7L.12aa0069.0182-LT0
1003	G7L.12aa0071.0182-LT0
1004	G7L.12aa0087.0182-LT0
1005	G7L.12aa0090.0182-LT0
1006	G7L.12aa0120.0182-LT0
1007	G7L.12aa0157.0182-LT0
1008	G7L.12aa0089.001.0182-LT0
1009	G7L.12aa0089.005.0182-LT0
1010	G7L.12aa0089.006.0182-LT0
1011	G7L.12aa0089.007.0182-LT0
1012	G7L.12aa0089.0185-LT0
1013	G7L.12aa0019.0185-LT0
1014	G7L.12aa0020.0185-LT0
1015	G7L.12aa0069.0185-LT0
1016	G7L.12aa0071.0185-LT0
1017	G7L.12aa0087.0185-LT0
1018	G7L.12aa0090.0185-LT0
1019	G7L.12aa0120.0185-LT0
1020	G7L.12aa0157.0185-LT0
1021	G7L.12aa0089.001.0185-LT0
1022	G7L.12aa0089.005.0185-LT0
1023	G7L.12aa0089.006.0185-LT0
1024	G7L.12aa0089.007.0185-LT0
1025	G7L.12aa0089.0200-LT0
1026	G7L.12aa0019.0200-LT0
1027	G7L.12aa0020.0200-LT0
1028	G7L.12aa0069.0200-LT0
1029	G7L.12aa0071.0200-LT0
1030	G7L.12aa0087.0200-LT0
1031	G7L.12aa0090.0200-LT0
1032	G7L.12aa0120.0200-LT0
1033	G7L.12aa0157.0200-LT0
1034	G7L.12aa0089.001.0200-LT0

1035	G7L.12aa0089.005.0200-LT0
1036	G7L.12aa0089.006.0200-LT0
1037	G7L.12aa0089.007.0200-LT0
1038	G7L.12aa0089.0203-LT0
1039	G7L.12aa0019.0203-LT0
1040	G7L.12aa0020.0203-LT0
1041	G7L.12aa0069.0203-LT0
1042	G7L.12aa0071.0203-LT0
1043	G7L.12aa0087.0203-LT0
1044	G7L.12aa0090.0203-LT0
1045	G7L.12aa0120.0203-LT0
1046	G7L.12aa0157.0203-LT0
1047	G7L.12aa0089.001.0203-LT0
1048	G7L.12aa0089.005.0203-LT0
1049	G7L.12aa0089.006.0203-LT0
1050	G7L.12aa0089.007.0203-LT0

[(0307)]　[表15]

抗體改變體

抗體改變體名	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
G7I_106a.12aa	831	952
G7I_12aa.0177	831	953
G7I_12aa.0180	831	954
G7I_12aa.0181	831	955
G7I_12aa.0182	831	956
G7I_12aa.0185	831	957
G7I_12aa0163	831	958
G7I_12aa0166	831	959
G7I_12aa0089.0177	831	960
G7I_12aa0019.0177	831	961
G7I_12aa0020.0177	831	962
G7I_12aa0069.0177	831	963
G7I_12aa0071.0177	831	964
G7I_12aa0087.0177	831	965
G7I_12aa0090.0177	831	966
G7I_12aa0120.0177	831	967
G7I_12aa0157.0177	831	968
G7I_12aa0089.001.0177	831	969
G7I_12aa0089.005.0177	831	970
G7I_12aa0089.006.0177	831	971
G7I_12aa0089.007.0177	831	972
G7I_12aa0089.0180	831	973
G7I_12aa0019.0180	831	974
G7I_12aa0020.0180	831	975
G7I_12aa0069.0180	831	976
G7I_12aa0071.0180	831	977
G7I_12aa0087.0180	831	978
G7I_12aa0090.0180	831	979
G7I_12aa0120.0180	831	980
G7I_12aa0157.0180	831	981
G7I_12aa0089.001.0180	831	982
G7I_12aa0089.005.0180	831	983
G7I_12aa0089.006.0180	831	984
G7I_12aa0089.007.0180	831	985
G7I_12aa0089.0181	831	986
G7I_12aa0019.0181	831	987
G7I_12aa0020.0181	831	988
G7I_12aa0069.0181	831	989
G7I_12aa0071.0181	831	990
G7I_12aa0087.0181	831	991
G7I_12aa0090.0181	831	992

G7L.12aa0120.0181	831	993
G7L.12aa0157.0181	831	994
G7L.12aa0089.001.0181	831	995
G7L.12aa0089.005.0181	831	996
G7L.12aa0089.006.0181	831	997
G7L.12aa0089.007.0181	831	998
G7L.12aa0089.0182	831	999
G7L.12aa0019.0182	831	1000
G7L.12aa0020.0182	831	1001
G7L.12aa0069.0182	831	1002
G7L.12aa0071.0182	831	1003
G7L.12aa0087.0182	831	1004
G7L.12aa0090.0182	831	1005
G7L.12aa0120.0182	831	1006
G7L.12aa0157.0182	831	1007
G7L.12aa0089.001.0182	831	1008
G7L.12aa0089.005.0182	831	1009
G7L.12aa0089.006.0182	831	1010
G7L.12aa0089.007.0182	831	1011
G7L.12aa0089.0185	831	1012
G7L.12aa0019.0185	831	1013
G7L.12aa0020.0185	831	1014
G7L.12aa0069.0185	831	1015
G7L.12aa0071.0185	831	1016
G7L.12aa0087.0185	831	1017
G7L.12aa0090.0185	831	1018
G7L.12aa0120.0185	831	1019
G7L.12aa0157.0185	831	1020
G7L.12aa0089.001.0185	831	1021
G7L.12aa0089.005.0185	831	1022
G7L.12aa0089.006.0185	831	1023
G7L.12aa0089.007.0185	831	1024
G7L.12aa0089.0200	831	1025
G7L.12aa0019.0200	831	1026
G7L.12aa0020.0200	831	1027
G7L.12aa0069.0200	831	1028
G7L.12aa0071.0200	831	1029
G7L.12aa0087.0200	831	1030
G7L.12aa0090.0200	831	1031
G7L.12aa0120.0200	831	1032
G7L.12aa0157.0200	831	1033
G7L.12aa0089.001.0200	831	1034

G7L.12aa0089.005.0200	831	1035
G7L.12aa0089.006.0200	831	1036
G7L.12aa0089.007.0200	831	1037
G7L.12aa0089.0203	831	1038
G7L.12aa0019.0203	831	1039
G7L.12aa0020.0203	831	1040
G7L.12aa0069.0203	831	1041
G7L.12aa0071.0203	831	1042
G7L.12aa0087.0203	831	1043
G7L.12aa0090.0203	831	1044
G7L.12aa0120.0203	831	1045
G7L.12aa0157.0203	831	1046
G7L.12aa0089.001.0203	831	1047
G7L.12aa0089.005.0203	831	1048
G7L.12aa0089.006.0203	831	1049
G7L.12aa0089.007.0203	831	1050

【0308】 15-2 導入了蛋白酶切斷序列之抗體改變體之利用蛋白酶所為之切斷之評價

驗證15-1調製之抗體改變體是否因蛋白酶處理被切斷。使用重組人u-Plasminogen Activator/Urokinase (human uPA, huPA)(R&D Systems;1310-SE-010)或重組人Matriptase/ST14 Catalytic Domain (human MT-SP1, hMT-SP1) (R&D Systems; 3946-SE-010)作為蛋白酶，於huPA 40 nM或hMT-SP1 3 nM、抗體改變體 100μg/mL、PBS、37℃之條件下反應1小時後，進行毛細管電泳分析。毛細管電泳分析使用Wes (Protein Simple)，切斷前後的輕鏈的檢測使用抗人lambda鏈HRP標識抗體 (abcam; ab9007)。其結果，蛋白酶處理前確認過之36kDa附近的峰部消失，在20kDa附近出現新峰部。即36kDa附近的峰部據認為是抗體改變體之未切斷輕鏈，20kDa附近之峰部據認為是切斷輕鏈。蛋白酶處理後獲得之各峰部之面積使用Wes專用之軟體(Compass for SW; Protein Simple) 輸

出，抗體改變體之切斷率 (%)經由（切斷輕鏈峰部面積)*100/（切斷輕鏈峰部面積＋未切斷輕鏈峰部面積)之式子算出。經由huPA處理之抗體改變體之切斷率(%)示於表16、經由hMT-SP1處理之抗體改變體之切斷率 (%)示於表17。前述表16及表17所示之抗體改變體之中，相較於G7L.106a.12aa（重鏈：G7H-G1T4（序列編號：831)、輕鏈：G7L.106a.12aa-LT0（序列編號：952))，經由huPA所為之切斷率高，在hMT-SP1之切斷率低，即對於huPA更具選擇性的抗體改變體示於表18。

[(0309)]　[表16]

抗體或變異之切割率(huPA)

抗體或變異名	切割率(%)
G/L_106a.12aa	86.82
G/L_12aa.0177	85.50
G/L_12aa.0180	85.66
G/L_12aa.0181	84.87
G/L_12aa.0182	83.98
G/L_12aa.0185	82.91
G/L_12aa0163	88.58
G/L_12aa0166	88.12
G/L_12aa0089.0177	79.35
G/L_12aa0019.0177	91.10
G/L_12aa0020.0177	88.82
G/L_12aa0069.0177	88.84
G/L_12aa0071.0177	71.65
G/L_12aa0087.0177	88.64
G/L_12aa0090.0177	82.65
G/L_12aa0120.0177	90.00
G/L_12aa0157.0177	77.63
G/L_12aa0089.001.0177	79.68
G/L_12aa0089.005.0177	91.36
G/L_12aa0089.006.0177	88.39
G/L_12aa0089.007.0177	86.52
G/L_12aa0089.0180	82.10
G/L_12aa0019.0180	82.83
G/L_12aa0020.0180	89.09
G/L_12aa0069.0180	85.85
G/L_12aa0071.0180	85.87
G/L_12aa0087.0180	87.87
G/L_12aa0090.0180	87.52
G/L_12aa0120.0180	83.14
G/L_12aa0157.0180	87.37
G/L_12aa0089.001.0180	78.29
G/L_12aa0089.005.0180	85.47
G/L_12aa0089.006.0180	87.50
G/L_12aa0089.007.0180	90.07
G/L_12aa0089.0181	82.88
G/L_12aa0019.0181	89.53
G/L_12aa0020.0181	88.63
G/L_12aa0069.0181	84.37
G/L_12aa0071.0181	87.39
G/L_12aa0087.0181	88.12

G7L.12aa0090.0181	78.62
G7L.12aa0120.0181	77.98
G7L.12aa0157.0181	79.61
G7L.12aa0089.001.0181	89.18
G7L.12aa0089.005.0181	90.12
G7L.12aa0089.006.0181	89.92
G7L.12aa0089.007.0181	91.27
G7L.12aa0089.0182	no data
G7L.12aa0019.0182	87.05
G7L.12aa0020.0182	90.72
G7L.12aa0069.0182	89.73
G7L.12aa0071.0182	82.75
G7L.12aa0087.0182	85.02
G7L.12aa0090.0182	81.94
G7L.12aa0120.0182	80.22
G7L.12aa0157.0182	78.22
G7L.12aa0089.001.0182	83.32
G7L.12aa0089.005.0182	84.25
G7L.12aa0089.006.0182	86.29
G7L.12aa0089.007.0182	90.06
G7L.12aa0089.0185	78.36
G7L.12aa0019.0185	no data
G7L.12aa0020.0185	no data
G7L.12aa0069.0185	75.99
G7L.12aa0071.0185	82.77
G7L.12aa0087.0185	72.78
G7L.12aa0090.0185	82.67
G7L.12aa0120.0185	no data
G7L.12aa0157.0185	65.10
G7L.12aa0089.001.0185	84.78
G7L.12aa0089.005.0185	89.84
G7L.12aa0089.006.0185	88.54
G7L.12aa0089.007.0185	84.01
G7L.12aa0089.0200	85.19
G7L.12aa0019.0200	89.15
G7L.12aa0020.0200	62.65
G7L.12aa0069.0200	63.60
G7L.12aa0071.0200	65.05
G7L.12aa0087.0200	78.18
G7L.12aa0090.0200	76.34
G7L.12aa0120.0200	55.63
G7L.12aa0157.0200	51.04

G7L.12aa0089.001.0200	86.49
G7L.12aa0089.005.0200	36.47
G7L.12aa0089.006.0200	47.77
G7L.12aa0089.007.0200	20.50
G7L.12aa0089.0203	25.62
G7L.12aa0019.0203	26.52
G7L.12aa0020.0203	17.24
G7L.12aa0069.0203	28.03
G7L.12aa0071.0203	9.75
G7L.12aa0087.0203	78.63
G7L.12aa0090.0203	71.98
G7L.12aa0120.0203	55.44
G7L.12aa0157.0203	40.79
G7L.12aa0089.001.0203	60.70
G7L.12aa0089.005.0203	67.48
G7L.12aa0089.006.0203	60.67
G7L.12aa0089.007.0203	71.65

[(0310)]　[表17]

抗體或變體之切斷率(hMT SP1)

抗體或變體名	切斷率(%)
G/L_106a.12aa	85.07
G/L_12aa.0177	21.86
G/L_12aa.0180	28.97
G/L_12aa.0181	21.72
G/L_12aa.0182	28.23
G/L_12aa.0185	26.51
G/L_12aa0163	25.57
G/L_12aa0166	25.26
G/L_12aa0089.0177	32.38
G/L_12aa0019.0177	28.38
G/L_12aa0020.0177	28.29
G/L_12aa0069.0177	29.21
G/L_12aa0071.0177	34.08
G/L_12aa0087.0177	23.11
G/L_12aa0090.0177	29.23
G/L_12aa0120.0177	46.73
G/L_12aa0157.0177	20.36
G/L_12aa0089.001.0177	25.70
G/L_12aa0089.005.0177	24.04
G/L_12aa0089.006.0177	22.70
G/L_12aa0089.007.0177	36.20
G/L_12aa0089.0180	45.07
G/L_12aa0019.0180	32.04
G/L_12aa0020.0180	41.31
G/L_12aa0069.0180	40.60
G/L_12aa0071.0180	45.68
G/L_12aa0087.0180	25.55
G/L_12aa0090.0180	35.34
G/L_12aa0120.0180	53.56
G/L_12aa0157.0180	22.47
G/L_12aa0089.001.0180	39.90
G/L_12aa0089.005.0180	33.85
G/L_12aa0089.006.0180	30.45
G/L_12aa0089.007.0180	37.62
G/L_12aa0089.0181	26.58
G/L_12aa0019.0181	22.14
G/L_12aa0020.0181	32.03
G/L_12aa0069.0181	32.43
G/L_12aa0071.0181	32.82
G/L_12aa0087.0181	21.45

G7L.12aa0090.0181	16.56
G7L.12aa0120.0181	39.48
G7L.12aa0157.0181	19.49
G7L.12aa0089.001.0181	24.62
G7L.12aa0089.005.0181	25.49
G7L.12aa0089.006.0181	23.08
G7L.12aa0089.007.0181	31.00
G7L.12aa0089.0182	no data
G7L.12aa0019.0182	22.43
G7L.12aa0020.0182	26.16
G7L.12aa0069.0182	29.41
G7L.12aa0071.0182	25.14
G7L.12aa0087.0182	19.97
G7L.12aa0090.0182	29.72
G7L.12aa0120.0182	36.65
G7L.12aa0157.0182	19.55
G7L.12aa0089.001.0182	26.63
G7L.12aa0089.005.0182	23.62
G7L.12aa0089.006.0182	21.62
G7L.12aa0089.007.0182	19.79
G7L.12aa0089.0185	25.62
G7L.12aa0019.0185	no data
G7L.12aa0020.0185	no data
G7L.12aa0069.0185	24.64
G7L.12aa0071.0185	27.25
G7L.12aa0087.0185	17.84
G7L.12aa0090.0185	27.39
G7L.12aa0120.0185	no data
G7L.12aa0157.0185	12.68
G7L.12aa0089.001.0185	17.98
G7L.12aa0089.005.0185	14.92
G7L.12aa0089.006.0185	15.74
G7L.12aa0089.007.0185	21.98
G7L.12aa0089.0200	26.28
G7L.12aa0019.0200	9.02
G7L.12aa0020.0200	12.71
G7L.12aa0069.0200	14.34
G7L.12aa0071.0200	15.10
G7L.12aa0087.0200	14.19
G7L.12aa0090.0200	21.19
G7L.12aa0120.0200	23.78
G7L.12aa0157.0200	8.25

G7L.12aa0089.001.0200	21.45
G7L.12aa0089.005.0200	16.97
G7L.12aa0089.006.0200	12.93
G7L.12aa0089.007.0200	17.33
G7L.12aa0089.0203	10.82
G7L.12aa0019.0203	0.21
G7L.12aa0020.0203	6.37
G7L.12aa0069.0203	11.43
G7L.12aa0071.0203	0.61
G7L.12aa0087.0203	11.18
G7L.12aa0090.0203	8.63
G7L.12aa0120.0203	22.68
G7L.12aa0157.0203	7.00
G7L.12aa0089.001.0203	16.46
G7L.12aa0089.005.0203	14.89
G7L.12aa0089.006.0203	13.98
G7L.12aa0089.007.0203	19.83

[(0311)]　[表18]

抗體或雙體		
抗體或雙體名	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
G/L_12aa0163	831	958
G/L_12aa0166	831	959
G/L_12aa0019.0177	831	961
G/L_12aa0020.0177	831	962
G/L_12aa0069.0177	831	963
G/L_12aa0087.0177	831	965
G/L_12aa0120.0177	831	967
G/L_12aa0089.005.0177	831	970
G/L_12aa0089.006.0177	831	971
G/L_12aa0020.0180	831	975
G/L_12aa0087.0180	831	978
G/L_12aa0090.0180	831	979
G/L_12aa0157.0180	831	981
G/L_12aa0089.006.0180	831	984
G/L_12aa0089.007.0180	831	985
G/L_12aa0019.0181	831	987
G/L_12aa0020.0181	831	988
G/L_12aa0071.0181	831	990
G/L_12aa0087.0181	831	991
G/L_12aa0089.001.0181	831	995
G/L_12aa0089.005.0181	831	996
G/L_12aa0089.006.0181	831	997
G/L_12aa0089.007.0181	831	998
G/L_12aa0019.0182	831	1000
G/L_12aa0020.0182	831	1001
G/L_12aa0069.0182	831	1002
G/L_12aa0089.007.0182	831	1011
G/L_12aa0089.005.0185	831	1022
G/L_12aa0089.006.0185	831	1023
G/L_12aa0019.0200	831	1026

[(0312)]　實施例16 導入了各種蛋白酶切斷序列之抗體或雙體之in vivo切斷評價

16-1　導入了蛋白酶切斷序列之雙特異性抗體之製作

在具有序列編號:1051所示之重鏈與序列編號：832所示之輕鏈之抗體（親抗體)之輕鏈可變區與恆定區之交界附近插入表19中所示之蛋白酶切斷序列，製作

行不同蛋白酶切斷序列之輕鏈改變體（表20）。

將序列編號：832所示之輕鏈、行上述製作之蛋白酶切斷序列等之輕鏈改變體、與序列編號：1051所示之重鏈組合，將表21所示之抗體改變體依該技術領域中行通常知識者公知的方法藉由使用Expi293細胞 (Life technologies)之過度表現進行表現，藉由使用了ProteinA之該技術領域中行通常知識者公知之方法進行精製。

又，將係對抗鑰孔戚血藍素 (keyhole limpet hemocyanin,KLH) 之抗體之MabKLHn（重鏈：IC17HdK-F/60mnN17（序列編號：1390)、輕鏈：IC17L-k0（序列編號：1391))也按該技術領域中行通常知識者公知之方法藉由使用Expi293細胞 (Life technologies)之過度表現進行表現，藉由使用了ProteinA之該技術領域中行通常知識者公知之方法進行精製。

將行序列編號:1051所示之重鏈與序列編號:832所示之輕鏈之親抗體及表21所示之抗體改變體與MabKLHn混合，以WO2015046467記載之方法製作表22所示之雙特異性抗體。

[0313] [表19]

蛋白酶切斷序列

序列編號	切斷序列
1052	TSYTGRSAVPRG
1053	TSYSGRSAVVRG
1054	TSYTGRSAVYRG
1055	TSYTGRSAVHRG

[0314] [表20]

輕鏈改變體

序列編號	改變輕鏈名
1056	G7I..12aa0089.001-LH0
1057	G7I..12aa0089.003-LH0
1058	G7I..12aa0089.005-LH0
1059	G7I..12aa0089.007-LH0

[表21]

抗體改變體

抗體改變體名	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
G7I..12aa0089.001	1051	1056
G7I..12aa0089.003	1051	1057
G7I..12aa0089.005	1051	1058
G7I..12aa0089.007	1051	1059

[0315] [表22]

雙特異性抗體

雙特異性抗體名	抗體改變體		抗KLH抗體	
	重鏈序列編號	輕鏈序列編號	重鏈序列編號	輕鏈序列編號
G7//KLH	1051	832	1060	1061
G7I..12aa0089.001//KLH	1051	1056	1060	1061
G7I..12aa0089.003//KLH	1051	1057	1060	1061
G7I..12aa0089.005//KLH	1051	1058	1060	1061
G7I..12aa0089.007//KLH	1051	1059	1060	1061

[0316] 16.2 蛋白酶安定表現細胞株之製作

使用B16F10/chGPC3/muPA細胞作為移植到小鼠之蛋白酶安定表現細胞株。此細胞株，係對於小鼠黑色瘤株B16F10細胞導入了經改變之小鼠之 chimeric Glypican 3（chGPC3)基因及mouse uPA（muPA: NM_008873)基因，並樹立安定表現株後選殖的細胞株。B16F10/chGPC3/muPA細胞，以含有10% FBS（SIGMA公司製)、0.5 mg/mL Gencticin（gibco公司製)、及1.5 μg/mL Puromycin（gibco公司製)之RPMI1640培養基（Nacalai公司製)培養。

【0317】 16-3 同系腫瘤株移植小鼠模型之製作

使用從Charles River公司購買的C57BL/6NCrl小鼠(6週大、♀)作為移植動物。在C57BL/6NCrl小鼠的皮下移植B16F10/chGPC3/muPA細胞(每一隻1E6細胞數),將移植腫瘤體積平均約200 mm^3至300 mm^3的小鼠作為改變抗體投予模型小鼠使用。

移植腫瘤體積依下式算出。

腫瘤體積＝長徑×短徑×短徑/2

【0318】 16-4 投予藥劑之調整

對於B16F10/chGPC3/muPA細胞移植模型小鼠投予之藥劑,使用導入了實施例16-1製作之表22所示之各種蛋白酶切斷序列的抗體改變體。投予藥劑係以使改變抗體濃度成為0.1 mg/mL的方式使用PBST-buffer(PBS+0.05% Tween20 buffer)來調製。

【0319】 16-5 蛋白酶切斷評價為目的之抗體改變體之投予試驗

B16F10/chGPC3/muPA細胞移植小鼠移植後第11日,將導入了各種蛋白酶切斷序列之抗體改變體5檢體分別以投予量1 mg/kg(小鼠體重每1kg之投予抗體量mg)從尾靜脈投予。投予試驗中之抗體改變體名、投予量、投予方法等之詳情示於表23。

【0320】 [表23]小鼠投予試驗概要

群	隻數	藥劑	用量	投予法	投予日
1	3	G7/KLH	1mg/kg	尾靜脈	移植後11日
2	3	G7L.12aa0089.001//KLH	1mg/kg	尾靜脈	移植後11日
3	3	G7L.12aa0089.003//KLH	1mg/kg	尾靜脈	移植後11日
4	3	G7L.12aa0089.005//KLH	1mg/kg	尾靜脈	移植後11日
5	3	G7L.12aa0089.007//KLH	1mg/kg	尾靜脈	移植後11日

【0321】 16-6 從B16F10/chGPC3/muPA細胞移植模型小鼠之眼窩採血

抗體改變體投予後第1日及第3日，從B16F10/chGPC3/muPA細胞移植模型小鼠利用眼窩採血收集血液。採血係於異氟醚麻醉下實施。收集的血液以1,900×g、4℃離心10分鐘後，取得離心後的上清作為血漿成分，於-30℃保存。

【0322】 16-7 從小鼠回收的投予抗體的切斷評價

將從實施例16-6回收之血漿使用Dynabeads Protein A (Thermo; 10001D)，以該技術領域中有通常知識者公知之方法將抗體精製，為了評價抗體改變體之蛋白酶切斷效率，進行毛細管電泳分析。毛細管電泳分析使用Wes (Protein Simple)，抗體輕鏈之檢測使用抗人lambda鏈HRP標識抗體 (abcam; ab9007)，抗體重鏈之檢測使用抗人重鏈HRP標識抗體 (Protein Simple; 043-491)。結果，抗人lambda鏈抗體在36kDa附近檢測到未切斷之全長輕鏈之峰部，抗人重鏈抗體，在56kDa附近檢測到全長重鏈的峰部。又，MabKLHn之輕鏈為kappa鏈，故抗人lambda鏈抗體未檢測到，可藉由使用抗人lambda鏈抗體來評價導入了蛋白酶切斷序列之輕鏈之切斷效率。將利用毛細管電泳分析獲得之各峰部之面積使用Wes專用軟體 (Compass for SW; Protein Simple) 輸出，計算作為輕鏈殘存比之（輕鏈峰部面積）/（重鏈峰部面積），以求出在小鼠體內未被切斷而是殘留的全長輕鏈的比例。小鼠投予後1日後及3日後回收的抗體的輕鏈殘存比示於第31圖。結果，確認在腫瘤移植小鼠的體內，導入了蛋白酶切斷序列之表21所示之抗體改變體，相較於有序列編號:1051所示之重鏈與序列編號：832所示之輕鏈之親抗體，輕鏈殘存比較低。即，代表導入了蛋白酶切斷序列的輕鏈在腫瘤移植小鼠體內被以良好效率切斷。

【0323】 參考實施例1 生物素化PlexinA1之製備

依該技術領域中有通常知識者公知之方法製備生物素化PlexinA1(也稱為經

生物素標識之人類PlexinA1)。具體而言，將在編碼PlexinA1之細胞外區之基因斷片之下游，將編碼為能夠利用生物素連接酶附加生物素之特異性序列(AviTag序列、序列編號：36)之基因斷片與編碼FLAG標籤序列(序列編號：199、DYKDDDDK)之基因斷片介隔編碼甘胺酸與絲胺酸構成之連結子之基因斷片而連結。將編碼PlexinA1、AviTag序列與FLAG標籤序列連結成的蛋白質(序列編號：200)的基因斷片納入到動物細胞表現用載體，將構建的質體載體293使用fectin(Invitrogen)導入到FreeStyle293細胞 (Invitrogen)。此時，同時導入表現EBNA1(序列編號：57)之基因與表現生物素連接酶(BirA、序列編號：201)之基因，並為了將PlexinA1進行生物素標識，添加生物素。將依前述步驟導入了基因的細胞於37℃、8% CO2培養，使目的蛋白質(生物素化PlexinA1)分泌到培養上清。將此細胞培養液以0.22μm瓶頂濾器過濾，獲得培養上清。

將Anti FLAG M2 agarose (Sigma-Aldrich, #A2220)填充於管柱，製作FLAG管柱。預先將FLAG管柱以D-PBS(-)平衡化，加注培養上清，使生物素化PlexinA1結合於管柱。然後，以溶於D-PBS(-)之FLAG胜肽將生物素化PlexinA1溶出。將此溶出液利用使用HiLoad 26/600 Superdex 200 pg, 320mL (GE healthcare, 28-9893-36)之凝膠過濾層析去除締合體，獲得精製的生物素化PlexinA1。

【0324】 前述發明係基於為了幫助明確的理解，使用實例與例示詳細記載，但本說明書之記載與例示並不應解釋為限定本發明之範圍。本說明書引用的所有專利文獻與科學文獻的揭示，其全體作為參照而明示的納入在本說明書中。

[產業利用性]

【0325】 本發明之包含抗原結合域與比起抗原結合域有較長血中半衰期

且具抑制抗原結合域之結合活性之抑制域之運輸部分的多胜肽、以及含有此多胜肽的醫藥組合物，能抑制抗原結合域之抗原結合活性且將抗原結合域在血中運輸。又，藉由使用本發明之多胜肽，能使抗原結合域之抗原結合活性於病症部位專一地發揮。再者，發揮抗原結合活性時，由於比起運輸時有更短半衰期，故減少全身作用的疑慮，於病症治療極有用。

又，藉由與為抗原結合域之一例的特定的VL或VH或VHH締合，來篩選或製造抗原結合活性受抑制之單域抗體，能有效率地製造本發明之多胜肽。再者，若使用含有藉由與本發明之多胜肽能使用之作為抗原結合域之一例之特定的VL或VH或VHH締合，從而抗原結合活性受抑制之單域抗體之資料庫，能以良好效率取得製作前述多胜肽時必要的抗原結合域。

【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 中外製藥股份有限公司(CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)

<120> 含有抗原結合域及運輸部分之多胜肽

<130> C1-A1724-TW

<140> TW 112115990
<141> 2023-04-28

<150> JP 2017-227650
<151> 2017-11-28

<150> JP 2018-103682
<151> 2018-05-30

<160> 1061

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 127
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 2
<211> 455
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 2

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
165 170 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

```
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                325                 330                 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            340                 345                 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        355                 360                 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    370                 375                 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385                 390                 395                 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            420                 425                 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        435                 440                 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455
```

<210> 3
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 3

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15
```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 4
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 4

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1               5                  10                  15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

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

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Arg
                85                  90                  95

Leu His Trp Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160
```

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 5
<211> 215
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 5

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Arg Ser Pro
85 90 95

Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 6
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 6

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly
20 25 30

```
Tyr Asp Val His Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Asn Ser
                85                  90                  95

Leu Asn Ala Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 7
<211> 216
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 7

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gly Thr Trp Asp Gly Gly Val
                85                  90                  95

Thr Gly Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160
```

```
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
        195                 200                 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 8
<211> 217
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 8

```
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
            20                  25                  30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
        35                  40                  45

Met Ile Tyr Glu Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65                  70                  75                  80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Arg Ser Gly
                85                  90                  95
```

```
Tyr Thr Leu Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
            100                 105                 110

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
        115                 120                 125

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145                 150                 155                 160

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
                165                 170                 175

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
            180                 185                 190

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
        195                 200                 205

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
    210                 215
```

<210> 9
<211> 213
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 9

```
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Lys
1               5                   10                  15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
            20                  25                  30
```

```
His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr
        35                  40                  45

Tyr Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
    50                  55                  60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Asp Val
                85                  90                  95

Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys Ala
            100                 105                 110

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala
        115                 120                 125

Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala
    130                 135                 140

Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val
145                 150                 155                 160

Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser
                165                 170                 175

Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr
            180                 185                 190

Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala
        195                 200                 205

Pro Thr Glu Cys Ser
    210
```

〈210〉 10
〈211〉 107

<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 10

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 11
<211> 106
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 11

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp
20 25 30

Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro
35 40 45

Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn
50 55 60

Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys
65 70 75 80

Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val
85 90 95

Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 12
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 12

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5

<210> 13
<211> 463
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 13

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 14
<211> 473
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 14

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Ser Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser
130 135 140

Ser Gly Gly Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
245 250 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
260 265 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
275 280 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
290 295 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305 310 315 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
325 330 335

```
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470
```

<210> 15
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 15

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Leu Ser Gly
115 120 125

Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 16
<211> 473
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 16

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

```
Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Gly Ser
    130                 135                 140

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
                165                 170                 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
            180                 185                 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
        195                 200                 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
    210                 215                 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225                 230                 235                 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300
```

```
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470
```

<210> 17
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 17

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Ser Thr Lys Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Gly Pro Ser Val
    130                 135                 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                165                 170                 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            180                 185                 190
```

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

```
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385                 390                 395                 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
                405                 410                 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
            420                 425                 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
        435                 440                 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455                 460
```

<210> 18
<211> 473
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 18

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
```

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Ser Thr Lys Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
    130                 135                 140

Gly Ser Ser Gly Gly Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145                 150                 155                 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
                165                 170                 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
            180                 185                 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
        195                 200                 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
    210                 215                 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225                 230                 235                 240

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285
```

```
Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
        435                 440                 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
    450                 455                 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470
```

<210> 19
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 19

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 121
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 21

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 22
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 22

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

```
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            100                 105                 110

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

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
    130                 135                 140

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
145                 150                 155                 160

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
                165                 170                 175

Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp
            180                 185                 190

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro
        195                 200                 205

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu
    210                 215                 220

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
225                 230                 235                 240

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
                245                 250                 255

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
            260                 265                 270
```

Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
275 280 285

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
290 295 300

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
305 310 315 320

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 23
<211> 377
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 23

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Leu Lys Thr Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro
100 105 110

Arg Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg
115 120 125

Cys Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys
130 135 140

Pro Glu Pro Lys Ser Cys Asp Thr Pro Pro Pro Cys Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
165 170 175

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
180 185 190

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Lys Trp Tyr
195 200 205

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
210 215 220

Gln Tyr Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
225 230 235 240

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
245 250 255

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln
260 265 270

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
275 280 285

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
290 295 300

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Ser Gly Gln Pro Glu Asn Asn

305 310 315 320

Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
325 330 335

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Ile
340 345 350

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Phe Thr Gln
355 360 365

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375

<210> 24
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 24

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 25

Pro Leu Gly Leu Ala Gly
1 5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 26

Val Pro Leu Ser Leu Thr Met Gly
1 5

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 27

Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 28
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 28

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 29
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 29

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 30
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 30

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 31
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 31

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 32

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 33
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 33

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 34
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 34

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 35
<211> 338
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 35

Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu
1 5 10 15

Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Val Glu
20 25 30

Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Ala
35 40 45

Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu
50 55 60

Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala
65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu
85 90 95

Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val
100 105 110

Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr Lys Ala Val
115 120 125

Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu
130 135 140

Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala
145 150 155 160

Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala
165 170 175

Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys
180 185 190

Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val
195 200 205

Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser
210 215 220

Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala
225 230 235 240

Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His
245 250 255

His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln
260 265 270

Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser
275 280 285

Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala
290 295 300

Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr Asn Lys Asp
305 310 315 320

Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr Ser Leu Pro
325 330 335

Val Gln

<210> 36
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 36

Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys Ile Glu Trp His Glu
1 5 10 15

<210> 37
<211> 358
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 37

Leu Ala Pro Arg Arg Cys Pro Ala Gln Glu Val Ala Arg Gly Val Leu
1 5 10 15

Thr Ser Leu Pro Gly Asp Ser Val Thr Leu Thr Cys Pro Gly Val Glu
20 25 30

Pro Glu Asp Asn Ala Thr Val His Trp Val Leu Arg Lys Pro Ala Ala
35 40 45

Gly Ser His Pro Ser Arg Trp Ala Gly Met Gly Arg Arg Leu Leu Leu
50 55 60

Arg Ser Val Gln Leu His Asp Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Tyr Arg Ala
65 70 75 80

Gly Arg Pro Ala Gly Thr Val His Leu Leu Val Asp Val Pro Pro Glu
85 90 95

Glu Pro Gln Leu Ser Cys Phe Arg Lys Ser Pro Leu Ser Asn Val Val
100 105 110

Cys Glu Trp Gly Pro Arg Ser Thr Pro Ser Leu Thr Thr Lys Ala Val
115 120 125

Leu Leu Val Arg Lys Phe Gln Asn Ser Pro Ala Glu Asp Phe Gln Glu
130 135 140

Pro Cys Gln Tyr Ser Gln Glu Ser Gln Lys Phe Ser Cys Gln Leu Ala
145 150 155 160

Val Pro Glu Gly Asp Ser Ser Phe Tyr Ile Val Ser Met Cys Val Ala
165 170 175

Ser Ser Val Gly Ser Lys Phe Ser Lys Thr Gln Thr Phe Gln Gly Cys
180 185 190

Gly Ile Leu Gln Pro Asp Pro Pro Ala Asn Ile Thr Val Thr Ala Val
195 200 205

Ala Arg Asn Pro Arg Trp Leu Ser Val Thr Trp Gln Asp Pro His Ser
210 215 220

Trp Asn Ser Ser Phe Tyr Arg Leu Arg Phe Glu Leu Arg Tyr Arg Ala
225 230 235 240

Glu Arg Ser Lys Thr Phe Thr Thr Trp Met Val Lys Asp Leu Gln His
245 250 255

His Cys Val Ile His Asp Ala Trp Ser Gly Leu Arg His Val Val Gln
260 265 270

Leu Arg Ala Gln Glu Glu Phe Gly Gln Gly Glu Trp Ser Glu Trp Ser
275 280 285

Pro Glu Ala Met Gly Thr Pro Trp Thr Glu Ser Arg Ser Pro Pro Ala
290 295 300

Glu Asn Glu Val Ser Thr Pro Met Gln Ala Leu Thr Thr Asn Lys Asp
305 310 315 320

Asp Asp Asn Ile Leu Phe Arg Asp Ser Ala Asn Ala Thr Ser Leu Pro

325 330 335

Val Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln
340 345 350

Lys Ile Glu Trp His Glu
355

<210> 38
<211> 449
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 38

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

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

Pro

<210> 39
<211> 449
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 39

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
100 105 110

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

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

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

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

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

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

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

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

Pro

<210> 40
<211> 457
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 40

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Leu Ser Gly Arg Ser
115 120 125

Asp Asn His Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
130 135 140

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
145 150 155 160

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
165 170 175

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
195 200 205

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
210 215 220

Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
225 230 235 240

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
245 250 255

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
260 265 270

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
275 280 285

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
290 295 300

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val

305 310 315 320

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
325 330 335

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
340 345 350

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
355 360 365

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
370 375 380

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
385 390 395 400

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

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
420 425 430

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
435 440 445

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 41
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 41

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Ser Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Gly Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

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

405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 42
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 42

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
20 25 30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
115 120 125

Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

〈210〉 43

〈211〉 467
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 43

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ser Val Phe Lys Ile Asn
            20                  25                  30

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

Ala Gly Ile Ile Ser Gly Gly Ser Thr Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Phe Ile Thr Thr Glu Ser Asp Tyr Asp Leu Gly Arg Arg Tyr Trp Gly
            100                 105                 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Ser Gly Gly
        115                 120                 125

Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
```

165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
340 345 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Leu Ser Pro
465
```

<210> 44
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 44

```
Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser
1               5                   10                  15

Gly Gly
```

<210> 45
<211> 9
<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 45

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly
1 5

<210> 46
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 46

Gly Ser Gly Gly
1

<210> 47
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 47

Ser Gly Gly Gly
1

<210> 48
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 48

Gly Ser Ser Gly

1

<210> 49
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 49

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 50
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 50

Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 51
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 51

Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 52
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 52

Gly Ser Ser Gly Gly
1 5

<210> 53
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 53

Ser Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 54

Ser Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 55

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 56

Ser Gly Gly Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 57
<211> 641
<212> PRT
<213> Epstein-Barr virus (EBV)

<400> 57

Met Ser Asp Glu Gly Pro Gly Thr Gly Pro Gly Asn Gly Leu Gly Glu
1 5 10 15

Lys Gly Asp Thr Ser Gly Pro Glu Gly Ser Gly Gly Ser Gly Pro Gln
20 25 30

Arg Arg Gly Gly Asp Asn His Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly
35 40 45

Arg Gly Gly Gly Arg Pro Gly Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ser Gly Pro
50 55 60

Arg His Arg Asp Gly Val Arg Arg Pro Gln Lys Arg Pro Ser Cys Ile
65 70 75 80

Gly Cys Lys Gly Thr His Gly Gly Thr Gly Ala Gly Ala Gly Ala Gly
85 90 95

Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly
100 105 110

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly
115 120 125

Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala
130 135 140

Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly
165 170 175

Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly
180 185 190

Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly
195 200 205

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala
210 215 220

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala
225 230 235 240

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly
245 250 255

Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly
260 265 270

Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly
275 280 285

Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly
290 295 300

Ala Gly Gly Ala Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Ala Gly Ala Gly
305 310 315 320

Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335

Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly Arg Gly Arg Gly Gly Ser Gly Gly
340 345 350

Arg Arg Gly Arg Gly Arg Glu Arg Ala Arg Gly Gly Ser Arg Glu Arg
355 360 365

Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Glu Lys Arg Pro Arg Ser Pro
370 375 380

Ser Ser Gln Ser Ser Ser Ser Gly Ser Pro Pro Arg Arg Pro Pro Pro
385 390 395 400

Gly Arg Arg Pro Phe Phe His Pro Val Gly Glu Ala Asp Tyr Phe Glu
405 410 415

Tyr His Gln Glu Gly Gly Pro Asp Gly Glu Pro Asp Val Pro Pro Gly
420 425 430

Ala Ile Glu Gln Gly Pro Ala Asp Asp Pro Gly Glu Gly Pro Ser Thr
435 440 445

Gly Pro Arg Gly Gln Gly Asp Gly Gly Arg Arg Lys Lys Gly Gly Trp
450 455 460

Phe Gly Lys His Arg Gly Gln Gly Gly Ser Asn Pro Lys Phe Glu Asn
465 470 475 480

Ile Ala Glu Gly Leu Arg Ala Leu Leu Ala Arg Ser His Val Glu Arg
485 490 495

Thr Thr Asp Glu Gly Thr Trp Val Ala Gly Val Phe Val Tyr Gly Gly
500 505 510

Ser Lys Thr Ser Leu Tyr Asn Leu Arg Arg Gly Thr Ala Leu Ala Ile
515 520 525

Pro Gln Cys Arg Leu Thr Pro Leu Ser Arg Leu Pro Phe Gly Met Ala
530 535 540

Pro Gly Pro Gly Pro Gln Pro Gly Pro Leu Arg Glu Ser Ile Val Cys
545 550 555 560

Tyr Phe Met Val Phe Leu Gln Thr His Ile Phe Ala Glu Val Leu Lys
565 570 575

Asp Ala Ile Lys Asp Leu Val Met Thr Lys Pro Ala Pro Thr Cys Asn
580 585 590

Ile Arg Val Thr Val Cys Ser Phe Asp Asp Gly Val Asp Leu Pro Pro
595 600 605

Trp Phe Pro Pro Met Val Glu Gly Ala Ala Ala Glu Gly Asp Asp Gly
610 615 620

Asp Asp Gly Asp Glu Gly Gly Asp Gly Asp Glu Gly Glu Glu Gly Gln
625 630 635 640

Glu

<210> 58
<211> 321
<212> PRT
<213> 大腸桿菌(Escherichia coli)

<400> 58

Met Lys Asp Asn Thr Val Pro Leu Lys Leu Ile Ala Leu Leu Ala Asn
1 5 10 15

Gly Glu Phe His Ser Gly Glu Gln Leu Gly Glu Thr Leu Gly Met Ser
20 25 30

Arg Ala Ala Ile Asn Lys His Ile Gln Thr Leu Arg Asp Trp Gly Val
35 40 45

Asp Val Phe Thr Val Pro Gly Lys Gly Tyr Ser Leu Pro Glu Pro Ile
50 55 60

Gln Leu Leu Asn Ala Lys Gln Ile Leu Gly Gln Leu Asp Gly Gly Ser
65 70 75 80

Val Ala Val Leu Pro Val Ile Asp Ser Thr Asn Gln Tyr Leu Leu Asp
85 90 95

Arg Ile Gly Glu Leu Lys Ser Gly Asp Ala Cys Ile Ala Glu Tyr Gln
100 105 110

Gln Ala Gly Arg Gly Arg Arg Gly Arg Lys Trp Phe Ser Pro Phe Gly
115 120 125

Ala Asn Leu Tyr Leu Ser Met Phe Trp Arg Leu Glu Gln Gly Pro Ala
130 135 140

Ala Ala Ile Gly Leu Ser Leu Val Ile Gly Ile Val Met Ala Glu Val
145 150 155 160

Leu Arg Lys Leu Gly Ala Asp Lys Val Arg Val Lys Trp Pro Asn Asp
165 170 175

Leu Tyr Leu Gln Asp Arg Lys Leu Ala Gly Ile Leu Val Glu Leu Thr
180 185 190

Gly Lys Thr Gly Asp Ala Ala Gln Ile Val Ile Gly Ala Gly Ile Asn
195 200 205

Met Ala Met Arg Arg Val Glu Glu Ser Val Val Asn Gln Gly Trp Ile
210 215 220

Thr Leu Gln Glu Ala Gly Ile Asn Leu Asp Arg Asn Thr Leu Ala Ala

225 230 235 240

Met Leu Ile Arg Glu Leu Arg Ala Ala Leu Glu Leu Phe Glu Gln Glu
245 250 255

Gly Leu Ala Pro Tyr Leu Ser Arg Trp Glu Lys Leu Asp Asn Phe Ile
260 265 270

Asn Arg Pro Val Lys Leu Ile Ile Gly Asp Lys Glu Ile Phe Gly Ile
275 280 285

Ser Arg Gly Ile Asp Lys Gln Gly Ala Leu Leu Leu Glu Gln Asp Gly
290 295 300

Ile Ile Lys Pro Trp Met Gly Gly Glu Ile Ser Leu Arg Ser Ala Glu
305 310 315 320

Lys

<210> 59
<211> 373
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 59

Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys
1 5 10 15

Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro
20 25 30

Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp
35 40 45

Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys

50 55 60

Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg
65 70 75 80

Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg
85 90 95

Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Asp Ile Glu Gly Arg Met Asp
100 105 110

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
115 120 125

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
130 135 140

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
145 150 155 160

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
165 170 175

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
180 185 190

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
195 200 205

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
210 215 220

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
225 230 235 240

Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
245 250 255

```
Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
            260                 265                 270

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
        275                 280                 285

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
    290                 295                 300

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
305                 310                 315                 320

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
                325                 330                 335

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Glu Asn Leu Tyr
            340                 345                 350

Phe Gln Gly Ser Gly Gly Gly Leu Asn Asp Ile Phe Glu Ala Gln Lys
        355                 360                 365

Ile Glu Trp His Glu
    370
```

<210> 60
<211> 323
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 60

```
Phe Lys Ile Pro Ile Glu Glu Leu Glu Asp Arg Val Phe Val Asn Cys
1               5                   10                  15

Asn Thr Ser Ile Thr Trp Val Glu Gly Thr Val Gly Thr Leu Leu Ser
            20                  25                  30
```

```
Asp Ile Thr Arg Leu Asp Leu Gly Lys Arg Ile Leu Asp Pro Arg Gly
        35                  40                  45

Ile Tyr Arg Cys Asn Gly Thr Asp Ile Tyr Lys Asp Lys Glu Ser Thr
    50                  55                  60

Val Gln Val His Tyr Arg Met Cys Gln Ser Cys Val Glu Leu Asp Asp
65                  70                  75                  80

Ile Glu Gly Arg Met Asp Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
                85                  90                  95

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
            100                 105                 110

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
        115                 120                 125

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
    130                 135                 140

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
145                 150                 155                 160

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
                165                 170                 175

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
            180                 185                 190

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
        195                 200                 205

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
    210                 215                 220

Arg Cys Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys
```

225 230 235 240

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
245 250 255

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
260 265 270

Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
275 280 285

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
290 295 300

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp
305 310 315 320

Asp Asp Lys

<210> 61
<211> 123
<212> PRT
<213> 羊駝(Vicugna pacos)

<400> 61

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn His Cys
20 25 30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Trp Ala Pro Leu Val Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly
115 120

<210> 62
<211> 121
<212> PRT
<213> 羊駝(Vicugna pacos)

<400> 62

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

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

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Ala Lys Glu Pro Arg Val Tyr Tyr Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Gly
115 120

<210> 63
<211> 118
<212> PRT
<213> 羊駝(Vicugna pacos)

<400> 63

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg His Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Ala Lys Phe Ala Pro Trp Asp Gly Asp Met Glu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Gly
115

<210> 64
<211> 469
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 64

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn His Cys
            20                  25                  30

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

Ser Val Ile Asn Thr Asp Gly Gly Ser Ala Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60

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

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

Ala Arg Asp Trp Ala Pro Leu Val Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr
            100                 105                 110

Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser
        115                 120                 125

Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr
    130                 135                 140

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145                 150                 155                 160

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
                165                 170                 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
            180                 185                 190
```

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

```
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385                 390                 395                 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
                405                 410                 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
            420                 425                 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
        435                 440                 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
    450                 455                 460

Leu Ser Leu Ser Pro
465
```

<210> 65
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 65

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

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

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met
    50                  55                  60
```

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

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

Ala Lys Glu Pro Arg Val Tyr Tyr Ser Gly Ser Pro Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg
115 120 125

Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

```
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
            340                 345                 350

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        355                 360                 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460
```

Leu Ser Pro
465

<210> 66
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 66

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg His Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Ala Lys Phe Ala Pro Trp Asp Gly Asp Met Glu Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
115 120 125

His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

```
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                165                 170                 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        195                 200                 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    210                 215                 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225                 230                 235                 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
                245                 250                 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            260                 265                 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        275                 280                 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    290                 295                 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305                 310                 315                 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
```

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 67
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 67

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
100 105 110

His Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145 150 155 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
180 185 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 68
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 68

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Leu Ser Gly Arg Ser Asp
            100                 105                 110

Asn His Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
    130                 135                 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145                 150                 155                 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
                165                 170                 175
```

```
Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
            180                 185                 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 69
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 69

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Leu Ser Gly Arg Ser
            100                 105                 110
```

Asp Asn His Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
115 120 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145 150 155 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
180 185 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 70
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 70

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

```
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Leu Ser Gly
            100                 105                 110

Arg Ser Asp Asn His Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
    130                 135                 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145                 150                 155                 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
                165                 170                 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
            180                 185                 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 71
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 71

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Leu Ser
            100                 105                 110

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

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
    130                 135                 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145                 150                 155                 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
                165                 170                 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
            180                 185                 190
```

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 72
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 72

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Leu
100 105 110

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

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
130 135 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145 150 155 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
165 170 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
180 185 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
195 200 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 73
<211> 222
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 73

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

```
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu
    130                 135                 140

Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn
145                 150                 155                 160

Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
                165                 170                 175

Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala
            180                 185                 190

Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly
        195                 200                 205

Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

〈210〉 74
〈211〉 12
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

<400> 74

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 75

Ile Ser Ser Gly Leu Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
1 5 10

<210> 76
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 76

Ala Val Gly Leu Leu Ala Pro Pro Gly Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp
1 5 10 15

Asn His

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 77

Gly Ala Gly Val Pro Met Ser Met Arg Gly Gly Ala Gly
1 5 10

<210> 78
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 78

Gly Ala Gly Ile Pro Val Ser Leu Arg Ser Gly Ala Gly
1 5 10

<210> 79
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 79

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 80
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 80

Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser
1 5 10

<210> 81
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 81

Pro Leu Gly Leu Trp Ala
1 5

<210> 82
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 82

Gly Ala Gly Arg Pro Phe Ser Met Ile Met Gly Ala Gly
1 5 10

<210> 83
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 83

Gly Ala Gly Val Pro Leu Ser Leu Thr Met Gly Ala Gly
1 5 10

<210> 84
<211> 13
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 84

Gly Ala Gly Val Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly Ala Gly
1 5 10

<210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 85

Ala Ala Asn Leu Arg Asn
1 5

<210> 86
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 86

Ala Gln Ala Tyr Val Lys
1 5

<210> 87
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 87

Ala Ala Asn Tyr Met Arg
1 5

<210> 88
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 88

Ala Ala Ala Leu Thr Arg
1 5

<210> 89
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 89

Ala Gln Asn Leu Met Arg
1 5

<210> 90
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 90

Ala Ala Asn Tyr Thr Lys
1 5

<210> 91
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 91

Gly Ala Gly Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Arg Gly Ile Val Ala Gly
1 5 10 15

<210> 92
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 92

Pro Arg Phe Lys Ile Ile Gly Gly
1 5

<210> 93
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 93

Pro Arg Phe Arg Ile Ile Gly Gly
1 5

<210> 94
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 94

Gly Ala Gly Ser Gly Arg Ser Ala Gly
1 5

<210> 95
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 95

Ser Gly Arg Ser Ala
1 5

<210> 96
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 96

Gly Ser Gly Arg Ser Ala
1 5

<210> 97
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 97

Ser Gly Lys Ser Ala
1 5

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 98

Ser Gly Arg Ser Ser
1 5

<210> 99
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 99

Ser Gly Arg Arg Ala
1 5

<210> 100
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 100

Ser Gly Arg Asn Ala
1 5

<210> 101
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 101

Ser Gly Arg Lys Ala
1 5

<210> 102
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 102

Gln Arg Gly Arg Ser Ala
1 5

<210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 103

Gly Ala Gly Ser Leu Leu Lys Ser Arg Met Val Pro Asn Phe Asn Ala
1 5 10 15

Gly

<210> 104
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 104

Thr Gln Gly Ala Ala Ala
1 5

<210> 105
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 105

Gly Ala Ala Ala Ala Ala
1 5

<210> 106
<211> 6

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 106

Gly Ala Gly Ala Ala Gly
1 5

<210> 107
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 107

Ala Ala Ala Ala Ala Gly
1 5

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 108

Leu Cys Gly Ala Ala Ile
1 5

<210> 109
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 109

Phe Ala Gln Ala Leu Gly
1 5

<210> 110
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 110

Leu Leu Gln Ala Asn Pro
1 5

<210> 111
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 111

Leu Ala Ala Ala Asn Pro
1 5

<210> 112
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 112

Leu Tyr Gly Ala Gln Phe
1 5

<210> 113
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 113

Leu Ser Gln Ala Gln Gly
1 5

<210> 114
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 114

Ala Ser Ala Ala Ser Gly
1 5

<210> 115
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 115

Phe Leu Gly Ala Ser Leu
1 5

<210> 116
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 116

Ala Tyr Gly Ala Thr Gly
1 5

<210> 117
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 117

Leu Ala Gln Ala Thr Gly
1 5

<210> 118
<211> 17
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 118

Gly Ala Gly Ser Gly Val Val Ile Ala Thr Val Ile Val Ile Thr Ala
1 5 10 15

Gly

<210> 119
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 119

Ala Pro Met Ala Glu Gly Gly Gly
1 5

<210> 120
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 120

Glu Ala Gln Gly Asp Lys Ile Ile
1 5

<210> 121
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 121

Leu Ala Phe Ser Asp Ala Gly Pro
1 5

<210> 122
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 122

Tyr Val Ala Asp Ala Pro Lys
1 5

<210> 123
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 123

Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 124

Arg Arg Arg Arg Arg Arg
1 5

<210> 125
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 125

Gly Gln Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu
1 5 10

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 126

Ser Ser Arg His Arg Arg Ala Leu Asp
1 5

<210> 127
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 127

Arg Lys Ser Ser Ile Ile Ile Arg Met Arg Asp Val Val Leu
1 5 10

<210> 128
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 128

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Lys Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 129
<211> 15
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 129

Ser Ser Ser Phe Asp Lys Gly Lys Tyr Lys Arg Gly Asp Asp Ala
1 5 10 15

<210> 130
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 130

Ile Glu Gly Arg
1

<210> 131
<211> 4
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 131

Ile Asp Gly Arg
1

<210> 132
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 132

Gly Gly Ser Ile Asp Gly Arg
1 5

<210> 133
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 133

Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 134
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 134

Gly Pro Gln Gly Leu Leu Gly Ala
1 5

<210> 135
<211> 5
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 135

Gly Ile Ala Gly Gln
1 5

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 136

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly
1 5

<210> 137
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 137

Gly Pro Glu Gly Leu Arg Val Gly
1 5

<210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 138

Tyr Gly Ala Gly Leu Gly Val Val
1 5

<210> 139
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 139

Ala Gly Leu Gly Val Val Glu Arg
1 5

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 140

Ala Gly Leu Gly Ile Ser Ser Thr
1 5

<210> 141
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 141

Glu Pro Gln Ala Leu Ala Met Ser
1 5

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 142

Gln Ala Leu Ala Met Ser Ala Ile
1 5

<210> 143
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 143

Ala Ala Tyr His Leu Val Ser Gln
1 5

<210> 144
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 144

Met Asp Ala Phe Leu Glu Ser Ser
1 5

<210> 145
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 145

Glu Ser Leu Pro Val Val Ala Val
1 5

<210> 146
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 146

Ser Ala Pro Ala Val Glu Ser Glu
1 5

<210> 147
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 147

Asp Val Ala Gln Phe Val Leu Thr
1 5

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 148

Val Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu
1 5

<210> 149
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 149

Ala Gln Phe Val Leu Thr Glu Gly
1 5

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 150

Pro Val Gln Pro Ile Gly Pro Gln
1 5

<210> 151
<211> 6
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 151

Leu Val Pro Arg Gly Ser
1 5

<210> 152
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 152

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                  10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Phe Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
            100                 105                 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
        115                 120                 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
    130                 135                 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                 150                 155                 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175
```

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Ala
210

<210> 153
<211> 107
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 153

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Ala
100 105

<210> 154
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 154

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ile Ser Phe Ser Ile Ser
            20                  25                  30

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

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Glu Ala Tyr Tyr Ala Asn Ser Met Lys
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

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

Thr Lys Phe Pro Trp Ser Thr Asp Trp Asp Ser Arg Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Gln Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
        115                 120                 125

His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    130                 135                 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160
```

```
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                165                 170                 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        195                 200                 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    210                 215                 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225                 230                 235                 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
                245                 250                 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            260                 265                 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        275                 280                 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    290                 295                 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305                 310                 315                 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365
```

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 155
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 155

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ile Ser Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Glu Ala Tyr Tyr Ala Asn Ser Met Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Thr Lys Phe Pro Trp Ser Thr Asp Trp Asp Ser Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
115 120 125

His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 156
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 156

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ile Ser Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Thr Ile Thr Ser Gly Gly Glu Ala Tyr Tyr Ala Asn Ser Met Lys
50 55 60

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

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

Thr Lys Phe Pro Trp Ser Thr Asp Trp Asn Ala Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
115 120 125

His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145 150 155 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
165 170 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
180 185 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
195 200 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
210 215 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225 230 235 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
245 250 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

```
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
        355                 360                 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
    370                 375                 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385                 390                 395                 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
                405                 410                 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
            420                 425                 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
        435                 440                 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455                 460
```

<210> 157
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 157

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ile Ser Phe Ser Ile Ser
            20                  25                  30

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

```
Ala Thr Ile Ala Ser Gly Gly Glu Ala Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Glu Asn Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

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

Thr Lys Phe Pro Trp Ser Thr Asp Trp Asn Ala Arg Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Gln Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
        115                 120                 125

His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
    130                 135                 140

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                165                 170                 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        195                 200                 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    210                 215                 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225                 230                 235                 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
                245                 250                 255
```

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
260 265 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
275 280 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
290 295 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 158
<211> 464
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 158

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Ile Ser Phe Ser Ile Ser
20 25 30

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

Ala Thr Ile Ala Ser Gly Gly Glu Ala Tyr Tyr Ala Asn Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Tyr Ala Glu Asn Thr Val Phe Leu
65 70 75 80

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

Thr Lys Phe Pro Trp Ser Thr Asp Trp Asn Ala Arg Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Gln Val Thr Val Ser Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
115 120 125

His Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
130 135 140

```
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
                165                 170                 175

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
            180                 185                 190

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
        195                 200                 205

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
    210                 215                 220

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
225                 230                 235                 240

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
                245                 250                 255

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
            260                 265                 270

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
        275                 280                 285

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
    290                 295                 300

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
305                 310                 315                 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
                325                 330                 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
            340                 345                 350
```

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 159
<211> 116
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 159

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

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

Glu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Val Asn Met Asp Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 160
<211> 124
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 160

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

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

Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ala Ile Val Trp Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Lys Ile Arg Pro Tyr Ile Phe Lys Ile Ala Gly Gln Tyr Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 161
<211> 354
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 161

Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser Ser Gly Gly
1 5 10 15

Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser
20 25 30

Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys
35 40 45

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu
50 55 60

Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu
65 70 75 80

Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr
85 90 95

Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val
100 105 110

Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
115 120 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe Leu Phe
130 135 140

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
145 150 155 160

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
165 170 175

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
180 185 190

Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
195 200 205

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
210 215 220

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
225 230 235 240

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
245 250 255

Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
260 265 270

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
275 280 285

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
290 295 300

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
305 310 315 320

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
325 330 335

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys Asp Asp Asp
340 345 350

Asp Lys

<210> 162
<211> 629
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 162

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

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

Glu Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ser Ile Tyr His Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Val Asn Met Asp Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Pro Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
165 170 175

Gly Arg Thr Tyr Arg Gly Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Val Trp Ser Gly Gly Asn
195 200 205

Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
210 215 220

Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Thr Ser Leu Lys Pro Glu
225 230 235 240

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Ala Lys Ile Arg Pro Tyr Ile Phe
245 250 255

Lys Ile Ala Gly Gln Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
260 265 270

Val Ser Ser Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Gly Ser
275 280 285

Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
290 295 300

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
305 310 315 320

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
325 330 335

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
340 345 350

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
355 360 365

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
370 375 380

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
385 390 395 400

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro Lys Val
405 410 415

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
420 425 430

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
435 440 445

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
450 455 460

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
465 470 475 480

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
485 490 495

```
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
            500                 505                 510

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
        515                 520                 525

Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala
    530                 535                 540

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
545                 550                 555                 560

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
                565                 570                 575

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
            580                 585                 590

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
        595                 600                 605

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Tyr Lys
    610                 615                 620

Asp Asp Asp Asp Lys
625
```

<210> 163
<211> 118
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 163

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

```
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
            20                  25                  30

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

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60

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

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

Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

〈210〉 164
〈211〉 631
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 164

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Ile Asn
            20                  25                  30

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

Ala Leu Ile Ser Ser Ile Gly Asp Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Phe Arg Thr Ala Ala Gln Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Pro Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
165 170 175

Ala Ser Gly Arg Thr Tyr Arg Gly Tyr Ser Met Gly Trp Phe Arg Gln
180 185 190

Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val Ala Ala Ile Val Trp Ser Gly
195 200 205

Gly Asn Thr Tyr Tyr Glu Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
210 215 220

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Met Tyr Leu Gln Met Thr Ser Leu Lys
225 230 235 240

Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Ala Lys Ile Arg Pro Tyr
245 250 255

```
Ile Phe Lys Ile Ala Gly Gln Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            260                 265                 270

Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His
        275                 280                 285

Gly Ser Ser Gly Gly Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
    290                 295                 300

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
305                 310                 315                 320

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
                325                 330                 335

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
            340                 345                 350

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
        355                 360                 365

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
    370                 375                 380

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
385                 390                 395                 400

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro
                405                 410                 415

Lys Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
            420                 425                 430

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
        435                 440                 445
```

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
450 455 460

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val
465 470 475 480

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
485 490 495

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
500 505 510

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
515 520 525

Leu Pro Pro Ser Arg Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser
530 535 540

Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
545 550 555 560

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
565 570 575

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
580 585 590

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
595 600 605

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp
610 615 620

Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
625 630

<210> 165
<211> 468

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 165

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Gly Ala Gly Ile Pro Val Ser Leu Arg Ser Gly Ala Gly Ser Thr Lys
    130                 135                 140

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
```

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

```
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
    370                 375                 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385                 390                 395                 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
                405                 410                 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
            420                 425                 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
        435                 440                 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
    450                 455                 460

Ser Leu Ser Pro
465
```

<210> 166
<211> 230
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 166

```
Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1               5                   10                  15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
            20                  25                  30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
        35                  40                  45
```

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro
225 230

<210> 167
<211> 455

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 167

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175
```

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
180 185 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
195 200 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
210 215 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225 230 235 240

Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
245 250 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
260 265 270

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
290 295 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305 310 315 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
325 330 335

Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
340 345 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
355 360 365

```
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    370                 375                 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385                 390                 395                 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val
            420                 425                 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        435                 440                 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455
```

<210> 168
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 168

```
Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1               5                   10
```

<210> 169
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 169

```
Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln Arg Gly
1               5                   10
```

<210> 170
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 170

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 171
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 171

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 172
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 172

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 173
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 173

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 174
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 174

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 175
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 175

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 176
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 176

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 177
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 177

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 178
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 178

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 179
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 179

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

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

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

```
Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
        115                 120                 125

Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly
    130                 135                 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165                 170                 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
            180                 185                 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
        195                 200                 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
    210                 215                 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225                 230                 235                 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
                245                 250                 255
```

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 180
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 180

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

```
Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly
    130                 135                 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165                 170                 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
            180                 185                 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
        195                 200                 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
    210                 215                 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225                 230                 235                 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
                245                 250                 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            260                 265                 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335
```

```
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            340                 345                 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        355                 360                 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Leu Ser Pro
465
```

<210> 181
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 181

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 182
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 182

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 183
<211> 467

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 183

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
        115                 120                 125

Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly
    130                 135                 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165                 170                 175
```

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Leu Ser Pro
465
```

<210> 184
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 184

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

```
Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            260                 265                 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            340                 345                 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        355                 360                 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 185
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 185

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

```
Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly
    130                 135                 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165                 170                 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
            180                 185                 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
        195                 200                 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
    210                 215                 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225                 230                 235                 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
                245                 250                 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            260                 265                 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335
```

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 186
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 186

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 187
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 187

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
370 375 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385 390 395 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
405 410 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
420 425 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
435 440 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 188
<211> 467

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 188

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
        115                 120                 125

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

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145                 150                 155                 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
                165                 170                 175
```

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
260 265 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
275 280 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
290 295 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305 310 315 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
325 330 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
340 345 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
355 360 365

```
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
    450                 455                 460

Leu Ser Pro
465
```

<210> 189
<211> 467
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 189

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
```

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Thr
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Ala Ser Thr Lys Gly
130 135 140

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
145 150 155 160

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
165 170 175

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
180 185 190

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
195 200 205

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
210 215 220

Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys
225 230 235 240

Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
245 250 255

```
Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
            260                 265                 270

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
        275                 280                 285

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
    290                 295                 300

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
305                 310                 315                 320

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
                325                 330                 335

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser
            340                 345                 350

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
        355                 360                 365

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
    370                 375                 380

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
385                 390                 395                 400

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
                405                 410                 415

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
            420                 425                 430

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
        435                 440                 445
```

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
450 455 460

Leu Ser Pro
465

<210> 190
<211> 127
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 190

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

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

Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Glu Pro Pro Asp Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Gly Ser Pro Glu
100 105 110

Phe Phe Lys Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 191
<211> 455
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 191

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

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

Asp Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Ala Glu Pro Pro Asp Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Gly Ser Pro Glu
100 105 110

Phe Phe Lys Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145 150 155 160

```
Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
        195                 200                 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
    210                 215                 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225                 230                 235                 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                245                 250                 255

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            260                 265                 270

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    290                 295                 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305                 310                 315                 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                325                 330                 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            340                 345                 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        355                 360                 365
```

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
370 375 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385 390 395 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
420 425 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
435 440 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455

<210> 192
<211> 455
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 192

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Ser Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

```
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Ala Glu Pro Pro Asp Ser Ser Trp Tyr Leu Asp Gly Ser Pro Glu
            100                 105                 110

Phe Phe Lys Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

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

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
145                 150                 155                 160

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
                165                 170                 175

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
            180                 185                 190

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
        195                 200                 205

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
    210                 215                 220

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
225                 230                 235                 240

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
                245                 250                 255
```

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            260                 265                 270

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

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    290                 295                 300

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
305                 310                 315                 320

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                325                 330                 335

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            340                 345                 350

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
        355                 360                 365

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    370                 375                 380

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
385                 390                 395                 400

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            420                 425                 430

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        435                 440                 445

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455
```

<210> 193
<211> 16
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 193

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 194
<211> 18
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 194

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Gln Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser

<210> 195
<211> 23
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 195

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Gly Val Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly
1 5 10 15

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser
20

〈210〉 196
〈211〉 471
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 196

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

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

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145                 150                 155                 160
```

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
260 265 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
275 280 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305 310 315 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
325 330 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
340 345 350

```
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        355                 360                 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
    370                 375                 380

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                405                 410                 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            420                 425                 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        435                 440                 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    450                 455                 460

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470
```

<210> 197
<211> 473
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 197

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Gln Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser
145 150 155 160

Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
165 170 175

Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
180 185 190

Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
195 200 205

Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln
210 215 220

Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
225 230 235 240

```
Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
                245                 250                 255

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
            260                 265                 270

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
        275                 280                 285

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
    290                 295                 300

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
305                 310                 315                 320

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
                325                 330                 335

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
            340                 345                 350

Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
        355                 360                 365

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
    370                 375                 380

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
385                 390                 395                 400

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
                405                 410                 415

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
            420                 425                 430
```

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
435 440 445

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
450 455 460

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470

<210> 198
<211> 478
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 198

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ala Gly Val Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly
130 135 140

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
145 150 155 160

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
165 170 175

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
180 185 190

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
195 200 205

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
210 215 220

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
225 230 235 240

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
245 250 255

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
260 265 270

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
275 280 285

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
290 295 300

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
305 310 315 320

```
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
                325                 330                 335

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
            340                 345                 350

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
        355                 360                 365

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
    370                 375                 380

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
385                 390                 395                 400

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
                405                 410                 415

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
            420                 425                 430

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
        435                 440                 445

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
    450                 455                 460

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465                 470                 475
```

<210> 199
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 199

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 200
<211> 1267
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 200

Met Trp Trp Arg Leu Trp Trp Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Pro Met Val Trp Ala Glu Ala Gly Leu Pro Arg Ala Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gln Pro Pro Phe Arg Thr Phe Ser Ala Ser Asp Trp Gly Leu Thr His
35 40 45

Leu Val Val His Glu Gln Thr Gly Glu Val Tyr Val Gly Ala Val Asn
50 55 60

Arg Ile Tyr Lys Leu Ser Gly Asn Leu Thr Leu Leu Arg Ala His Val
65 70 75 80

Thr Gly Pro Val Glu Asp Asn Glu Lys Cys Tyr Pro Pro Pro Ser Val
85 90 95

Gln Ser Cys Pro His Gly Leu Gly Ser Thr Asp Asn Val Asn Lys Leu
100 105 110

Leu Leu Leu Asp Tyr Ala Ala Asn Arg Leu Leu Ala Cys Gly Ser Ala
115 120 125

Ser Gln Gly Ile Cys Gln Phe Leu Arg Leu Asp Asp Leu Phe Lys Leu
130 135 140

Gly Glu Pro His His Arg Lys Glu His Tyr Leu Ser Ser Val Gln Glu
145 150 155 160

Ala Gly Ser Met Ala Gly Val Leu Ile Ala Gly Pro Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Gln Ala Lys Leu Phe Val Gly Thr Pro Ile Asp Gly Lys Ser Glu Tyr
180 185 190

Phe Pro Thr Leu Ser Ser Arg Arg Leu Met Ala Asn Glu Glu Asp Ala
195 200 205

Asp Met Phe Gly Phe Val Tyr Gln Asp Glu Phe Val Ser Ser Gln Leu
210 215 220

Lys Ile Pro Ser Asp Thr Leu Ser Lys Phe Pro Ala Phe Asp Ile Tyr
225 230 235 240

Tyr Val Tyr Ser Phe Arg Ser Glu Gln Phe Val Tyr Tyr Leu Thr Leu
245 250 255

Gln Leu Asp Thr Gln Leu Thr Ser Pro Asp Ala Ala Gly Glu His Phe
260 265 270

Phe Thr Ser Lys Ile Val Arg Leu Cys Val Asp Asp Pro Lys Phe Tyr
275 280 285

Ser Tyr Val Glu Phe Pro Ile Gly Cys Glu Gln Ala Gly Val Glu Tyr
290 295 300

Arg Leu Val Gln Asp Ala Tyr Leu Ser Arg Pro Gly Arg Ala Leu Ala
305 310 315 320

His Gln Leu Gly Leu Ala Glu Asp Glu Asp Val Leu Phe Thr Val Phe
325 330 335

Ala Gln Gly Gln Lys Asn Arg Val Lys Pro Pro Lys Glu Ser Ala Leu
340 345 350

Cys Leu Phe Thr Leu Arg Ala Ile Lys Glu Lys Ile Lys Glu Arg Ile
355 360 365

Gln Ser Cys Tyr Arg Gly Glu Gly Lys Leu Ser Leu Pro Trp Leu Leu
370 375 380

Asn Lys Glu Leu Gly Cys Ile Asn Ser Pro Leu Gln Ile Asp Asp Asp
385 390 395 400

Phe Cys Gly Gln Asp Phe Asn Gln Pro Leu Gly Gly Thr Val Thr Ile
405 410 415

Glu Gly Thr Pro Leu Phe Val Asp Lys Asp Asp Gly Leu Thr Ala Val
420 425 430

Ala Ala Tyr Asp Tyr Arg Gly Arg Thr Val Val Phe Ala Gly Thr Arg
435 440 445

Ser Gly Arg Ile Arg Lys Ile Leu Val Asp Leu Ser Asn Pro Gly Gly
450 455 460

Arg Pro Ala Leu Ala Tyr Glu Ser Val Val Ala Gln Glu Gly Ser Pro
465 470 475 480

Ile Leu Arg Asp Leu Val Leu Ser Pro Asn His Gln Tyr Leu Tyr Ala
485 490 495

Met Thr Glu Lys Gln Val Thr Arg Val Pro Val Glu Ser Cys Val Gln
500 505 510

Tyr Thr Ser Cys Glu Leu Cys Leu Gly Ser Arg Asp Pro His Cys Gly
515 520 525

Trp Cys Val Leu His Ser Ile Cys Ser Arg Arg Asp Ala Cys Glu Arg
530 535 540

Ala Asp Glu Pro Gln Arg Phe Ala Ala Asp Leu Leu Gln Cys Val Gln
545 550 555 560

Leu Thr Val Gln Pro Arg Asn Val Ser Val Thr Met Ser Gln Val Pro
565 570 575

Leu Val Leu Gln Ala Trp Asn Val Pro Asp Leu Ser Ala Gly Val Asn
580 585 590

Cys Ser Phe Glu Asp Phe Thr Glu Ser Glu Ser Val Leu Glu Asp Gly
595 600 605

Arg Ile His Cys Arg Ser Pro Ser Ala Arg Glu Val Ala Pro Ile Thr
610 615 620

Arg Gly Gln Gly Asp Gln Arg Val Val Lys Leu Tyr Leu Lys Ser Lys
625 630 635 640

Glu Thr Gly Lys Lys Phe Ala Ser Val Asp Phe Val Phe Tyr Asn Cys
645 650 655

Ser Val His Gln Ser Cys Leu Ser Cys Val Asn Gly Ser Phe Pro Cys
660 665 670

His Trp Cys Lys Tyr Arg His Val Cys Thr His Asn Val Ala Asp Cys
675 680 685

Ala Phe Leu Glu Gly Arg Val Asn Val Ser Glu Asp Cys Pro Gln Ile
690 695 700

Leu Pro Ser Thr Gln Ile Tyr Val Pro Val Gly Val Val Lys Pro Ile
705 710 715 720

Thr Leu Ala Ala Arg Asn Leu Pro Gln Pro Gln Ser Gly Gln Arg Gly
725 730 735

Tyr Glu Cys Leu Phe His Ile Pro Gly Ser Pro Ala Arg Val Thr Ala
740 745 750

Leu Arg Phe Asn Ser Ser Ser Leu Gln Cys Gln Asn Ser Ser Tyr Ser
755 760 765

Tyr Glu Gly Asn Asp Val Ser Asp Leu Pro Val Asn Leu Ser Val Val
770 775 780

Trp Asn Gly Asn Phe Val Ile Asp Asn Pro Gln Asn Ile Gln Ala His
785 790 795 800

Leu Tyr Lys Cys Pro Ala Leu Arg Glu Ser Cys Gly Leu Cys Leu Lys
805 810 815

Ala Asp Pro Arg Phe Glu Cys Gly Trp Cys Val Ala Glu Arg Arg Cys
820 825 830

Ser Leu Arg His His Cys Ala Ala Asp Thr Pro Ala Ser Trp Met His
835 840 845

Ala Arg His Gly Ser Ser Arg Cys Thr Asp Pro Lys Ile Leu Lys Leu
850 855 860

Ser Pro Glu Thr Gly Pro Arg Gln Gly Gly Thr Arg Leu Thr Ile Thr
865 870 875 880

Gly Glu Asn Leu Gly Leu Arg Phe Glu Asp Val Arg Leu Gly Val Arg
885 890 895

Val Gly Lys Val Leu Cys Ser Pro Val Glu Ser Glu Tyr Ile Ser Ala
900 905 910

Glu Gln Ile Val Cys Glu Ile Gly Asp Ala Ser Ser Val Arg Ala His
915 920 925

Asp Ala Leu Val Glu Val Cys Val Arg Asp Cys Ser Pro His Tyr Arg
930 935 940

Ala Leu Ser Pro Lys Arg Phe Thr Phe Val Thr Pro Thr Phe Tyr Arg
945 950 955 960

Val Ser Pro Ser Arg Gly Pro Leu Ser Gly Gly Thr Trp Ile Gly Ile
965 970 975

Glu Gly Ser His Leu Asn Ala Gly Ser Asp Val Ala Val Ser Val Gly
980 985 990

Gly Arg Pro Cys Ser Phe Ser Trp Arg Asn Ser Arg Glu Ile Arg Cys
995 1000 1005

Leu Thr Pro Pro Gly Gln Ser Pro Gly Ser Ala Pro Ile Ile Ile
1010 1015 1020

Asn Ile Asn Arg Ala Gln Leu Thr Asn Pro Glu Val Lys Tyr Asn
1025 1030 1035

Tyr Thr Glu Asp Pro Thr Ile Leu Arg Ile Asp Pro Glu Trp Ser
1040 1045 1050

Ile Asn Ser Gly Gly Thr Leu Leu Thr Val Thr Gly Thr Asn Leu
1055 1060 1065

Ala Thr Val Arg Glu Pro Arg Ile Arg Ala Lys Tyr Gly Gly Ile
1070 1075 1080

Glu Arg Glu Asn Gly Cys Leu Val Tyr Asn Asp Thr Thr Met Val
1085 1090 1095

Cys Arg Ala Pro Ser Val Ala Asn Pro Val Arg Ser Pro Pro Glu
1100 1105 1110

Leu Gly Glu Arg Pro Asp Glu Leu Gly Phe Val Met Asp Asn Val
1115 1120 1125

```
Arg Ser  Leu Leu Val Leu Asn  Ser Thr Ser Phe Leu  Tyr Tyr Pro
    1130                1135                1140

Asp Pro  Val Leu Glu Pro Leu  Ser Pro Thr Gly Leu  Leu Glu Leu
    1145                1150                1155

Lys Pro  Ser Ser Pro Leu Ile  Leu Lys Gly Arg Asn  Leu Leu Pro
    1160                1165                1170

Pro Ala  Pro Gly Asn Ser Arg  Leu Asn Tyr Thr Val  Leu Ile Gly
    1175                1180                1185

Ser Thr  Pro Cys Thr Leu Thr  Val Ser Glu Thr Gln  Leu Leu Cys
    1190                1195                1200

Glu Ala  Pro Asn Leu Thr Gly  Gln His Lys Val Thr  Val Arg Ala
    1205                1210                1215

Gly Gly  Phe Glu Phe Ser Pro  Gly Thr Leu Gln Val  Tyr Ser Asp
    1220                1225                1230

Ser Leu  Leu Thr Leu Pro Asp  Tyr Lys Asp Asp Asp  Asp Lys Gly
    1235                1240                1245

Gly Gly  Gly Ser Gly Leu Asn  Asp Ile Phe Glu Ala  Gln Lys Ile
    1250                1255                1260

Glu Trp  His Glu
    1265
```

<210> 201
<211> 347
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 201

```
Met Val Leu Ala Ser Ser Thr Thr Ser Ile His Thr Met Leu Leu Leu
1               5                  10                  15

Leu Leu Met Leu Ala Gln Pro Ala Met Ala Met Lys Asp Asn Thr Val
            20                  25                  30

Pro Leu Lys Leu Ile Ala Leu Leu Ala Asn Gly Glu Phe His Ser Gly
        35                  40                  45

Glu Gln Leu Gly Glu Thr Leu Gly Met Ser Arg Ala Ala Ile Asn Lys
    50                  55                  60

His Ile Gln Thr Leu Arg Asp Trp Gly Val Asp Val Phe Thr Val Pro
65                  70                  75                  80

Gly Lys Gly Tyr Ser Leu Pro Glu Pro Ile Gln Leu Leu Asn Ala Lys
                85                  90                  95

Gln Ile Leu Gly Gln Leu Asp Gly Gly Ser Val Ala Val Leu Pro Val
            100                 105                 110

Ile Asp Ser Thr Asn Gln Tyr Leu Leu Asp Arg Ile Gly Glu Leu Lys
        115                 120                 125

Ser Gly Asp Ala Cys Ile Ala Glu Tyr Gln Gln Ala Gly Arg Gly Arg
    130                 135                 140

Arg Gly Arg Lys Trp Phe Ser Pro Phe Gly Ala Asn Leu Tyr Leu Ser
145                 150                 155                 160

Met Phe Trp Arg Leu Glu Gln Gly Pro Ala Ala Ala Ile Gly Leu Ser
                165                 170                 175

Leu Val Ile Gly Ile Val Met Ala Glu Val Leu Arg Lys Leu Gly Ala
            180                 185                 190

Asp Lys Val Arg Val Lys Trp Pro Asn Asp Leu Tyr Leu Gln Asp Arg
        195                 200                 205
```

```
Lys Leu Ala Gly Ile Leu Val Glu Leu Thr Gly Lys Thr Gly Asp Ala
    210                 215                 220

Ala Gln Ile Val Ile Gly Ala Gly Ile Asn Met Ala Met Arg Arg Val
225                 230                 235                 240

Glu Glu Ser Val Val Asn Gln Gly Trp Ile Thr Leu Gln Glu Ala Gly
                245                 250                 255

Ile Asn Leu Asp Arg Asn Thr Leu Ala Ala Met Leu Ile Arg Glu Leu
            260                 265                 270

Arg Ala Ala Leu Glu Leu Phe Glu Gln Glu Gly Leu Ala Pro Tyr Leu
        275                 280                 285

Ser Arg Trp Glu Lys Leu Asp Asn Phe Ile Asn Arg Pro Val Lys Leu
    290                 295                 300

Ile Ile Gly Asp Lys Glu Ile Phe Gly Ile Ser Arg Gly Ile Asp Lys
305                 310                 315                 320

Gln Gly Ala Leu Leu Leu Glu Gln Asp Gly Ile Ile Lys Pro Trp Met
                325                 330                 335

Gly Gly Glu Ile Ser Leu Arg Ser Ala Glu Lys
            340                 345
```

<210> 202
<211> 463
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 202

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Gly Pro Leu Gly Ile Ala Gly Gln Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
130 135 140

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145 150 155 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
165 170 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
180 185 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
195 200 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
210 215 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225 230 235 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
245 250 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
260 265 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
275 280 285

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 203
<211> 465
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 203

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

```
Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Gly Gly Pro Leu Gly Met Leu Ser Gln Ser Ser Thr Lys Gly Pro Ser
    130                 135                 140

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
145                 150                 155                 160

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
                165                 170                 175

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
            180                 185                 190

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
        195                 200                 205

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
    210                 215                 220

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
225                 230                 235                 240

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
                245                 250                 255

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            260                 265                 270

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        275                 280                 285

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    290                 295                 300
```

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
305 310 315 320

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
325 330 335

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro
465

<210> 204
<211> 461
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 204

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Pro Leu Gly Leu Trp Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
    130                 135                 140

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
145                 150                 155                 160

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
                165                 170                 175

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
            180                 185                 190
```

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
195 200 205

Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
210 215 220

Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
225 230 235 240

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
245 250 255

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
260 265 270

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
275 280 285

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
290 295 300

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
305 310 315 320

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
325 330 335

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
340 345 350

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
355 360 365

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
370 375 380

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
385 390 395 400

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
405 410 415

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
420 425 430

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
435 440 445

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 205
<211> 463
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 205

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

Val Pro Leu Ser Leu Thr Met Gly Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
    130                 135                 140

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
                165                 170                 175

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
            180                 185                 190

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
        195                 200                 205

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
    210                 215                 220

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
225                 230                 235                 240

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
                245                 250                 255

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
            260                 265                 270

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
        275                 280                 285
```

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
290 295 300

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
305 310 315 320

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
325 330 335

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
340 345 350

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
355 360 365

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
370 375 380

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
385 390 395 400

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
405 410 415

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
420 425 430

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
435 440 445

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

〈210〉 206
〈211〉 468
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 206

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
    50                  55                  60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
            100                 105                 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
        115                 120                 125

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

Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro
                165                 170                 175
```

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
275 280 285

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
290 295 300

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
305 310 315 320

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
325 330 335

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
340 345 350

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
355 360 365

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
370 375 380

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
385 390 395 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro
465

<210> 207
<211> 471
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 207

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Trp Asn Gly Asn Asn Thr Tyr Tyr Thr Glu Ser Met
50 55 60

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

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

Val Lys Gly Ser Thr Ala Ile Val Gly Val Pro Pro Thr Tyr Pro Asp
100 105 110

Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
115 120 125

Gly Ala Gly Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Arg Gly Ile Val Ala Gly
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
145 150 155 160

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
225 230 235 240

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
245 250 255

```
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
            260                 265                 270

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
        275                 280                 285

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
    290                 295                 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
305                 310                 315                 320

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
                325                 330                 335

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
            340                 345                 350

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
        355                 360                 365

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
    370                 375                 380

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
                405                 410                 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
            420                 425                 430

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
        435                 440                 445

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
    450                 455                 460
```

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
465 470

<210> 208
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 208

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 209
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 209

Thr Ser Glu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 210
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 210

Thr Ser Phe Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 211
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 211

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 212
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 212

Thr Ser His Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 213
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 213

Thr Ser Lys Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 214
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 214

Thr Ser Met Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 215
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 215

Thr Ser Asn Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 216

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 217
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 217

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 218
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 218

Thr Ser Trp Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 219
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 219

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 220
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 220

Thr Ser Thr Ala Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 221
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 221

Thr Ser Thr Asp Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 222
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 222

Thr Ser Thr Glu Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 223
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 223

Thr Ser Thr Phe Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 224
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 224

Thr Ser Thr Leu Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 225
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 225

Thr Ser Thr Met Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 226
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 226

Thr Ser Thr Pro Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 227
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 227

Thr Ser Thr Gln Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 228
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 228

Thr Ser Thr Val Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 229
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 229

Thr Ser Thr Trp Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 230
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 230

Thr Ser Thr Ser Ala Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 231
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 231

Thr Ser Thr Ser Glu Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 232
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 232

Thr Ser Thr Ser Phe Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 233
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 233

Thr Ser Thr Ser His Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 234
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 234

Thr Ser Thr Ser Ile Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 235
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 235

Thr Ser Thr Ser Lys Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 236
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 236

Thr Ser Thr Ser Leu Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 237
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 237

Thr Ser Thr Ser Met Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 238
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 238

Thr Ser Thr Ser Asn Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 239
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 239

Thr Ser Thr Ser Pro Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 240
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 240

Thr Ser Thr Ser Gln Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 241
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 241

Thr Ser Thr Ser Arg Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 242
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 242

Thr Ser Thr Ser Thr Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 243
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 243

Thr Ser Thr Ser Val Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 244
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 244

Thr Ser Thr Ser Trp Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 245
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 245

Thr Ser Thr Ser Tyr Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 246
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 246

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ala Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 247
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 247

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Asp Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 248
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 248

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Glu Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 249
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 249

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Gly Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 250
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 250

Thr Ser Thr Ser Gly Arg His Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 251
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 251

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ile Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 252
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 252

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Lys Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 253
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 253

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Leu Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 254
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 254

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Met Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 255
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 255

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Asn Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 256
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 256

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Pro Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 257
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 257

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Gln Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 258
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 258

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Arg Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 259
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 259

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Thr Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 260
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 260

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Val Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 261
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 261

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Trp Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 262
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 262

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Tyr Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 263
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 263

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 264
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 264

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Phe Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 265
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 265

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Lys Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 266
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 266

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Met Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 267
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 267

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Asn Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 268

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Pro Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 269
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 269

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Gln Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 270
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 270

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Arg Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 271
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 271

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ser Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 272
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 272

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Trp Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 273
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 273

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Tyr Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 274
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 274

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ala Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 275
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 275

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asp Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 276
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 276

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 277
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 277

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Phe Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 278
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 278

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 279
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 279

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Lys Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 280
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 280

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Leu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 281
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 281

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Met Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 282
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 282

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Pro Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 283
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 283

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Gln Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 284
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 284

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 285
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 285

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Trp Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 286
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 286

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 287
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 287

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 288
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 288

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Asp Arg Gly
1 5 10

<210> 289
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 289

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Glu Arg Gly
1 5 10

<210> 290
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 290

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 291
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 291

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gly Arg Gly
1 5 10

<210> 292
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 292

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Arg Gly
1 5 10

<210> 293
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 293

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Lys Arg Gly
1 5 10

<210> 294
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 294

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Asn Arg Gly
1 5 10

<210> 295
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 295

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln Arg Gly
1 5 10

<210> 296
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 296

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser Arg Gly
1 5 10

<210> 297
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 297

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Thr Arg Gly
1 5 10

<210> 298
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 298

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Trp Arg Gly
1 5 10

<210> 299
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 299

Thr Ser Asp Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 300
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 300

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 301
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 301

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 302
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 302

Thr Ser Thr His Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 303
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 303

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 304
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 304

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 305
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 305

Thr Ser Thr Tyr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 306
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 306

Thr Ser Thr Ser Asp Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 307
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 307

Thr Ser Thr Ser Ser Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 308
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 308

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Phe Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 309
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 309

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 310
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 310

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser His Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 311
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 311

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ile Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 312
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 312

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Leu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 313
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 313

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Thr Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 314
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 314

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Val Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 315
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 315

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 316
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 316

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 317
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 317

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Arg Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 318
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 318

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 319
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 319

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 320
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 320

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 321
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 321

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Leu Arg Gly
1 5 10

<210> 322
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 322

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Met Arg Gly
1 5 10

<210> 323
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 323

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Arg Arg Gly
1 5 10

<210> 324
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 324

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 325
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 325

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 326
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 326

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 327
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 327

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 328
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 328

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln Arg Gly
1 5 10

<210> 329
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 329

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Arg Gly
1 5 10

<210> 330
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 330

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 331
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 331

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser Arg Gly
1 5 10

<210> 332
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 332

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 333
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 333

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 334
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 334

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 335
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 335

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Arg Gly
1 5 10

<210> 336
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 336

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 337
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 337

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser Arg Gly
1 5 10

<210> 338
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 338

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 339
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 339

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln Arg Gly
1 5 10

<210> 340
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 340

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 341
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 341

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Arg Gly
1 5 10

<210> 342
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 342

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 343
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 343

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser Arg Gly
1 5 10

<210> 344
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 344

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 345
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 345

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 346
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 346

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln Arg Gly
1 5 10

<210> 347
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 347

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 348
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 348

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Arg Gly
1 5 10

<210> 349
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 349

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 350
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 350

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser Arg Gly
1 5 10

<210> 351
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 351

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 352
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 352

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 353
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 353

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 354
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 354

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 355
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 355

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 356
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 356

Thr Ser His Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 357
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 357

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Gln Arg Gly
1 5 10

<210> 358
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 358

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 359
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 359

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile Arg Gly
1 5 10

<210> 360
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 360

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 361
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 361

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ser Arg Gly
1 5 10

<210> 362
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 362

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 363
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 363

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 364
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 364

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 365
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 365

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 366
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 366

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 367
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 367

Thr Ser His Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 368
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 368

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Gln Arg Gly
1 5 10

<210> 369
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 369

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 370
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 370

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ile Arg Gly
1 5 10

<210> 371
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 371

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 372
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 372

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ser Arg Gly
1 5 10

<210> 373
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 373

Thr Ser Gly Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 374
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 374

Thr Ser Gly Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 375
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 375

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 376
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 376

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 377
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 377

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 378
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 378

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 379
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 379

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 380
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 380

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 381
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 381

Thr Ser Gln Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 382
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 382

Thr Ser Gln Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 383
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 383

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 384
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 384

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 385
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 385

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 386
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 386

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 387
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 387

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 388
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 388

Thr Ser Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 389
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 389

Thr Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 390
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 390

Thr Ser Pro Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 391
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 391

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 392
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 392

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 393
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 393

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 394
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 394

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 395
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 395

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 396
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 396

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 397
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 397

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 398
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 398

Thr Ser Ala Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 399
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 399

Thr Ser Ala Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 400
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 400

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 401
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 401

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 402
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 402

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 403
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 403

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 404
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 404

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 405
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 405

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 406
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 406

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 407
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 407

Thr Ser Tyr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 408
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 408

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 409
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 409

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 410
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 410

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 411
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 411

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 412
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 412

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 413
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 413

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 414
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 414

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 415
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 415

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 416
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 416

Thr Ser Ser Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 417
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 417

Thr Ser Ser Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 418
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 418

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 419
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 419

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 420
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 420

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 421
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 421

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 422
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 422

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 423
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 423

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 424

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 425
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 425

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 426
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 426

Thr Ser Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 427
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 427

Thr Ser Ile Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 428
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 428

Thr Ser Ile Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 429
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 429

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 430
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 430

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 431
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 431

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 432
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 432

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 433
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 433

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 434
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 434

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 435
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 435

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 436
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 436

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 437
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 437

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 438
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 438

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 439
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 439

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 440
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 440

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 441
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 441

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 442
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 442

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 443
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 443

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 444
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 444

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 445
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 445

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 446
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 446

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 447
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 447

Thr Ser Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 448
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 448

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 449
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 449

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Ile Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 450
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 450

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 451
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 451

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Ser Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 452
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 452

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala His Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 453
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 453

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 454
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 454

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Phe Arg Gly
1 5 10

<210> 455
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 455

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 456
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 456

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Val Arg Gly
1 5 10

<210> 457
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 457

Thr Ser Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn His Arg Gly
1 5 10

<210> 458
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 458

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 459
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 459

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val Arg Gly
1 5 10

<210> 460
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 460

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val His Arg Gly
1 5 10

<210> 461
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 461

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 462
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 462

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Val Arg Gly
1 5 10

<210> 463
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 463

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile His Arg Gly
1 5 10

<210> 464
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 464

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 465
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 465

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Val Arg Gly
1 5 10

<210> 466
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 466

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser His Arg Gly
1 5 10

<210> 467
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 467

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala His Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 468
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 468

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala His Val Arg Gly
1 5 10

<210> 469
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 469

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala His His Arg Gly
1 5 10

<210> 470
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 470

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Glu Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 471
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 471

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 472
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 472

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 473
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 473

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 474
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 474

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 475
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 475

Thr Ser Ala Ser Gly Arg Ser Ala Gly Ala Arg Gly
1 5 10

<210> 476
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 476

Thr Ser Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 477
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 477

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 478
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 478

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr Val Arg Gly
1 5 10

<210> 479
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 479

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr His Arg Gly
1 5 10

<210> 480
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 480

Thr Ser Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 481
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 481

Thr Ser Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr Val Arg Gly
1 5 10

<210> 482
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 482

Thr Ser Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr His Arg Gly
1 5 10

<210> 483
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 483

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 484
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 484

Thr Ser Gly Thr Gly Arg Ser Glu Thr Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 485
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 485

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 486
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 486

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr Val Arg Gly
1 5 10

<210> 487
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 487

Thr Ser Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr His Arg Gly
1 5 10

<210> 488
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 488

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 489
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 489

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 490
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 490

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val Arg Gly
1 5 10

<210> 491
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 491

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val His Arg Gly
1 5 10

<210> 492
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 492

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 493
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 493

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Arg Gly
1 5 10

<210> 494
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 494

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Arg Gly
1 5 10

<210> 495
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 495

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 496
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 496

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Glu Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 497
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 497

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 498
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 498

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val Val Arg Gly
1 5 10

<210> 499
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 499

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val His Arg Gly
1 5 10

<210> 500
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 500

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Gly Gly
1 5 10

<210> 501
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 501

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr Gly Gly
1 5 10

<210> 502
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 502

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val Gly Gly
1 5 10

<210> 503
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 503

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val His Gly Gly
1 5 10

<210> 504
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 504

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Gly Gly
1 5 10

<210> 505
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 505

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Gly Gly
1 5 10

<210> 506
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 506

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Gly Gly
1 5 10

<210> 507
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 507

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 508

Glu Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 509
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 509

Phe Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 510

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 511
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 511

His Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 512
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 512

Lys Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 513
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 513

Met Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 514
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 514

Asn Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 515
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 515

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 516
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 516

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 517
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 517

Trp Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 518
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 518

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 519
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 519

Thr Ala Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 520
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 520

Thr Asp Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 521
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 521

Thr Glu Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 522
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 522

Thr Phe Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 523
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 523

Thr Leu Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 524
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 524

Thr Met Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 525
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 525

Thr Pro Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 526
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 526

Thr Gln Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 527
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 527

Thr Val Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 528
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 528

Thr Trp Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 529
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 529

Thr Ser Ala Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 530
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 530

Thr Ser Glu Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 531
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 531

Thr Ser Phe Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 532

Thr Ser His Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 533
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 533

Thr Ser Ile Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 534
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 534

Thr Ser Lys Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 535
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 535

Thr Ser Leu Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 536
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 536

Thr Ser Met Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 537
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 537

Thr Ser Asn Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 538
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 538

Thr Ser Pro Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 539
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 539

Thr Ser Gln Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 540
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 540

Thr Ser Arg Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 541
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 541

Thr Ser Thr Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 542
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 542

Thr Ser Val Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 543
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 543

Thr Ser Trp Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 544
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 544

Thr Ser Tyr Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 545
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 545

Thr Ser Gly Arg Ala Ala Asn Pro
1 5

<210> 546
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 546

Thr Ser Gly Arg Asp Ala Asn Pro
1 5

<210> 547
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 547

Thr Ser Gly Arg Glu Ala Asn Pro
1 5

<210> 548
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 548

Thr Ser Gly Arg Gly Ala Asn Pro
1 5

<210> 549
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 549

Thr Ser Gly Arg His Ala Asn Pro
1 5

<210> 550
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 550

Thr Ser Gly Arg Ile Ala Asn Pro
1 5

<210> 551
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 551

Thr Ser Gly Arg Lys Ala Asn Pro
1 5

<210> 552
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 552

Thr Ser Gly Arg Leu Ala Asn Pro
1 5

<210> 553
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 553

Thr Ser Gly Arg Met Ala Asn Pro
1 5

<210> 554
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 554

Thr Ser Gly Arg Asn Ala Asn Pro
1 5

<210> 555
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 555

Thr Ser Gly Arg Pro Ala Asn Pro
1 5

<210> 556
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 556

Thr Ser Gly Arg Gln Ala Asn Pro
1 5

<210> 557
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 557

Thr Ser Gly Arg Arg Ala Asn Pro
1 5

<210> 558
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 558

Thr Ser Gly Arg Thr Ala Asn Pro
1 5

<210> 559
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 559

Thr Ser Gly Arg Val Ala Asn Pro
1 5

<210> 560
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 560

Thr Ser Gly Arg Trp Ala Asn Pro
1 5

<210> 561
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 561

Thr Ser Gly Arg Tyr Ala Asn Pro
1 5

<210> 562
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 562

Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro
1 5

<210> 563
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 563

Thr Ser Gly Arg Ser Phe Asn Pro
1 5

<210> 564
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 564

Thr Ser Gly Arg Ser Lys Asn Pro
1 5

<210> 565
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 565

Thr Ser Gly Arg Ser Met Asn Pro
1 5

<210> 566
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 566

Thr Ser Gly Arg Ser Asn Asn Pro
1 5

<210> 567
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 567

Thr Ser Gly Arg Ser Pro Asn Pro
1 5

<210> 568
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 568

Thr Ser Gly Arg Ser Gln Asn Pro
1 5

<210> 569
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 569

Thr Ser Gly Arg Ser Arg Asn Pro
1 5

<210> 570
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 570

Thr Ser Gly Arg Ser Ser Asn Pro
1 5

<210> 571
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 571

Thr Ser Gly Arg Ser Trp Asn Pro
1 5

<210> 572
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 572

Thr Ser Gly Arg Ser Tyr Asn Pro
1 5

<210> 573
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 573

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ala Pro
1 5

<210> 574
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 574

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asp Pro
1 5

<210> 575
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 575

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 576
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 576

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Phe Pro
1 5

<210> 577
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 577

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro
1 5

<210> 578
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 578

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Lys Pro
1 5

<210> 579
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 579

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Leu Pro
1 5

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 580

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Met Pro
1 5

<210> 581
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 581

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Pro Pro
1 5

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 582

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Gln Pro
1 5

<210> 583
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 583

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 584
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 584

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Trp Pro
1 5

<210> 585
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 585

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro
1 5

<210> 586
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 586

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 587
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 587

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Asp
1 5

<210> 588
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 588

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Glu
1 5

<210> 589
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 589

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 590
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 590

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gly
1 5

<210> 591
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 591

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 592
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 592

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Lys
1 5

<210> 593
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 593

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Asn
1 5

<210> 594
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 594

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln
1 5

<210> 595
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 595

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser
1 5

<210> 596
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 596

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Thr
1 5

<210> 597
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 597

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Trp
1 5

<210> 598
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 598

Asp Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 599
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 599

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 600
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 600

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 601
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 601

Thr His Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 602
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 602

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 603
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 603

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 604

Thr Tyr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 605
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 605

Thr Ser Asp Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 606
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 606

Thr Ser Ser Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 607
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 607

Thr Ser Gly Arg Phe Ala Asn Pro
1 5

<210> 608
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 608

Thr Ser Gly Arg Ser Asp Asn Pro
1 5

<210> 609
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 609

Thr Ser Gly Arg Ser His Asn Pro
1 5

<210> 610
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 610

Thr Ser Gly Arg Ser Ile Asn Pro
1 5

<210> 611
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 611

Thr Ser Gly Arg Ser Leu Asn Pro
1 5

<210> 612
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 612

Thr Ser Gly Arg Ser Thr Asn Pro
1 5

<210> 613
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 613

Thr Ser Gly Arg Ser Val Asn Pro
1 5

<210> 614
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 614

Thr Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 615
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 615

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 616
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 616

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Arg Pro
1 5

<210> 617
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 617

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 618
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 618

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 619
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 619

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 620
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 620

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Leu
1 5

<210> 621
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 621

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Met
1 5

<210> 622
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 622

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Arg
1 5

<210> 623
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 623

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 624
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 624

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 625
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 625

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 626
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 626

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro
1 5

<210> 627
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 627

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln
1 5

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 628

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 629
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 629

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 630

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 631
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 631

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser
1 5

<210> 632
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 632

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 633
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 633

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro
1 5

<210> 634
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 634

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln
1 5

<210> 635
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 635

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 636
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 636

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 637
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 637

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 638
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 638

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser
1 5

<210> 639
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 639

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 640
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 640

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro
1 5

<210> 641
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 641

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln
1 5

<210> 642
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 642

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 643
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 643

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 644
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 644

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 645
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 645

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser
1 5

<210> 646
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 646

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 647
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 647

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Tyr Pro
1 5

<210> 648
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 648

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Gln
1 5

<210> 649
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 649

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 650
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 650

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile
1 5

<210> 651
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 651

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 652
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 652

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ser
1 5

<210> 653
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 653

Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro
1 5

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 654

Gly Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro
1 5

<210> 655
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 655

Gln Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro
1 5

<210> 656
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 656

Pro Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro
1 5

<210> 657
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 657

Ala Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro
1 5

<210> 658
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 658

His Ser Gly Arg Ser Glu Asn Pro
1 5

<210> 659
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 659

Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Gln
1 5

<210> 660
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 660

Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ala
1 5

<210> 661
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 661

Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ile
1 5

<210> 662
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 662

Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Phe
1 5

<210> 663
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 663

Thr Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ser
1 5

<210> 664
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 664

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 665
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 665

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 666
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 666

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 667
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 667

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 668
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 668

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 669
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 669

His Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 670
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 670

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Gln
1 5

<210> 671
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 671

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ala
1 5

<210> 672
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 672

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ile
1 5

<210> 673
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 673

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Phe
1 5

<210> 674
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 674

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ser
1 5

<210> 675
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 675

Gly Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 676

Gly Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 677
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 677

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 678

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 679
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 679

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 680
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 680

Gly Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 681
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 681

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 682
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 682

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 683
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 683

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 684
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 684

Gln Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 685
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 685

Gln Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 686
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 686

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 687
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 687

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 688
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 688

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 689
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 689

Gln Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 690
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 690

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 691
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 691

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 692
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 692

Gln Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 693
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 693

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 694
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 694

Pro Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 695
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 695

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 696
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 696

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 697
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 697

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 698
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 698

Pro Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 699
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 699

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 700

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 701
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 701

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 702
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 702

Ala Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 703
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 703

Ala Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 704
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 704

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 705
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 705

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 706
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 706

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 707
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 707

Ala Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 708
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 708

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 709
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 709

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 710
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 710

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 711
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 711

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 712

Tyr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 713
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 713

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 714
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 714

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 715
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 715

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 716
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 716

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 717
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 717

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 718
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 718

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 719
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 719

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 720
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 720

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 721
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 721

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 722
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 722

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 723
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 723

Ser Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 724

Ser Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 725
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 725

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 726

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 727
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 727

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 728
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 728

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 729
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 729

Ser Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 730
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 730

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 731
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 731

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 732
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 732

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 733
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 733

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 734
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 734

Ser Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 735
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 735

Ile Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 736
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 736

Ile Lys Gly Arg Ser Ala Asn Pro
1 5

<210> 737
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 737

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 738
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 738

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 739
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 739

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 740
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 740

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 741
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 741

Ile Ser Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 742
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 742

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 743
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 743

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 744
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 744

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 745
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 745

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 746
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 746

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 747
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 747

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 748
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 748

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 749
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 749

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 750
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 750

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 751
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 751

Thr Thr Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 752
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 752

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 753
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 753

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 754
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 754

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 755
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 755

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 756
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 756

Thr Thr Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 757
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 757

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 758
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 758

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Ile Pro
1 5

<210> 759
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 759

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 760
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 760

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Ser Pro
1 5

<210> 761
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 761

Thr Lys Gly Arg Ser Ala His Pro
1 5

<210> 762
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 762

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Ala
1 5

<210> 763
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 763

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Phe
1 5

<210> 764
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 764

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Tyr
1 5

<210> 765
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 765

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn Val
1 5

<210> 766
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 766

Thr Lys Gly Arg Ser Ala Asn His
1 5

<210> 767
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 767

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr
1 5

<210> 768
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 768

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val
1 5

<210> 769
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 769

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Val His
1 5

<210> 770
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 770

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Tyr
1 5

<210> 771
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 771

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Val
1 5

<210> 772
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 772

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ile His
1 5

<210> 773
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 773

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Tyr
1 5

<210> 774
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 774

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser Val
1 5

<210> 775
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 775

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Ser His
1 5

<210> 776
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 776

Thr Ser Gly Arg Ser Ala His Tyr
1 5

<210> 777
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 777

Thr Ser Gly Arg Ser Ala His Val
1 5

<210> 778
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 778

Thr Ser Gly Arg Ser Ala His His
1 5

<210> 779
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 779

Pro Ser Gly Arg Ser Glu Val Pro
1 5

<210> 780
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 780

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Glu Pro
1 5

<210> 781
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 781

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro
1 5

<210> 782
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 782

Ala Ser Gly Arg Ser Glu Asn Ala
1 5

<210> 783
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 783

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Glu Ala
1 5

<210> 784
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 784

Ala Ser Gly Arg Ser Ala Gly Ala
1 5

<210> 785
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 785

Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr Pro
1 5

<210> 786
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 786

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr Tyr
1 5

<210> 787
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 787

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr Val
1 5

<210> 788
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 788

Gly Ser Gly Arg Ser Ala Thr His
1 5

<210> 789
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 789

Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr Tyr
1 5

<210> 790
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 790

Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr Val
1 5

<210> 791
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 791

Gly Thr Gly Arg Ser Ala Thr His
1 5

<210> 792
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 792

Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr Pro
1 5

<210> 793
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 793

Gly Thr Gly Arg Ser Glu Thr Pro
1 5

<210> 794
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 794

Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr Tyr
1 5

<210> 795
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 795

Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr Val
1 5

<210> 796
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 796

Gly Ser Gly Arg Ser Glu Thr His
1 5

<210> 797
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 797

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 798
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 798

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr
1 5

<210> 799
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 799

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val
1 5

<210> 800
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 800

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val His
1 5

<210> 801
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 801

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr
1 5

<210> 802
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 802

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val
1 5

<210> 803
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 803

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His
1 5

<210> 804
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 804

Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val Pro
1 5

<210> 805
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 805

Tyr Thr Gly Arg Ser Glu Val Pro
1 5

<210> 806
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 806

Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val Tyr
1 5

<210> 807
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 807

Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val Val
1 5

<210> 808
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 808

Tyr Ser Gly Arg Ser Glu Val His
1 5

<210> 809
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 809

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro
1 5

<210> 810
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 810

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr
1 5

<210> 811
<211> 8

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 811

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val
1 5

<210> 812
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 812

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val His
1 5

<210> 813
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 813

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr
1 5

<210> 814
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 814

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val
1 5

<210> 815
<211> 8
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 815

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His
1 5

<210> 816
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 816

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 817
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 817

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 818
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 818

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

```
Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 819
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 819

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45
```

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 820
<211> 228

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 820

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val His Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 821
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 821

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 822
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 822

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 823
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 823

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

```
Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 824
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 824

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45
```

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Gly Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

〈210〉 825
〈211〉 228

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 825

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Tyr Gly Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 826
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 826

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val Gly Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 827
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 827

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val His Gly Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205
```

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 828
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 828

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Gly Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

```
Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 829
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 829

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45
```

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Gly Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

〈210〉 830
〈211〉 228

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 830

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Gly Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 831
<211> 462
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 831

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ser Ile Thr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Thr Pro Met Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Arg Phe Asp Val Ser Asp Leu Leu Thr Asp Lys Pro
100 105 110

Lys Val Thr Ile Asn Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Arg Gly Pro Ser
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

```
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
    290                 295                 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
305                 310                 315                 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
                325                 330                 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
            340                 345                 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
        355                 360                 365

Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
    370                 375                 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385                 390                 395                 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
                405                 410                 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
            420                 425                 430

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
        435                 440                 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
    450                 455                 460
```

<210> 832
<211> 216
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 832

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
            100                 105                 110

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

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145                 150                 155                 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
                165                 170                 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
            180                 185                 190
```

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 833

<400> 833
000

<210> 834

<400> 834
000

<210> 835

<400> 835
000

<210> 836

<400> 836
000

<210> 837

<400> 837
000

<210> 838

<400> 838
000

<210> 839

<400> 839
000

<210> 840

<400> 840
000

<210> 841

<400> 841
000

<210> 842

<400> 842
000

<210> 843

<400> 843
000

<210> 844

<400> 844
000

<210> 845

<400> 845
000

<210> 846

<400> 846
000

<210> 847

<400> 847
000

<210> 848

<400> 848
000

<210> 849

<400> 849
000

<210> 850

<400> 850
000

<210> 851

<400> 851
000

<210> 852

<400> 852
000

<210> 853
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 853

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 854
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 854

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 855
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 855

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro His Gly
1 5 10

<210> 856
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 856

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 857
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 857

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 858
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 858

Thr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 859
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 859

Ile Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 860
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 860

Tyr Ser Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 861
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 861

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 862
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 862

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ala Gly
1 5 10

<210> 863
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 863

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ala Gly
1 5 10

<210> 864
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 864

Thr Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 865
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 865

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 866
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 866

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 867
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 867

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 868
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 868

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ala Gly
1 5 10

<210> 869
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 869

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 870
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 870

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ala Gly
1 5 10

<210> 871
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 871

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ala Gly
1 5 10

<210> 872
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 872

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ala Gly
1 5 10

<210> 873
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 873

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ala Gly
1 5 10

<210> 874
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 874

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro His Gly
1 5 10

<210> 875
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 875

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile His Gly
1 5 10

<210> 876
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 876

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe His Gly
1 5 10

<210> 877
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 877

Thr Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro His Gly
1 5 10

<210> 878
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 878

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro His Gly
1 5 10

<210> 879
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 879

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro His Gly
1 5 10

<210> 880
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 880

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro His Gly
1 5 10

<210> 881
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 881

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr His Gly
1 5 10

<210> 882
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 882

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro His Gly
1 5 10

<210> 883
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 883

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro His Gly
1 5 10

<210> 884
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 884

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr His Gly
1 5 10

<210> 885
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 885

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val His Gly
1 5 10

<210> 886
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 886

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His His Gly
1 5 10

<210> 887
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 887

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 888
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 888

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 889
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 889

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ile Gly
1 5 10

<210> 890
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 890

Thr Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 891
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 891

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 892
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 892

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 893
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 893

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 894
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 894

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 895
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 895

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 896
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 896

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 897
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 897

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 898
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 898

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ile Gly
1 5 10

<210> 899
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 899

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ile Gly
1 5 10

<210> 900
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 900

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 901
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 901

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Leu Gly
1 5 10

<210> 902
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 902

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Leu Gly
1 5 10

<210> 903
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 903

Thr Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 904
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 904

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 905
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 905

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 906
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 906

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 907
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 907

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Leu Gly
1 5 10

<210> 908
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 908

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 909
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 909

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Leu Gly
1 5 10

<210> 910
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 910

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Leu Gly
1 5 10

<210> 911
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 911

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Leu Gly
1 5 10

<210> 912
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 912

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Leu Gly
1 5 10

<210> 913
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 913

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 914
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 914

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ser Gly
1 5 10

<210> 915
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 915

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ser Gly
1 5 10

<210> 916
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 916

Thr Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 917
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 917

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 918
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 918

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 919
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 919

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 920
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 920

Thr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ser Gly
1 5 10

<210> 921
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 921

Thr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 922
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 922

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 923
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 923

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ser Gly
1 5 10

<210> 924
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 924

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ser Gly
1 5 10

<210> 925
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 925

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ser Gly
1 5 10

<210> 926
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 926

Ile Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 927
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 927

Ile Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 928
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 928

Ile Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ile Gly
1 5 10

<210> 929
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 929

Ile Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 930
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 930

Ile Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 931
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 931

Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 932
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 932

Ile Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 933
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 933

Ile Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 934
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 934

Ile Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 935
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 935

Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 936
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 936

Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 937
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 937

Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ile Gly
1 5 10

<210> 938
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 938

Ile Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ile Gly
1 5 10

<210> 939
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 939

Tyr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 940
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 940

Tyr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ile Gly
1 5 10

<210> 941
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 941

Tyr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ile Gly
1 5 10

<210> 942
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 942

Tyr Ser Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 943
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 943

Tyr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 944
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 944

Tyr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 945
<211> 12

<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 945

Tyr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 946
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 946

Tyr Ser Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 947
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 947

Tyr Ser Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 948
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 948

Tyr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly
1 5 10

<210> 949
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 949

Tyr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ile Gly
1 5 10

<210> 950
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 950

Tyr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ile Gly
1 5 10

<210> 951
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 951

Tyr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ile Gly
1 5 10

<210> 952
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 952

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 953
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 953

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 954
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 954

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 955
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 955

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 956
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 956

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 957
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 957

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 958
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 958

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 959
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 959

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Thr Ser Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 960
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 960

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 961
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 961

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 962
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 962

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 963
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 963

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 964
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 964

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 965
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 965

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 966
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 966

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

```
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

〈210〉 967
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 967

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 968
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 968

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 969
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 969

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 970
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 970

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 971
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 971

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 972
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 972

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ala Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 973
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 973

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 974
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 974

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 975
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 975

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 976
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 976

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 977
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 977

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 978
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 978

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 979
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 979

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 980
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 980

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 981
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 981

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 982
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 982

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 983
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 983

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 984
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 984

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 985
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 985

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His His Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 986
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 986

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 987
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 987

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 988
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 988

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 989
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 989

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 990
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 990

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 991
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 991

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 992
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 992

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 993
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 993

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 994
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 994

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 995
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 995

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 996
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 996

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

```
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

〈210〉 997
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 997

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 998
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 998

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 999
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 999

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1000
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1000

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1001
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1001

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

```
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1002
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1002

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1003
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1003

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1004
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1004

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1005
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1005

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1006
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1006

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 1007
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1007

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1008
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1008

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1009
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1009

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1010
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1010

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1011
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1011

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Leu Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1012
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1012

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1013
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1013

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1014
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1014

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1015
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1015

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1016
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1016

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 1017
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1017

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1018
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1018

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1019
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1019

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1020
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1020

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1021
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1021

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 1022
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1022

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1023
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1023

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1024
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1024

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ser Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1025
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1025

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1026
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1026

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 1027
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1027

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1028
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1028

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1029
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1029

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1030
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1030

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1031
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1031

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1032
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1032

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1033
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1033

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1034
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1034

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1035
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1035

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1036
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1036

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1037
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1037

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ile Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1038
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1038

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1039
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1039

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Ile Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1040
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1040

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
100 105 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Asn Phe Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1041
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1041

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
100 105 110

Pro Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

〈210〉 1042
〈211〉 228
〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1042

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1043
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1043

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Asn Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1044
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1044

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
100 105 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Ile Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1045
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1045

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
100 105 110

Ile Ser Gly Arg Ser Ala Asn Tyr Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1046
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1046

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

```
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Pro Ser Gly Arg Ser Ala Gly Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1047
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1047

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1048
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1048

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1049
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1049

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15
```

```
Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Val Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220
```

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1050
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1050

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Tyr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Ile Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
130 135 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145 150 155 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
165 170 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1051
<211> 462
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1051

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ser Ile Thr Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Glu Ile Thr Pro Met Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Gly Arg Phe Asp Val Ser Asp Leu Leu Thr Asp Lys Pro
100 105 110

Lys Val Thr Ile Asn Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
115 120 125

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145 150 155 160

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
165 170 175

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
180 185 190

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
210 215 220

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
225 230 235 240

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro Lys
245 250 255

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
260 265 270

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
275 280 285

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
290 295 300

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val
305 310 315 320

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
325 330 335

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
340 345 350

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
355 360 365

Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
370 375 380

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
385 390 395 400

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Tyr Leu Asp
405 410 415

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
420 425 430

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
435 440 445

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

<210> 1052
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1052

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly
1 5 10

<210> 1053
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1053

Thr Ser Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val Arg Gly
1 5 10

<210> 1054
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1054

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Arg Gly
1 5 10

<210> 1055
<211> 12
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 一人工合成的序列

<400> 1055

Thr Ser Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Arg Gly
1 5 10

<210> 1056
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1056

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
100 105 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Pro Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
115 120 125

```
Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1057
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1057

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                   10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45
```

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Ser Gly Arg Ser Ala Val Val Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

〈210〉 1058
〈211〉 228

〈212〉 PRT
〈213〉 人造序列

〈220〉
〈223〉 一人工合成的序列

〈400〉 1058

```
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1               5                  10                  15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
            20                  25                  30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
        35                  40                  45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65                  70                  75                  80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
                85                  90                  95

Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val Tyr Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175
```

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
180 185 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
195 200 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
210 215 220

Thr Glu Cys Ser
225

<210> 1059
<211> 228
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1059

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ser Asn
20 25 30

Thr Val Asn Trp Tyr Gln Arg Leu Pro Gly Ala Ala Pro Gln Leu Leu
35 40 45

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

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Gly Ser Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Trp Asp Asp Ser Leu
85 90 95

```
Asn Gly Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Thr Ser
            100                 105                 110

Tyr Thr Gly Arg Ser Ala Val His Arg Gly Gly Gln Pro Lys Ala Ala
        115                 120                 125

Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn
    130                 135                 140

Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val
145                 150                 155                 160

Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu
                165                 170                 175

Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser
            180                 185                 190

Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser
        195                 200                 205

Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro
    210                 215                 220

Thr Glu Cys Ser
225
```

<210> 1060
<211> 444
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1060

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gln Leu Val Arg Pro Gly Ala
1               5                   10                  15
```

```
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30

Trp Met His Trp Val Asn Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Met Ile Asp Pro Ser Tyr Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

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

Ala Leu Tyr Gly Asn Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
            100                 105                 110

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

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

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

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

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

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

```
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Arg Gly Gly Pro Lys Val Phe
225                 230                 235                 240

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

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

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

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

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

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

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

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

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

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

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 1061
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 一人工合成的序列

<400> 1061

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Ser Ser Ser Phe Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Glu Asp Ile Tyr Asn Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gly Ala Thr Ser Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Lys Asp Tyr Thr Leu Ser Ile Thr Ser Leu Gln Thr
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Val Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種多胜肽，該多胜肽含有抗原結合域及運輸部分，其中，該運輸部分具有抑制該抗原結合域之抗原結合活性之抑制域，且其中該多胜肽具有含有選自序列編號：168-178、208-815、833-951、1052-1055與1062-1081之序列之一或多數序列的蛋白酶切斷序列。

【請求項2】 如請求項1之多胜肽，其中，藉由該抑制域之該抗原結合域之抗原結合活性的抑制在該蛋白酶切斷序列已被蛋白酶切斷之狀態下，相較於藉由該抑制域之該抗原結合域之抗原結合活性的抑制在該蛋白酶切斷序列未被切斷之狀態下為弱。

【請求項3】 如請求項1或2之多胜肽，其中，該抗原結合域相較於該運輸部分有較短的血中半衰期。

【請求項4】 如請求項1或2之多胜肽，其中，該抗原結合域，相較於在其未從該多胜肽游離之狀態下的抗原結合活性，在其從該多胜肽游離之狀態下具有較高的抗原結合活性。

【請求項5】 如請求項1或2之多胜肽，其中，該抗原結合域之抗原結合活性藉由該運輸部分之該抑制域與該抗原結合域的締合而被抑制。

【請求項6】 如請求項1或2之多胜肽，其中，藉由蛋白酶切斷，該抗原結合域變成具有從該多胜肽游離之能力及/或以便該運輸部分之該抑制域與該抗原結合域的締合被解除。

【請求項7】 如請求項1或2之多胜肽，其中，該蛋白酶切斷序列係藉由癌組織特異的蛋白酶或發炎組織特異的蛋白酶被切斷。

【請求項8】 如請求項1或2之多胜肽，其中，該抗原結合域含有單域抗體，

或為單域抗體，且其中該運輸部分之該抑制域抑制該單域抗體之抗原結合活性。

【請求項9】 如請求項1或2之多胜肽，其中，該抗原結合域含有單域抗體，其中該運輸部分之該抑制域為VHH、抗體VH、或抗體VL，且其中該單域抗體之抗原結合活性被該VHH、該抗體VH、或該抗體VL所抑制。

【請求項10】如請求項1或2之多胜肽，其中，該運輸部分含有抗體恆定區。

【請求項11】如請求項10之多胜肽，其中，該運輸部分之抗體恆定區之N末端與該抗原結合域之C末端介由連結子或未介由連結子而融合，且其中該蛋白酶切斷序列位在介於該抗原結合域與該抗體恆定區之交界附近。

【請求項12】如請求項10之多胜肽，其中，該多胜肽之抗體恆定區為IgG抗體恆定區。

【請求項13】如請求項1或2之多胜肽，其中，該多胜肽為類IgG抗體分子。

【請求項14】一種醫藥組合物，含有如請求項1至13中任一項之多胜肽。

【請求項15】一種製造如請求項1至13中任一項之多胜肽之方法。

【請求項16】一種蛋白酶基質，含有一序列，其選自於序列編號：168-178、208-815、833-951、1052-1055與1062-1081中所示之序列。

【發明圖式】

圖 2

圖3

前端
前端
前端

圖 6

(A)
(B)
(C)
(D)
(E)
(F)
(G)
(H)
(I)
(J)
(K)
(L)
(M)
(N)
(O)
(P)
(Q)
(R)
(S)
(T)
(U)
(V)
(W)
(X)
(Y)
(Z)
(AA)
(AB)
(AC)
(AD)
(AE)
(AF)
(AG)
(AH)
(AI)
(AJ)
(AK)
(AL)
(AM)
(AN)
(AO)
(AP)
(AQ)
(AR)
(AS)
(AT)
(AU)
(AV)
(AW)
(AX)
(AY)
(AZ)
(BA)
(BB)
(BC)
(BD)
(BE)
(BF)
(BG)
(BH)
(BI)
(BJ)
(BK)
(BL)
(BM)
(BN)
(BO)
(BP)
(BQ)
(BR)
(BS)
(BT)
(BU)
(BV)
(BW)
(BX)
(BY)
(BZ)
(CA)
(CB)
(CC)
(CD)
(CE)
(CF)
(CG)
(CH)
(CI)
(CJ)
(CK)
(CL)
(CM)
(CN)
(CO)
(CP)
(CQ)
(CR)
(CS)
(CT)
(CU)
(CV)
(CW)
(CX)
(CY)
(CZ)
(DA)
(DB)
(DC)
(DD)
(DE)
(DF)
(DG)
(DH)
(DI)
(DJ)
(DK)
(DL)
(DM)
(DN)
(DO)
(DP)
(DQ)
(DR)
(DS)
(DT)
(DU)
(DV)
(DW)
(DX)
(DY)
(DZ)
(EA)
(EB)
(EC)
(ED)
(EE)
(EF)
(EG)
(EH)
(EI)
(EJ)
(EK)
(EL)
(EM)
(EN)
(EO)
(EP)
(EQ)
(ER)
(ES)
(ET)
(EU)
(EV)
(EW)
(EX)
(EY)
(EZ)
(FA)
(FB)
(FC)
(FD)
(FE)
(FF)
(FG)
(FH)
(FI)
(FJ)
(FK)
(FL)
(FM)
(FN)
(FO)
(FP)
(FQ)
(FR)
(FS)
(FT)
(FU)
(FV)
(FW)
(FX)
(FY)
(FZ)
(GA)
(GB)
(GC)
(GD)
(GE)
(GF)
(GG)
(GH)
(GI)
(GJ)
(GK)
(GL)
(GM)
(GN)
(GO)
(GP)
(GQ)
(GR)
(GS)
(GT)
(GU)
(GV)
(GW)
(GX)
(GY)
(GZ)
(HA)
(HB)
(HC)
(HD)
(HE)
(HF)
(HG)
(HH)
(HI)
(HJ)
(HK)
(HL)
(HM)
(HN)
(HO)
(HP)
(HQ)
(HR)
(HS)
(HT)
(HU)
(HV)
(HW)
(HX)
(HY)
(HZ)
(IA)
(IB)
(IC)
(ID)
(IE)
(IF)
(IG)
(IH)
(II)
(IJ)
(IK)
(IL)
(IM)
(IN)
(IO)
(IP)
(IQ)
(IR)
(IS)
(IT)
(IU)
(IV)
(IW)
(IX)
(IY)
(IZ)
(JA)
(JB)
(JC)
(JD)
(JE)
(JF)
(JG)
(JH)
(JI)
(JJ)
(JK)
(JL)
(JM)
(JN)
(JO)
(JP)
(JQ)
(JR)
(JS)
(JT)
(JU)
(JV)
(JW)
(JX)
(JY)
(JZ)
(KA)
(KB)
(KC)
(KD)
(KE)
(KF)
(KG)
(KH)
(KI)
(KJ)
(KK)
(KL)
(KM)
(KN)
(KO)
(KP)
(KQ)
(KR)
(KS)
(KT)
(KU)
(KV)
(KW)
(KX)
(KY)
(KZ)
(LA)
(LB)
(LC)
(LD)
(LE)
(LF)
(LG)
(LH)
(LI)
(LJ)
(LK)
(LL)
(LM)
(LN)
(LO)
(LP)
(LQ)
(LR)
(LS)
(LT)
(LU)
(LV)
(LW)
(LX)
(LY)
(LZ)
(MA)
(MB)
(MC)
(MD)
(ME)
(MF)
(MG)
(MH)
(MI)
(MJ)
(MK)
(ML)
(MM)
(MN)
(MO)
(MP)
(MQ)
(MR)
(MS)
(MT)
(MU)
(MV)
(MW)
(MX)
(MY)
(MZ)
(NA)
(NB)
(NC)
(ND)
(NE)
(NF)
(NG)
(NH)
(NI)
(NJ)
(NK)
(NL)
(NM)
(NN)
(NO)
(NP)
(NQ)
(NR)
(NS)
(NT)
(NU)
(NV)
(NW)
(NX)
(NY)
(NZ)
(OA)
(OB)
(OC)
(OD)
(OE)
(OF)
(OG)
(OH)
(OI)
(OJ)
(OK)
(OL)
(OM)
(ON)
(OO)
(OP)
(OQ)
(OR)
(OS)
(OT)
(OU)
(OV)
(OW)
(OX)
(OY)
(OZ)
(PA)
(PB)
(PC)
(PD)
(PE)
(PF)
(PG)
(PH)
(PI)
(PJ)
(PK)
(PL)
(PM)
(PN)
(PO)
(PP)
(PQ)
(PR)
(PS)
(PT)
(PU)
(PV)
(PW)
(PX)
(PY)
(PZ)
(QA)
(QB)
(QC)
(QD)
(QE)
(QF)
(QG)
(QH)
(QI)
(QJ)
(QK)
(QL)
(QM)
(QN)
(QO)
(QP)
(QQ)
(QR)
(QS)
(QT)
(QU)
(QV)
(QW)
(QX)
(QY)
(QZ)
(RA)
(RB)
(RC)
(RD)
(RE)
(RF)
(RG)
(RH)
(RI)
(RJ)
(RK)
(RL)
(RM)
(RN)
(RO)
(RP)
(RQ)
(RR)
(RS)
(RT)
(RU)
(RV)
(RW)
(RX)
(RY)
(RZ)
(SA)
(SB)
(SC)
(SD)
(SE)
(SF)
(SG)
(SH)
(SI)
(SJ)
(SK)
(SL)
(SM)
(SN)
(SO)
(SP)
(SQ)
(SR)
(SS)
(ST)
(SU)
(SV)
(SW)
(SX)
(SY)
(SZ)
(TA)
(TB)
(TC)
(TD)
(TE)
(TF)
(TG)
(TH)
(TI)
(TJ)
(TK)
(TL)
(TM)
(TN)
(TO)
(TP)
(TQ)
(TR)
(TS)
(TT)
(TU)
(TV)
(TW)
(TX)
(TY)
(TZ)
(UA)
(UB)
(UC)
(UD)
(UE)
(UF)
(UG)
(UH)
(UI)
(UJ)
(UK)
(UL)
(UM)
(UN)
(UO)
(UP)
(UQ)
(UR)
(US)
(UT)
(UU)
(UV)
(UW)
(UX)
(UY)
(UZ)
(VA)
(VB)
(VC)
(VD)
(VE)
(VF)
(VG)
(VH)
(VI)
(VJ)
(VK)
(VL)
(VM)
(VN)
(VO)
(VP)
(VQ)
(VR)
(VS)
(VT)
(VU)
(VV)
(VW)
(VX)
(VY)
(VZ)
(WA)
(WB)
(WC)
(WD)
(WE)
(WF)
(WG)
(WH)
(WI)
(WJ)
(WK)
(WL)
(WM)
(WN)
(WO)
(WP)
(WQ)
(WR)
(WS)
(WT)
(WU)
(WV)
(WW)
(WX)
(WY)
(WZ)
(XA)
(XB)
(XC)
(XD)
(XE)
(XF)
(XG)
(XH)
(XI)
(XJ)
(XK)
(XL)
(XM)
(XN)
(XO)
(XP)
(XQ)
(XR)
(XS)
(XT)
(XU)
(XV)
(XW)
(XX)
(XY)
(XZ)
(YA)
(YB)
(YC)
(YD)
(YE)
(YF)
(YG)
(YH)
(YI)
(YJ)
(YK)
(YL)
(YM)
(YN)
(YO)
(YP)
(YQ)
(YR)
(YS)
(YT)
(YU)
(YV)
(YW)
(YX)
(YY)
(YZ)
(ZA)
(ZB)
(ZC)
(ZD)
(ZE)
(ZF)
(ZG)
(ZH)
(ZI)
(ZJ)
(ZK)
(ZL)
(ZM)
(ZN)
(ZO)
(ZP)
(ZQ)
(ZR)
(ZS)
(ZT)
(ZU)
(ZV)
(ZW)
(ZX)
(ZY)
(ZZ)

銀河

202348632

112115990 表單編號 A0202 I123222536-0

圖 9A

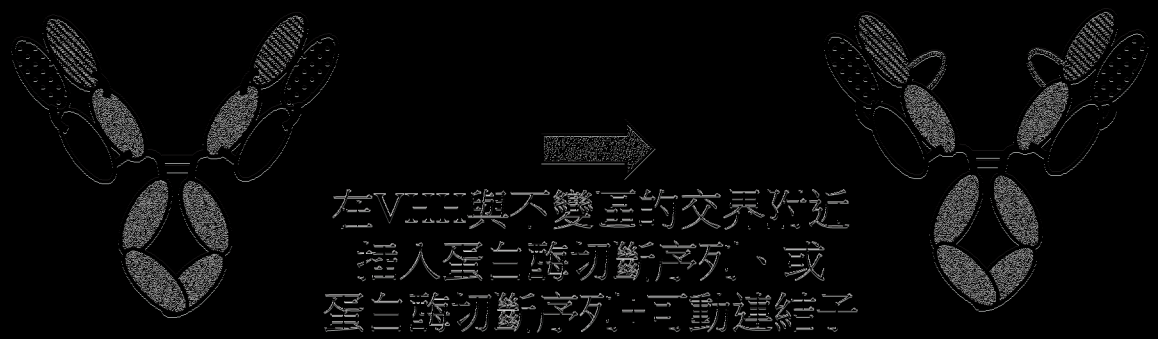
圖 3
圖 4
圖 5

圖1
圖2
圖3
圖4
圖5
圖6

嘿咻
嘿咻
嘿咻
嘿咻

圖 3.0
結合(a.u.)
0 50 100 150 200 250 300
0 50 100 150 200 250 300
0 50 100 150 200 250 300

（A）



（B）

重鏈的名稱	插入部位	插入的胺基酸序列
6R90H1001	TVSSAS [insert] TKGP	LSGRSDNH (序列編號:12)
6R90H1002	TVSSAS [insert] TKGP	SGGSGLSGRSDNHGSSGG (序列編號:44)
6R90H1003	TV [insert] SSASTKGP	LSGRSDNHG (序列編號:45)
6R90H1004	TV [insert] SSASTKGP	SGGSGLSGRSDNHGSSGG (序列編號:44)
6R90H1005	TVSSASTK [insert] GP	LSGRSDNHG (序列編號:45)
6R90H1006	TVSSASTK [insert] GP	SGGSGLSGRSDNHGSSGG (序列編號:44)

第 11 圖

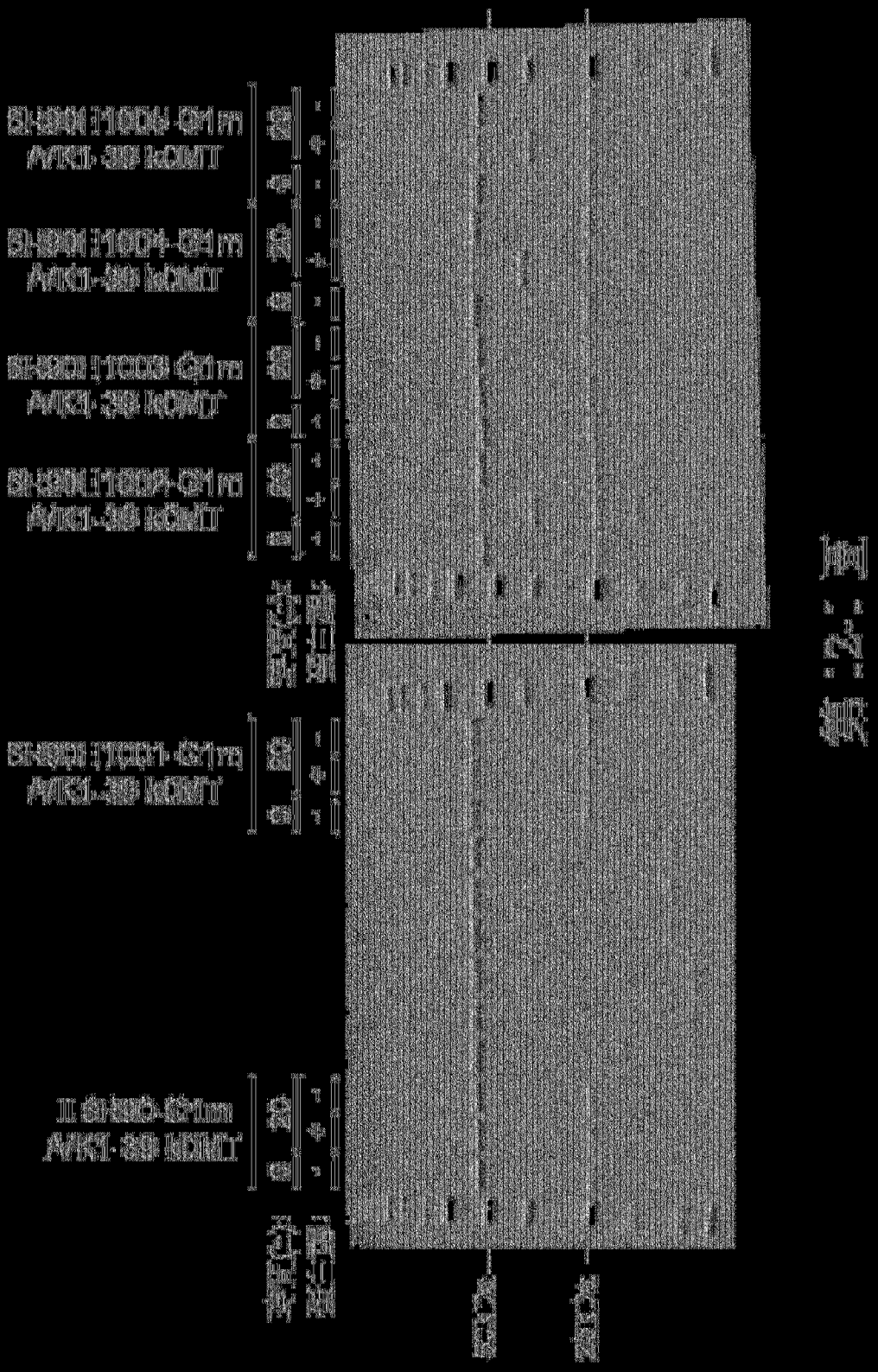
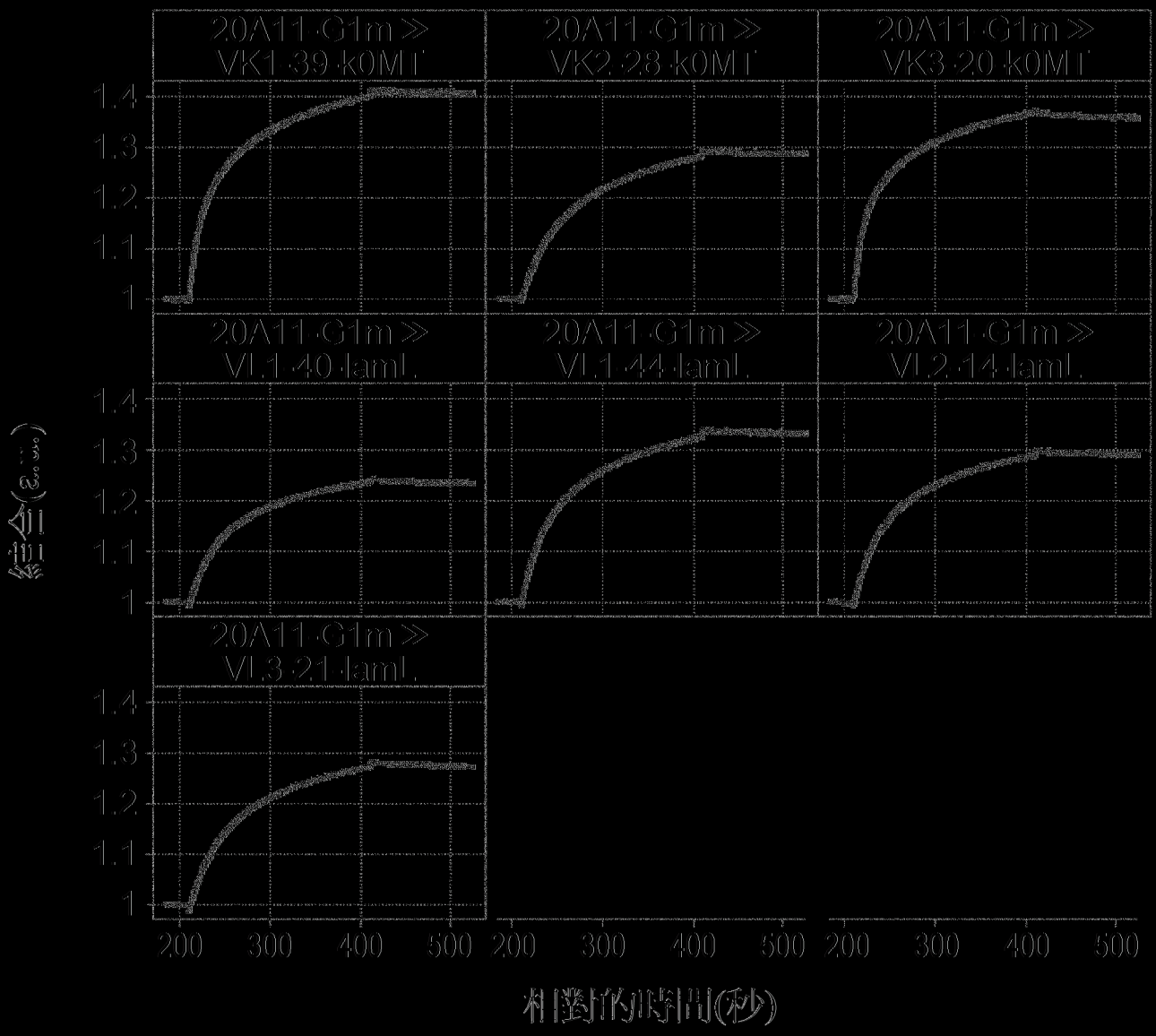
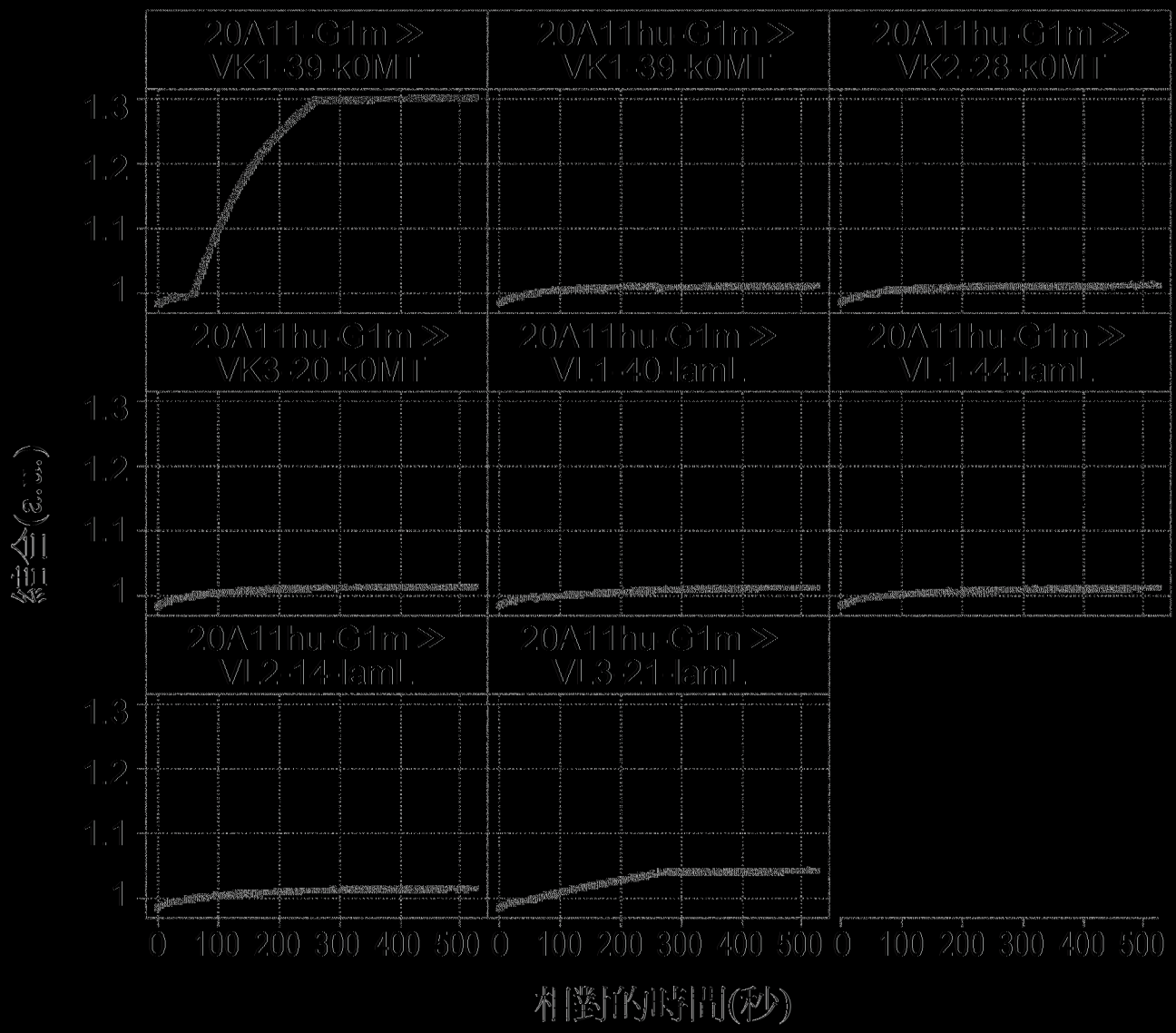

BH90 I1004-G1m
A/K1-39 kOMT
BH90 I1004-G1m
A/K1-39 kOMT
BH90 I1003-G1m
A/K1-39 kOMT
BH90 I1002-G1m
A/K1-39 kOMT
BH90 I1001-G1m
A/K1-39 kOMT
II BH90-G1m
A/K1-39 kOMT
第12圖

圖 2-2

蛋白酶
結合(a.u.)
血漿(%)
圖 3


20A11-G1m ≫
VK1-39-k0MT
20A11-G1m ≫
VK2-28-k0MT
20A11-G1m ≫
VK3-20-k0MT
20A11-G1m ≫
VL1-40-lamL
20A11-G1m ≫
VL1-44-lamL
20A11-G1m ≫
VL2-14-lamL
20A11-G1m ≫
VL3-21-lamL
1.4
1.3
1.2
1.1
1
200
300
400
500
結合(a.u.)
相對的時間(秒)

第 14 圖


20A11-G1m ≫
VK1-39-k0MT
20A11hu-G1m ≫
VK1-39-k0MT
20A11hu-G1m ≫
VK2-28-k0MT
20A11hu-G1m ≫
VK3-20-k0MT
20A11hu-G1m ≫
VL1-40-laml.
20A11hu-G1m ≫
VL1-44-laml.
20A11hu-G1m ≫
VL2-14-laml.
20A11hu-G1m ≫
VL3-21-laml.
1.3
1.2
1.1
1
0
100
200
300
400
500
相對的時間(秒)

第 15 圖

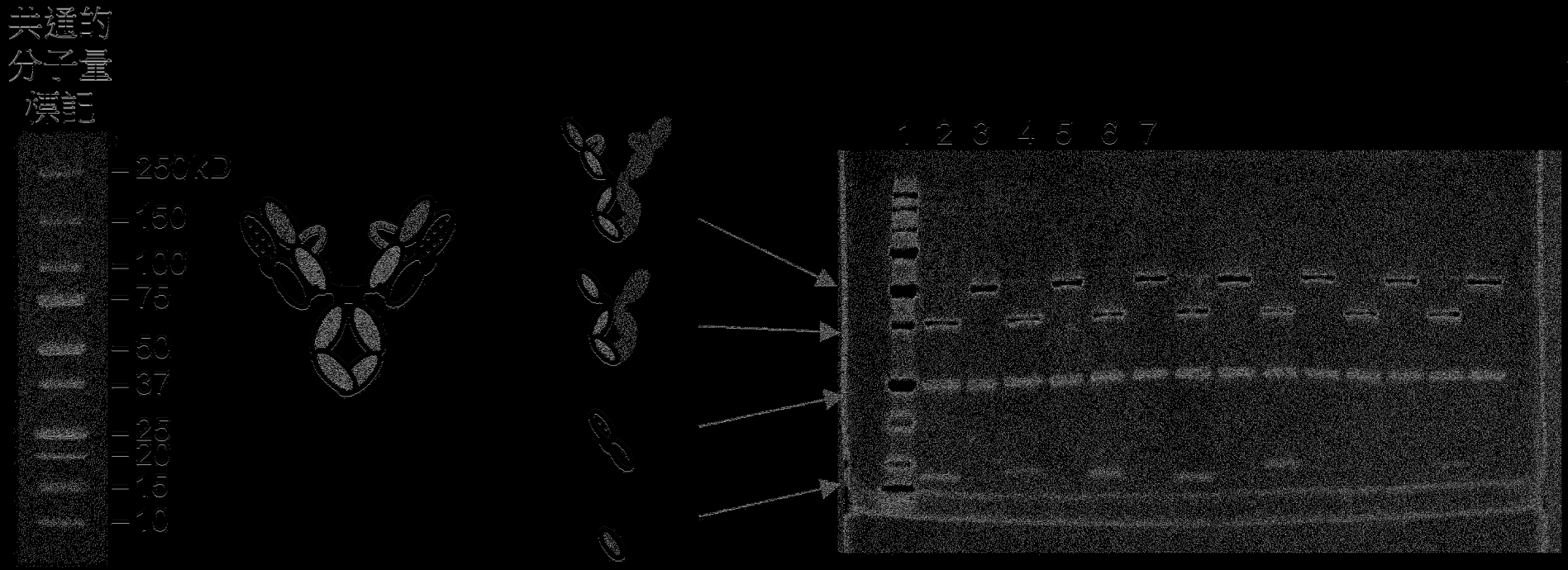
圖 9A

圖 9B

20A11hul1006-G1m /VK1-39-k0MT	22	第一導孔
20A11hul1004-G1m /VK1-39-k0MT	22	第二導孔
20A11-G1m /VK1-39-k0MT	22	第三導孔
20A11hul1002-G1m /VK1-39-k0MT	22	第一導孔
20A11hul1001-G1m /VK1-39-k0MT	22	第二導孔
20A11-G1m /VK1-39-k0MT	22	第三導孔

蛋白酶
VK1-39-KO
20A1-G1
20A1-G2
20A1-G3
20A1-G4
20A1-G5
0
100
200
300
400
結合(a.u.)
時間(秒)

圖 1A



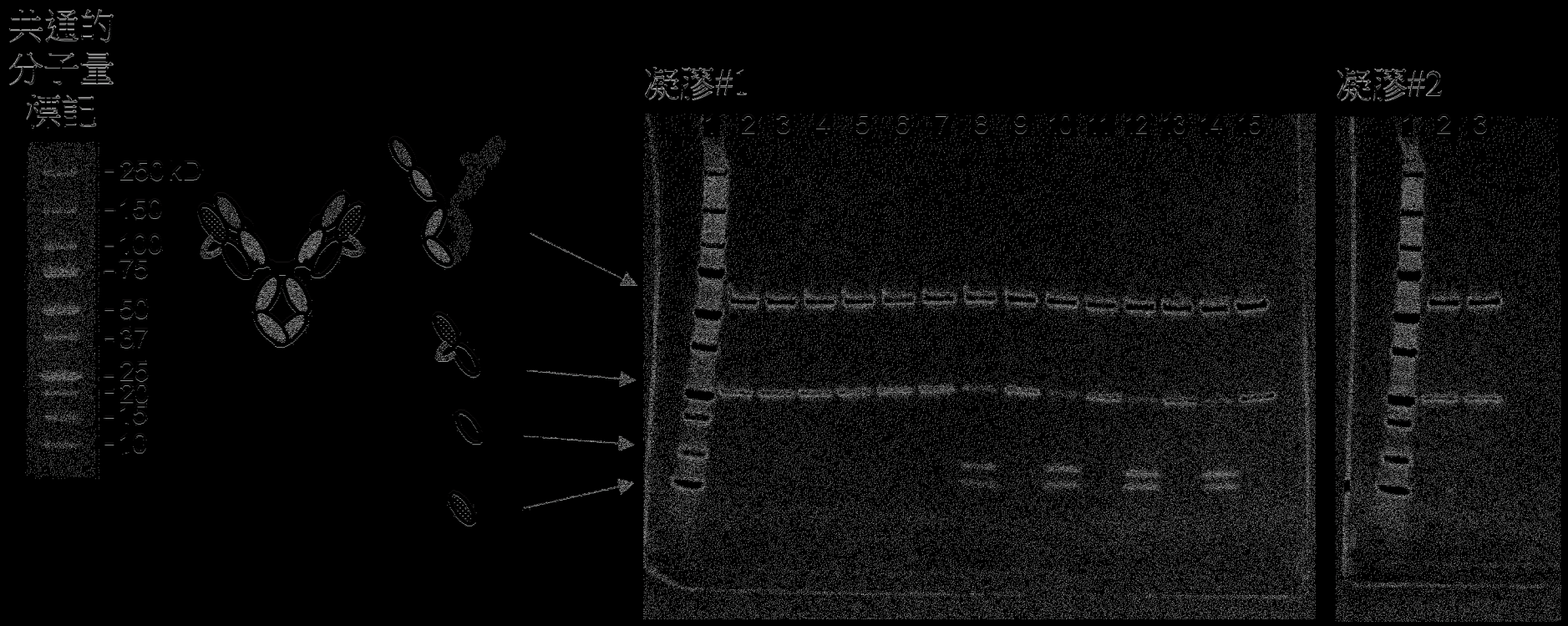
井	VHH	蛋白酶
1	MWM	MWM
2	pC3edL 1R1N160H01	+
3	pC3edL 1R1N160H01	−
4	pC3edL 1R1N161H01	+
5	pC3edL 1R1N161H01	−
6	pC3edL 1R1N164H01	+
7	pC3edL 1R1N164H01	−

第 18 圖

目標物
第二成分(Core 2.0)
陽離子
陰離子

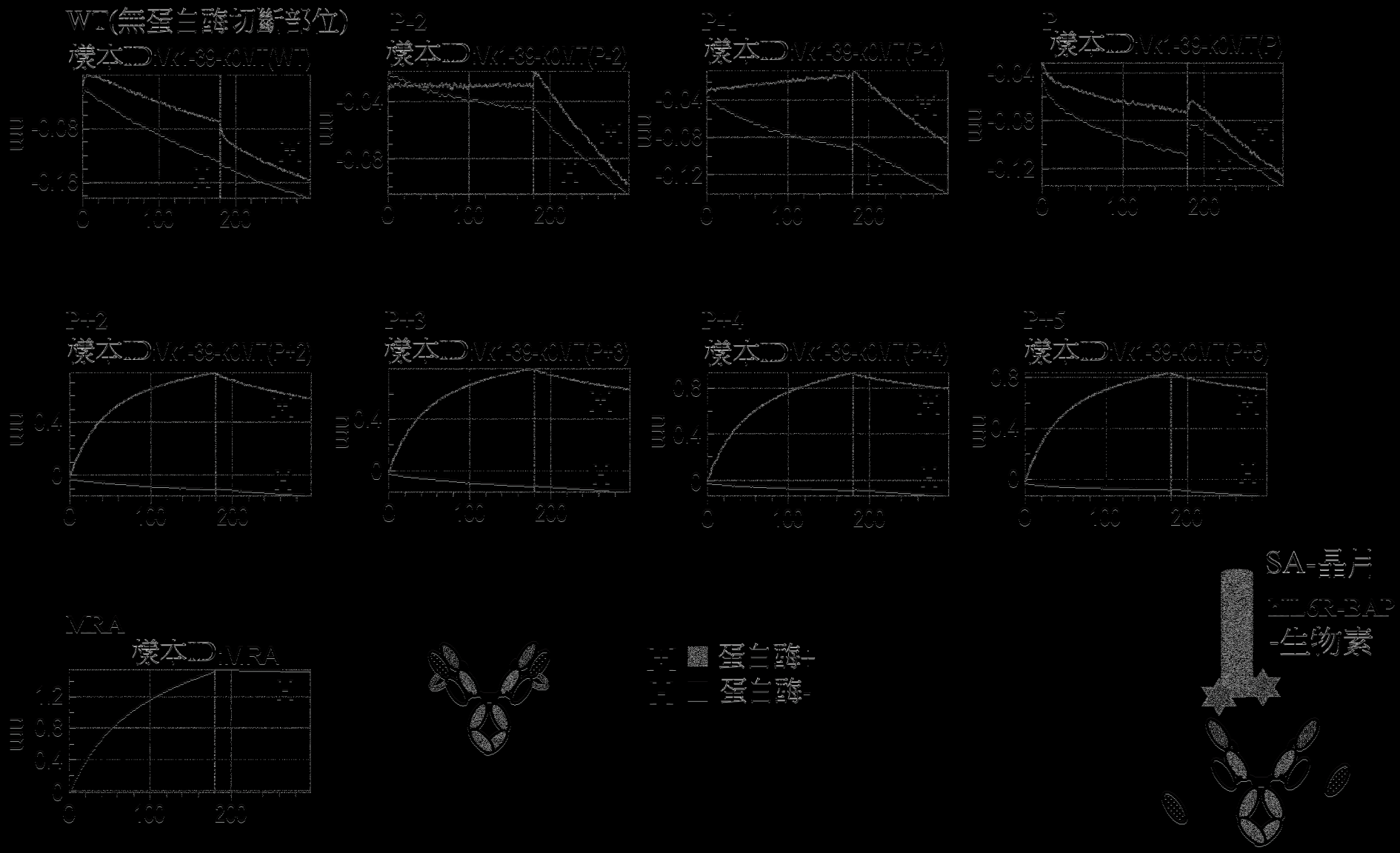
圖6

A0380_KRA064-01
A0380_KRA065-01
A0380_KRA066-01
A0380_KRA067-01
A0380_KRA068-01
A0380_KRA069-01
420
520
620
720
溫度(℃)
70
80
90
相對的結合強度
(從基線起算之折疊作用前的值的
增加百分為100時的值)



凝膠	井	樣本	蛋白酶	蛋白酶切斷部位	對MT-SP1的反應性
	1	MWM	MWM		
	2	VP_L6R90-G1.m/VK1-39P-2-PK0MT	+	VE^IKRIVAAPS	-
	3		-		
	4	VP_L6R90-G1.m/VK1-39P-1-PK0MT	+	VEI^KRIVAAPS	-
	5		-		
	6	VP_L6R90-G1.m/VK1-39P-PK0MT	+	VEIK^RIVAAPS	-
	7		-		
1	8	VP_L6R90-G1.m/VK1-39P+2-PK0MT	+	VEIKRI^VAAPS	+
	9		-		
	10	VP_L6R90-G1.m/VK1-39P+3-PK0MT	+	VEIKRIV^AAPS	+
	11		-		
	12	VP_L6R90-G1.m/VK1-39P+4-PK0MT	+	VEIKRIVA^APS	+
	13		-		
	14	VP_L6R90-G1.m/VK1-39P+5-PK0MT	+	VEIKRIVAA^PS	+
	15		-		
2	2	VP_L6R90-G1.m/VK1-39-K0MT	+	VEIKRIVAAPS	-
	3		-		

第 20 圖



第21圖

112115990 發明編號 A0202 112322536-0

第二電路
第一電路
第三電路
第四電路
第五電路
第六電路
第七電路
第八電路
第九電路
第十電路
第十一電路
第十二電路
第十三電路
第十四電路
第十五電路
第十六電路
第十七電路
第十八電路
第十九電路
第二十電路
第二十一電路
第二十二電路
第二十三電路
第二十四電路
第二十五電路
第二十六電路
第二十七電路
第二十八電路
第二十九電路
第三十電路
第三十一電路
第三十二電路
第三十三電路
第三十四電路
第三十五電路
第三十六電路
第三十七電路
第三十八電路
第三十九電路
第四十電路
第四十一電路
第四十二電路
第四十三電路
第四十四電路
第四十五電路
第四十六電路
第四十七電路
第四十八電路
第四十九電路
第五十電路
第五十一電路
第五十二電路
第五十三電路
第五十四電路
第五十五電路
第五十六電路
第五十七電路
第五十八電路
第五十九電路
第六十電路
第六十一電路
第六十二電路
第六十三電路
第六十四電路
第六十五電路
第六十六電路
第六十七電路
第六十八電路
第六十九電路
第七十電路
第七十一電路
第七十二電路
第七十三電路
第七十四電路
第七十五電路
第七十六電路
第七十七電路
第七十八電路
第七十九電路
第八十電路
第八十一電路
第八十二電路
第八十三電路
第八十四電路
第八十五電路
第八十六電路
第八十七電路
第八十八電路
第八十九電路
第九十電路
第九十一電路
第九十二電路
第九十三電路
第九十四電路
第九十五電路
第九十六電路
第九十七電路
第九十八電路
第九十九電路
第一百電路

無線電
通訊
無線電
通訊
無線電
通訊

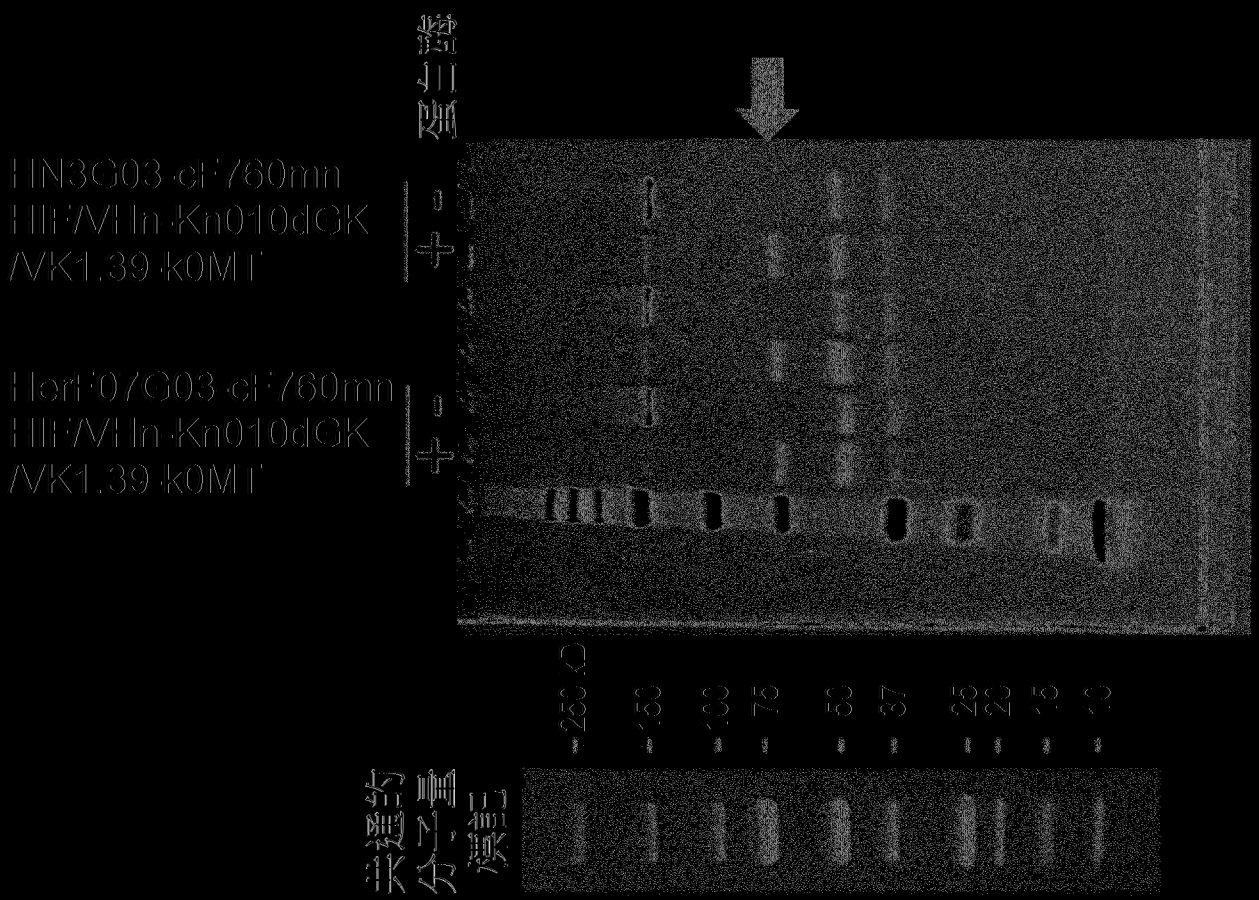
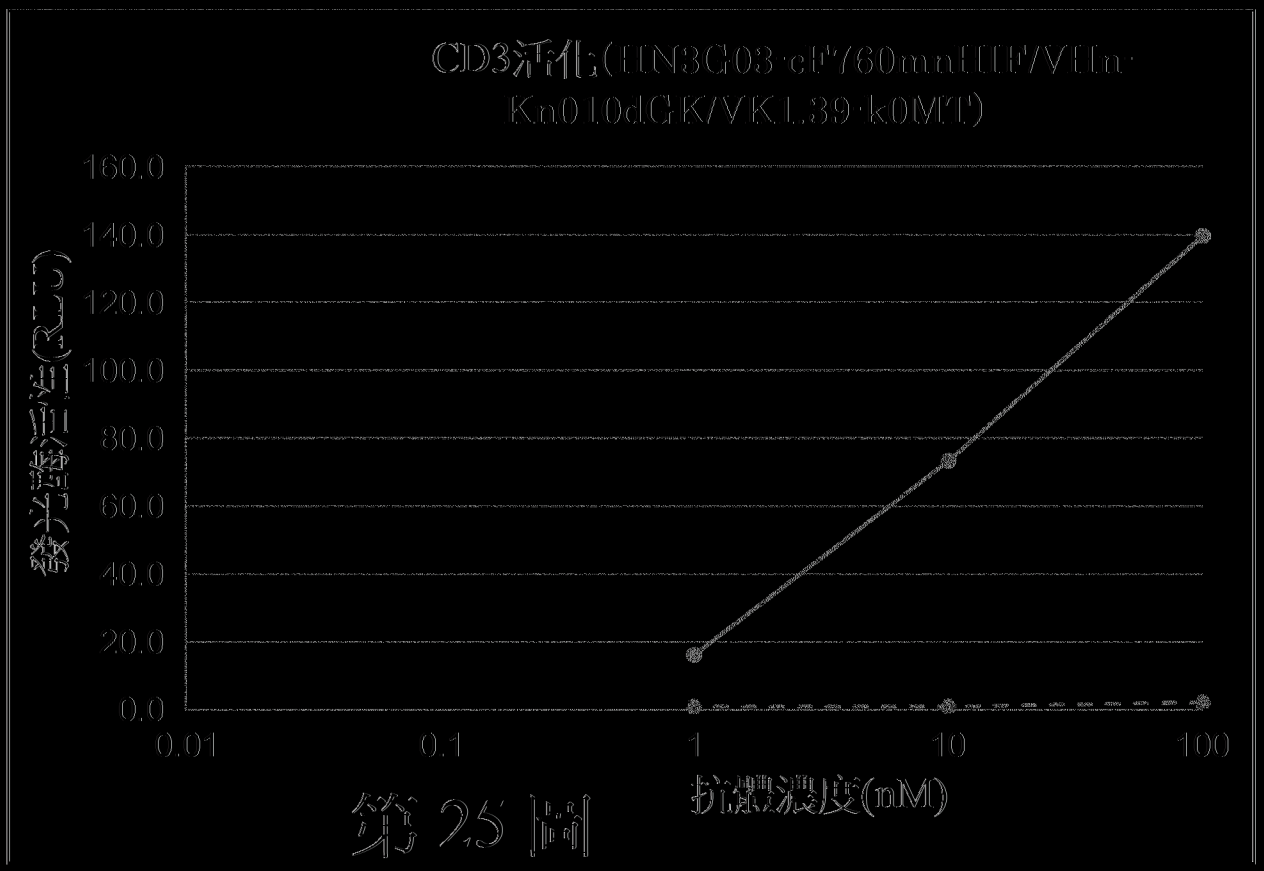
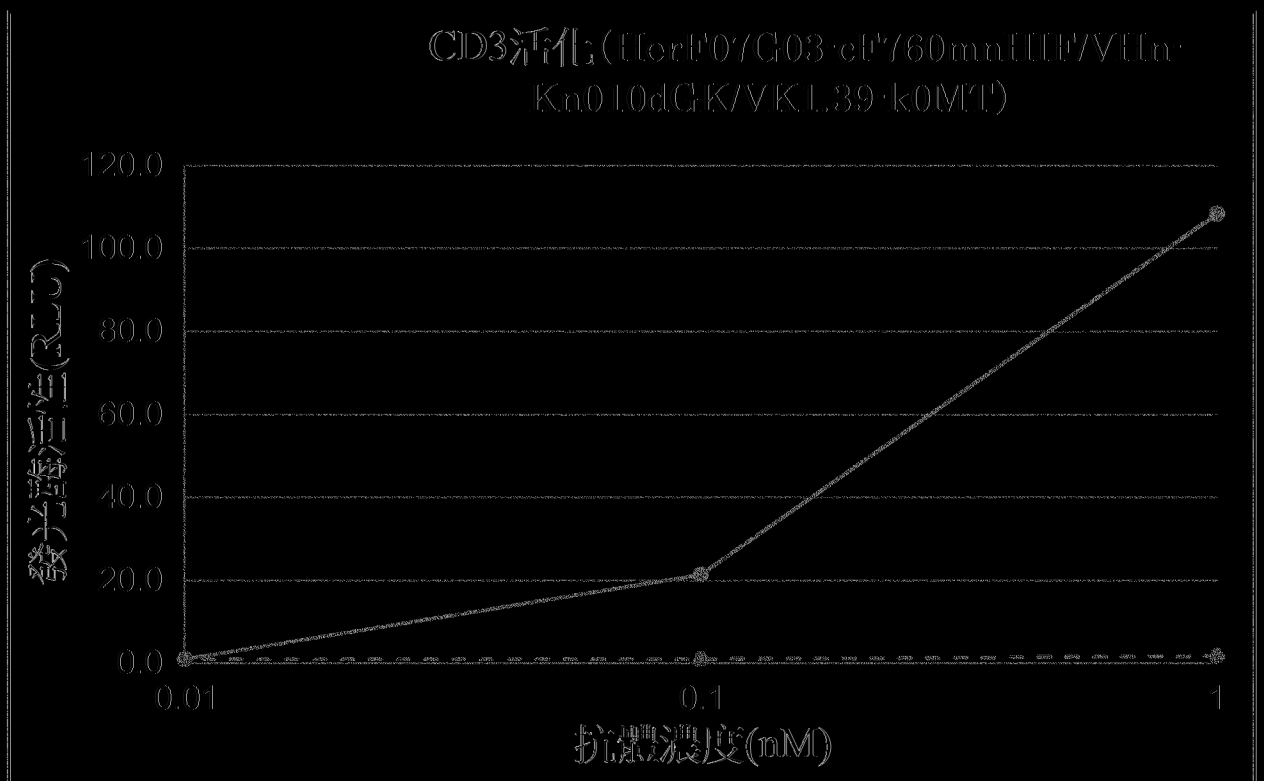

HN3G03-cF760mn
HIF/VHn-Kn010dGK
/VK1.39-k0MT
Her107G03-cF760mn
HIF/VHn-Kn010dGK
/VK1.39-k0MT
128.40
1.50
3.75
3.75
5.22
5.22

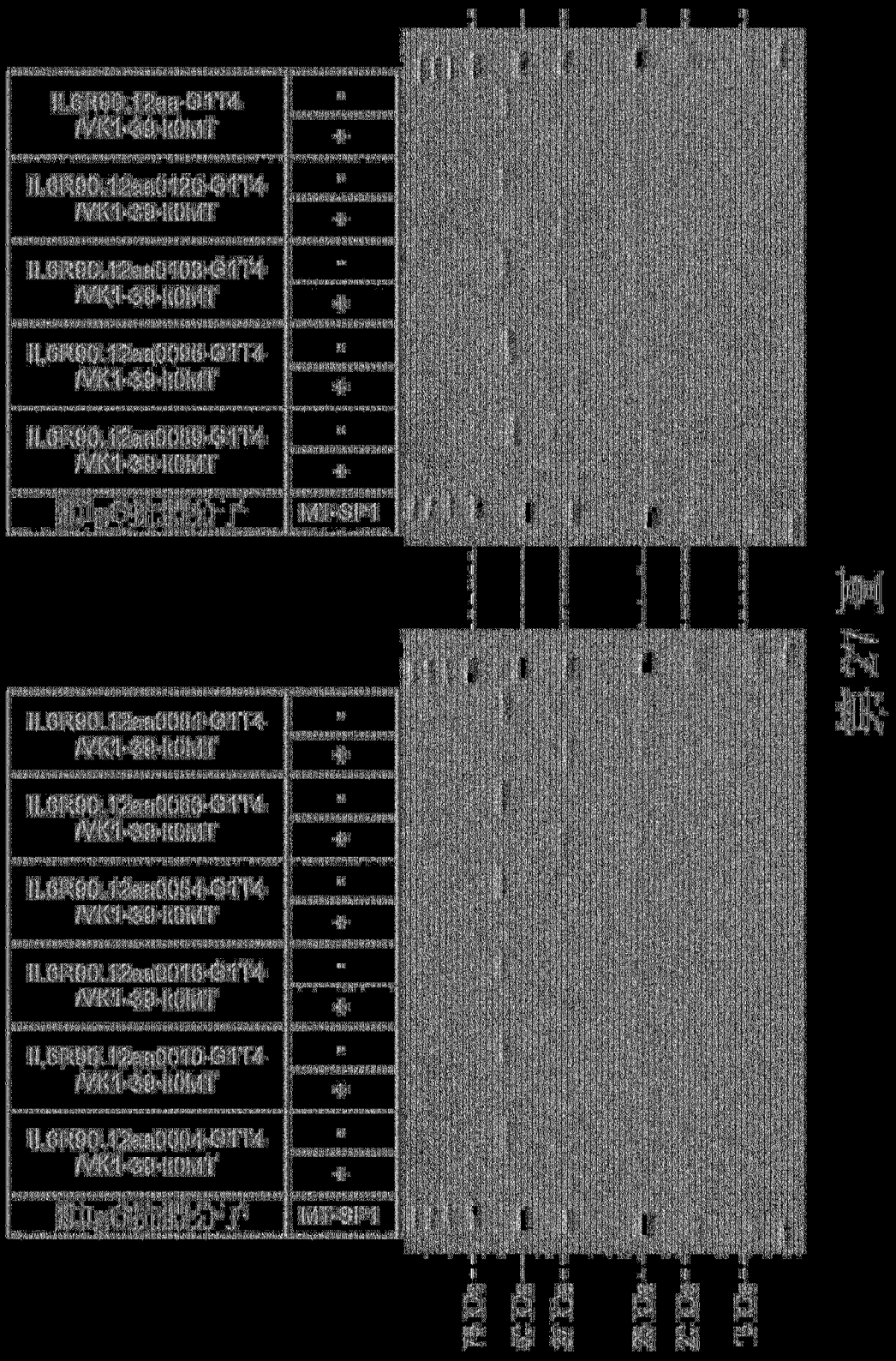
圖 24

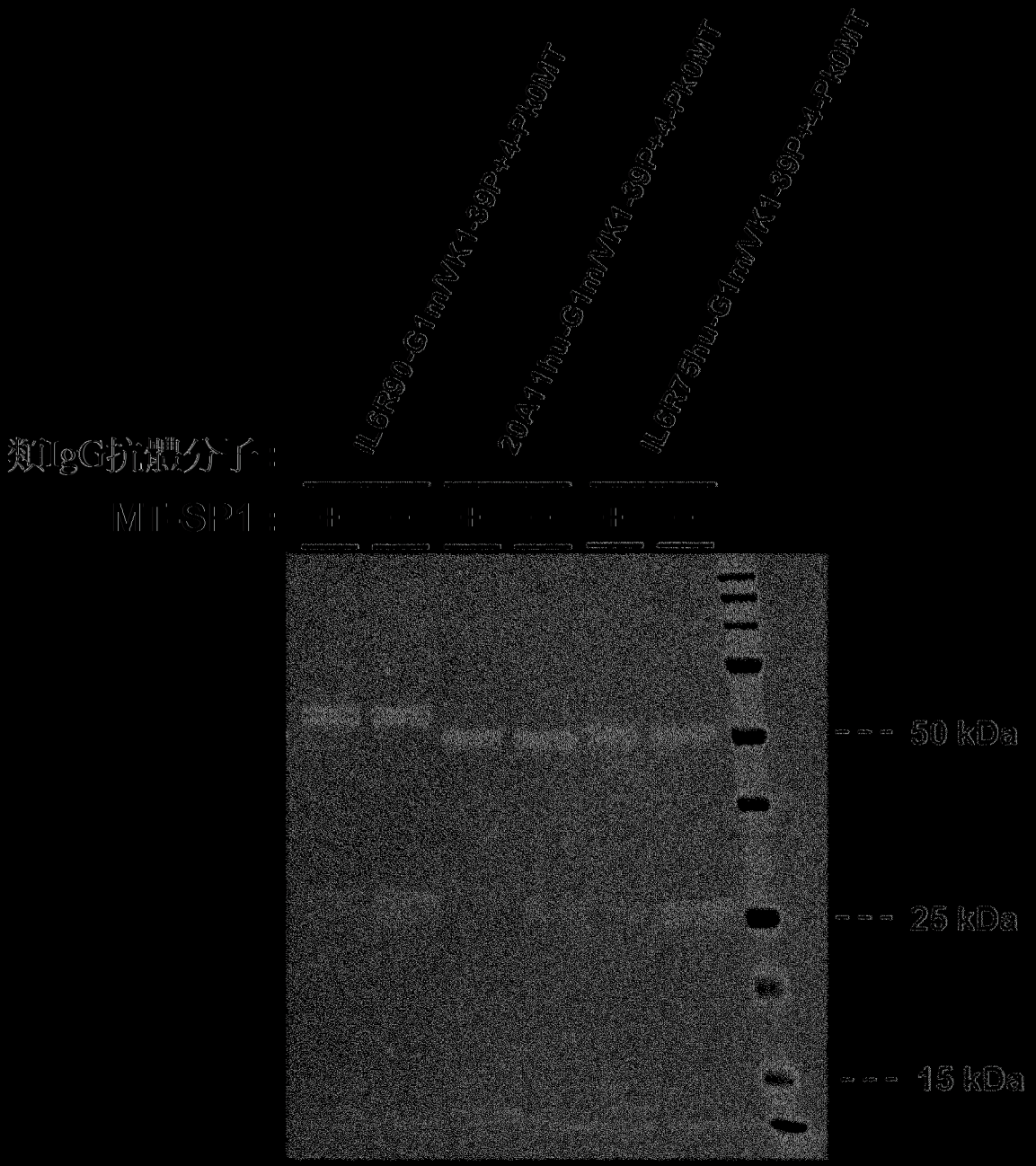

CD3活化(ffN3G03·cF760mnfffF/VffnKn01.0dGK/VKL39·k0MT)
160.0
140.0
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
發光酶活性(RLU)
0.01
0.1
1
10
100
抗體濃度(nM)

第 25 圖

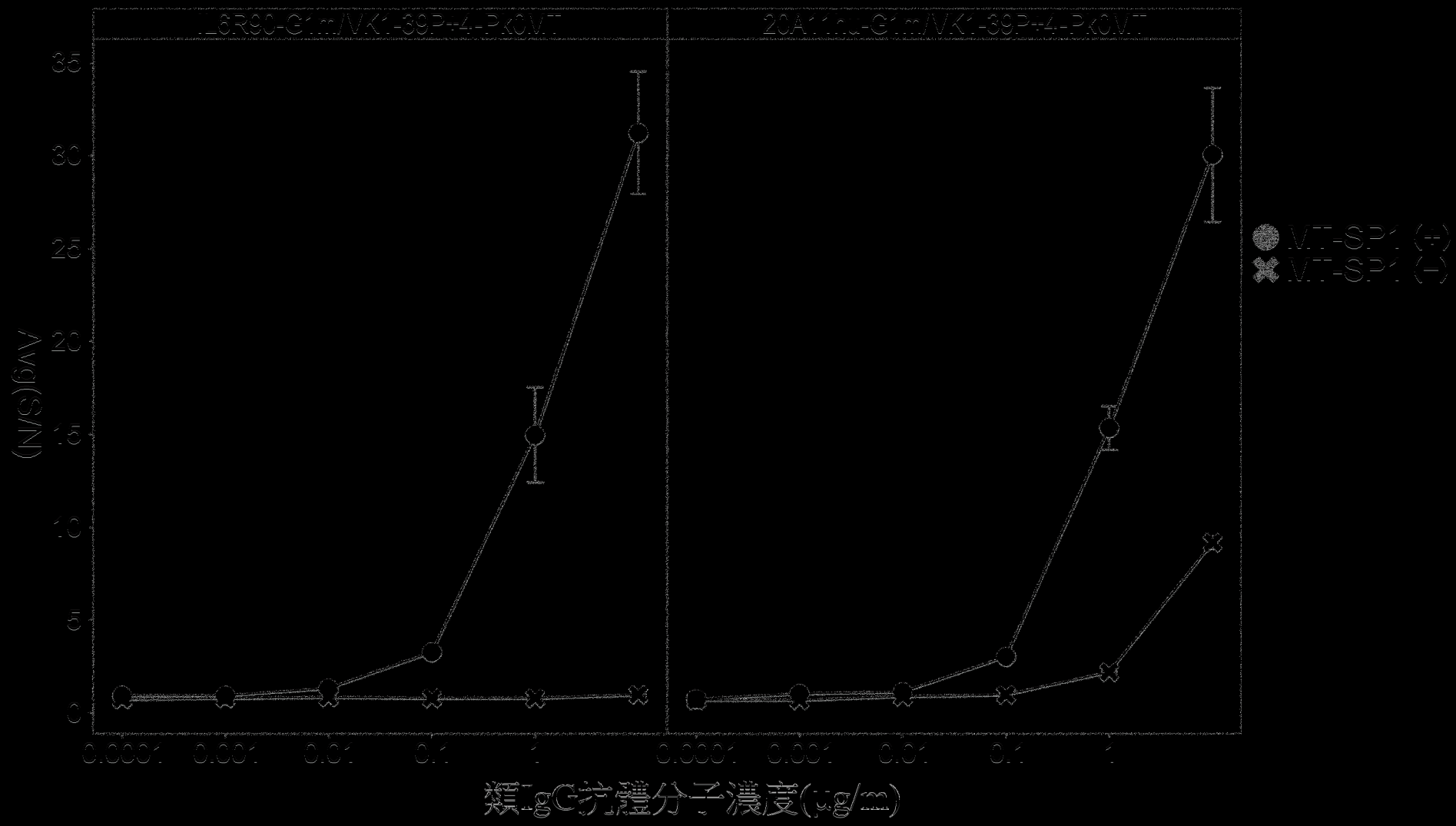

CD3活化(ffcrF07G03·cF760mnfffF/VffnKn01.0dGK/VKL39·k0MT)
120.0
100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
發光酶活性(RLU)
0.01
0.1
1
抗體濃度(nM)

第 26 圖


IL6R90.12aa-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0126-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0108-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0096-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0089-GITA-AVK1-30-K0MT
MIPSIF1
IL6R90.12aa0016-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0063-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0054-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0016-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0010-GITA-AVK1-30-K0MT
IL6R90.12aa0004-GITA-AVK1-30-K0MT
MIPSIF1


IL6R90-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT
20A11hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT
IL6R75hu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT
類IgG抗體分子：
MT-SP1：
50 kDa
25 kDa
15 kDa

第 28 圖

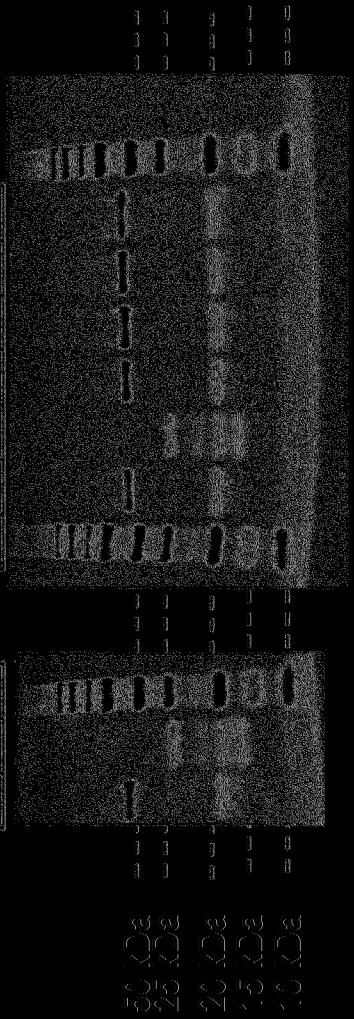


L6R90-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT
20A11nu-G1m/VK1-39P+4-Pk0MT
Avg(S/N)
0
5
10
15
20
25
30
35
0.0001
0.001
0.01
0.1
1
類IgG抗體分子濃度(μg/m)
MT-SP1 (+)
MT-SP1 (−)

第 29 圖

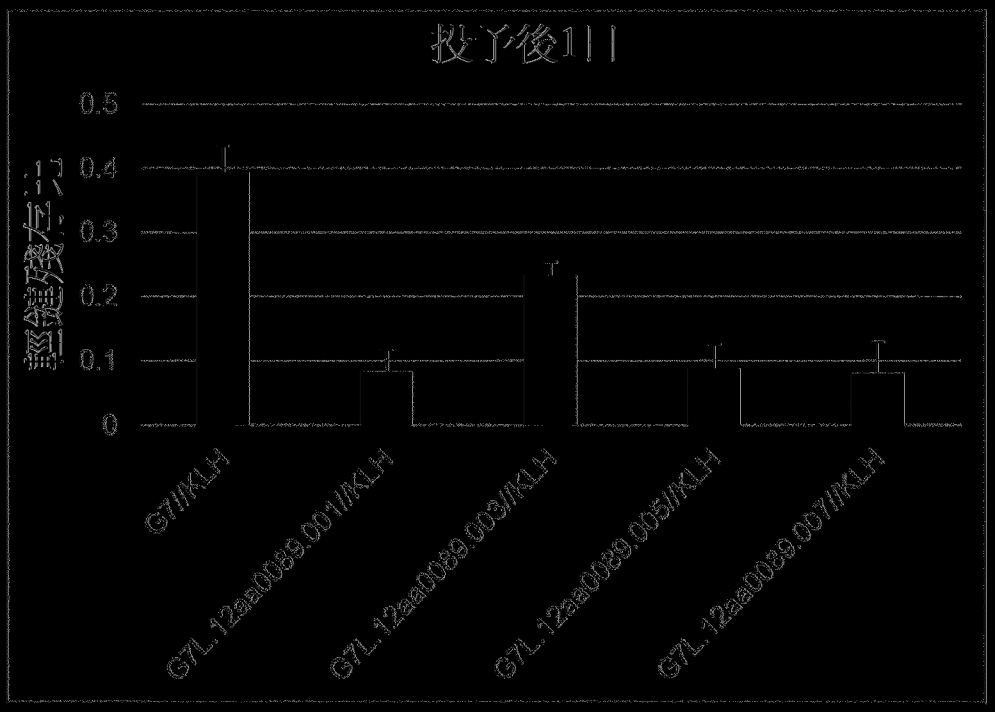
類IgG抗體分子	緩衝液	蛋白酶	
6R90EIVHEG4SMP9G4S-6R90EICHEG4SMP9G4SG1m	Tris	MMP-9	500 nM
			0 nM
6R90EIVHEG4SMP2MP9G4S-6R90EICHEG4SMP2MP9G4SG1m	Tris	MMP-9	500 nM
			0 nM
6R90EIVHEG4SMP2.2G4S-6R90EICHEG4SMP2.2G4SG1m	Tris	MMP-2	500 nM
			0 nM

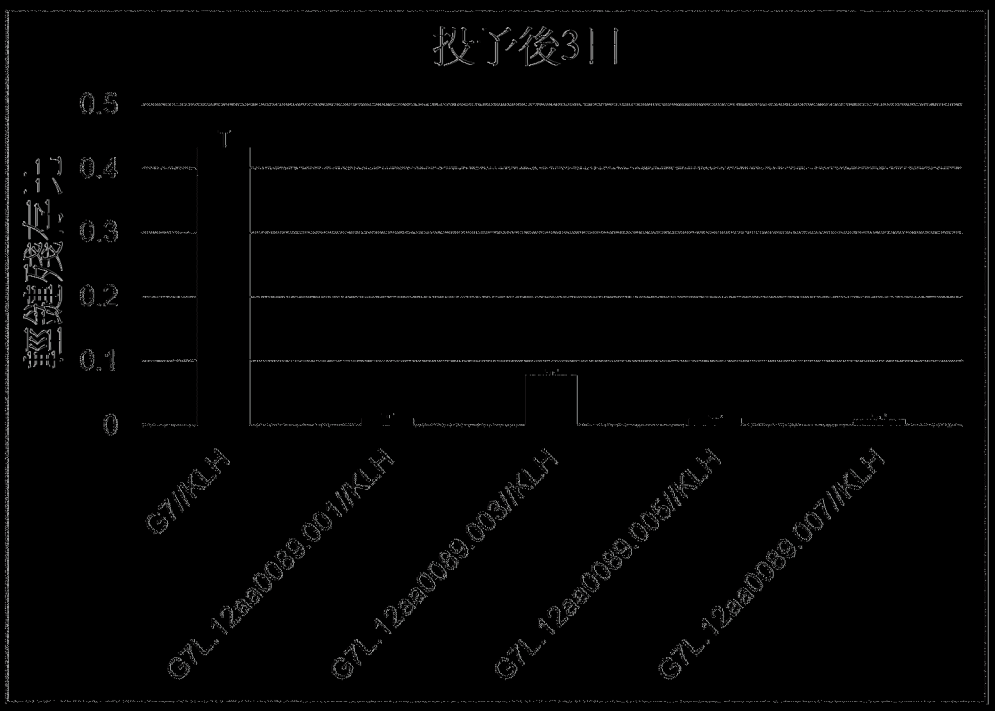
類IgG抗體分子	緩衝液	蛋白酶	
6R90EIVHEG4SMP2MP9G4S-6R90EICHEG4SMP2MP9G4SG1m	Tris	MMP-2	500 nM
			0 nM



第 30A 圖

GRDDEC1EMP2.2GHmVK1-30.00M
GRDDEC1EMP2.1GHmVK1-30.00M
GRDDEC1EMP2.4GHmVK1-30.00M
GRDDEC1EMP2.3GHmVK1-30.00M
GRDDEC1EMP2.2GHmVK1-30.00M
GRDDEC1EMP2.1GHmVK1-30.00M
decay buffer
MDP-2
50mM
0mM
LGR00-GHmVK1-30.00M
MDP-1
MDP-2
50mM
0mM
第30頁


投予後11
螢光強度
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
G7I/KLH
G7L.12aa0089.001/KLH
G7L.12aa0089.003/KLH
G7L.12aa0089.005/KLH
G7L.12aa0089.007/KLH


投予後31
螢光強度
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
G7I/KLH
G7L.12aa0089.001/KLH
G7L.12aa0089.003/KLH
G7L.12aa0089.005/KLH
G7L.12aa0089.007/KLH

第 31 圖