I821197

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I821197 B**

(45)公告日： 中華民國 112 (2023) 年 11 月 11 日

(21)申請案號：107128067 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 08 月 10 日

(51)Int. Cl.： ***C07K16/28 (2006.01)*** ***A61K47/42 (2017.01)***
A61K47/62 (2017.01) ***A61K47/68 (2017.01)***

(30)優先權：2017/08/10 美國 62/543,658
2017/11/08 美國 62/583,314
2018/02/15 世界智慧財產權組織 PCT/US2018/018371

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

(72)發明人：陳 曉誠 CHEN, XIAOCHENG (US)；丹尼斯 馬克 S DENNIS, MARK S. (US)；卡里歐立斯 米漢利斯 KARIOLIS, MIHALIS (US)；席佛曼 亞當 P SILVERMAN, ADAM P. (US)；斯里瓦斯塔娃 安基塔 SRIVASTAVA, ANKITA (US)；瓦茲 萊恩 J WATTS, RYAN J. (US)；威爾斯 羅伯特 C WELLS, ROBERT C. (US)；蘇奇洛 喬伊 瑜 ZUCHERO, JOY YU (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201718639A CN 107001473A

審查人員：吳姵諄

申請專利範圍項數：45 項 圖式數：44 共 672 頁

(54)名稱

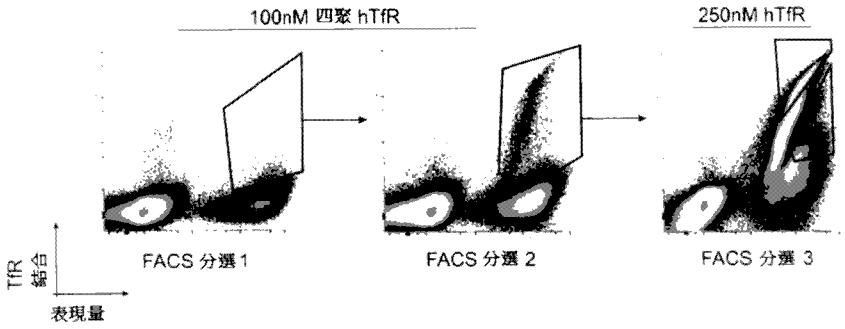
經工程改造之轉鐵蛋白受體結合多肽

(57)摘要

本文提供結合至轉鐵蛋白受體之多肽、包含此類多肽之 Fc 二聚體及融合蛋白，以及使用該等多肽以使組成物靶向轉鐵蛋白受體表現細胞之方法。

Provided herein are polypeptides that bind to a transferrin receptor, Fc dimers and fusion proteins comprising such polypeptides, and methods of using the polypeptides to target a composition to a transferrin receptor-expressing cell.

指定代表圖：



【圖 1】

I821197

【發明摘要】

【中文發明名稱】經工程改造之轉鐵蛋白受體結合多肽

【英文發明名稱】ENGINEERED TRANSFERRIN RECEPTOR BINDING POLYPEPTIDES

【中文】

本文提供結合至轉鐵蛋白受體之多肽、包含此類多肽之 Fc 二聚體及融合蛋白，以及使用該等多肽以使組成物靶向轉鐵蛋白受體表現細胞之方法。

【英文】

Provided herein are polypeptides that bind to a transferrin receptor, Fc dimers and fusion proteins comprising such polypeptides, and methods of using the polypeptides to target a composition to a transferrin receptor-expressing cell.

【指定代表圖】圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】經工程改造之轉鐵蛋白受體結合多肽

【英文發明名稱】ENGINEERED TRANSFERRIN RECEPTOR BINDING POLYPEPTIDES

【技術領域】

【先前技術】

【0001】已開發出將蛋白質工程改造成結合至其通常不結合之靶的各種技術。舉例而言，可以產生文庫以篩選工程改造成具有所需結合或酶活性的蛋白質。

【0002】 轉鐵蛋白受體係轉鐵蛋白之載體蛋白，轉鐵蛋白係將鐵輸入細胞中及其他功能所需的且響應於細胞內鐵濃度進行調控。轉鐵蛋白受體在包括血腦屏障內皮在內之內皮上表現，且在各種癌症細胞及炎性細胞上之表現量較高。其係介導同源受體跨血腦屏障穿胞運輸的受體之一。因此，轉鐵蛋白受體可以作為將藥劑引入細胞中以內吞於細胞中或跨細胞穿胞運輸之理想靶。

【發明內容】

【0003】 已經開發出包括能夠結合轉鐵蛋白受體(TfR)之 CH3 結構域的多肽。該等多肽經工程改造成在 CH3 結構域中具有產生新穎 TfR 結合位點之取代。TfR 在血腦屏障(BBB)上大量表現，且 TfR 天然地將轉鐵蛋白自血液移至腦中。由於該等多肽結合 TfR，故其亦可跨 BBB 轉運且還可以用於跨 BBB 轉運所附接之治療劑(例如治療性多肽、抗體可變區諸如 Fab 及小分子)。此方法可以大體上改良治療劑之腦吸收且因此特別適用於治療得益於腦遞送之病症及疾病。

【0004】 在一個態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:83、84、191、43 及 82 中任一個之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr 或 Phe、在 159 位之 Thr、在 160 位

之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Val、Ser 或 Ala、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr 或 Ser、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【0005】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Trp。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。

【0006】 在一些實施例中，該多肽不包含在該序列之胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」(例如，該多肽包含與 SEQ ID NO:83、84、191、43 及 82 中任一個之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列且不含在胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」)。

【0007】 在一些實施例中，該多肽進一步包含抗體重鏈可變區。

【0008】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:83 之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Val、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【0009】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:133 之序列。

【0010】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列。

【0011】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列。

【0012】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:139 之序列。

【0013】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:140 之序列。

【0014】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:263 之序列。

【0015】 在一些實施例中，該多肽不包含在該序列之胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」(例如，該多肽包含與 SEQ ID NO:83、133、134、260、139、140 及 263 中任一個之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列且不含在胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」)。

【0016】 在一些實施例中，該多肽進一步包含抗體重鏈可變區。

【0017】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體

之多肽，其包含與 SEQ ID NO:84 之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ser、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Ser、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【0018】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:145 之序列。

【0019】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列。

【0020】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列。

【0021】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:151 之序列。

【0022】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:152 之序列。

【0023】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:270 之序列。

【0024】 在一些實施例中，該多肽不包含在該序列之胺基末端處之前三個胺

基酸「PCP」(例如，該多肽包含與 SEQ ID NO:84、145、146、267、151、152 及 270 中任一個之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列且不含在胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」)。

【0025】 在一些實施例中，該多肽進一步包含抗體重鏈可變區。

【0026】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:191 之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Phe、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ser、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Ser、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【0027】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:232 之序列。

【0028】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:233 之序列。

【0029】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:309 之序列。

【0030】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:238 之序列。

【0031】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:239 之序列。

【0032】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:312 之序列。

【0033】 在一些實施例中，該多肽不包含在該序列之胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」(例如，該多肽包含與 SEQ ID NO:191、232、233、309、238、239 及 312 中任一個之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列且不含在胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」)。

【0034】 在一些實施例中，該多肽進一步包含抗體重鏈可變區。

【0035】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:43 之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ser、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【0036】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:169 之序列。

【0037】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:170 之序列。

【0038】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:281 之序列。

【0039】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含

在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:175 之序列。

【0040】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:176 之序列。

【0041】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:284 之序列。

【0042】 在一些實施例中，該多肽不包含在該序列之胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」(例如，該多肽包含與 SEQ ID NO:43、169、170、281、175、176 及 284 中任一個之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列且不含在胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」)。

【0043】 在一些實施例中，該多肽進一步包含抗體重鏈可變區。

【0044】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:82 之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ala、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【0045】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:121 之序列。

【0046】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp。在某些實施例中，該多肽包含

SEQ ID NO:122 之序列。

【0047】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列。

【0048】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:127 之序列。

【0049】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:128 之序列。

【0050】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽進一步包含在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。在某些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO:256 之序列。

【0051】 在一些實施例中，該多肽不包含在該序列之胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」(例如，該多肽包含與 SEQ ID NO:82、121、122、253、127、128 及 256 中任一個之序列具有至少 85%、90%或 95%序列一致性之序列且不含在胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」)。

【0052】 在一些實施例中，該多肽進一步包含抗體重鏈可變區。

【0053】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含 SEQ ID NO:347 之序列。在另一態樣中，本發明之特徵在於一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含 SEQ ID NO:348 之序列。在一些實施例中，該多肽進一步包含抗體重鏈可變區。

【0054】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種多肽，自 N 末端至 C 末端，

其包含：抗體重鏈可變區、CH1 結構域、鉸鏈區及本文所述之多肽。

【0055】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其包括：

(a) 含本文所述之多肽的第一 Fc 多肽；及

(b) 能夠與(a)之第一 Fc 多肽二聚化的第二 Fc 多肽。

【0056】 在一些實施例中，該二聚體對於 TfR 結合係單價的。在一些實施例中，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-356 中任一個之序列。

【0057】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:133、134 及 260 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列。

【0058】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:145、146 及 267 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列。

【0059】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:232、233 及 309 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列。

【0060】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:169、170 及 281 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列。

【0061】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:121、122 及 253 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列。

【0062】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:139、140 及 263 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列。

【0063】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:151、152 及 270 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列。

【0064】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:238、239 及 312 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列。

【0065】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:175、176 及 284

中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列。

【0066】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:127、128 及 256 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列。

【0067】 在某些實施例中，該二聚體中之第一及第二 Fc 多肽包含以下序列：

(a) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(c) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(d) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(e) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:140 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(f) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:140 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(g) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:263 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(h) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:263 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列。

【0068】 在某些實施例中，該二聚體中之第一及第二 Fc 多肽包含以下序列：

(a) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID

NO:356 之序列；或

(c) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(d) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(e) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:152 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(f) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:152 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(g) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:270 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(h) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:270 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列。

【0069】 在某些實施例中，該二聚體中之第一及第二 Fc 多肽包含以下序列：

(a) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:233 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:233 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(c) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:309 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(d) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:309 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(e) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:239 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(f) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:239 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(g) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:312 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(h) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:312 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列。

【0070】 在某些實施例中，該二聚體中之第一及第二 Fc 多肽包含以下序列：

(a) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:170 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:170 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(c) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:281 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(d) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:281 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(e) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:176 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(f) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:176 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(g) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:284 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(h) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:284 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列。

【0071】 在某些實施例中，該二聚體中之第一及第二 Fc 多肽包含以下序列：

(a) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:122 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:122 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(c) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(d) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(e) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:128 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(f) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:128 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(g) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:256 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(h) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:256 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列。

【0072】 在一些實施例中，該第一 Fc 多肽不包含在該序列之胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」(例如，該第一 Fc 多肽包含該序列且不含在胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」)。

【0073】 在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:347 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:350 之序列。在某些實施例中，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:348 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:349 之序列。

【0074】 在一些實施例中，該二聚體對於 TfR 結合係二價的。在一些實施例中，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:347 或 348 之序列。在某些實施例中，該

第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:347 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:348 之序列。在一些實施例中，該第一及第二 Fc 多肽包含相同 TfR 結合位點。

【0075】在另一態樣中，本發明之特徵在於一種 Fc 多肽二聚體-Fab 融合蛋白，其包含：

(a) 能夠結合抗原之抗體可變區，或其抗原結合片段；及

(b) 本文所述之 Fc 多肽二聚體。

【0076】 在一些實施例中，該抗體可變區形成 Fab 結構域之一部分。在某些實施例中，該抗體可變區包含兩個抗體重鏈可變區及兩個抗體輕鏈可變區，或其各自之片段。

【0077】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種聚核苷酸，其包含編碼本文所述之多肽的核酸序列。在一些實施例中，提供一種包含該聚核苷酸之載體。在一些實施例中，提供一種包含該聚核苷酸之宿主細胞。在另一態樣中，本發明之特徵在於一種用於產生特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽的方法，其包括在表現由該聚核苷酸編碼之多肽的條件下培養宿主細胞。

【0078】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種醫藥組成物，其包含：本文所述之多肽、Fc 多肽二聚體及/或 Fc 多肽二聚體-Fab 融合蛋白；及醫藥學上可接受之載劑。

【0079】 在另一態樣中，本發明之特徵在於一種用於跨內皮胞吞轉送組成物之方法，該方法包括使該內皮與包含本文所述之多肽、Fc 多肽二聚體及/或 Fc 多肽二聚體-Fab 融合蛋白的組成物接觸。

【0080】 在一些實施例中，該內皮係血腦屏障(BBB)。

【圖式簡單說明】

【0081】 圖 1 顯示在酵母上 CH3C 純系選擇之 FACS 圖，顯示在 3 輪分選後結合群之富集。在第 1 輪及第 2 輪分選中，將生物素化 TfR 預先裝載於抗生蛋白

鏈菌素-Alexa Fluor® 647 上，隨後與酵母一起培育。在第 3 輪分選中，先將生物素化 TfR 與酵母一起培育，並添加抗生蛋白鏈菌素-Alexa Fluor® 647 進行二次偵測。在所有數輪分選中，均使用針對酵母展示構築體上之 C 末端 Myc 標籤的雞抗 c-Myc 抗體(自 Thermo Fisher 獲得)監測表現。

【0082】圖 2A-2C 顯示在存在或不存在鐵飽和 Tf 下 CH3C 純系與 TfR 之結合。各純系係以 Fc-Fab 融合物形式檢定。在本檢定中使用 Ab204 作為陽性對照，其為具有結合至 TfR 之可變區的標準抗體。圖 2A 顯示 CH3C 變異體與塗佈於 ELISA 板上之人類 TfR 之結合。圖 2B 顯示在 5 μM 鐵飽和 Tf 存在下，CH3C 變異體與塗佈於 ELISA 板上之人類 TfR 之結合。圖 2C 顯示 CH3C 變異體與塗佈於 ELISA 板上之食蟹獼猴 TfR 之結合。

【0083】 圖 3 顯示 CH3C 純系與內源性表現人類 TfR 之 293F 細胞之結合。將細胞分配於 96 孔 V 形底培養板上，並添加不同濃度的呈 Fc-Fab 融合結合蛋白形式之 CH3C 純系。在 4°C下培育 1 小時後，對各培養板離心並洗滌，且接著與山羊抗人類 IgG-Alexa Fluor® 647 二級抗體一起在 4°C下培育 30 分鐘。再洗滌細胞後，在 FACSCanto™ II 流式細胞儀上讀取培養板，並使用 FlowJo®軟體測定 APC (647 nm)通道中的中值螢光度值。

【0084】 圖 4A 及 4B 顯示在內源性表現人類 TfR 之 HEK293 細胞中 CH3C.3 之內化情況。在 37°C及 8% CO_2 濃度下，添加 1 μM 濃度之 CH3C.3 或對照物，保持 30 分鐘，接著洗滌細胞，使其透性化並用抗人類 IgG-Alexa Fluor® 488 二級抗體染色。再次洗滌後，利用螢光顯微鏡獲取細胞圖像並定量斑點之數量。圖 4A 顯示顯微鏡檢查資料。圖 4B 顯示每孔斑點之數量的圖。

【0085】 圖 5 顯示 CH3C 軟文庫(soft library)之選擇方案。利用 MACS 針對人類(H)或食蟹獼猴(C) TfR 分選初始文庫。接著將所得酵母匯集物分離並如第一輪 FACS 分選中一般針對人類或食蟹獼猴 TfR 分別進行分選。再次將所得匯集

物分離以進行另一輪 FACS 分選。最後，將 HHH 及 CCC 匯集物保持分離並最終彙集同時具有兩個靶物種的其他匯集物。

【0086】 圖 6A 及 6B 顯示自第一軟隨機突變文庫鑑別的 CH3C 純系與人類及食蟹獼猴 TfR 之結合。陽性對照係高親和力抗 TfR 抗體 Ab204 及低親和力抗 TfR 抗體 Ab084。圖 6A 顯示與人類 TfR 之結合。圖 6B 顯示與食蟹獼猴 TfR 之結合。

【0087】 圖 7A 及 7B 顯示在存在或不存在鐵飽和 Tf 下，自第一軟隨機突變文庫鑑別的 CH3C 純系與人類 TfR 之結合。各純系係呈 Fc-Fab 融合物形式。在本檢定中使用高親和力抗 TfR 抗體 Ab204 作為陽性對照。圖 7A 顯示 CH3C 變異體與塗佈於 ELISA 板上之人類 TfR 之結合。圖 7B 顯示在 5 μM 鐵飽和 Tf 存在下，CH3C 變異體與塗佈於 ELISA 板上之人類 TfR 之結合。

【0088】 圖 8 顯示自第一軟隨機突變文庫鑑別之 CH3C 純系與 293F 細胞之結合。將細胞分配於 96 孔 V 形底培養板上，並添加不同濃度的呈 Fc-Fab 融合蛋白形式之 CH3C 純系。在 4°C下培育 1 小時後，對各培養板離心並洗滌，且接著與山羊抗人類 IgG-Alexa Fluor® 647 二級抗體一起在 4°C下培育 30 分鐘。再洗滌細胞後，在 FACSCanto™ II 流式細胞儀上讀取培養板，並使用 FlowJo®軟體測定 APC (647 nm)通道中的中值螢光度值。

【0089】 圖 9A-9C 顯示自第一軟隨機突變文庫鑑別之 CH3C 純系與 CHO-K1 細胞之結合。將細胞分配於 96 孔 V 形底培養板上，並添加不同濃度的呈 Fc-Fab 融合物形式之 CH3C 純系。在 4°C下培育 1 小時後，對各培養板離心並洗滌，且接著與山羊抗人類 IgG-Alexa Fluor® 647 二級抗體一起在 4°C下培育 30 分鐘。再洗滌細胞後，在 FACSCanto™ II 流式細胞儀上讀取培養板，並使用 FlowJo®軟體測定 APC (647 nm)通道中的中值螢光度值。圖 9A 顯示過度表現人類 TfR 之 CHO-K1 細胞。圖 9B 顯示過度表現食蟹獼猴 TfR 之 CHO-K1 細胞。

圖 9C 顯示不表現人類 TfR 之 CHO-K1 親本細胞。

【0090】 圖 10A 及 10B 顯示 TfR 頂端結構域。圖 10A 顯示頂端結構域在人類 TfR 蛋白質上的位置。插圖顯示人類與食蟹獼猴 TfR 之間不同的七個殘基之近視圖。圖 10B 顯示含有人類(SEQ ID NO:30)與食蟹獼猴(SEQ ID NO:31) TfR 之間不同之七個殘基的序列比對。共同序列係 SEQ ID NO:342。

【0091】圖 11A-11E 顯示 CH3C 純系與展示於噬菌體上之頂端結構域的結合。圖 11A 顯示各種 TfR 頂端結構域突變體之 Myc 表現，顯示該等突變體之表現量類似且經正規化。圖 11B 顯示 CH3C.18 與野生型及突變人類 TfR 頂端結構域之結合，顯示與 R208G 突變體之結合減少。圖 11C 顯示 CH3C.35 與野生型及突變人類 TfR 頂端結構域之結合，顯示與 R208G 突變體之結合減少。圖 11D 顯示 CH3C.18 與野生型人類及食蟹獼猴 TfR 頂端結構域以及 G208R 突變食蟹獼猴頂端結構域之結合，顯示與該突變體之結合恢復。圖 11E 顯示 CH3C.35 與野生型人類及食蟹獼猴 TfR 頂端結構域以及 G208R 突變食蟹獼猴頂端結構域之結合，顯示與該突變體之結合恢復。

【0092】 圖 12A-12D 顯示藉由將突變位置復原成野生型殘基進行的 CH3C 變異體之互補位定位。圖 12A 顯示利用 ELISA 進行的結合至人類 TfR 之 CH3C.35 之回復突變體的互補位定位。圖 12B 顯示利用 ELISA 進行的結合至食蟹獼猴 TfR 之 CH3C.35 之回復突變體的互補位定位。圖 12C 顯示利用 ELISA 進行的結合至人類 TfR 之 CH3C.18 之回復突變體的互補位定位。圖 12D 顯示利用 ELISA 進行的結合至食蟹獼猴 TfR 之 CH3C.18 之回復突變體的互補位定位。

【0093】 圖 13A-13D 顯示 CH3C 共同成熟文庫之設計。圖 13A 顯示基於 CH3C.35 樣序列的共同文庫。圖 13B 顯示基於 CH3C.18 樣序列的共同文庫。圖 13C 顯示基於 CH3C.18 及 CH3C.35 之空位文庫。圖 13D 顯示基於 CH3C.18 芳

族化合物文庫。

【0094】 圖 14A-14E 顯示來自共同成熟文庫之 CH3C 變異體與人類或食蟹獼猴 TfR 之結合 ELISA。新變異體(亦即，CH3C.3.2-1、CH3C.3.2-5 及 CH3C.3.2-19)對於食蟹獼猴及人類 TfR 具有類似結合 EC_{50} 值，而親本純系 CH3C.18 及 CH3C.35 對人類 TfR 之 EC_{50} 值明顯優於對食蟹獼猴 TfR 之 EC_{50} 值。圖 14A 顯示 CH3C.3.2-1 之資料。圖 14B 顯示 CH3C.3.2-19 之資料。圖 14C 顯示 CH3C.3.2-5 之資料。圖 14D 顯示 CH3C.18 之資料。圖 14E 顯示 CH3C.35 之資料。

【0095】 圖 15 顯示在人類(HEK293)及猴(LLC-MK2)細胞中來自共同成熟文庫之 CH3C 變異體之內化情況。相較於與人類 TfR 之結合較佳的純系 CH3C.35，具有類似人類及食蟹獼猴 TfR 親和力的純系 CH3C.3.2-5 及 CH3C3.2-19 在猴細胞中之吸收明顯改良。使用抗 BACE1 抗體 Ab107 作為陰性對照。(BACE1 在 HEK293 或 MK2 細胞上不表現)。使用抗 TfR 抗體 Ab204 作為陽性對照。

【0096】 圖 16 顯示描繪於 CH3 結構(改編自 PDB 4W4O)上的 NNK 步行殘基之圖譜。黑色表面顯示原始 CH3C 定位區，灰色表面顯示併入 NNK 步行結構中的 44 個殘基，且條帶顯示野生型主鏈。

【0097】 圖 17 顯示在三輪分選 NNK 步行文庫之後富集的酵母群。酵母用抗 c-Myc 染色以監測表現(x 軸)及與 TfR 頂端結構域(200 nM 食蟹獼猴或 200 nM 人類)之結合(y 軸)。此處呈現之資料顯示與兩種 TfR 頂端結構域直系同源物之結合增強。

【0098】 圖 18A 及 18B 顯示 CH3C.35.21 突變體之 FACS 資料。酵母用抗 c-Myc 染色以監測表現(x 軸)及與人類 TfR 頂端結構域(200 nM)之結合(y 軸)。圖 18A 顯示純系 CH3C.35.21 之 FACS 資料。圖 18B 顯示突變體之 FACS 資料，其中純系 CH3C.35.21 中之 11 個位置回復突變成野生型(FACS 圖之上面一列)或表

現為全部 20 個胺基酸之 NNK 文庫(FACS 圖之下面一列，在任何分選之前)。

【0099】 圖 19A-19D 顯示二價及單價 CH3C 多肽與人類及食蟹獼猴 TfR 之結合的 ELISA 比較。圖 19A 顯示二價 CH3C 多肽與人類 TfR 之結合。圖 19B 顯示二價 CH3C 多肽與食蟹獼猴 TfR 之結合。圖 19C 顯示單價 CH3C 多肽與人類 TfR 之結合。圖 19D 顯示單價 CH3C 多肽與食蟹獼猴 TfR 之結合。

【0100】圖 20A-20E 顯示單價 CH3C 多肽之細胞結合。圖 20A 顯示 293F 細胞。圖 20B 顯示與圖 20A 中所描繪之 293F 細胞之結合的放大。圖 20C 顯示經人類 TfR 穩定轉染之 CHO-K1 細胞。圖 20D 顯示與圖 20C 中所描繪的經人類 TfR 穩定轉染之 CHO-K1 細胞之結合的放大。圖 20E 顯示經食蟹獼猴 TfR 穩定轉染之 CHO-K1 細胞。

【0101】 圖 21 顯示在 HEK293 細胞中單價及二價 CH3C 多肽之內化情況。

【0102】 圖 22A-22H 顯示 CH3C 多肽之結合動力學。圖 22A 顯示 CH3C.35.N163 與人類 TfR 之結合的資料。圖 22B 顯示 CHC3.35 與人類 TfR 之結合的資料。圖 22C 顯示 CHC3.35.N163 與人類 TfR 單價結合的資料。圖 22D 顯示 CHC3.35 與人類 TfR 單價結合的資料。圖 22E 顯示 CH3C.35.N163 與食蟹獼猴 TfR 之結合的資料。圖 22F 顯示 CHC3.35 與食蟹獼猴 TfR 之結合的資料。圖 22G 顯示 CHC3.35.N163 與食蟹獼猴 TfR 單價結合的資料。圖 22H 顯示 CHC3.35 與食蟹獼猴 TfR 單價結合的資料。

【0103】 圖 23A-23F 顯示 CH3C 多肽之結合動力學。圖 23A 顯示 CH3C.3.2-1 與人類 TfR 之結合的資料。圖 23B 顯示 CH3C.3.2-5 與人類 TfR 之結合的資料。圖 23C 顯示 CH3C.3.2-19 與人類 TfR 之結合的資料。圖 23D 顯示 CH3C.3.2-1 與食蟹獼猴 TfR 之結合的資料。圖 23E 顯示 CH3C.3.2-5 與食蟹獼猴 TfR 之結合的資料。圖 23F 顯示 CH3C.3.2-19 與食蟹獼猴 TfR 之結合的資料。

【0104】 圖 24A-24E 顯示在存在(下部跡線)或不存在(上部跡線)人類 TfR 細胞

外結構域下，在 pH 5.5 下多肽-Fab 融合物與 FcRn 之結合。圖 24A 顯示 CH3C.35 之資料。圖 24B 顯示 CH3C.35.19 之資料。圖 24C 顯示 CH3C.35.20 之資料。圖 24D 顯示 CH3C.35.21 之資料。圖 24E 顯示 CH3C.35.24 之資料。

【0105】 圖 25 顯示在野生型小鼠中 CH3C 多肽之藥物動力學(PK)分析。除 CH3C.3.2-5 具有較快清除率外，所有多肽-Fab 融合物均具有與野生型 Fc-Fab 融合物(亦即，抗 RSV 抗體 Ab122 及抗 BACE1 抗體 Ab153)相當之清除率。

【0106】 圖 26 顯示在小鼠腦組織中之腦藥物動力學/藥效學(PK/PD)資料。對嵌合 huTfR 雜合小鼠(n=4 隻/組)靜脈內給與 42 mg/kg Ab153 或單價 CH3C.35.N163 (標為「CH3C.35.N163_mono」)，且野生型小鼠(n=3)靜脈內給與 50 mg/kg 對照人類 IgG1 (標為「huIgG1」)。條形圖表示平均值+/- SD。

【0107】 圖 27A 及 27B 顯示在用 50 mg/kg 多肽治療之後 24 小時，hTfR $^{頂端結構域+/+}$小鼠中所發現之 IgG 的濃度。圖 27A 顯示血漿中之 IgG 濃度。圖 27B 顯示腦組織中之 IgG 濃度。

【0108】 圖 28A 及 28B 顯示如藉由澱粉樣 β-蛋白 40 (Aβ 40)減少所量測，在 24 小時後 hTfR $^{頂端結構域+/+}$小鼠中給與之多肽的靶接合。圖 28A 顯示血漿中之 Aβ 40 濃度。圖 28B 顯示腦組織中之 Aβ 40 濃度。

【0109】 圖 29 顯示 CH3C.18 Fc 及 TfR 頂端結構域(AD)複合物之不同大小部分的 SDS-PAGE 凝膠。泳道 1：分子量標記物。泳道 2：在尺寸排阻層析法後減少的 CH3C.18 Fc-AD 複合物。

【0110】 圖 30A 及 30B 描繪本發明多肽與轉鐵蛋白受體之間的結合。圖 30A 描繪純系 CH3C.18 與轉鐵蛋白受體頂端結構域之間的結合界面。圖 30B 顯示圖 30A 中所描繪之結合界面的放大圖。

【0111】 圖 31A 及 31B 描繪 CH3C.18 與 TfR 頂端結構域之間的相互作用。圖 31A 描繪 TfR 頂端結構域及 CH3C.18 Fc 之結構架構(頂圖)以及 TfR 頂端結構域

與 CH3C.18 Fc 之結合表面(在 5 埃內)(底圖)。共複合物結構以 3.6Å 解析度解析。該結構披露在 TfR 頂端結構域上結合至 CH3C.18 之抗原決定基。詳言之，該頂端結構域之 N 末端區參與 CH3C Fc 結合，且該結構與 CH3C.18 Fc 及 TfR 頂端結構域誘變資料相符。另外，CH3C.18 文庫側鏈亦均接觸 TfR (在 5Å 內)。CH3C.18 文庫殘基：L157、H159、V160、W161、A162、V163、P186、T189 及 W194。非文庫殘基：F196 及 S156。圖 31B 描繪 CH3C.18 Fc 與 TfR 頂端結構域之關鍵相互作用。CH3C.18 Fc 上之 W161 與頂端結構域上之 R208 之間的陽離子-π 相互作用係重要的結合相互作用。CH3C.18 W388 或頂端結構域 R208 突變會破壞 CH3C.18 Fc 與頂端結構域之結合。與此相符，自人類到食蟹獼猴之 R208G 突變解釋了食蟹獼猴親和力減小的原因。此外，人類頂端結構域中之非保守殘基(N292 及 E294(食蟹獼猴中之 K292 及 D294))係鄰近的。因此，CH3C.18 中之 Q192 可以經突變以相對於人類結合選擇性改善食蟹獼猴結合。

【0112】 圖 32A 及 32B 描繪本發明多肽與轉鐵蛋白受體之間的結合。圖 32A 描繪純系 CH3C.18 (A 鏈)中之殘基與轉鐵蛋白受體(D 鏈)頂端結構域之間的氫鍵及非鍵結接觸。圖 32B 描繪純系 CH3C.18 (B 鏈)中之殘基與轉鐵蛋白受體(C 鏈)頂端結構域之間的氫鍵及非鍵結接觸。

【0113】 圖 33 顯示人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 胺基酸序列(SEQ ID NO:343-346)之比對。

【0114】 圖 34A-34C 描繪本發明多肽與轉鐵蛋白受體之間的結合。圖 34A 描繪 TfR 頂端結構域及 CH3C.35 Fc 之結構架構(頂圖)以及 TfR 頂端結構域與 CH3C.35 Fc 之結合表面(在 5 Å 內)(底圖)。共複合物結構以 3.4Å 解析度解析。該結構披露在 TfR 頂端結構域上結合至 CH3C.35 之抗原決定基。CH3C.35 文庫側鏈均接觸 TfR (在 5Å 內)。CH3C.35 文庫殘基：Y157、T159、E160、W161、S162、T186、E189 及 W194。非文庫殘基：F196、S156、Q192。圖 34B 及

34C 顯示圖 34A 中所描繪的純系 CH3C.35 與轉鐵蛋白受體頂端結構域之間之結合界面的放大圖。

【0115】 圖 35A 描繪 CH3C.35 Fc 與 TfR-AD 複合物以及 CH3C.18 Fc 與 TfR-AD 複合物之間的覆蓋結構。

【0116】 圖 35B 描繪圖 35A 中之覆蓋結構的放大圖。

【0117】 圖 36A 及 36B 描繪本發明多肽與轉鐵蛋白受體之間的結合。圖 36A 描繪純系 CH3C.35 (A 鏈)中之殘基與轉鐵蛋白受體(D 鏈)頂端結構域之間的氫鍵及非鍵結接觸。圖 36B 描繪純系 CH3C.35 (B 鏈)中之殘基與轉鐵蛋白受體(C 鏈)頂端結構域之間的氫鍵及非鍵結接觸。

【0118】 圖 37A 及 37B 描繪食蟹獼猴中包含 CH3C 變異體融合至 Ab153 Fab 結構域之 Fc-Fab 融合多肽的血漿 PK 及 Aβ40 減少。圖 37A 顯示，Ab210 及 CH3C.35.9:Ab153 由於 TfR 介導之清除而展現比對照 IgG (Ab122)及 Ab153 快的清除率。圖 37B 顯示，各自結合並抑制 BACE1 的 Ab153、Ab210 及 CH3C.35.9:Ab153 展現血漿中之顯著 Aβ40 減少。

【0119】 圖 38A 及 38B 描繪在食蟹獼猴中利用包含 CH3C 變異體融合至 Ab153 Fab 結構域之 Fc-Fab 融合多肽使腦脊髓液(CSF)Aβ 及 sAPPβ/sAPPα 顯著減少。圖 38A 顯示，給與 Ab210 及 CH3C.35.9:Ab153 之動物顯示 CSF Aβ40 相較於 Ab153 及對照 IgG (Ab122)減少約 70%。圖 38B 顯示，給與 Ab210 及 CH3C.35.9:Ab153 之動物顯示 sAPPβ/sAPPα 比率相較於 Ab153 及對照 IgG (Ab122)減少約 75%。n = 4 隻/組。線圖表示平均值± SEM。

【0120】 圖 39A 及 39B 描繪在單次全身注射 50 mg/kg 抗 BACE1_Ab153、CH3C35.21:Ab153、CH3C35.20:Ab153 或 CH3C35:Ab153 多肽融合物之後 hTfR 頂端結構域$^{+/+}$基因敲入(KI)小鼠之血漿(圖 39A)及腦溶解產物(圖 39B)中的 huIgG1 濃度(平均值± SEM，n=5 隻/組)。

【0121】 圖 39C 描繪在單次全身注射 50 mg/kg 抗 BACE1_Ab153、CH3C35.21:Ab153、CH3C35.20:Ab153 或 CH3C35:Ab153 多肽融合物之後 hTfR 頂端結構域$^{+/+}$ KI 小鼠之腦溶解產物中的內源性小鼠 Aβ 濃度(平均值± SEM，n=5 隻/組)。

【0122】 圖 39D 描繪在單次全身注射 50 mg/kg 抗 BACE1_Ab153、CH3C35.21:Ab153、CH3C35.20:Ab153 或 CH3C35:Ab153 多肽融合物之後 hTfR 頂端結構域$^{+/+}$ KI 小鼠之腦溶解產物中針對肌動蛋白正規化之腦 TfR 蛋白質的西方墨點法(Western blot)定量(平均值± SEM，n=5 隻/組)。

【0123】 圖 40A 及 40B 描繪在單次全身注射 50 mg/kg 抗 BACE1_Ab153、CH3C.35.23:Ab153 或 CH3C.35.23.3:Ab153 多肽融合物之後 hTfR $^{頂端結構域+/+}$ KI 小鼠之血漿(圖 40A)及腦溶解產物(圖 40B)中的 huIgG1 濃度(平均值± SEM，n=5 隻/組)。

【0124】 圖 40C 描繪在單次全身注射 50 mg/kg 抗 BACE1_Ab153、CH3C.35.23:Ab153 或 CH3C.35.23.3:Ab153 多肽融合物之後 hTfR $^{頂端結構域+/+}$ KI 小鼠之腦溶解產物中的內源性小鼠 Aβ 濃度(平均值± SEM，n=5 隻/組)。

【0125】 圖 40D 描繪在單次全身注射 50 mg/kg 抗 BACE1_Ab153、CH3C.35.23:Ab153 或 CH3C.35.23.3:Ab153 多肽融合物之後 hTfR $^{頂端結構域+/+}$ KI 小鼠之腦溶解產物中針對肌動蛋白正規化之腦 TfR 蛋白質的西方墨點法定量(平均值± SEM，n=4 隻/組)。

【0126】 圖 41A-41D 描繪在給與單劑 30 mg/kg 之指定蛋白質之後在食蟹獼猴中進行的 28 天 PKPD 研究。圖 41A 及 41B 描繪血清中之血清 huIgG1 及血漿中之血漿 Aβ 濃度，顯示所給與之化合物的周圍暴露及由此引起的隨時間對血漿 Aβ 含量之影響。圖 41C 及 41D 描繪在給藥後食蟹獼猴之 CSF 中的 Aβ 及 sAPPβ/sAPPα(平均值± SEM，n=4-5 隻/組)。

【0127】 圖 42A-42C 描繪在單劑 30 mg/kg 指定蛋白質之後食蟹獼猴之末梢血液中的血液網狀紅血球相對於給藥前的量(圖 42A)、絕對血清鐵含量(圖 42B)及絕對紅血球計數(圖 42C)(平均值± SEM，n=4-5 隻/組)。

【0128】 圖 43A 及 43B 描繪在 14 天的單劑 10 mg/kg 靜脈內注射之後 hFcRn 基因敲入小鼠中指定蛋白質之周圍 PK 分析(血漿 huIgG1 濃度(圖 43A)及清除率值(圖 43B))(平均值± SEM，n=3 隻/組)。

【0129】 圖 44 描繪 TfR 結合 CH3C.18 變異體之中值螢光強度。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0130】 本申請案主張 2017 年 8 月 10 日提交之美國臨時專利申請案第 62/543,658 號、2017 年 11 月 8 日提交之美國臨時專利申請案第 62/583,314 號及 2018 年 2 月 15 日提交之國際專利申請案第 PCT/US2018/018371 號之優先權，其揭示內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

I. 引言

【0131】 本文描述結合轉鐵蛋白受體(TfR)之多肽。本發明係部分基於發現 Fc 區中之某些胺基酸可以經修飾以在 Fc 多肽中產生對 TfR 具有特異性之新穎結合位點。利用 TfR 在血腦屏障(BBB)上大量表現及 TfR 天然地將轉鐵蛋白自血液移動至腦中的事實，該等多肽可以用於跨 BBB 轉運治療劑(例如治療性多肽、抗體可變區諸如 Fab，及小分子)。此方法可以大體上改良治療劑之腦吸收且因此特別適用於治療得益於腦遞送之病症及疾病。

【0132】 在一個態樣中，本發明係部分基於發現 CH3 結構域多肽中之幾組胺基酸可以經取代以產生結合轉鐵蛋白受體之多肽。因此，在一個態樣中，本文提供轉鐵蛋白受體結合多肽，其在包含如參照 SEQ ID NO:1 編號之位置 157、159、160、161、162、163、186、189 及 194 的一組胺基酸處具有多個取代。

該組中自四個至全部胺基酸位置不等可以經取代。出於本發明之目的，取代係參照 SEQ ID NO:1 確定。因此，若一個胺基酸不同於 SEQ ID NO:1 位置中之相應胺基酸，則認為該胺基酸為取代，即使該胺基酸係存在於天然存在之 CH3 結構域多肽中該位置處。

【0133】 在另一態樣中，本文提供治療方法及使用轉鐵蛋白受體結合多肽使組成物靶向轉鐵蛋白受體表現細胞，例如將該組成物遞送至該細胞，或跨內皮，諸如跨血腦屏障遞送組成物的方法。

II. 定義

【0134】除非上下文另作清楚規定，否則如本文所使用，單數形式「一個(種)」及「該」包括複數個(種)指示物。因此，例如，提及「一多肽」可以包括兩個或兩個以上此類分子，及類似表述。

【0135】 如本文所使用，術語「約」及「大約」當用於修飾以數字值或範圍指定之量時指示，該數字值以及熟習此項技術者已知的與該值之合理偏差，例如± 20%、± 10%或±5%係在所述值之預定含義內。

【0136】 如本發明上下文中所使用，術語「轉鐵蛋白受體」或「TfR」係指轉鐵蛋白受體蛋白質 1。人類轉鐵蛋白受體 1 多肽序列陳述於 SEQ ID NO:38 中。亦已知來自其他物種之轉鐵蛋白受體蛋白質 1(例如，黑猩猩，寄存編號 XP_003310238.1 ； 獼猴 ， NP_001244232.1 ； 狗 ， NP_001003111.1 ； 牛 ， NP_001193506.1 ； 小鼠 ， NP_035768.1 ； 大鼠 ， NP_073203.1 ； 及雞 ， NP_990587.1)。術語「轉鐵蛋白受體」亦涵蓋由位於轉鐵蛋白受體蛋白質 1 染色體基因座處之基因編碼的例示性參考序列，例如人類序列的等位基因變異體。全長轉鐵蛋白受體蛋白質包括短 N 末端細胞內區域、跨膜區及大細胞外結構域。該細胞外結構域係以三個結構域表徵：蛋白酶樣結構域、螺旋結構域及頂端結構域。人類轉鐵蛋白受體 1 之頂端結構域序列陳述於 SEQ ID NO:30 中。

【0137】 如本文所使用，術語「CH3 結構域」及「CH2 結構域」係指免疫球蛋白恆定區結構域多肽。在 IgG 抗體之情況下，CH3 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案編號由自約 341 位至約 447 位之胺基酸構成的區段，且 CH2 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案編號由自約 231 位至約 340 位之胺基酸構成的區段。CH2 及 CH3 結構域多肽亦可利用 IMGT (ImMunoGeneTics)編號方案編號，其中根據 IMGT Scientific 圖表編號(IMGT 網站)，CH2 結構域編號係 1-110 且 CH3 結構域編號係 1-107。CH2 及 CH3 結構域係免疫球蛋白 Fc 區之一部分。在 IgG 抗體之情況下，Fc 區係指如根據 EU 編號方案編號，由自約 231 位至約 447 位之胺基酸構成的區段。如本文所使用，術語「Fc 區」亦可包括抗體鉸鏈區之至少一部分。示例性鉸鏈區序列陳述於 SEQ ID NO:37 中。

【0138】 關於 CH3 或 CH2 結構域之術語「野生型」、「天然」及「天然存在」在本文中用於指具有自然界中存在之序列的結構域。

【0139】 在本發明之上下文中，關於突變多肽或突變聚核苷酸之術語「突變體」與「變異體」可互換使用。關於給定野生型 CH3 或 CH2 結構域參考序列之變異體可以包括天然存在之等位基因變異體。「非天然」存在之 CH3 或 CH2 結構域係指在自然界中不存在於細胞中且由例如使用基因工程技術或誘變技術基因修飾天然 CH3 結構域或 CH2 結構域聚核苷酸或多肽產生的變異或突變結構域。「變異體」包括相對於野生型含有至少一個胺基酸突變的任何結構域。突變可以包括取代、插入及缺失。

【0140】 術語「胺基酸」係指天然存在及合成之胺基酸以及以類似於天然存在胺基酸的方式起作用的胺基酸類似物及胺基酸模擬物。

【0141】 天然存在之胺基酸係由遺傳密碼編碼之胺基酸，以及隨後經修飾之胺基酸，例如羥脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及 O-磷酸絲胺酸。「胺基酸類似物」係指具有與天然存在之胺基酸相同的基本化學結構(亦即，α 碳結合至氫、羧基、

胺基及 R 基團)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞碸、甲硫胺酸甲基銃。該等類似物具有經修飾之 R 基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽骨架，但保留與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。「胺基酸模擬物」係指具有不同於胺基酸之一般化學結構之結構但以類似於天然存在胺基酸之方式作用的化合物。

【0142】 天然存在之 α-胺基酸包括但不限於，丙胺酸(Ala)、半胱胺酸(Cys)、天冬胺酸(Asp)、麩胺酸(Glu)、苯丙胺酸(Phe)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、精胺酸(Arg)、離胺酸(Lys)、白胺酸(Leu)、甲硫胺酸(Met)、天冬醯胺(Asn)、脯胺酸(Pro)、麩醯胺酸(Gln)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、纈胺酸(Val)、色胺酸(Trp)、酪胺酸(Tyr)及其組合。天然存在之 α-胺基酸的立體異構體包括但不限於，D-丙胺酸(D-Ala)、D-半胱胺酸(D-Cys)、D-天冬胺酸(D-Asp)、D-麩胺酸(D-Glu)、D-苯丙胺酸(D-Phe)、D-組胺酸(D-His)、D-異白胺酸(D-Ile)、D-精胺酸(D-Arg)、D-離胺酸(D-Lys)、D-白胺酸(D-Leu)、D-甲硫胺酸(D-Met)、D-天冬醯胺(D-Asn)、D-脯胺酸(D-Pro)、D-麩醯胺酸(D-Gln)、D-絲胺酸(D-Ser)、D-蘇胺酸(D-Thr)、D-纈胺酸(D-Val)、D-色胺酸(D-Trp)、D-酪胺酸(D-Tyr)及其組合。

【0143】 胺基酸在本文中可以其通常已知之三字母符號或由 IUPAC-IUB 生物化學命名委員會(IUPAC-IUB Biochemical Nomenclature Commission)所推薦的單字母符號提及。

【0144】 術語「多肽」、「肽」與「蛋白質」在本文中可互換使用，指胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於一或多個胺基酸殘基為相應天然存在胺基酸之人造化學模擬物的胺基酸聚合物，且亦適用於天然存在之胺基酸聚合物及非天然存在之胺基酸聚合物。胺基酸聚合物可以僅包含 L-胺基酸、僅包含 D-胺基酸，或包含 L 及 D 胺基酸之混合物。

【0145】 術語「保守取代」、「保守突變」或「保守修飾之變異體」係指用可以歸類為具有類似特徵的一個胺基酸取代另一胺基酸的改變。以此方式界定之保守胺基酸群組之類別的實例可以包括：「帶電/極性組」，包括 Glu(麩胺酸或 E)、Asp (天冬胺酸或 D)、Asn (天冬醯胺或 N)、Gln (麩醯胺酸或 Q)、Lys (離胺酸或 K)、Arg (精胺酸或 R)及 His (組胺酸或 H)；「芳族胺基酸組」，包括 Phe (苯丙胺酸或 F)、Tyr (酪胺酸或 Y)、Trp (色胺酸或 W)及(組胺酸或 H)；及「脂族胺基酸組」，包括 Gly (甘胺酸或 G)、Ala (丙胺酸或 A)、Val (纈胺酸或 V)、Leu (白胺酸或 L)、Ile (異白胺酸或 I)、Met (甲硫胺酸或 M)、Ser (絲胺酸或 S)、Thr (蘇胺酸或 T)及 Cys (半胱胺酸或 C)。在各組內，亦可鑑別出亞組。舉例而言，帶電或極性胺基酸組可以細分成數個亞組，包括：「帶正電亞組」，包含 Lys、Arg 及 His；「帶負電亞組」，包含 Glu 及 Asp；及「極性亞組」，包含 Asn 及 Gln。在另一實例中，芳族或環狀胺基酸組可以細分成包括以下亞組：「氮環亞組」，包含 Pro、His 及 Trp；及「苯基亞組」，包含 Phe 及 Tyr。在又另一實例中，脂族胺基酸組可以細分成數個亞組，例如「脂族非極性亞組」，包含 Val、Leu、Gly 及 Ala；及「脂族低極性亞組」，包含 Met、Ser、Thr 及 Cys。保守突變之類別的實例包括在以上亞組內之胺基酸的胺基酸取代，諸如但不限於：Lys 取代 Arg 或反之亦然，由此可以維持正電荷；Glu 取代 Asp 或反之亦然，由此可以維持負電荷；Ser 取代 Thr 或反之亦然，由此可以維持游離-OH；及 Gln 取代 Asn 或反之亦然，由此可以維持游離-NH_2。在一些實施例中，用疏水性胺基酸取代例如活性位點中的天然存在之疏水性胺基酸，以保持疏水性。

【0146】 在兩個或兩個以上多肽序列之情形中，術語「一致」或「一致性」百分比係指當比較及在比較窗或指定區域內對準以達到最大對應性時，如使用序列比較演算法或藉由手動比對及目測檢查所量測的相同或在指定區域內具有指定百分比之胺基酸殘基一致，例如至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少

75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%或更高百分比一致性的兩個或兩個以上序列或子序列。

【0147】 對於多肽之序列比較，典型地一個序列充當參考序列，用以與候選序列相比較。對準可以使用熟習此項技術者可用之各種方法，例如目測對準或使用公開可用之軟體，使用已知演算法進行，以實現最大對準性。此類程式包括 BLAST 程式、ALIGN、ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, Calif.)或 Megalign (DNASTAR)。用於對準達到最大對準性的參數可以由熟習此項技術者決定。出於本申請案之目的，對於多肽序列之序列比較，使用以預設參數比對兩個蛋白質序列的 BLASTP 演算法標準蛋白質 BLAST。

【0148】 當用於標識多肽序列中之給定胺基酸殘基時，術語「對應於」、「參照……確定」或「參照……編號」係指當將給定胺基酸序列與指定參考序列最大程度地對準並進行比較時，該參考序列中殘基之位置。因此，例如，當與 SEQ ID NO:1 最佳地對準時，在多肽中之胺基酸殘基與 SEQ ID NO:1 中之胺基酸對準的情況下，該殘基「對應於」SEQ ID NO:1 中胺基酸 114-220 之區域中的胺基酸。與參考序列對準之多肽的長度無需與參考序列相同。

【0149】 如本文所使用，「結合親和力」係指兩個分子，例如一個多肽上之單一結合位點與其所結合之靶，例如轉鐵蛋白受體之間的非共價相互作用之強度。因此，除非另外指示或自上下文清楚可見，否則例如，該術語可以指多肽與其靶之間之 1:1 相互作用。結合親和力可以藉由量測平衡解離常數(K_D)定量，該平衡解離常數係指解離速率常數(k_d，時間$^{-1}$)除以締合速率常數(k_a，時間$^{-1}$ M^{-1})。K_D 可以藉由例如使用表面電漿共振(SPR)法，例如 Biacore™系統；動力學排除檢定，諸如 KinExA®；及生物膜層干涉法(例如使用 ForteBio® Octet®平台)量測複合物形成及解離的動力學確定。如本文所使用，「結合親和力」不僅包括形式上的結合親和力，諸如反映多肽與其靶之間之 1:1 相互作用的結合親和力，

而且亦包括表觀親和力，對於表觀親和力，計算的 K_D 可以反映所希望之結合。

【0150】 當提及如本文所描述的包含經修飾 CH3 結構域之多肽時，如本文所使用，術語「特異性結合」或「選擇性結合」至靶，例如 TfR 係指使該多肽以比其結合至結構不同之靶更高的親和力、更高的親合力及/或更長的持續時間結合至該靶的結合反應。在典型實施例中，當在相同親和力檢定條件下檢定時，該多肽對特定靶，例如 TfR 之親和力係對不相關靶之親和力的至少 5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、20 倍、25 倍、50 倍、100 倍、1000 倍、10,000 倍，或更高倍數。如本文所使用，術語「特異性結合」、「特異性結合至」特定靶(例如 TfR)或「對特定靶(例如 TfR)具有特異性」可以例如由對其所結合之靶具有例如 10^{-4} M 或更小，例如 10^{-5} M、10^{-6} M、10^{-7} M、10^{-8} M、10^{-9} M、10^{-10} M、10^{-11} M 或 10^{-12} M 之平衡解離常數 K_D 的分子展現。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽特異性結合至 TfR 上各物種間保守(例如在各物種間在結構上保守)，例如在非人類靈長類動物與人類物種之間保守(例如在非人類靈長類動物與人類物種之間在結構上保守)的抗原決定基。在一些實施例中，多肽只能結合至人類 TfR。

【0151】 術語「受試者」、「個體」及「患者」在本文中可互換使用，意思指哺乳動物，包括但不限於人類、非人類靈長類動物、嚙齒動物(例如大鼠、小鼠及天竺鼠)、兔、牛、豬、馬及其他哺乳動物物種。在一個實施例中，患者係人類。

【0152】 術語「治療(treatment)、「治療(treating)」及類似表述在本文中一般用於指獲得所需藥理學及/或生理學作用。「治療」可以指在治療或改善損傷、疾病或病症方面的任何成功指標，包括任何客觀或主觀參數，諸如消除、緩解、患者存活期之改善、存活時間或存活率增加、減輕症狀或使患者更易忍受該損傷、疾病或病症、減慢退化或減退之速率，或改善患者之身體或精神健康。症

狀之治療或改善可以基於客觀或主觀參數。治療效果可以與未接受該治療之一位個體或一組個體，或與同一患者在治療前或在治療期間之不同時間的狀況相比較。

【0153】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指在生物學上或藥理學上適合用於人類或動物的非活性醫藥成分，諸如但不限於緩衝劑、載劑或防腐劑。

【0154】 如本文所使用，一種藥劑之「治療量」或「治療有效量」係治療、減輕、消除受試者疾病，或降低疾病症狀之嚴重程度的藥劑量。「治療量」或「治療有效量」之藥劑可以改善患者存活狀況；增加存活時間或存活率；減輕症狀；使損傷、疾病或病症更易忍受；減慢退化或減退之速率；或改善患者之身體或精神健康。

【0155】 術語「投予」係指將藥劑、化合物或組成物遞送至所希望之生物作用部位的方法。該等方法包括但不限於，表面遞送、非經腸遞送、靜脈內遞送、皮內遞送、肌肉內遞送、鞘內遞送、結腸遞送、直腸遞送或腹膜內遞送。在一個實施例中，本文所描述之多肽係經靜脈內投予。

III. 轉鐵蛋白受體結合多肽

【0156】 本節描述結合至轉鐵蛋白受體且能夠跨血腦屏障(BBB)轉運的根據本發明之多肽之產生。

【0157】 在一個態樣中，提供包含 CH3 結構域之多肽，該等 CH3 結構域具有允許該等多肽特異性結合至轉鐵蛋白受體之修飾。該等修飾係引入在 CH3 結構域之表面處存在的指定組之胺基酸。在一些實施例中，包含經修飾 CH3 結構域之多肽特異性結合至轉鐵蛋白受體之頂端結構域中的抗原決定基。

【0158】 熟習此項技術者應理解，可以藉由鑑別其他免疫球蛋白同型，例如 IgM、IgA、IgE、IgD 等之 CH3 結構域中對應於本文所述指定組之胺基酸，以類似方式修飾該等結構域。亦可對來自其他物種，例如非人類靈長類動物、猴、

小鼠、大鼠、兔、狗、豬、雞及類似物種之免疫球蛋白中的相應結構域進行修飾。

CH3 轉鐵蛋白受體結合多肽

【0159】 在一些實施例中，經修飾之結構域係人類 Ig CH3 結構域，諸如 IgG CH3 結構域。該 CH3 結構域可以屬於任何 IgG 亞型，亦即，來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG 抗體之情況下，CH3 結構域係指如根據 EU 編號方案編號，由自約 341 位至約 447 位之胺基酸構成的區段。除非另作說明，否則出於鑑別用於轉鐵蛋白受體結合之相應胺基酸位置組的目的，CH3 結構域中之位置係參照 SEQ ID NO:3 確定或參照 SEQ ID NO:1 之胺基酸 114-220 確定。取代亦係參照 SEQ ID NO:1 確定，亦即，相對於在 SEQ ID NO:1 中相應位置處之胺基酸，考慮擬取代之胺基酸。SEQ ID NO:1 包括部分鉸鏈區序列，即 PCP，作為胺基酸 1-3。參照 SEQ ID NO:1 進行的 CH3 結構域中各位置之編號包括前三個胺基酸。

【0160】 如以上所指示，CH3 結構域中可以根據本發明修飾的一組殘基在本文中係參照 SEQ ID NO:1 編號。任何 CH3 結構域，例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 CH3 結構域可以在對應於 SEQ ID NO:1 中所述位置處之殘基的一組殘基中具有修飾，例如胺基酸取代。SEQ ID NO:1 之人類 IgG1 胺基酸序列與人類 IgG2、IgG3 及 IgG4 的比對顯示於圖 33 中。該等 IgG2、IgG3 及 IgG4 序列中之每一序列中對應於 SEQ ID NO:1 之任何給定位置的位置可以容易地確定。

【0161】 在一個實施例中，特異性結合轉鐵蛋白受體之經修飾 CH3 結構域多肽結合至該轉鐵蛋白受體之頂端結構域中包含全長人類轉鐵蛋白受體序列(SEQ ID NO:38)之 208 位的抗原決定基，該位置對應於 SEQ ID NO:30 中所陳述之人類轉鐵蛋白受體頂端結構域序列之 11 位。SEQ ID NO:30 對應於人類轉鐵蛋白受體-1 uniprotein 序列 P02786 (SEQ ID NO:38)的胺基酸 198-378。在一些實施例

中，經修飾 CH3 結構域多肽結合至轉鐵蛋白受體之頂端結構域中包含全長人類轉鐵蛋白受體序列(SEQ ID NO:38)之位置 158、188、199、207、208、209、210、211、212、213、214、215 及/或 294 的抗原決定基。該經修飾 CH3 結構域多肽可以結合至轉鐵蛋白受體，同時不阻斷或以其他方式抑制轉鐵蛋白與該受體之結合。在一些實施例中，轉鐵蛋白與 TfR 之結合大體上不受抑制。在一些實施例中，對於轉鐵蛋白與 TfR 之結合的抑制作用低於約 50% (例如低於約 45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、10%或 5%)。在一些實施例中，對於轉鐵蛋白與 TfR 之結合的抑制作用低於約 20% (例如低於約 19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%或 1%)。展現此結合特異性的示例性 CH3 結構域多肽包括在如參照 SEQ ID NO:1 之胺基酸 114-220 所確定的位置 157、159、160、161、162、163、186、189 及 194 處具有胺基酸取代的多肽。

CH3 轉鐵蛋白受體結合組：157、159、160、161、162、163、186、189 及 194

【0162】在一些實施例中，根據本發明之經修飾 CH3 結構域多肽在包含 157、159、160、161、162、163、186、189 及 194 的一組胺基酸位置中包含至少三個或至少四個，且典型地五個、六個、七個、八個或九個取代。可以在該等位置處引入之示例性取代顯示於表 1 中。在一些實施例中，161 位及/或 194 位之胺基酸係芳族胺基酸，例如 Trp、Phe 或 Tyr。在一些實施例中，161 位之胺基酸係 Trp。在一些實施例中，161 位之胺基酸係 Gly。在一些實施例中，194 位之芳族胺基酸係 Trp 或 Phe。

【0163】 在一些實施例中，特異性結合轉鐵蛋白受體之經修飾 CH3 結構域多肽相對於 SEQ ID NO:1，包含如下所示的至少一個具有取代的位置：在 157 位之 Leu、Tyr、Met 或 Val；在 159 位之 Leu、Thr、His 或 Pro；在 160 位之 Val、Pro 或酸性胺基酸；在 161 位之芳族胺基酸，例如 Trp 或 Gly(例如 Trp)；在 162

位之 Val、Ser 或 Ala；在 186 位之酸性胺基酸、Ala、Ser、Leu、Thr 或 Pro；在 189 位之 Thr 或酸性胺基酸；或在 194 位之 Trp、Tyr、His 或 Phe。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以在該組之一或多個位置處包含特定胺基酸之保守取代，例如在同一帶電分組、疏水性分組、側鏈環結構分組(例如芳族胺基酸)或大小分組，及/或極性或非極性分組中之胺基酸。因此，例如，Ile 可以存在於 157 位、159 位及/或 186 位。在一些實施例中，在位置 160、186 及 189 中之一個、兩個或所有位置處的酸性胺基酸係 Glu。在其他實施例中，在位置 160、186 及 189 中之一個、兩個或所有位置處的酸性胺基酸係 Asp。在一些實施例中，在位置 157、159、160、161、162、186、189 及 194 中之兩個、三個、四個、五個、六個、七個或全部八個位置具有如本段中所說明之胺基酸取代。

【0164】 在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含 163 位之天然 Asn。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽在 163 位包含 Gly、His、Gln、Leu、Lys、Val、Phe、Ser、Ala 或 Asp。在一些實施例中，該經修飾 CH3 結構域多肽進一步在包含 153、164、165 及 188 之位置處包含一個、兩個、三個或四個取代。在一些實施例中，Trp、Tyr、Leu 或 Gln 可以存在於 153 位。在一些實施例中，Ser、Thr、Gln 或 Phe 可以存在於 164 位。在一些實施例中，Gln、Phe 或 His 可以存在於 165 位。在一些實施例中，Glu 可以存在於 188 位。

【0165】 在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含選自以下之兩個、三個、四個、五個、六個、七個、八個、九個或十個位置：在 153 位之 Trp、Leu 或 Glu；在 157 位之 Tyr 或 Phe；在 159 位之 Thr；在 160 位之 Glu；在 161 位之 Trp；在 162 位之 Ser、Ala、Val 或 Asn；在 163 位之 Ser 或 Asn；在 186 位之 Thr 或 Ser；在 188 位之 Glu 或 Ser；在 189 位之 Glu；及/或在 194 位之 Phe。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含如下全部十一個位置：在 153 位之 Trp、Leu 或 Glu；在 157 位之 Tyr 或 Phe；在 159 位之 Thr；在 160 位之 Glu；

在 161 位之 Trp；在 162 位之 Ser、Ala、Val 或 Asn；在 163 位之 Ser 或 Asn；在 186 位之 Thr 或 Ser；在 188 位之 Glu 或 Ser；在 189 位之 Glu；及/或在 194 位之 Phe。

【0166】 在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 157 位之 Leu 或 Met；在 159 位之 Leu、His 或 Pro；在 160 位之 Val；在 161 位之 Trp；在 162 位之 Val 或 Ala；在 186 位之 Pro；在 189 位之 Thr；及/或在 194 位之 Trp。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽進一步包含在 164 位之 Ser、Thr、Gln 或 Phe。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽進一步包含在 153 位之 Trp、Tyr、Leu 或 Gln 及/或在 165 位之 Gln、Phe 或 His。在一些實施例中，Trp 存在於 153 位及/或 Gln 存在於 165 位。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽在 153 位不具有 Trp。

【0167】 在其他實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 157 位之 Tyr；在 159 位之 Thr；在 160 位之 Glu 或 Val；在 161 位之 Trp；在 162 位之 Ser；在 186 位之 Ser 或 Thr；在 189 位之 Glu；及/或在 194 位之 Phe。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 163 位之天然 Asn。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽進一步包含在 153 位之 Trp、Tyr、Leu 或 Gln；及/或在 188 位之 Glu。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽進一步包含在 153 位之 Trp 及/或在 188 位之 Glu。

【0168】 在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含以下取代中之一或多個：在 153 位之 Trp；在 159 位之 Thr；在 161 位之 Trp；在 162 位之 Val；在 186 位之 Ser 或 Thr；在 188 位之 Glu；及/或在 194 位之 Phe。

【0169】 在另外的實施例中，該經修飾 CH3 結構域多肽進一步包含選自以下之一個、兩個或三個位置：187 位係 Lys、Arg、Gly 或 Pro；197 位係 Ser、Thr、Glu 或 Lys；及 199 位係 Ser、Trp 或 Gly。

【0170】 在一些實施例中，特異性結合轉鐵蛋白受體之經修飾 CH3 結構域多肽與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之胺基酸 114-220 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，此類經修飾 CH3 結構域多肽包含 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之胺基酸 157-163 及/或 186-194。在一些實施例中，此類經修飾 CH3 結構域多肽包含 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之胺基酸 153-163 及/或 186-194。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之胺基酸 153-163 及/或 186-199。

【0171】 在一些實施例中，特異性結合轉鐵蛋白受體之經修飾 CH3 結構域多肽與 SEQ ID NO:1 之胺基酸 114-220 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性，其限制條件為一致性百分比不包括該組位置 157、159、160、161、162、163、186、189 及 194。在一些實施例中，該經修飾 CH3 結構域多肽包含如 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個所陳述之胺基酸 157-163 及/或胺基酸 186-194。

【0172】 在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中之任一個具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性，其限制條件為對應於 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中之任一個之位置 153、157、159、160、161、162、163、164、165、186、187、188、189、194、197 及 199 的位置中有至少五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個或十六個未缺失或未經取代。

【0173】 在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中之任一個具有至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%

一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性，且亦包含如下位置中之至少五個、六個、七個、八個、九個、十個、十一個、十二個、十三個、十四個、十五個或十六個：在 153 位之 Trp、Tyr、Leu、Gln 或 Glu；在 157 位之 Leu、Tyr、Met 或 Val；在 159 位之 Leu、Thr、His 或 Pro；在 160 位之 Val、Pro 或酸性胺基酸；在 161 位之芳族胺基酸，例如 Trp；在 162 位之 Val、Ser 或 Ala；在 163 位之 Ser 或 Asn；在 164 位之 Ser、Thr、Gln 或 Phe；在 165 位之 Gln、Phe 或 His；在 186 位之酸性胺基酸、Ala、Ser、Leu、Thr 或 Pro；在 187 位之 Lys、Arg、Gly 或 Pro；在 188 位之 Glu 或 Ser；在 189 位之 Thr 或酸性胺基酸；在 194 位之 Trp、Tyr、His 或 Phe；在 197 位之 Ser、Thr、Glu 或 Lys；及在 199 位之 Ser、Trp 或 Gly。

【0174】在一些實施例中，根據本發明之經修飾 CH3 結構域多肽在包含 153、157、159、160、162、163、186、188、189、194、197 及 199 之一組胺基酸位置處包含一或多個取代；且其中該等取代及該等位置係參照 SEQ ID NO:13 之序列確定。在一些實施例中，該經修飾 CH3 結構域包含在 153 位之 Glu、Leu、Ser、Val、Trp 或 Tyr；在 157 位之芳族胺基酸(例如 Tyr、Phe 或 Trp)、Met、Pro 或 Val；在 159 位之 Thr、Asn 或 Val；在 160 位之 Glu、Ile、Pro 或 Val；在 162 位之脂族胺基酸(例如 Ala、Ile 或 Val)、Ser 或 Thr；在 163 位之 Ser、Asn、Arg 或 Thr；在 186 位之 Thr、His 或 Ser；在 188 位之 Glu、Ser、Asp、Gly、Thr、Pro、Gln 或 Arg；在 189 位之 Glu 或 Arg；在 194 位之 Phe、His、Lys、Tyr 或 Trp；在 197 位之 Ser、Thr 或 Trp；及在 199 位之 Ser、Cys、Pro、Met 或 Trp。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:316 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:314 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:315 之序列。

【0175】 在一些實施例中，該經修飾 CH3 結構域多肽包含在 153 位之 Glu、Leu 或 Trp；在 157 位之芳族胺基酸；在 159 位之 Thr；在 160 位之 Glu；在 162 位之脂族胺基酸或 Ser；在 163 位之 Ser 或 Asn；在 186 位之 Thr 或 Ser；在 188 位之 Glu 或 Ser；在 189 位之 Glu；在 194 位之 Phe、His、Tyr 或 Trp；在 197 位之 Ser；及在 199 位之 Ser，其中該等取代及該等位置係參照 SEQ ID NO:13 之序列確定。在特定實施例中，該在 157 位之芳族胺基酸係 Tyr 或 Phe 且該在 162 位之脂族胺基酸係 Ala 或 Val。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:319 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:317 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:318 之序列。

【0176】 在另外的實施例中，該經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 153 位之 Glu、Leu 或 Trp；在 157 位之 Tyr 或 Phe；在 159 位之 Thr；在 160 位之 Glu；在 162 位之 Ala、Val 或 Ser；在 163 位之 Ser 或 Asn；在 186 位之 Thr 或 Ser；在 188 位之 Glu 或 Ser；在 189 位之 Glu；在 194 位之 Phe；在 197 位之 Ser；及在 199 位之 Ser，其中該等取代及該等位置係參照 SEQ ID NO:13 之序列確定。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:322 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:320 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:321 之序列。

【0177】在一些實施例中，根據本發明之經修飾 CH3 結構域多肽在包含 153、157、159、160、162、163、186、188、189、194、197 及 199 之一組胺基酸位置中僅包含一個取代；且其中該等取代及該等位置係參照 SEQ ID NO:41 之序列確定。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 153 位之 Glu、Leu、Ser、Val、Trp 或 Tyr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 153 位之 Glu。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 153 位之 Leu。經修飾 CH3 結構域多肽可以包

含在 153 位之 Ser。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 153 位之 Val。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 153 位之 Trp。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 153 位之 Tyr。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 157 位之 Tyr、Phe、Trp、Met、Pro 或 Val。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 157 位之 Tyr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 157 位之 Phe。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 157 位之 Trp。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 157 位之 Met。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 157 位之 Pro。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 157 位之 Val。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 159 位之 Thr、Asn 或 Val。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 159 位之 Thr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 159 位之 Asn。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 159 位之 Val。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 160 位之 Glu、Ile、Pro 或 Val。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 160 位之 Glu。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 160 位之 Ile。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 160 位之 Pro。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 160 位之 Val。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 162 位之 Ala、Ile、Val、Ser 或 Thr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 162 位之 Ala。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 162 位之 Ile。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 162 位之 Val。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 162 位之 Ser。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 162 位之 Thr。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 163 位之 Ser、Asn、Arg 或 Thr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 163 位之 Ser。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 163 位之 Asn。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 163 位之 Arg。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 163 位之 Thr。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 186 位之 Thr、His 或 Ser。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 186 位之 Thr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 186 位之

His。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 186 位之 Ser。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 188 位之 Glu、Ser、Asp、Gly、Thr、Pro、Gln 或 Arg。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Glu。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Ser。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Asp。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Gly。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Thr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Pro。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Gln。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 188 位之 Arg。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 189 位之 Glu 或 Arg。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 189 位之 Glu。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 189 位之 Arg。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 194 位之 Phe、His、Lys、Tyr 或 Trp。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 194 位之 Phe。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 194 位之 His。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 194 位之 Lys。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 194 位之 Tyr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 194 位之 Trp。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 197 位之 Ser、Thr 或 Trp。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 197 位之 Ser。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 197 位之 Thr。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 197 位之 Trp。在一些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽包含在 199 位之 Ser、Cys、Pro、Met 或 Trp。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 199 位之 Ser。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 199 位之 Cys。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 199 位之 Pro。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 199 位之 Met。經修飾 CH3 結構域多肽可以包含在 199 位之 Trp。經修飾 CH3 結構域多肽可以具有 SEQ ID NO:323-334 中任一個之序列。

【0178】在一些實施例中，根據本發明之經修飾 CH3 結構域多肽在包含 153、

157、159、160、162、163、164、186、189 及 194 之一組胺基酸位置處包含一或多個取代；且其中該等取代及該等位置係參照 SEQ ID NO:9 之序列確定。在一些實施例中，該經修飾 CH3 結構域包含在 153 位之 Glu 或 Trp；在 157 位之 Val、Trp、Leu 或 Tyr；在 159 位之 Leu、Pro、Phe、Thr 或 His；在 160 位之 Pro、Val 或 Glu；在 162 位之 Ala、Ser、Val 或 Gly；在 163 位之 Leu、His、Gln、Gly、Val、Ala、Asn、Asp、Thr 或 Glu；在 164 位之 Thr、Phe、Gln、Val 或 Tyr；在 186 位之 Leu、Ser、Glu、Ala 或 Pro；在 189 位之 Glu、Asp、Thr 或 Asn；及在 194 位之 Trp、Tyr、Phe 或 His。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:337 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:335 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:336 之序列。

【0179】 在一些實施例中，該經修飾 CH3 結構域多肽包含在 153 位之 Glu 或 Trp；在 157 位之 Trp、Leu 或 Tyr；在 159 位之 Thr 或 His；在 160 位之 Val；在 162 位之 Ala、Ser 或 Val；在 163 位之 Val、Asn 或 Thr；在 164 位之 Gln 或 Tyr；在 186 位之 Pro；在 189 位之 Thr 或 Asn；及在 194 位之 Trp、Tyr、Phe 或 His，其中該等取代及該等位置係參照 SEQ ID NO:9 之序列確定。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:340 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:338 之序列。在某些實施例中，經修飾 CH3 結構域多肽可以包含 SEQ ID NO:339 之序列。

【0180】 在另外的實施例中，轉鐵蛋白結合多肽包含 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之胺基酸 157-194、胺基酸 153-194 或胺基酸 153-199。在另外的實施例中，該多肽包含與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之胺基酸 157-194，或與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之胺基酸 153-194 或胺基酸 153-199 具有至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少

85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性的胺基酸序列。

【0181】 在一些實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO: 4-29、39-102 及 182-195 中之任一個。在另外的實施例中，該多肽包含 SEQ ID NO: 4-29、39-102 及 182-195 中之任一個，但無胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」。在另外的實施例中，該多肽可以與如在無胺基末端處之前三個胺基酸「PCP」情況下所測定的 SEQ ID NO: 4-29、39-102 及 182-195 中之任一個具有至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。

包含經修飾 CH3 結構域之示例性多肽

【0182】 本發明之經修飾 CH3 結構域多肽可以接合至 Fc 區之另一結構域。在一些實施例中，本發明之經修飾 CH3 結構域多肽接合至 CH2 結構域，該 CH2 結構域可以為天然存在之 CH2 結構域或變異體 CH2 結構域，典型地在該 CH2 結構域之 C 末端處。在一些實施例中，包含接合至 CH2 結構域之經修飾 CH3 結構域之多肽進一步包含抗體之部分或完整鉸鏈區，由此產生經修飾 CH3 結構域多肽作為具有部分或完整鉸鏈區之 Fc 區之一部分的形式。該鉸鏈區可以來自任何免疫球蛋白亞類或同型。示例性免疫球蛋白鉸鏈係 IgG 鉸鏈區，諸如 IgG1 鉸鏈區，例如人類 IgG1 鉸鏈區胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:37)。在另外的實施例中，可以呈含有鉸鏈區或部分鉸鏈區之 Fc 形式的多肽進一步接合至另一部分，例如 Fab 片段，由此產生轉鐵蛋白受體結合 Fc-Fab 融合物。在一些實施例中，該轉鐵蛋白受體結合 Fc-Fab 融合物包含經修飾 CH3 結構域多肽、鉸鏈區及 Fab 片段。Fab 片段可以針對任何所關注靶，例如治療性神經靶，在此情況下，藉由經修飾 CH3 結構域多肽結合至轉鐵蛋白受體所介導的跨血腦屏障穿胞運輸將 Fab 遞送至靶。

【0183】 在一些實施例中，接合至轉鐵蛋白受體結合多肽的 Fab 片段可以結合至 τ 蛋白(例如人類 τ 蛋白)或其片段。在一些實施例中，Fab 片段可以結合至

磷酸化τ蛋白、未磷酸化之τ蛋白、τ蛋白之剪接同功型、N末端截短之τ蛋白、C末端截短之τ蛋白及/或其片段。

【0184】 在一些實施例中，接合至轉鐵蛋白受體結合多肽的 Fab 片段可以結合至β-分泌酶 1 (BACE1)蛋白(例如人類 BACE1 蛋白)或其片段。在一些實施例中，Fab片段可以結合至 BACE1 蛋白之一或多種同功型，或其片段。

【0185】 在一些實施例中，接合至轉鐵蛋白受體結合多肽的 Fab 片段可以結合至骨髓細胞上表現之觸發受體 2 (TREM2)蛋白(例如人類 TREM2 蛋白)或其片段。

【0186】 在一些實施例中，接合至轉鐵蛋白受體結合多肽的 Fab 片段可以結合至 α-突觸核蛋白(例如人類 α-突觸核蛋白)或其片段。在一些實施例中，Fab片段可以結合至單體 α-突觸核蛋白、寡聚 α-突觸核蛋白、α-突觸核蛋白原纖維、可溶性 α-突觸核蛋白及/或其片段。

【0187】 在一些實施例中，包含本發明之經修飾 CH3 結構域多肽的 Fc-Fab 融合物係二聚體之次單元。在一些實施例中，二聚體係異二聚體。在一些實施例中，二聚體係同二聚體。在一些實施例中，二聚體包含結合至轉鐵蛋白受體之單一多肽，亦即，對於轉鐵蛋白受體結合為單價的。在一些實施例中，二聚體包含結合至轉鐵蛋白受體之第二多肽。該第二多肽可以包含該 Fc-Fab 融合物中存在之相同經修飾 CH3 結構域多肽以提供二價結合同二聚體，或本發明之第二經修飾 CH3 結構域多肽可以提供第二轉鐵蛋白受體結合位點。在一些實施例中，二聚體包括含經修飾 CH3 結構域多肽的第一次單元，及含 CH2 及 CH3 結構域之第二次單元，該 CH2 及 CH3 結構域均不結合轉鐵蛋白受體。

【0188】 轉鐵蛋白受體結合多肽亦可與除 Fab 外的不同所關注多肽融合。舉例而言，在一些實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽可以與不同多肽融合，該不同多肽係靶向轉鐵蛋白受體表現細胞或藉由穿胞運輸跨內皮，例如血腦屏障遞

送所需的。在一些實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽與可溶性蛋白質，例如受體或生長因子、細胞介素或酶的細胞外結構域融合。

【0189】 在又其他實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽可以與可用於蛋白質純化的肽或蛋白質(例如聚組胺酸)、抗原決定基標籤(例如 FLAG、c-Myc、血球凝集素標籤及類似物)、麩胱甘肽 S 轉移酶(GST)、硫氧還蛋白、蛋白質 A、蛋白質 G 或麥芽糖結合蛋白(MBP)融合。在一些情況下，與轉鐵蛋白受體結合多肽融合的肽或蛋白質可以包含蛋白酶裂解位點，諸如因子 Xa 或凝血酶裂解位點。

【0190】 本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽例如基於多肽之形式，可以具有較寬範圍的結合親和力。舉例而言，在一些實施例中，包含經修飾 CH3 結構域的多肽對轉鐵蛋白受體之結合親和力在 1 pM 至 10 μM 之範圍內。在一些實施例中，親和力可以按單價形式量測。在其他實施例中，親和力可以按二價形式，例如以包含多肽-Fab 融合蛋白之二聚體形式量測。

【0191】 用於分析結合親和力、結合動力學及交叉反應性之方法係此項技術中所知的。該等方法包括但不限於，固相結合檢定(例如 ELISA 檢定)、免疫沈澱法、表面電漿子共振(例如 Biacore™ (GE Healthcare, Piscataway, NJ))、動力學排除檢定(例如 KinExA®)、流式細胞測量術、螢光活化細胞分選(FACS)、生物膜層干涉法(例如 Octet® (FortéBio, Inc., Menlo Park, CA))及西方墨點分析。在一些實施例中，使用 ELISA 測定結合親和力及/或交叉反應性。用於進行 ELISA 檢定之方法係此項技術中所知的，且在以下實例部分中亦有描述。在一些實施例中，使用表面電漿子共振(SPR)測定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。在一些實施例中，使用動力學排除檢定測定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。在一些實施例中，使用生物膜層干涉檢定測定結合親和力、結合動力學及/或交叉反應性。

包含經修飾 CH3 結構域多肽之 Fc 區中的另外的突變

【0192】 本文所提供的經修飾成結合轉鐵蛋白受體且起始跨 BBB 轉運之多肽亦可包含另外的突變，例如以增加血清穩定性、調節效應子功能、影響糖基化、降低在人體中之免疫原性，及/或提供多肽之節及孔異二聚化。

【0193】 在一些實施例中，根據本發明之多肽與相應的野生型 Fc 區(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區)具有至少約 75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%胺基酸序列一致性。

【0194】 根據本發明之多肽亦可引入在指定胺基酸組範圍外之其他突變，例如以影響糖基化、增加血清半衰期，或對於 CH3 結構域，提供包含經修飾 CH3 結構域之多肽的節及孔異二聚化。一般而言，該方法涉及在第一多肽之界面處引入突起(「節」)且在第二多肽界面中引入相應空腔(「孔」)，由此該突起可以安置於空腔中以促進異二聚體形成且阻礙同二聚體形成。突起係藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)替代來自第一多肽之界面的小胺基酸側鏈來構築。藉由用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)替代較大胺基酸側鏈，在第二多肽之界面中產生與該等突起相同或類似大小的補償性空腔。此類另外的突變係在多肽中對經修飾 CH3 結構域與轉鐵蛋白受體之結合不具有負面影響的位置。

【0195】 在節及孔二聚化方法的一個示例性實施例中，待二聚化之第一 Fc 多肽次單元中對應於 SEQ ID NO:1 之 139 位的位置具有色胺酸替代天然蘇胺酸，且二聚體之第二 Fc 多肽在對應於 SEQ ID NO:1 之 180 位處具有纈胺酸替代天然酪胺酸。Fc 多肽之第二次單元可以進一步包含取代，其中在對應於 SEQ ID NO:1 之 139 位之位置處的天然蘇胺酸經絲胺酸取代且在對應於 SEQ ID NO:1 之 141 位之位置處的天然白胺酸經丙胺酸取代。

【0196】本文所描述之多肽亦可經工程改造成含有針對異二聚化之其他修飾，

例如 CH3-CH3 界面內接觸殘基之靜電工程改造，該等接觸殘基為天然地帶電或疏水補丁(patch)修飾。

【0197】 在一些實施例中，可以引入增加血清半衰期之修飾。舉例而言，在一些實施例中，Fc 區包括在對應於 SEQ ID NO:1 之 25 位的位置處包含 Tyr、在對應於 SEQ ID NO:1 之 27 位的位置處包含 Thr 且在對應於 SEQ ID NO:1 之 29 位的位置處包含 Glu 的 CH2 結構域。

【0198】 在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所確定，在位置 17-30、52-57、80-90、156-163 及 201-208 中之一或多個位置處引入突變，例如取代。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所確定，在位置 24、25、27、28、29、80、81、82、84、85、87、158、159、160、162、201、206、207 或 209 處引入一或多個突變。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所確定，在 25 位、27 位及 29 位中之一個、兩個或三個中引入突變。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該等突變係 M25Y、S27T 及 T29E。在一些實施例中，本文所述之多肽進一步包含突變 M25Y、S27T 及 T29E。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所確定，在 201 位及 207 位中之一個或兩個中引入突變。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該等突變係 M201L 及 N207S。在一些實施例中，本文所述之多肽進一步包含 N207S 且存在或不存在 M201L。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，本文所述之多肽在位置 T80、E153 及 N207 中之一個、兩個或全部三個處包含取代。在一些實施例中，突變係 T80Q 及 N207A。在一些實施例中，本文所述之多肽包含突變 T80A、E153A 及 N207A。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，本文所述之多肽在位置 T23 及 M201 處包含取代。在一些實施例中，本文所述之多肽包含突變 T23Q 及 M201L。在一些實施例中，如參照 SEQ ID NO:1 所編號，本文所述之多肽在位置 M201 及 N207 處包含取代。在一些實施例中，本文所述之多肽包

含取代 M201L 及 N207S。在一些實施例中，本文所述之多肽包含 N207S 或 N207A 取代。

Fc 效應子功能

【0199】 在一些實施例中，包含經修飾 CH3 結構域之 Fc 區具有效應子功能，亦即，該 Fc 區能夠在結合至介導效應子功能之效應細胞上表現的 Fc 受體時誘導某些生物功能。效應細胞包括但不限於，單核細胞、巨噬細胞、嗜中性細胞、樹突狀細胞、嗜伊紅細胞、肥大細胞、血小板、B 細胞、大顆粒淋巴細胞、郎格罕氏細胞(Langerhans' cell)、自然殺手(NK)細胞及細胞毒性 T 細胞。

【0200】 抗體效應子功能之實例包括但不限於，C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)、細胞表面受體(例如 B 細胞受體)下調及 B 細胞活化。效應子功能可以隨抗體類別而變化。舉例而言，天然人類 IgG1 及 IgG3 抗體在結合至免疫系統細胞上存在之適當 Fc 受體時能夠引起 ADCC 及 CDC 活性；且天然人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 在結合至免疫細胞上存在之適當 Fc 受體時能夠引起 ADCP 功能。

【0201】 在一些實施例中，本文所述之多肽可以包括調節效應子功能的另外的修飾。或者，在一些實施例中，本發明的包含經修飾 CH3 結構域之多肽可以包括增強效應子功能的另外的修飾。

【0202】 調節效應子功能之示例性 Fc 多肽突變包括但不限於，在 CH2 結構域中，例如對應於 SEQ ID NO:1 之 7 位及 8 位處之取代。在一些實施例中，在 CH2 結構域中之取代包含在 SEQ ID NO:1 之 7 位及 8 位處 Ala。在一些實施例中，在 CH2 結構域中之取代包含在 SEQ ID NO:1 之 7 位及 8 位處 Ala 及在 102 位處之 Gly。

【0203】 調節效應子功能之另外的 Fc 多肽突變包括但不限於，在位置 238、

265、269、270、297、327 及 329 (EU 編號方案，對應於如參照 SEQ ID NO:1 所編號的位置 11、38、42、43、70、100 及 102)處的一或多個取代。示例性取代(如根據 EU 編號方案編號)包括以下：329 位可以具有脯胺酸經甘胺酸或精胺酸或足夠大以破壞 Fc/Fcγ 受體界面之胺基酸殘基取代的突變，該 Fc/Fcγ 受體界面係形成於 Fc 之脯胺酸 329 與 FcγRIII 之色胺酸殘基 Trp 87 及 Trp 110 之間。另外的示例性取代包括 S228P、E233P、L235E、N297A、N297D 及 P331S。亦可能存在多個取代，例如人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 L235A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 P329G；人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L235E；人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 G237A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 G237A；人類 IgG2 Fc 區之 V234A 及 G237A；人類 IgG4 Fc 區之 L235A、G237A 及 E318A；以及人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L236E。在一些實施例中，本發明之多肽可以具有一或多個調節 ADCC 之胺基酸取代，例如根據 EU 編號方案，在 Fc 區之位置 298、333 及/或 334 處之取代。

【0204】 在一些實施例中，本文所述之多肽可以具有一或多個增加或減弱 ADCC 之胺基酸取代或者可以具有改變 C1q 結合及/或 CDC 之突變。

包含另外的突變之示例性多肽

【0205】 本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以包含另外的突變，包括節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))，及/或增加血清穩定性之突變(例如，(i)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E，或(ii)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存

在 M201L)。

【0206】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有節突變。

【0207】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有節突變及調節效應子功能之突變。

【0208】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，(i)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E，或(ii)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少

95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有節突變及增加血清穩定性之突變。

【0209】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，(i)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E，或(ii)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變。

【0210】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有孔突變。

【0211】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、

調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有孔突變及調節效應子功能之突變。

【0212】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，(i)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E，或(ii)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有孔突變及增加血清穩定性之突變。

【0213】 在一些實施例中，本文所述之多肽(例如純系 CH3C.35.20.1、CH3C.35.23.2、CH3C.35.23.3、CH3C.35.23.4、CH3C.35.21.17.2、CH3C.35.23、CH3C.35.21、CH3C.35.20.1.1、CH3C.23.2.1 及 CH3C.35.23.1.1 中之任一個)可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，(i)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E，或(ii)如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例

中，具有 SEQ ID NO:4-29、39-102 及 182-195 中任一個之序列的多肽可經修飾成具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變。

純系 CH3C.35.20.1

【0214】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:109 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:109 之序列。

【0215】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:110 或 111 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:110 或 111 之序列。

【0216】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:112 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:112 之序列。

【0217】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:245 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:245 之序列。

【0218】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有節突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:113 或 114 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:113 或 114 之序列。

【0219】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:246 或 247 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:246 或 247 之序列。

【0220】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:115 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:115 之序列。

【0221】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:116 或 117 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:116 或 117 之序列。

【0222】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有孔突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:118 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:118 之序列。

【0223】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:248 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:248 之序列。

【0224】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:119 或 120 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:119 或 120 之序列。

【0225】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:249 或 250 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突

變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1 具有 SEQ ID NO:249 或 250 之序列。

純系 CH3C.35.23.2

【0226】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:121 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:121 之序列。

【0227】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:122 或 123 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:122 或 123 之序列。

【0228】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:124 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:124 之序列。

【0229】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:252 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:252 之序列。

【0230】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有節突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:125 或 126 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:125 或 126 之序列。

【0231】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:253 或 254 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:253 或 254 之序列。

【0232】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:127 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:127 之序列。

【0233】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:128 或 129 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:128 或 129 之序列。

【0234】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有孔突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:130 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:130 之序列。

【0235】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:255 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:255 之序列。

【0236】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:131 或 132 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:131 或 132 之序列。

【0237】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:256 或 257 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突

變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2 具有 SEQ ID NO:256 或 257 之序列。

純系 CH3C.35.23.3

【0238】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:133 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:133 之序列。

【0239】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:134 或 135 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:134 或 135 之序列。

【0240】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:136 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:136 之序列。

【0241】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:259 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:259 之序列。

【0242】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有節突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:137 或 138 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:137 或 138 之序列。

【0243】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:260 或 261 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:260 或 261 之序列。

【0244】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:139 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:139 之序列。

【0245】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:140 或 141 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:140 或 141 之序列。

【0246】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有孔突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:142 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:142 之序列。

【0247】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:262 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:262 之序列。

【0248】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:143 或 144 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:143 或 144 之序列。

【0249】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.3 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:263 或 264 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突

變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.3 具有 SEQ ID NO:263 或 264 之序列。

純系 CH3C.35.23.4

【0250】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:145 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:145 之序列。

【0251】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:146 或 147 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:146 或 147 之序列。

【0252】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:148 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:148 之序列。

【0253】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:266 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:266 之序列。

【0254】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有節突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:149 或 150 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:149 或 150 之序列。

【0255】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:267 或 268 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:267 或 268 之序列。

【0256】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:151 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:151 之序列。

【0257】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:152 或 153 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:152 或 153 之序列。

【0258】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有孔突變(例如，如參照

SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:154 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:154 之序列。

【0259】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:269 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:269 之序列。

【0260】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:155 或 156 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:155 或 156 之序列。

【0261】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.4 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:270 或 271 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突

變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.4 具有 SEQ ID NO:270 或 271 之序列。

純系 CH3C.35.21.17.2

【0262】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:157 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:157 之序列。

【0263】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:158 或 159 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:158 或 159 之序列。

【0264】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:160 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:160 之序列。

【0265】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:273 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID

NO:273 之序列。

【0266】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:161 或 162 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:161 或 162 之序列。

【0267】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:274 或 275 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:274 或 275 之序列。

【0268】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:163 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:163 之序列。

【0269】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:164 或 165 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系

CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:164 或 165 之序列。

【0270】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:166 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:166 之序列。

【0271】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:276 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:276 之序列。

【0272】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:167 或 168 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:167 或 168 之序列。

【0273】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21.17.2 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、

增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:277 或 278 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21.17.2 具有 SEQ ID NO:277 或 278 之序列。

純系 CH3C.35.23

【0274】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:169 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:169 之序列。

【0275】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:170 或 171 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:170 或 171 之序列。

【0276】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:172 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:172 之序列。

【0277】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:280 之序列具有至

少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:280 之序列。

【0278】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:173 或 174 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:173 或 174 之序列。

【0279】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:281 或 282 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:281 或 282 之序列。

【0280】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:175 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:175 之序列。

【0281】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:176 或 177 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少

95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:176 或 177 之序列。

【0282】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:178 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:178 之序列。

【0283】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:283 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:283 之序列。

【0284】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:179 或 180 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:179 或 180 之序列。

【0285】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加

血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:284 或 285 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23 具有 SEQ ID NO:284 或 285 之序列。

純系 CH3C.35.21

【0286】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:196 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:196 之序列。

【0287】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:197 或 198 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:197 或 198 之序列。

【0288】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:199 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:199 之序列。

【0289】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:287 之序列具有至

少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:287 之序列。

【0290】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:200 或 201 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:200 或 201 之序列。

【0291】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:288 或 289 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:288 或 289 之序列。

【0292】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:202 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:202 之序列。

【0293】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:203 或 204 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少

95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:203 或 204 之序列。

【0294】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:205 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:205 之序列。

【0295】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:290 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:290 之序列。

【0296】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:206 或 207 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:206 或 207 之序列。

【0297】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.21 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加

血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:291 或 292 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.21 具有 SEQ ID NO:291 或 292 之序列。

純系 CH3C.35.20.1.1

【0298】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:208 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:208 之序列。

【0299】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:209 或 210 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:209 或 210 之序列。

【0300】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:211 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:211 之序列。

【0301】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:294 之序列具

有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:294 之序列。

【0302】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:212 或 213 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:212 或 213 之序列。

【0303】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:295 或 296 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:295 或 296 之序列。

【0304】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:214 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:214 之序列。

【0305】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且

與 SEQ ID NO:215 或 216 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:215 或 216 之序列。

【0306】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:217 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:217 之序列。

【0307】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:297 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:297 之序列。

【0308】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:218 或 219 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:218 或 219 之序列。

【0309】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.20.1.1 可以具有孔突變(例如，如參

照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:298 或 299 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.20.1.1 具有 SEQ ID NO:298 或 299 之序列。

純系 CH3C.35.23.2.1

【0310】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:220 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:220 之序列。

【0311】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:221 或 222 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:221 或 222 之序列。

【0312】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:223 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:223 之序列。

【0313】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有節突變(例如，如參

照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:301 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:301 之序列。

【0314】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:224 或 225 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:224 或 225 之序列。

【0315】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:302 或 303 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:302 或 303 之序列。

【0316】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:226 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變之純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:226 之序列。

【0317】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有孔突變(例如，如參

照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:227 或 228 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:227 或 228 之序列。

【0318】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:229 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:229 之序列。

【0319】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:304 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:304 之序列。

【0320】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:230 或 231 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:230 或 231 之

序列。

【0321】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.2.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:305 或 306 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.2.1 具有 SEQ ID NO:305 或 306 之序列。

純系 CH3C.35.23.1.1

【0322】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)且與 SEQ ID NO:232 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變之純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:232 之序列。

【0323】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:233 或 234 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:233 或 234 之序列。

【0324】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:235 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突

變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:235 之序列。

【0325】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:308 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:308 之序列。

【0326】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:236 或 237 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:236 或 237 之序列。

【0327】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有節突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139W)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:309 或 310 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有節突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:309 或 310 之序列。

【0328】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)且與 SEQ ID NO:238 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，

具有孔突變之純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:238 之序列。

【0329】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))且與 SEQ ID NO:239 或 240 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及調節效應子功能之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:239 或 240 之序列。

【0330】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:241 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:241 之序列。

【0331】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:311 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:311 之序列。

【0332】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 M25Y、S27T 及 T29E)且與 SEQ ID NO:242 或 243 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致

性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:242 或 243 之序列。

【0333】 在一些實施例中，純系 CH3C.35.23.1.1 可以具有孔突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 T139S、L141A 及 Y180V)、調節效應子功能之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 L7A、L8A 及/或 P102G (例如 L7A 及 L8A))、增加血清穩定性之突變(例如，如參照 SEQ ID NO:1 編號的 N207S 且存在或不存在 M201L)且與 SEQ ID NO:312 或 313 之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性或至少 95%一致性。在一些實施例中，具有孔突變、調節效應子功能之突變及增加血清穩定性之突變的純系 CH3C.35.23.1.1 具有 SEQ ID NO:312 或 313 之序列。

IV. 偶聯物

【0334】 在一些實施例中，根據本發明的包含經修飾 CH3 結構域之轉鐵蛋白受體結合多肽係經由連接子連接至藥劑，例如內化至細胞中及/或跨內皮，諸如血腦屏障穿胞運輸之藥劑。該連接子可以為適合將藥劑接合至多肽之任何連接子。在一些實施例中，該連接係酶可裂解的。在某些實施例中，該連接可藉由中樞神經系統中存在之酶裂解。

【0335】 在一些實施例中，連接子係肽連接子。肽連接子可以組態成使其允許該藥劑及轉鐵蛋白受體結合多肽相對於彼此旋轉，及/或對蛋白酶消化具有抗性。在一些實施例中，該連接子可以為可撓性連接子，例如含有諸如 Gly、Asn、Ser、Thr、Ala 及類似物之胺基酸。此類連接子係使用已知參數設計。舉例而言，該連接子可以具有重複序列，諸如 Gly-Ser 重複序列。

【0336】在各種實施例中，偶聯物可以使用熟知之化學交聯試劑及方案產生。舉例而言，熟習此項技術者已知眾多化學交聯劑且可用於使多肽與所關注藥劑

交聯。舉例而言，交聯劑係異雙官能交聯劑，其可用於以逐步方式連接分子。異雙官能交聯劑使得能夠設計出更偏向用於偶聯蛋白質之偶聯方法，由此減少不想要副反應，諸如同源蛋白質聚合物之發生。此項技術中已知多種異雙官能交聯劑，包括 N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)或其水溶性類似物 N-羥基磺基琥珀醯亞胺(磺基-NHS)、4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺酯(SMCC)、間順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯(MBS)； (4-碘代乙醯基)胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SIAB)、4-(對順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸琥珀醯亞胺酯(SMPB)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)；4-琥珀醯亞胺基氧基羰基-a-甲基-a-(2-吡啶基二硫基)-甲苯(SMPT)、3-(2-吡啶基二硫基)丙酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPDP)及 6-[3-(2-吡啶基二硫基)丙醯胺基]己酸琥珀醯亞胺酯(LC-SPDP)。具有 N-羥基琥珀醯亞胺部分之該等交聯劑可以呈 N-羥基磺基琥珀醯亞胺類似物形式獲得，其一般具有較高水溶性。此外，在連接鏈中具有二硫橋的該等交聯劑可轉而以烷基衍生物形式獲得以便減少體內連接子裂解之量。除異雙官能交聯劑外，亦存在多種其他交聯劑，包括同雙官能交聯劑及光反應性交聯劑。辛二酸雙琥珀醯亞胺酯(DSS)、雙順丁烯二醯亞胺基己烷(BMH)及二甲基庚二醯亞胺酯.2HCl (DMP)係有用同雙官能交聯劑之實例，且雙-[B-(4-疊氮基水楊基醯胺基)乙基]二硫化物(BASED)及 6(4'-疊氮基-2'-硝基苯基胺基)己酸 N-琥珀醯亞胺酯(SANPAH)係有用的光反應性交聯劑之實例。

【0337】 所關注試劑可以為治療劑，包括細胞毒性劑、DNA 或 RNA 分子、化學部分及類似物。在一些實施例中，該試劑可以為肽或小分子治療劑或顯影劑。在一些實施例中，該小分子小於 1000 Da、小於 750 Da 或小於 500 Da.

【0338】所關注試劑可以連接至轉鐵蛋白受體結合多肽之 N 末端或 C 末端區，或附接至多肽之任何區域，只要該試劑不干擾轉鐵蛋白受體結合多肽與轉鐵蛋白受體之結合即可。

V. 核酸、載體及宿主細胞

【0339】 本文所描述之經修飾轉鐵蛋白受體結合多肽典型地使用重組方法製備。因此，在一些態樣中，本發明提供經分離之核酸，其包含編碼含本文所描述之多肽之任一多肽的核酸序列；及宿主細胞，該等核酸係引入該等宿主細胞中以用於複製多肽編碼核酸及/或表現該等多肽。在一些實施例中，宿主細胞係真核細胞，例如人類細胞。

【0340】 在另一態樣中，提供包含編碼本文所述多肽之核苷酸的聚核苷酸。該等聚核苷酸可以為單股或雙股的。在一些實施例中，該聚核苷酸係 DNA。在特定實施例中，該聚核苷酸係 cDNA。在一些實施例中，該聚核苷酸係 RNA。

【0341】 在一些實施例中，該聚核苷酸係包括在核酸構築體內。在一些實施例中，該構築體係可複製之載體。在一些實施例中，該載體係選自質體、病毒載體、噬菌粒、酵母染色體載體及非游離型哺乳動物載體。

【0342】 在一些實施例中，該聚核苷酸在表現構築體中可操作地連接至一或多個調控核苷酸序列。在一系列實施例中，核酸表現構築體適合用作表面表現文庫。在一些實施例中，該文庫適於在酵母中表面表現。在一些實施例中，該文庫適於在噬菌體中表面表現。在另一系列實施例中，核酸表現構築體適於在允許分離毫克量或公克量多肽之系統中表現多肽。在一些實施例中，該系統係哺乳動物細胞表現系統。在一些實施例中，該系統係酵母細胞表現系統。

【0343】 用於產生重組多肽之表現媒介包括質體及其他載體。例如，適合載體包括以下類型之質體：用於在原核細胞，諸如大腸桿菌中表現的 pBR322 源性質體、pEMBL 源性質體、pEX 源性質體、pBTac 源性質體及 pUC 源性質體。pcDNAI/amp 、 pcDNAI/neo 、 pRc/CMV 、 pSV2gpt 、 pSV2neo 、 pSV2-dhfr 、 pTk2、pRSVneo、pMSG、pSVT7、pko-neo 及 pHyg 源性載體係適於轉染真核細胞之哺乳動物表現載體的實例。或者，可以使用病毒衍生物，諸如牛乳頭瘤

病毒(BPV-1)或艾-巴二氏病毒(Epstein-Barr virus)(pHEBo、pREP 源性及 p205)在真核細胞中短暫表現多肽。在一些實施例中，利用桿狀病毒表現系統表現重組多肽可能為合乎需要的。此類桿狀病毒表現系統之實例包括 pVL 源性載體(諸如 pVL1392、pVL1393 及 pVL941)、pAcUW 源性載體(諸如 pAcUW1)及 pBlueBac 源性載體。另外的表現系統包括腺病毒、腺相關病毒及其他病毒表現系統。

【0344】載體可以轉型至任何適合宿主細胞中。在一些實施例中，宿主細胞，例如細菌或酵母細胞，可能適於用作表面表現文庫。在一些細胞中，載體在宿主細胞中表現以表現相對較大量的多肽。此類宿主細胞包括哺乳動物細胞、酵母細胞、昆蟲細胞及原核細胞。在一些實施例中，細胞係哺乳動物細胞，諸如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、幼倉鼠腎(BHK)細胞、NS0 細胞、Y0 細胞、HEK293 細胞、COS 細胞、Vero 細胞或 HeLa 細胞。

【0345】 用編碼轉鐵蛋白受體結合多肽之表現載體轉染的宿主細胞可以在允許多肽表現之適當條件下培養。該等多肽可以自細胞分泌並自含有該等多肽之細胞及培養基混合物分離。或者，該多肽可以保留在細胞質中或膜部分中並使用所需方法收集細胞、溶解並分離出多肽。

VI. 治療方法

【0346】 根據本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽可以用於治療許多適應症。在一些實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽係用於將治療劑遞送至表現轉鐵蛋白受體之靶細胞。在一些實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽可用於跨內皮，例如血腦屏障轉運治療部分以經腦吸收。

【0347】 在一些實施例中，本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽可以用於，例如偶聯至治療劑，遞送治療劑以治療神經病症，諸如腦或中樞神經系統(CNS)的疾病。示例性疾病包括阿茲海默氏病、帕金森氏病、肌萎縮側索硬化、額顳葉

癡呆、血管性癡呆、路易體癡呆(Lewy body dementia)、皮克氏病(Pick's disease)、原發性年齡相關 τ 蛋白病或進行性核上麻痺。在一些實施例中，該疾病可以為 τ 蛋白病、朊病毒病(諸如牛海綿狀腦病、癢病、克-雅二氏症候群(Creutzfeldt-Jakob syndrome)、庫魯病(kuru)、傑茨曼-斯脫司勒-史茵克病(Gerstmann-Straussler-Scheinker disease)、慢性消耗性疾病及致死性家族性失眠症)、延髓麻痺、運動神經元疾病或神經系統異變性病症(諸如卡那凡氏病(Canavan disease)、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、神經元蠟樣脂褐質沈積症、亞歷山大氏病(Alexander's disease)、妥瑞氏症候群(Tourette's syndrome)、蒙氏卷髮症候群(Menkes kinky hair syndrome)、科凱恩氏症候群(Cockayne syndrome)、哈-斯二氏症候群(Halervorden-Spatz syndrome)、拉福拉氏病(lafora disease)、瑞特氏症候群(Rett syndrome)、肝豆狀核變性、雷-納二氏症候群(Lesch-Nyhan syndrome)、弗雷德里希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、脊髓性肌肉萎縮症及尤-蘭二氏症候群(Unverricht-Lundborg syndrome))。在一些實施例中，該疾病係中風或多發性硬化。在一些實施例中，患者可以為無症狀的，但具有與腦或 CNS 疾病相關之標記物。在一些實施例中，提供本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽於製造用於治療神經病症之藥物中的用途。

【0348】 在一些實施例中，本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽用於治療癌症。在一些實施例中，該癌症係原發性 CNS 癌症，諸如神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、腦膜瘤、星形細胞瘤、聽神經瘤、軟骨瘤、寡樹突膠質細胞瘤、髓母細胞瘤、節細胞膠質瘤、許旺氏瘤(Schwannoma)、神經纖維瘤、神經母細胞瘤，或硬膜外、髓鞘內或硬膜內腫瘤。在一些實施例中，該癌症係實體腫瘤，或在其他實施例中，該癌症係非實體腫瘤。實體腫瘤癌症包括中樞神經系統腫瘤、乳癌、前列腺癌、皮膚癌(包括基底細胞癌、細胞癌、鱗狀細胞癌及黑色素瘤)、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巢癌、睪丸癌、甲狀腺癌、星形細胞瘤、神經膠

質瘤、胰臟癌、間皮瘤、胃癌、肝癌、結腸癌、直腸癌、腎癌(包括腎母細胞瘤)、膀胱癌、食道癌、喉癌、腮腺癌、膽道癌、子宮內膜癌、腺癌、小細胞癌、神經母細胞瘤、腎上腺皮質癌、上皮癌、韌帶樣瘤、促纖維增生性小圓細胞腫瘤、內分泌腫瘤、尤文氏肉瘤家族腫瘤(Ewing sarcoma family tumor)、生殖細胞腫瘤、肝母細胞瘤、肝細胞癌、非橫紋肌肉瘤軟組織肉瘤、骨肉瘤、外周原始神經外胚層腫瘤、視網膜母細胞瘤及橫紋肌肉瘤。在一些實施例中，提供本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽於製造用於治療癌症之藥物中的用途。

【0349】 在一些實施例中，本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽可用於治療自身免疫性或炎性疾病。此類疾病之實例包括但不限於，強直性脊柱炎、關節炎、骨關節炎、類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、氣喘、硬皮病、中風、動脈粥樣硬化、克羅恩氏病(Crohn's disease)、結腸炎、潰瘍性結腸炎、皮膚炎、憩室炎、纖維化、特發性肺纖維化、纖維肌痛、肝炎、腸易激症候群(IBS)、狼瘡、全身性紅斑狼瘡(SLE)、腎炎、多發性硬化及潰瘍性結腸炎。在一些實施例中，提供本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽於製造用於治療自身免疫性或炎性疾病之藥物中的用途。

【0350】 在一些實施例中，本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽可用於治療心血管疾病，諸如冠狀動脈疾病、心臟病發作、心律失常或心律不齊、心臟衰竭、心臟瓣膜病、充血性心臟病、心肌疾病、心肌病、心包疾病、主動脈疾病、馬凡氏症候群(marfan syndrome)、血管疾病(vascular disease)及血管疾病(blood vessel disease)。在一些實施例中，提供本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽於製造用於治療心血管疾病之藥物中的用途。

【0351】在一些實施例中，該方法亦包括向受試者投予一或多種其他治療劑。例如，在用於治療腦或中樞神經系統疾病之一些實施例中，該方法可以包括向受試者投予神經保護劑，例如抗膽鹼劑、多巴胺劑、麩胺酸能劑、組蛋白去乙

醯化酶(HDAC)抑制劑、大麻鹼、半胱天冬酶抑制劑、褪黑激素、抗炎劑、激素(例如雌激素或孕酮)或維生素。在一些實施例中，該方法包括向受試者投予用於治療神經病症之認知或行為症狀的藥劑(例如抗抑鬱劑、多巴胺促效劑或抗精神病劑)。

【0352】本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽係以治療有效量或劑量投予受試者。可用的示例性劑量包括約 0.01 mg/kg 至約 500 mg/kg，或約 0.1 mg/kg 至約 200 mg/kg，或約 1 mg/kg 至約 100 mg/kg，或約 10 mg/kg 至約 50 mg/kg 的日劑量範圍。然而，劑量可能根據若干因素而變化，包括所選投藥途徑、該組成物之調配物、患者反應、病況之嚴重程度、受試者之體重及處方醫師之判斷。根據個別患者之要求，該劑量可以隨時間增加或減少。在一些實施例中，患者最初給予較低劑量，接著將劑量增加至患者耐受之有效劑量。有效劑量之確定係在熟習此項技術者之能力範圍內。

【0353】 在各種實施例中，本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽係非經腸投予。在一些實施例中，該多肽係經靜脈內投予。靜脈內投藥可以藉由例如經約 10 至約 30 分鐘時間，或經至少 1 小時、2 小時或 3 小時之時間輸注進行。在一些實施例中，該多肽係經靜脈內推注投予。亦可使用輸注與推注投藥之組合。

【0354】在一些非經腸實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽係經腹膜內、皮下、皮內或肌肉內投予。在一些實施例中，該多肽係經皮內或肌肉內投予。在一些實施例中，該多肽係經鞘內，諸如藉由硬膜外投藥或腦室內投予。

【0355】在其他實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽可以經口投予、經肺投予、鼻內投予、眼內投予或經表面投予。亦可採用肺投藥，例如藉由使用吸入器或霧化器投予，並與氣霧劑一起調配。

VII. 醫藥組成物及套組

【0356】 在另一態樣中，提供包含根據本發明之轉鐵蛋白受體結合多肽的醫

藥組成物及套組。

醫藥組成物

【0357】 有關製備用於本發明中之調配物的指導可以見於熟習此項技術者已知的有關醫藥製備及調配之多種手冊中。

【0358】 在一些實施例中，醫藥組成物包含如本文所描述之轉鐵蛋白受體結合多肽且進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑包括在生理上相容且較佳不干擾或以其他方式抑制活性劑之活性的任何溶劑、分散介質或包衣劑。各種醫藥學上可接受之賦形劑係熟知的。

【0359】 在一些實施例中，該載劑適於靜脈內、鞘內、腦室內、肌肉內、經口、腹膜內、經皮、表面或皮下投予。醫藥學上可接受之載劑可以含有一或多種用於例如使組成物穩定，或者增加或減少多肽之吸收的生理上可接受之化合物。生理上可接受之化合物可以包括例如碳水化合物，諸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖；抗氧化劑，諸如抗壞血酸或麩胱甘肽；螯合劑；低分子量蛋白質；減少活性劑之清除或水解的組成物；或者賦形劑，或其他穩定劑及/或緩衝劑。其他醫藥學上可接受之載劑及其調配物亦可用於此項技術中。

【0360】 本文所描述之醫藥組成物可以熟習此項技術者已知之方式，例如藉助於習知混合、溶解、製粒、製糖衣丸、乳化、囊封、包封或凍乾方法製造。以下方法及賦形劑僅為示例性的且決不作為限制。

【0361】 對於經口投予，轉鐵蛋白受體結合多肽可以藉由與此項技術中熟知的醫藥學上可接受之載劑組合來調配。該等載劑能夠將該等化合物調配為錠劑、丸劑、糖衣丸、膠囊、乳液、親脂性及親水性懸浮液、液體、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液及類似物，以便供待治療之患者口服。可以藉由將多肽與固體賦形劑混合，視情況研磨所得混合物，並且必要時，在添加適合的佐劑後處理顆粒混合物，以獲得錠劑或糖衣丸核心，來得到口服醫藥製劑。適合的賦形劑包括

例如填充劑，諸如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉，及/或聚乙烯吡咯啶酮。必要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烯吡咯啶酮、瓊脂，或者海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

【0362】 如上文所揭示，本文所描述之轉鐵蛋白受體結合多肽可以調配用於藉由注射，例如藉由推注或連續輸注非經腸投予。對於注射，可以藉由在水性或非水性溶劑，諸如植物油或其他類似油、合成脂肪酸甘油酯、高級脂肪酸或丙二醇酯中溶解、懸浮或乳化該等多肽；且必要時，添加習知添加劑，諸如增溶劑、等滲劑、懸浮劑、乳化劑、穩定劑及防腐劑，將其調配成製劑。在一些實施例中，可以在水溶液中，較佳在生理上相容之緩衝液，諸如漢氏溶液(Hanks's solution)、林格氏溶液或生理食鹽水緩衝液中調配多肽。注射用調配物可以單位劑型提供於例如加有防腐劑的安瓿或多劑量容器中。該等組成物可以呈諸如於油性或水性媒劑中的懸浮液、溶液或乳液的形式，且其可含有調配劑，諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑。

【0363】 在一些實施例中，轉鐵蛋白受體結合多肽係製備成例如於含有活性劑之固體疏水性聚合物之半滲透基質中的持續釋放、控制釋放、延長釋放、定時釋放或延遲釋放調配物形式遞送。已經確定且熟習此項技術者熟知各種類型的持續釋放材料。延長釋放調配物包括膜包覆之錠劑、多顆粒或丸粒系統、使用親水性或親脂性材料之基質技術及含有成孔賦形劑的基於蠟之錠劑。取決於設計，持續釋放遞送系統可以在數小時或數天時間內，例如經 4、6、8、10、12、16、20、24 小時或更長時間釋放化合物。通常，持續釋放調配物可以使用天然存在或合成聚合物，例如聚合乙烯吡咯啶酮，諸如聚乙烯吡咯啶酮；羧基乙烯基親水性聚合物；疏水性及/或親水性水膠體，諸如甲基纖維素、乙基纖維

素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素；及羧基聚甲烯製備。

【0364】 典型地，用於活體內投予之醫藥組成物係無菌的。滅菌可以根據此項技術中已知之方法，例如熱滅菌、蒸汽滅菌、無菌過濾或照射實現。

【0365】 本發明之醫藥組成物的劑量及所需藥物濃度可以取決於預期的特定用途而變化。適當投予劑量或途徑之確定係在熟習此項技術者之技能範圍內。適合劑量於以上第 VII 部分中亦有描述。

套組

【0366】 在一些實施例中，提供包含如本文所描述之轉鐵蛋白受體結合多肽的套組。在一些實施例中，該等套組係用於預防或治療神經病症，諸如腦或中樞神經系統(CNS)疾病。

【0367】 在一些實施例中，該套組另外包含一或多種另外的治療劑。舉例而言，在一些實施例中，該套組包含如本文所描述之轉鐵蛋白受體結合多肽且進一步包含一或多種用於治療神經病症之另外的治療劑。在一些實施例中，該套組另外包含說明材料，其含有關於實踐本文所描述之方法的指導(亦即，方案)(例如有關使用該套組跨血腦屏障投予組成物的說明書)。儘管該等說明材料典型地包含書面或印刷材料，但其不限於此。能夠儲存此類說明書並將其傳達給終端使用者之任何媒體均涵蓋在本發明中。此類媒體包括但不限於，電子存儲媒體(例如磁盤、磁帶、盒式磁盤、晶片)、光學媒體(例如 CD-ROM)及類似物。此類媒體可以包括提供此類說明材料之網際網路站點的位址。

VIII. 實例

【0368】 本發明將藉助於具體實例更詳細地描述。提供以下實例僅用於說明目的，且不意欲以任何方式限制本發明。熟習此項技術者將易於認識到，可以改變或修改多種非關鍵參數以得到基本上相同之結果。已作出大量努力來確保所用數值(例如量、溫度等)的準確性，但仍可能存在一些實驗誤差及偏差。除

非另外指示，否則本發明之實踐將採用此項技術之技能範圍內的蛋白質化學、生物化學、重組 DNA 技術及藥理學之習知方法。該等技術將於文獻中完整地闡明。另外，熟習此項技術者應顯而易見，適用於某些文庫的工程改造方法亦可用於本文所述之其他文庫。

實例 1. TfR 靶之產生

【0369】 將編碼轉鐵蛋白受體(TfR)胞外結構域(ECD) (人類(SEQ ID NO:38)或食蟹獼猴(SEQ ID NO:103) TfR 之殘基 121-760)的 DNA 選殖至帶有 C 末端可裂解 His 及 Avi 標籤的哺乳動物表現載體中。將質體轉染至 HEK293 細胞中並使其表現。使用 Ni-NTA 層析法，隨後尺寸排阻層析法移除任何聚集之蛋白質，自收集之上清液純化得到胞外結構域。產率為每公升培養物約 5 mg。將蛋白質儲存於 10 mM K_3PO_4 (pH 6.7)、100 mM KCl、100 mM NaCl 及 20%甘油中並在-20°C下冷凍。

【0370】 將編碼改變之 TfR 頂端結構域(SEQ ID NO:104)(人類或食蟹獼猴 TfR 之殘基 326-379 及 194-296)的 DNA 選殖至帶有供純化之 N 末端 His 標籤及供活體外生物素化之 Avi 標籤的 pET28 載體中。將該質體與 BirA 表現載體一起共轉型至 BL21 (DE3)細胞中。在 37°C下，使細胞在 LB 培養基中生長至對數期，且接著用 1 mM 異丙基 1-硫代-β-D-半乳糖哌喃糖苷(IPTG)誘導，隨後在 18°C下培養隔夜。將細胞溶解並將可溶性部分施加至 Ni-NTA 管柱上進行親和純化，隨後進行尺寸排阻層析以移除任何聚集之蛋白質。產率為每公升培養物約 10 mg。將蛋白質儲存於 50 mM HEPES (pH 7.5)、150 mM NaCl 及 1 mM DTT 中並在-20°C下冷凍。

【0371】 使用 EZ-link 磺基-NHS-LC-生物素套組(自 Thermo Scientific 獲得)使純化之 TfR ECD 生物素化。使用五倍莫耳過量之生物素進行反應。藉由針對 PBS 充分透析來移除過量的生物素。

【0372】 使用 BirA-500(來自 Avidity 有限公司的 BirA 生物素-蛋白質連接酶標準反應套組)使 Avi 標記之 TfR ECD 及頂端結構域生物素化。反應後，藉由尺寸排阻層析法進一步純化經標記之蛋白質以移除過量的 BirA 酶。將最終的材料儲存於 10 mM K_3PO_4 (pH 6.7)、100 mM KCl、100 mM NaCl 及 20%甘油中並在-20°C下冷凍。

實例 2. 工程改造之轉鐵蛋白受體結合多肽之設計及表徵

【0373】 本實例描述本發明多肽之設計、產生及表徵。出於本實例及比較在純系序列中相同之胺基酸的目的，認為「保守」突變係在所有鑑別之純系中存在的突變(非保守胺基酸取代)，而「半保守」突變係在>50%純系中存在之突變。

【0374】 除非另外指示，否則本節中胺基酸殘基之位置係基於 SEQ ID NO:1 編號，人類 IgG1 野生型 Fc 區在胺基末端具有來自鉸鏈之三個殘基，即 PCP。

多肽 Fc 區結構域文庫之設計

【0375】 藉由選擇某些溶劑暴露表面補丁進行修飾，構築所選補丁之胺基酸組成因隨機突變而改變的表面展示文庫，且接著使用標準表現展示技術，針對所需功能篩選表面展示之序列變異體，將新分子識別位點工程改造至多肽 Fc 區中。如本文所使用，術語「隨機突變」包括部分隨機突變以及具有預定核苷酸或胺基酸混合比的序列變化。選擇用於隨機突變的典型表面暴露補丁具有在 600 至 1500 $Å^2$ 之間的面積，且包含約 7 至 15 個胺基酸。

純系定位區

【0376】 根據本文所述之方法，設計並產生以下定位區。如本文所使用，術語「定位區」係指形成連續表面的一系列表面暴露之胺基酸殘基，該等胺基酸殘基可以改變(例如藉由將突變引入多肽編碼基因序列中以在定位區中所列位置處產生胺基酸取代、插入及/或缺失)。

CH3 定位區 C

【0377】 CH3C 定位區(表 1)包括如參照 SEQ ID NO:1 中所述之人類 IgG1 Fc 區胺基酸序列編號的胺基酸位置 157、159、160、161、162、163、186、189 及 194。CH3C 定位區位置藉由包括來自遠離 FcγR 及 FcRn 結合位點的兩個環之溶劑暴露殘基而形成連續表面。

產生噬菌體展示文庫

【0378】 合成編碼野生型人類 Fc 序列(SEQ ID NO:1)的 DNA 模板並將其併入噬菌粒載體中。噬菌粒載體含有 ompA 或 pelB 前導序列、Fc 插入序列與 c-Myc 及 6×His 抗原決定基標籤之融合物，以及琥珀終止密碼子，後接 M13 衣殼蛋白 pIII。

【0379】 產生在隨機突變之相應位置處含有「NNK」三密碼子之引子，其中 N 係任何 DNA 鹼基(亦即，A、C、G 或 T)且 K 係 G 或 T。或者，使用進行「軟」隨機突變之引子，其中在每一隨機突變位置使用對應於 70%野生型鹼基及 10%其他三個鹼基中之每一個的鹼基混合物。藉由以 PCR 擴增 Fc 區中對應於隨機突變區域之片段，且接著使用含 *Sfi*I 限制性位點之末端引子組裝，隨後用 *Sfi*I 消化並連接至噬菌粒載體中來產生文庫。或者，使用該等引子進行 Kunkel 誘變。熟習此項技術者已知進行 Kunkel 誘變之方法。將連接之產物或 Kunkel 產物轉型至電感受態大腸桿菌 TG1 細胞株(自 Lucigen®獲得)中。在回收並生長隔夜後，用 M13K07 輔助噬菌體感染大腸桿菌細胞，之後用 5% PEG/NaCl 使文庫噬菌體沈澱，將其再懸浮於含 15%甘油之 PBS 中，並冷凍待用。典型文庫大小在約 10^9 至約 10^{11} 個轉型體範圍內。經由 pIII 融合之 Fc 與未連接至 pIII 之可溶性 Fc(該可溶性 Fc 係由於琥珀終止密碼子在 pIII 之前而產生)之間配對，將 Fc 二聚體展示於噬菌體上。

產生酵母展示文庫

【0380】 合成編碼野生型人類 Fc 序列的 DNA 模板並將其併入酵母展示載體

中。對於 CH3 文庫，將 Fc 多肽展示於 Aga2p 細胞壁蛋白上。兩種載體均含有具有 Kex2 裂解序列之前原前導肽，及 c-Myc 抗原決定基標籤與 Fc 末端之融合物。

【0381】 使用與關於噬菌體文庫所描述之方法類似的方法，不過用含該載體同源末端之引子進行片段擴增來組裝酵母展示文庫。將線性化載體及組裝之文庫插入序列經電穿孔放入新鮮製備之電感受態酵母(亦即，EBY100 菌株)中。電穿孔方法係熟習此項技術者所知的。在選擇性 SD-CAA 培養基中回收之後，使酵母生長至匯合並分離兩次，接著藉由轉移至 SG-CAA 培養基中誘導蛋白質表現。典型文庫大小在約 10^7 至約 10^9 個轉型體範圍內。藉由相鄰展示之 Fc 單體配對來形成 Fc 二聚體。

噬菌體選擇之通用方法

【0382】噬菌體方法改編自 Phage Display: A Laboratory Manual (Barbas, 2001)。另外的方案詳情可自該參考文獻獲得。

板分選法

【0383】 將人類 TfR 靶塗佈於 MaxiSorp®微量滴定板上(典型地 1-10 μg/mL 於 PBS 中，200 μL)，在 4°C下保持隔夜。所有結合均在室溫下進行，除非另外說明。將噬菌體文庫添加至各孔中並培育隔夜進行結合。用含 0.05 % Tween® 20 之 PBS (PBST)充分洗滌微量滴定孔並藉由將該等孔與酸(典型地為含 500 mM KCl 之 50 mM HCl，或 100 mM 甘胺酸，pH 2.7)一起培育 30 分鐘來溶離經結合噬菌體。用 1 M Tris (pH 8)中和經溶離之噬菌體，並使用 TG1 細胞和 M13/KO7 輔助噬菌體擴增，並使其在 37°C下於含 50 μg/mL 羧苄西林及 50 μg/mL 卡那黴素之 2YT 培養基中生長隔夜。將自含靶之孔溶離之噬菌體的力價與自不含靶之孔回收之噬菌體的力價相比較來評估富集情況。隨後藉由縮短結合期間之培育時間以及增加洗滌時間及洗滌次數來增加選擇嚴格度。

珠粒分選法

【0384】 使用 NHS-PEG4-生物素(自 Pierce™獲得)，經由游離胺使人類 TfR 靶生物素化。對於生物素化反應，在 PBS 中使用 3 倍至 5 倍莫耳過量之生物素試劑。用 Tris 淬滅反應，隨後在 PBS 中充分透析。將生物素化之靶固定於塗有抗生蛋白鏈菌素之磁珠(亦即，自 Thermo Fisher 獲得的 M280-抗生蛋白鏈菌素珠粒)上。將噬菌體展示文庫與塗有靶之珠粒一起在室溫下培育 1 小時。接著移除未結合之噬菌體並用 PBST 洗滌珠粒。藉由與含 500 mM KCl 之 50 mM HCl (或 0.1 M 甘胺酸，pH 2.7)一起培育 30 分鐘來溶離經結合噬菌體，且接著如上文關於板分選所描述進行中和及繁殖。

【0385】 在三輪至五輪淘選後，藉由在噬菌體上表現 Fc 或在大腸桿菌周質中可溶性表現 Fc 來篩選單一純系。該等表現方法係熟習此項技術者所知的。使個別噬菌體上清液或周質提取物暴露於塗有靶或陰性對照的經阻斷 ELISA 板且隨後，對於周質提取物使用 HRP 偶聯之山羊抗 Fc(自 Jackson Immunoresearch 獲得)或對於噬菌體使用抗 M13(GE Healthcare)進行偵測，接著用 TMB 試劑(自 Thermo Fisher 獲得)顯色。將 OD_{450} 值為背景值約 5 倍的孔視為陽性純系並測序，之後，將一些純系表現為可溶性 Fc 片段或 Fc 片段與 Fab 片段之融合物形式。

酵母選擇之通用方法

珠粒分選(磁性輔助之細胞分選(Magnetic-assisted cell sorting，MACS))方法

【0386】 以與 Ackerman 等人, 2009 *Biotechnol. Prog.* 25(3), 774 中所描述類似之方法進行 MACS 及 FACS 選擇。用生物素化靶標記抗生蛋白鏈菌素磁珠(例如來自 ThermoFisher 之 M-280 抗生蛋白鏈菌素珠粒)並將其與酵母(典型地 5-10×文庫多樣性)一起培育。移除未結合之酵母，洗滌珠粒，並使經結合酵母在選擇性培養基中生長並誘導用於後續數輪選擇。

螢光活化細胞分選(FACS)方法

【0387】 用抗 c-Myc 抗體標記酵母以監測表現及生物素化靶(濃度隨分選次數而變化)。在一些實驗中，為增強相互作用之親合力，將靶與抗生蛋白鏈菌素-Alexa Fluor® 647 預混合。在其他實驗中，在與抗生蛋白鏈菌素-Alexa Fluor® 647 結合並洗滌後，偵測生物素化靶。使用 FACS Aria III 細胞分選儀分選具有結合之單一酵母。使分選之酵母在選擇性培養基中生長，接著誘導用於後續數輪選擇。

【0388】 在獲得富集之酵母群後，將酵母塗鋪於 SD-CAA 瓊脂板上並使單一集落生長並誘導表現，接著如上文所描述進行標記以確定其結合至靶的傾向。隨後對結合靶之陽性單一純系進行測序，之後，一些純系表現為可溶性 Fc 片段或 Fc 片段與 Fab 片段之融合物形式。

通用篩選方法

藉由 ELISA 篩選

【0389】 自淘選輸出物選擇純系且使其在 96 孔深孔板各孔中生長。該等純系使用自動誘導培養基(自 EMD Millipore 獲得)誘導周質表現，或用輔助噬菌體感染以將個別 Fc 變異體經噬菌體展示於噬菌體上。使培養物生長隔夜且離心以使大腸桿菌沈澱。對於噬菌體 ELISA，直接使用含噬菌體之上清液。對於周質表現，將沈澱物再懸浮於 20%蔗糖中，隨後用水以 4:1 稀釋，並在 4°C下振盪 1 小時。對板離心以使固體沈澱且上清液用於 ELISA 中。

【0390】 用典型地 0.5 mg/mL 靶塗佈 ELISA 板隔夜，接著用 1% BSA 阻斷，隨後添加噬菌體或周質提取物。在培育 1 小時並洗掉經結合蛋白質之後，添加 HRP 偶聯之二級抗體(亦即，抗 Fc 或抗 M13，分別針對可溶性 Fc 或噬菌體展示之 Fc)並培育 30 分鐘。再次洗滌板，且接著用 TMB 試劑顯色並用 2N 硫酸淬滅。使用酶標儀(BioTek®)定量在 450 nm 下之吸光度並在適用時，使用 Prism 軟體繪製結合曲線。將測試純系之吸光度信號與陰性對照(不含 Fc 之噬菌體或周

質提取物)相比較。在一些檢定中，在結合步驟期間添加典型地大量莫耳過量(大於 10 倍過量)的可溶性鐵飽和轉鐵蛋白。

藉由流式細胞測量術篩選

【0391】 將 Fc 變異體多肽(在噬菌體上、周質提取物中或以與 Fab 片段之融合物形式可溶地表現)添加至 96 孔 V 形底培養板(每孔約 100,000 個細胞於 PBS+1% BSA (PBSA)中)中，並在 4℃下培育 1 小時。隨後對板離心並移除培養基，且接著用 PBSA 洗滌細胞一次。將細胞再懸浮於含二級抗體(山羊抗人類 IgG-Alexa Fluor® 647(自 Thermo Fisher 獲得))之 PBSA 中。30 分鐘後，對板離心並移除培養基，用 PBSA 洗滌細胞 1-2 次，且接著在流式細胞儀(亦即，FACSCanto™ II 流式細胞儀)上讀取板。使用 FlowJo 軟體計算各條件下之中值螢光度值並用 Prism 軟體繪製結合曲線。

CH3C 純系產生及表徵

用 CH3C 文庫針對轉鐵蛋白受體(TfR)進行選擇

【0392】 如上文所描述，針對 TfR 淘選並分選有關 CH3C 之酵母文庫。前三輪分選之群體富集 FACS 圖顯示於圖 1 中。在另兩輪分選後，對單一純系測序並鑑別出四個獨特序列(亦即，純系 CH3C.1 (SEQ ID NO:4)、CH3C.2 (SEQ ID NO:5)、CH3C.3 (SEQ ID NO:6)及 CH3C.4 (SEQ ID NO:7))。該等序列在 161 位具有保守 Trp，且在 194 位皆具有芳族殘基(亦即，Trp、Tyr 或 His)。在其他位置存在較大多樣性。

第一代 CH3C 純系之表徵

【0393】 在 CHO 或 293 細胞中將選自 CH3C 文庫之四個純系表現為 Fc 與 Fab 片段之融合物形式，並藉由蛋白質 A 及尺寸排阻層析法純化，且接著在存在或不存在鐵飽和 Tf 下，利用 ELISA 針對與人類 TfR 之結合進行篩選。如圖 2 中所示，該等純系均結合至人類 TfR 且添加過量(5 μM)鐵飽和 Tf 不影響該結合。

然而，該等純系不明顯結合至食蟹獼猴 TfR。亦測試純系與內源性表現人類 TfR 之 293F 細胞的結合。圖 3 顯示，該等純系結合至 293F 細胞，但總體結合大體上不如高親和力陽性對照。

【0394】 接下來，測試純系 CH3C.3 是否能內化於 TfR 表現細胞中。使黏附 HEK 293 細胞在 96 孔板中生長至約 80%匯合，移除培養基且添加 1 μM 濃度樣品：CH3C.3、抗 TfR 基準陽性對照抗體(Ab204)、抗 BACE1 基準陰性對照抗體(Ab107)及人類 IgG 同型對照(自 Jackson Immunoresearch 獲得)。在 37°C及 8% CO_2 濃度下培育該等細胞 30 分鐘，接著洗滌，用 0.1% Triton™ X-100 透性化，並用抗人類 IgG-Alexa Fluor® 488 二級抗體染色。再次洗滌後，在高內含物螢光顯微鏡(亦即，Opera Phenix™系統)下獲取細胞圖像，並定量每個細胞之斑點數，如圖 4 中所示。在 1 μM 下，純系 CH3C.3 顯示與陽性抗 TfR 對照類似的內化傾向，而陰性對照不顯示內化作用。

CH3C 純系之二次工程改造

【0395】 產生其他文庫以改善初始 CH3C 匹配針對人類 TfR 之親和力，並嘗試引入與食蟹獼猴 TfR 之結合。使用軟隨機突變方法，其中基於原始四個匹配中之每一個，產生 DNA 寡聚物以引入軟誘變。經由獨立片段構建定位區之第一部分 (WESXGXXXXXYK; SEQ ID NO:34) 及定位區之第二部分 (TVXKSXWQQGXV; SEQ ID NO:35)，因此，軟隨機突變之定位區在 PCR 擴增期間該改組(例如，來自純系 CH3C.1 之定位區的第一部分與來自純系 CH3C.1、CH3C.2、CH3C.3 及 CH3C.4 之定位區的第二部分混合等等)。混合所有片段且接著將其引入酵母中以實現表面表現及選擇。

【0396】 選擇方案顯示於圖 5 中。在一輪 MACS 及三輪 FACS 後，對個別純系測序(純系 CH3C.17 (SEQ ID NO:8)、CH3C.18 (SEQ ID NO:9)、CH3C.21 (SEQ ID NO:10)、CH3C.25 (SEQ ID NO:11)、CH3C.34 (SEQ ID NO:12)、

CH3C.35 (SEQ ID NO:13)、CH3C.44 (SEQ ID NO:14)及 CH3C.51 (SEQ ID NO:15))。所選純系分為兩個常見序列組。第 1 組純系(亦即，純系 CH3C.18、CH3C.21、CH3C.25 及 CH3C.34)分別具有在 157 位半保守之 Leu、在 159 位之 Leu 或 His 以及在 160 位及 162 位分別保守及半保守之 Val，及在 186 位、189 位及 194 位半保守之 P-T-W 基元。第 2 組純系分別具有在 157 位之保守 Tyr、在位置 159-163 處之基元 TXWSX (SEQ ID NO:341)以及在 186 位、189 位及 194 位之保守基元 S/T-E-F。在另外的研究中，使用純系 CH3C.18 及 CH3.35 作為各序列組之代表性成員。應注意，純系 CH3C.51 具有來自第 1 組之其定位區的第一部分及來自第 2 組之其定位區的第二部分。

來自軟誘變文庫之 CH3C 純系的結合特徵

【0397】 使來自軟誘變文庫之純系形式改換為 Fc-Fab 融合物多肽且如上文所述進行表現及純化。如圖 7 中所示，該等變異體相較於初始文庫選擇之首位純系(CH3C.3)具有改善的與人類 TfR 之 ELISA 結合，且另外，不與鐵飽和 Tf 競爭。如下表 2 中所示，鐵飽和 Tf 之存在或不存在不明顯影響 EC_{50} 值而超出實驗誤差範圍。

表 2. 在存在或不存在鐵飽和 Tf 下 CH3C 變異體與 TfR 之 ELISA 結合的 EC_{50} 值

(nM)

純系	**-Tf**	**+Tf**
CH3C.3	8.1	6.3
CH3C.17	5.3	17
CH3C.18	6.9	3.5
CH3C.25	51	48
CH3C.35	0.49	0.61
CH3C.51	160	36
Ab204	1.6	0.24

【0398】 值得注意的是，純系 CH3C.35 與人類 TfR 之結合與高親和力抗 TfR 對照抗體 Ab204 大致相當。如圖 8 中所示，選自軟隨機突變文庫之純系亦具有

改善的與 293F 細胞之細胞結合。在類似細胞結合檢定中，測試該等純系與在表面上高水準穩定表現人類或食蟹獼猴 TfR 之 CHO-K1 細胞的結合。選自軟隨機突變文庫之純系結合至表現人類 TfR (圖 9A)以及食蟹獼猴 TfR (圖 9B)之細胞且不結合至親本 CHO-K1 細胞(圖 9C)。相較於人類 TfR，針對食蟹獼猴 TfR 之幅值及結合 EC_{50} 值明顯較低。資料概述於下表 3 中。

表 3. CH3C 純系與細胞結合之 EC_{50} 及最大中值螢光強度(MFI)值

純系	293F EC50 (nM)	293F MFI 200 nM	CHO-huTfR EC_{50} (nM)	CHO-huTf MFI 200 nM	CHO-cyTfR EC_{50} (nM)	CHO-cyTfR MFI 200 nM
CH3C.3	n.d.	1385	6.5	10296	n.d.	941
CH3C.17	n.d.	1556	4.2	13933	> 50	8205
CH3C.18	22	2100	2.3	22997	6.6	9614
CH3C.25	n.d.	314	17	11434	> 50	12515
CH3C.35	0.67	1481	2.6	22059	11	8292
CH3C.51	n.d.	784	27	11892	> 50	14455
Ab204	0.25	3404	1.8	35744	2.4	41041

抗原決定基定位

【0399】 為了確定工程改造之 CH3C Fc 區是否結合至 TfR 之頂端結構域，在噬菌體表面上表現 TfR 頂端結構域(人類及食蟹獼猴分別為 SEQ ID NO:30 及 31)。為了正確摺疊並展示頂端結構域，須截短一個環且需要將序列環形佈置；鑑別出噬菌體上表現的人類及食蟹獼猴之序列分別為 SEQ ID NO:32 及 33。將純系 CH3C.18 及 CH3C.35 塗佈於 ELISA 板上並遵循先前描述之噬菌體 ELISA 方案。簡言之，在用 1% PBSA 洗滌並阻斷後，添加噬菌體展示之稀釋液並在室溫下培育 1 小時。隨後洗滌板並添加抗 M13-HRP，且再次洗滌之後，用 TMB 受質使板顯色並用 2N H_2SO_4 淬滅。在本檢定中，CH3C.18 及 CH3C.35 均結合至頂端結構域。

【0400】 由於已知與食蟹獼猴 TfR 之結合比與人類 TfR 之結合要弱得多，故假定在食蟹獼猴與人類頂端結構域之間存在的一或多個胺基酸差異可能引起結

合差異。因此，在人類 TfR 頂端結構域中作出一系列六個點突變，其中人類殘基經相應食蟹獼猴殘基置換。使該等突變體展示於噬菌體上且藉由 OD_{268} 使噬菌體濃度正規化並藉由噬菌體 ELISA 滴定測試與 CH3C.18 及 CH3C.35 之結合(圖 11B 及 11C)。捕捉於抗 Myc 抗體 9E10 上顯示，所有突變體之展示量係類似的(圖 11A)。與人類 TfR 突變之結合清楚顯示出 R208G 突變之顯著影響，表明此殘基係抗原決定基之關鍵部分且受此位置處食蟹獼猴殘基之負面影響。對噬菌體展示之食蟹獼猴頂端結構域進行 G208R 突變且顯示，此突變明顯改善與食蟹獼猴頂端結構域之結合(圖 11D 及 11E)。該等結果顯示，CH3C 純系結合至 TfR 之頂端結構域且 208 位對於結合很重要，而位置 247、292、364、370 及 372 明顯不重要。

互補位定位

【0401】 為瞭解 Fc 結構域中對於 TfR 結合最重要之殘基，產生一系列突變體純系 CH3C.18 及 CH3C.35，其中各突變體在 TfR 結合定位區中有一個位置回復突變成野生型。所得變異體重組表現為 CH3C Fc-Fab 融合物形式且測試其與人類或食蟹獼猴 TfR 之結合(圖 12)。對於 CH3C.35，位置 161 及 194 對於結合很重要；該等位置中之任一個回復突變成野生型完全消除與人類 TfR 之結合。意外地是，163 位回復突變成野生型使得與食蟹獼猴 TfR 之結合明顯增強，同時對人類結合具有極少影響。相反，殘基 163 回復突變成野生型在 CH3C.18 中具有極少影響，但在此變異體中，189 位及 194 位回復突變使得與人類 TfR 之結合完全消除。在兩種變異體中，其他單一回復突變對人類 TfR 結合具有中等(不利)影響，同時在許多情況下，使得與食蟹獼猴 TfR 之結合消除。

額外工程改造以改善與食蟹獼猴 TfR 之結合

【0402】製備其他文庫以進一步增加 CH3C 變異體對食蟹獼猴 TfR 之親和力。該等文庫係設計成理論多樣性少於約 10^7 個純系，由此可以使用酵母表面展示

研究整個多樣性空間。該等文庫之設計顯示於圖 13A-13D 中。使用四個文庫設計；所有文庫均使用含 NNK 或其他簡併密碼子位置之簡併寡核苷酸產生，並藉由重疊 PCR 擴增，如上文所述。

【0403】 第一個文庫係基於類 CH3C.35 序列之共同序列(圖 13A)。此處，位置 157-161 恆定保持為 YGTEW (SEQ ID NO:36)，而位置 162、163、186、189 及 194 則使用飽和誘變進行突變。

【0404】 第二個文庫係基於類 CH3C.18 序列之共同序列(圖 13B)。此處，157 位侷限於 Leu 及 Met，159 位侷限於 Leu 及 His，160 位恆定保持為 Val，161 位侷限於 Trp 及 Gly，162 位侷限於 Val 及 Ala，163 位完全隨機突變，164 位添加至定位區中且完全隨機突變，186 位軟隨機突變，189 位完全隨機突變，且 194 位侷限於芳族胺基酸及 Leu。

【0405】 第三個文庫添加新隨機突變之位置至該文庫中(圖 13C)。產生兩種形式，分別具有 CH3C.18 及 CH3C.35 作為起始定位區，且接著藉由飽和誘變使其他位置隨機突變：E153、E155、Y164、S188 及 Q192。

【0406】 第四個文庫對於 CH3C.18 保持某些位置恆定，但允許在其他位置存在變化，相較於共同序列文庫偏差較少(圖 13D)。位置 160、161 及 186 固定不變，且位置 157、159、162、163 及 189 藉由飽和誘變隨機突變；194 位突變但侷限於芳族胺基酸及 Leu。

【0407】 在酵母中針對食蟹獼猴 TfR 對該等文庫進行四至五輪選擇，且對單一純系測序並將其轉化成多肽-Fab 融合物，如上文所述。自第二個文庫(亦即，CH3.18 親本純系之衍生物)觀察到最豐富的食蟹獼猴 TfR 結合，不過在 huTfR 結合方面亦存在一定損失。

CH3C 成熟純系之結合表徵

【0408】 如上文所述，利用純化之 CH3C Fc-Fab 融合物及塗佈於板上的人類

或食蟹獼猴 TfR 進行結合 ELISA。來自 CH3C.18 成熟文庫、CH3C.3.2-1、CH3C.3.2-5 及 CH3C.3.2-19 之變異體以大致相等的 EC_{50} 值結合人類及食蟹獼猴 TfR，而親本純系 CH3C.18 及 CH3C.35 與人類 TfR 之結合比與食蟹獼猴 TfR 之結合強 10 倍(圖 14)。

【0409】 接下來，測試新多肽是否內化於人類及猴細胞中。使用先前上文在題為「第一代 CH3C 純系之表徵」部分中所描述的方案，測試於人類 HEK293 細胞及恆河猴 LLC-MK2 細胞中之內化情況。如圖 15 中所示，類似地結合人類及食蟹獼猴 TfR 之變異體，即 CH3C.3.2-5 及 CH3C.3.2-19 相較於 CH3C.35 在 LLC-MK2 細胞中具有明顯改善之內化作用。

CH3C 純系之額外工程改造

【0410】 針對其他親和力成熟純系 CH3C.18 及 CH3C.35 之額外工程改造涉及添加另外的突變至經由直接相互作用、第二殼相互作用或結構穩定化增強結合之主鏈(亦即，非定位區)位置。此目的係經由產生「NNK 步行」或「NNK 補丁」文庫並進行選擇來實現。NNK 步行文庫涉及使互補位附近之殘基逐一發生 NNK 突變。藉由觀察結合至 FcgRI (PDB ID: 4W4O)之 Fc 的結構，鑑別出如圖 16 中所示之原始文庫位置附近的 44 個殘基為詢問之候選物。具體言之，將以下殘基作為靶進行 NNK 誘變：K21、R28、Q115、R117、E118、Q120、T132、K133、N134、Q135、S137、K143、E153、E155、S156、G158、Y164、K165、T166、D172、S173、D174、S176、K182、L183、T184、V185、K187、S188、Q191、Q192、G193、V195、F196、S197、S199、Q211、S213、S215、L216、S217、P218、G219 及 K220。使用 Kunkel 誘變技術產生 44 個單點 NNK 文庫，且彙集產物並如以上關於其他酵母文庫所描述，經由電穿孔將其引入酵母中。

【0411】 組合該等微型文庫(其各自具有一個位置突變，產生 20 種變異體)產生一個小型文庫，該文庫係使用酵母表面展示針對引起較高親和力結合的任何

位置進行選擇。如上文所述，使用 TfR 頂端結構域蛋白質進行選擇(圖 17)。在三輪分選之後，對來自富集酵母文庫之純系進行測序，並鑑別出若干「熱點」位置，其中某些點突變明顯改善與頂端結構域蛋白質之結合。對於 CH3C.35，該等突變包括 E153 (突變成 Trp、Tyr、Leu 或 Gln)及 S188(突變成 Glu)。CH3C.35 單突變體及組合突變體之序列陳述於 SEQ ID NO:21-23、39-44 及 100-102 中。對於 CH3C.18，該等突變包括 E153 (突變成 Trp、Tyr 或 Leu)及 K165(突變成 Gln、Phe 或 His)。CH3C.18 單一突變體之序列陳述於 SEQ ID NO:45-50 中。

【0412】 「NNK 補丁」方法類似於以上關於 CH3B 文庫所描述之方法，但利用直接鄰近 CH3C 定位區之補丁。使用純系 CH3C.35 作為起點並產生以下文庫：

CH3C-補丁 1：胺基酸位置：K21、R28、Y164、K165 及 T166；

CH3C-補丁 2：胺基酸位置：Q115、R117、E118、Q120 及 K143；

CH3C-補丁 3：胺基酸位置：T132、K133、N134、Q135 及 S137；

CH3C-補丁 4：胺基酸位置：E153、E155、S156 及 G158；

CH3C-補丁 5：胺基酸位置：D172、S173、D174、S176 及 K182；

CH3C-補丁 6：胺基酸位置：L183、T184、V185、K187 及 S188；

CH3C-補丁 7：胺基酸位置：Q191、Q192、G193、V195 及 F196；

CH3C-補丁 8：胺基酸位置：S197、S199、Q211、S213 及 S215；及

CH3C-補丁 9：胺基酸位置：L216、S217、P218、G219 及 K220。

【0413】 如上文所述，使用 TfR 頂端結構域蛋白質進行選擇。不過，未鑑別出結合增強之純系。

改善 CH3C.35 親和力之其他成熟文庫

【0414】 如關於先前之酵母文庫所描述，產生另一文庫，以鑑別 NNK 步行文庫中之突變組合，同時在其周圍添加若干另外的位置。在該文庫中，

YxTEWSS 及 TxxExxxxF 基元保持不變，且有六個位置完全隨機突變：E153、K165、K187、S188、S197 及 S199。包括位置 E153 及 S188 係因為其係 NNK 步行文庫中之「熱點」。包括位置 K165、S197 及 S199 係因為其構成可以定位結合區之核心的一部分，而選擇 K187 係因為其鄰近 188 位。

【0415】 如先前所描述，僅用食蟹獼猴 TfR 頂端結構域分選該文庫。五輪分選後，對富集之匯集物進行測序，且所鑑別之獨特純系之 CH3 區的序列陳述於 SEQ ID NO:51-68 中。

有關 CH3C.35.21 原始定位區及熱點內可接受之多樣性的研究

【0416】 設計新一批文庫以研究主要結合互補位中的整個可接受之多樣性。所用方法類似於 NNK 步行文庫。用 NNK 密碼子使原始定位區位置(157、159、160、161、162、163、186、189 及 194)加兩個熱點(153 及 188)各自獨立地隨機突變以在酵母上產生一系列單位置飽和誘變文庫。此外，使每個位置個別地回復突變成野生型殘基，並將該等個別純系展示於酵母上。圖 18 顯示親本純系 CH3C.35.21 之結合與野生型形式及單位置 NNK 文庫的比較。注意到，位置 153、162、163 及 188 係在回復突變成野生型殘基後與 TfR 保持顯著結合的唯一位置(關於 186 回復突變成野生型觀察到有一些殘留但明顯減弱的結合)。

【0417】 針對人類 TfR 頂端結構域對單位置 NNK 文庫進行三輪分選以收集約前 5%之結合物，且接著對來自各文庫之至少 16 個純系進行測序。結果指示在 CH3C.35 純系之背景下各位置處可以接受而不會明顯減弱與人類 TfR 之結合的胺基酸。概述於下：

153 位：Trp、Leu 或 Glu；

157 位：Tyr 或 Phe；

159 位：僅 Thr；

160 位：僅 Glu；

161 位：僅 Trp；

162 位：Ser、Ala 或 Val (應注意，儘管野生型 Asn 殘基看來保持一定結合，但其未出現在後續文庫分選中)；

163 位：Ser 或 Asn；

186 位：Thr 或 Ser；

188 位：Glu 或 Ser；

189 位：僅 Glu；及

194 位：僅 Phe。

【0418】 以上殘基當作為單一變化或組合變化取代至純系 CH3C.35 中時，表示保持與 TfR 頂端結構域之結合的互補位多樣性。在該等位置具有突變的純系顯示於表 4 中，且該等純系之 CH3 結構域的序列陳述於 SEQ ID NO:40-44、67 及 69-99 中。

單價多肽-Fab 融合物

單價 TfR 結合多肽-Fab 融合物之產生

【0419】 儘管 Fc 結構域天然地形成同二聚體，但稱為「孔中節」之一系列不對稱突變可能使兩個 Fc 片段優先異二聚體化，其中一個 Fc 單元具有 T139W 節突變(使用 EU 編號方案，該突變對應於 366 位)且另一個 Fc 單元具有 T139S、L141A 及 Y180V 孔突變(使用 EU 編號方案，分別對應於位置 366、368 及 407)。在一些實施例中，本發明之經修飾 CH3 結構域包含在 139 位之 Trp。在一些實施例中，本發明之經修飾 CH3 結構域包含在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val。異二聚體 TfR 結合多肽係藉由兩個質體(亦即，節-Fc 及孔-Fc)之短暫共轉染在 293 或 CHO 細胞中表現，而多肽-Fab 融合物係藉由三個質體(亦即，節-Fc-Fab 重鏈、孔-Fc-Fab 及共同輕鏈)之短暫共轉染表現。以與同二聚體相同之方式純化所分泌的異二聚體多肽或多肽-Fab 融合物(亦即，使用蛋白質

A 隨後尺寸排阻層析進行兩管柱純化，必要時，接著進行濃縮及緩衝液交換)。使用質譜法或疏水相互作用層析法測定所形成的異二聚體對比同二聚體(例如節-節或孔-孔配對的 Fc)的量。由典型製備型層析法測定超過 95%多肽且通常超過 98%為異二聚體。為清楚起見，以此方式產生的所有單價 TfR 結合物(Fc 同二聚體)均稱為「ZZ.mono」，其中 ZZ 係多肽之名稱且「.mono」指示單價 TfR 結合。對於異二聚體多肽及多肽-Fab 融合物，除非另外指示，否則賦予 TfR 結合之突變包括「節」突變，而非 TfR 結合 Fc 區與「孔」區一起使用。在一些情況下，在該等構築體中亦包括改變 Fc 特性的額外突變，諸如對於經修飾 FcγR 或 FcRn 結合分別為 L7A/L8A、M25Y/S27T/T29E、N207S 或 N207S/M201L。

CH3C.mono Fc 多肽之結合特徵

【0420】 在 ELISA 中，使用修改的上述程序，量測單價 CH3C 多肽之結合。將含 1 μg/mL 抗生蛋白鏈菌素之 PBS 塗佈於 96 孔 ELISA 板上，保持隔夜。洗滌後，用含 1% BSA 之 PBS 阻斷該等板，接著添加 1 μg/mL 生物素化之人類或食蟹獼猴 TfR，並培育 30 分鐘。再次洗滌後，將多肽之連續稀釋液添加至板中並培育 1 小時。洗滌板並添加二級抗體(亦即，抗 κ-HRP，1:5,000)，保持 30 分鐘，並再次洗滌板。用 TMB 受質使板顯色並用 2N H_2SO_4 淬滅，且接著在 BioTek®酶標儀上讀取在 450 nm 下之吸光度。結果顯示於圖 19 中，其中直接比較了標準(亦即，二價 TfR 結合)與單價 TfR 結合多肽。Ab204 係高親和力抗 TfR 對照抗體。

【0421】 進一步測試與內源性表現人類 TfR 之 293F 細胞以及經人類 TfR 或食蟹獼猴 TfR 穩定轉染之 CHO-K1 的結合(圖 20)。

【0422】 一般而言，相較於二價多肽，觀察到單價多肽與人類 TfR 之結合明顯減少，且在該等檢定中，單價多肽與食蟹獼猴之結合太弱而無法偵測。

【0423】 接下來，測試 CH3C 多肽之單價形式是否能內化於表現人類 TfR 之

HEK293 細胞中。使用以上關於內化檢定所描述之方法。如比較二價與單價多肽之圖 21 中所示，單價多肽亦可內化，但總體信號比對應二價形式要弱，此可能歸因於結合親和力/親合力之損失。

藉由生物膜層干涉法量測 CH3C 多肽之結合動力學

【0424】 使用生物膜層干涉法(亦即，使用 Octet® RED 系統)測定若干單價及二價 CH3C 多肽變異體與抗 BACE1 Fab 之融合物的結合動力學，並將其與其二價等效物相比較。將 TfR 捕捉於抗生蛋白鏈菌素感測器上，接著使 CH3C 多肽與其結合並洗滌。將感測器圖譜與 1:1 結合模型擬合；二價多肽之 K_D (app)值表示所希望的與 TfR 二聚體之結合。結果示於表 5 以及圖 22 及 23 中。

表 5. 使用 Octet® Red 測定的 CH3C 多肽之動力學

多肽	**K_D (app) (nM) [人類 TfR]**	**K_D (app) (nM) [食蟹獼猴 TfR]**
CH3C.35.N163	67	374
CH3C.35.N163.mono	251	n.d.
CH3C.35	59	934
CH3C.35.mono	483	n.d.
CH3C.3.2-1	337	367
CH3C.3.2-5	270	385
CH3C.3.2-19	367	454

n.d. = 因結合信號太弱而無法測定

【0425】 轉化成單價形式的多肽因親合力損失而具有明顯較弱的 K_D (app)值。先前藉由 ELISA 顯示具有類似人類及食蟹獼猴 TfR 結合的純系 CH3C.3.2-1、CH3C.3.2-5 及 CH3C.3.2-19 在人類與食蟹獼猴 TfR 之間亦具有極其類似的 K_D (app)值。嘗試測試該等多肽之單價形式，但在此檢定中結合太弱而無法計算動力學參數。

實例 3. 使用 Biacore™測定的其他 CH3C 變異體之結合特徵

【0426】 使用 Biacore™ T200 儀器，藉由表面電漿子共振測定純系變異體對重組 TfR 頂端結構域之親和力。Biacore™ S 系列 CM5 感測器晶片用抗人類 Fab(來

自 GE Healthcare 之人類 Fab 捕捉套組)固定。將 5 μg/mL 多肽-Fab 融合物捕捉於各流槽上，保持 1 分鐘，並在室溫下，以 30 μL/分鐘流速注入人類或食蟹獼猴頂端結構域之連續 3 倍稀釋液。用 45 分鐘締合及 3 分鐘解離分析各樣品。每次注射後，使用 10 mM 鹽酸甘胺酸(pH 2.1)使晶片再生。藉由用以類似密度捕捉不相關 IgG 之流槽減去 RU 來校正結合反應。藉由使用 Biacore™ T200 評價軟體 v3.1，針對濃度擬合平衡時之反應來獲得穩態親和力。

【0427】 為了測定純系變異體對重組 TfR 胞外結構域(ECD)之親和力，用抗生蛋白鏈菌素固定 Biacore™ S 系列 CM5 感測器晶片。將生物素化之人類或食蟹獼猴 TfR ECD 捕捉於各流槽上，保持 1 分鐘，並在室溫下，以 30 μL/分鐘流速注入純系變異體之連續 3 倍稀釋液。用 45 分鐘締合及 3 分鐘解離分析各樣品。藉由用類似密度的不含 TfR ECD 之流槽減去 RU 來校正結合反應。藉由使用 Biacore™ T200 評價軟體 v3.1，針對濃度擬合平衡時之反應來獲得穩態親合力。

【0428】 結合親和力概述於表 6 中。藉由穩態擬合獲得親和力。

表 6. 其他 CH3C 變異體之結合親和力

純系	人類 TfR (μM)	食蟹獼猴 TfR (μM)	人類頂端 TfR (μM)	食蟹獼猴頂端 TfR (μM)
CH3C.35.19.mono	0.4	5.9	0.37	5.6
CH3C.35.20.mono	0.25	6.7	0.17	8
CH3C.35.21.mono	0.1	2.1	0.12	2.2
CH3C.35.24.mono	0.29	3.3	0.23	3
CH3C.35.21.11.mono	0.24	4	0.13	2.2
CH3C.35.21.16.mono	0.18	1.8	0.12	1.9
CH3C.35.21.17.mono	0.3	2.9	0.13	2.6
CH3C.35.mono	0.61	>10	0.61	>10
CH3C.35.N153.mono	0.42	>10	0.95	>10
CH3C.35.bi	0.22	>2	未測試	未測試
CH3C.35.N153.bi	0.37	3.3	未測試	未測試
CH3C.3.2-19.bi	5.2	5.6	未測試	未測試
CH3C.35.19.bi	0.074	1.5	未測試	未測試
CH3C.35.20.bi	0.054	1.7	未測試	未測試
CH3C.35.21.bi	0.049	0.7	未測試	未測試

純系	人類 TfR (μM)	食蟹獼猴 TfR (μM)	人類頂端 TfR (μM)	食蟹獼猴頂端 TfR (μM)
CH3C.35.24.bi	0.061	0.65	未測試	未測試

【0429】 產生其他 CH3C 變異體 CH3C.35.20.1.1、CH3C.35.23.2.1、CH3C.35.23.1.1、CH3C.35.S413、CH3C.35.23.3.1、CH3C.35.N390.1 及 CH3C.35.23.6.1 並遵循與先前所描述相同之方法，量測其與人類 TfR 之結合親和力。CH3C.35.20.1.1、CH3C.35.23.2.1、CH3C.35.23.1.1、CH3C.35.S413、CH3C.35.23.3.1、CH3C.35.N390.1 及 CH3C.35.23.6.1 之結合親和力分別為 620 nM、690 nM、750 nM、1700 nM、1900 nM、2000 nM 及 2100 nM。

實例 4. CH3C 變異體與 FcRn 之結合表徵

【0430】 使用 FortéBio® Octet® RED384 儀器，使用 FortéBio®抗生蛋白鏈菌素生物感測器進行 FcRn 結合檢定。在動力學緩衝液(自 FortéBio®獲得)中將生物素化重組 BACE1 稀釋至 10 μg/mL 濃度並將其捕捉至個別生物感測器上，保持 1 分鐘。接著在動力學緩衝液中保持 1 分鐘以確定基線。在存在或不存在 1 μM 人類 TfR ECD 下，使 10 μg/mL 多肽-Fab 融合物(包含抗 BACE1 Fab 臂)結合至感測器尖端。利用 3 分鐘締合及 3 分鐘解離來分析重組人類 FcRn (pH5.5)與固定之多肽-Fab 融合物的結合。

【0431】 自該等實驗(圖 24)獲得的感測器圖譜指示，多肽-Fab 融合物變異體在酸性 pH (pH 5.5)下結合至 FcRn 且 TfR 結合不會明顯干擾 FcRn 結合。

實例 5. CH3C 變異體之藥物動力學/藥效學表徵

【0432】 本實例描述本發明之 CH3C 變異體多肽在小鼠血漿及腦組織中的藥物動力學/藥效學(PK/PD)特徵。

CH3C 變異體在野生型小鼠血漿中之藥物動力學

【0433】 由於多肽-Fab 融合物僅結合人類 TfR 且不結合鼠類 TfR，故測試若干 CH3C 變異體在野生型小鼠中之藥物動力學(PK)以展示在缺乏 TfR 介導之清

除的模型中的活體內穩定性。研究設計顯示於下表 7 中。對 6-8 週齡的 C57Bl6 小鼠靜脈內給藥並在表 7 中所指示的時間點，經由下頜下抽血取得活體血液。將血液收集於 EDTA 血漿管中，以 14,000 rpm 離心 5 分鐘且接著分離血漿以供後續分析。

表 7. PK 研究設計

組	多肽	時間點	N	劑量(IV)
1A/1B	Ab122	A = 30 分鐘、24 小時、4 天 B = 4 小時、2 天 7 天	A=2 B=3	12.3 mg/kg
2A/2B	Ab153	A = 30 分鐘、24 小時、4 天 B = 4 小時、2 天、7 天	A=2 B=3	11.4 mg/kg
3A/3B	CH3C.35.163 mono (Ab153 融合物)	A = 30 分鐘、24 小時、4 天 B = 4 小時、2 天、7 天	A=2 B=3	11.4 mg/kg
4A/4B	CH3C.3.2-19 (Ab153 融合物)	A = 30 分鐘、24 小時、4 天 B = 4 小時、2 天、7 天	A=2 B=3	11.0 mg/kg
5A/5B	CH3C.3.2-5 (Ab153 融合物)	A = 30 分鐘、24 小時、4 天 B = 4 小時、2 天、7 天	A=2 B=3	10.5 mg/kg
6A/6B	CH3C.3.2-1 (Ab153 融合物)	A = 30 分鐘、24 小時、4 天 B = 4 小時、2 天、7 天	A=2 B=3	10.0 mg/kg

【0434】 Ab122 用作抗 RSV 對照，其在小鼠中具有標準 PK。Ab153 用作抗 BACE1 對照，其在小鼠中具有標準 PK。在本研究中 Ab153 的 Fab 臂與多肽融合。

【0435】 使用普通人類 IgG 檢定(MSD®人類 IgG 套組#K150JLD-4)，遵循製造商之方案定量小鼠血漿中之多肽濃度。簡言之，用 MSD®阻斷劑 A 阻斷預塗板 30 分鐘。使用 Hamilton® NIMBUS 液體處理器以 1:2,500 稀釋血漿樣品，並一

式兩份添加至經阻斷的板中。亦在同一板上分析給藥溶液以確定正確劑量。使用四參數邏輯斯蒂回歸(four-parameter logistic regression)擬合標準曲線 0.78-200 ng/mL IgG。圖 25 及表 8 顯示該等資料之分析。除 CH3C.3.2-5 具有明顯較快之清除率及較短半衰期外，所有 CH3C 多肽變異體均具有與標準 Ab122 相當之清除率及半衰期值。值得注意的是，此變異體係 CH3C.3.2-19 之點突變體(N163D)，而 CH3C.3.2-19 具有標準 PK 概況。

表 8. CH3C 多肽-Fab 融合物之 PK 參數

多肽	清除率(mg/天/kg)	半衰期(天)
Ab122	6.12	9.12
Ab153	9.11	4.74
CH3C.35.N163 mono (Ab153 融合物)	8.44	5.35
CH3C.3.2-19 (Ab153 融合物)	10.3	5.42
CH3C.3.2-5 (Ab153 融合物)	21.0	1.90
CH3C.3.2-1 (Ab153 融合物)	9.25	4.65

在野生型小鼠中進行之額外 PK 研究

【0436】 根據下表 9 中之研究設計(所有多肽-Fab 融合物均針對 Ab153 Fab)，在野生型小鼠中進行另一項 PK 研究。

表 9

多肽	劑量(mg/kg)	時間點	n/組
Ab153	10	0.5 小時、1 天、4 天、7 天	3
CH3C.35.21.mono	10	0.5 小時、1 天、4 天、7 天	3
CH3C.35.24.mono	10	0.5 小時、1 天、4 天、7 天	3
CH3C.35.21.16.mono	10	0.5 小時、1 天、4 天、7 天	3
CH3C.35.21.17.mono	10	0.5 小時、1 天、4 天、7 天	3
CH3C.35.20.bi	10	0.5 小時、1 天、4 天、7 天	3
CH3C.35.21.bi	10	0.5 小時、1 天、4 天、7 天	3

【0437】 如先前的研究中所描述，處理小鼠及樣品。資料提供於表 10 中。

表 10. CH3C.35 多肽-Fab 融合物之清除率值

測試多肽	清除率(mL/天/kg)
Ab153	9.53
CH3C.35.21.mono	8.99
CH3C.35.24.mono	9.00
CH3C.35.21.16.mono	11.6
CH3C.35.21.17.mono	10.9
CH3C.35.20.bi	7.13
CH3C.35.21.bi	11.6

【0438】 自清除率值顯而易見，該等多肽-Fab 融合物在野生型小鼠中展現與標準對照抗體類似之清除率。

有關單價 CH3C.35.N163 在野生型小鼠腦組織中之 PK/PD 的評價

【0439】 使用 CRISPR/Cas9 技術產生在鼠類 *Tfrc* 基因內表現人類 *Tfrc* 頂端結構域之轉殖基因小鼠。在內源啟動子控制下在活體內表現所得嵌合 TfR。

【0440】 對嵌合 huTfR ^{頂端結構域}雜合小鼠(n=4 隻/組)靜脈內給與 42 mg/kg Ab153 或單價 CH3C.35.N163，且野生型小鼠(n=3)靜脈內給與 50 mg/kg 對照人類 IgG1。Ab153 用作對照，其在小鼠中具有標準 PK。給藥後 24 小時，對所有小鼠灌注 PBS。灌注之前，經由心臟穿刺將血液收集於 EDTA 血漿管中，並以 14,000 rpm 離心 5 分鐘。接著分離血漿用於後續 PK 及 PD 分析。在灌注後，提取腦並分離半腦以在 10 倍組織重量的含 1% NP-40 之 PBS (對於 PK)或 5 M GuHCl(對於 PD)中均質化。

【0441】 圖 26 顯示腦 PK 研究之結果。單價 CH3C.35.N163 組之吸收高於 Ab153 及對照人類 IgG1 組中之吸收。

多肽-Fab 融合物在 hTfR $^{頂端結構域+/+}$小鼠中之腦及血漿 PKPD：CH3C.35.21 及 CH3C.35.N153

【0442】 如表 11 之研究設計中所示，對純合 hTfR $^{頂端結構域+/+}$小鼠靜脈內注射 50 mg/kg 抗 BACE1 抗體 Ab153、抗 TfR/BACE1 雙特異性抗體 Ab116、

CH3C.35.21.mono 與 Ab153 Fab 之融合物或 CH3C.35.N153.bi 與 Ab153 Fab 之融合物。在本研究中，所有 Fc 均具有 LALAPG 突變以移除效應子功能。

表 11. 單時間點腦及血漿 PKPD 研究之研究設計

多肽	hTfR 親和力(nM)	劑量(mg/kg)	時間點(天)	n/組
Ab153	n/a	50	1	8
Ab116	330	50	1	8
CH3C.35.21.mono	160	50	1	8
CH3C.35.N153.bi	370	50	1	8

【0443】 24 小時後，經由心臟穿刺收集血液並對小鼠灌注 PBS。在 10 倍組織重量的含 1% NP-40 於 PBS 中之溶解緩衝液中使腦組織均質化。將血液收集於 EDTA 管中以防止凝塊並以 14,000 rpm 離心 7 分鐘以分離血漿。使用普通人類 IgG 檢定(MSD 人類 IgG 套組#K150JLD)，遵循製造商之說明書定量小鼠血漿和腦溶解產物中之多肽濃度。簡言之，用 MSD 阻斷劑 A 阻斷預塗板 30 分鐘。使用 Hamilton Nimbus 液體處理器以 1:10,000 稀釋血漿樣品，並一式兩份添加至經阻斷的板中。在 1% NP40 溶解緩衝液中使血液樣品均質化且溶解產物以 1:10 稀釋以用於 PK 分析。亦在同一板上分析給藥溶液以確定正確劑量。使用四參數邏輯斯蒂回歸擬合標準曲線 0.78 – 200 ng/mL IgG。

【0444】 24 小時後，TfR 結合多肽之血漿含量低於抗 BACE1 之含量，此可能歸因於該抗體經由結合至周圍表現之 hTfR ^{頂端結構域}而清除(圖 27A)。在腦中，抗 TfR/BACE1 之濃度相較於抗 BACE1 明顯增加(圖 27B)。關於 CH3C.35.21.mono 觀察到最大幅度增加，而且腦吸收亦相較於含 CH3C35.N153.bi 之抗 BACE 有明顯改良。工程改造之 TfR 結合多肽在血腦屏障處因 TfR 介導之穿胞運輸而顯著累積，由此驗證工程改造之 TfR 結合至 Fc 區中之效用。

【0445】 使用 BACE1 抑制澱粉樣前驅物 APP 裂解作為抗體在血漿及腦中之活性的藥效讀出。在 10 倍組織重量的 5 M 鹽酸胍中使腦組織均質化且接著在含

0.25%酪蛋白緩衝液之 PBS 中以 1:10 稀釋。使用夾心 ELISA 量測血漿及腦溶解產物中之小鼠 Aβ40 含量。用對 Aβ40 肽之 C 末端具有特異性的多株捕捉抗體(Millipore #ABN240)塗佈 384 孔 MaxiSorp 板。在 ELISA 板上以 1:2 對酪蛋白稀釋之胍腦溶解產物進一步稀釋且同時添加偵測抗體，即生物素化之 M3.2。分析 1:5 稀釋之血漿。在 4°C下培育樣品隔夜，隨後依序添加抗生蛋白鏈菌素-HRP 及 TMB 受質。使用四參數邏輯斯蒂回歸擬合標準曲線 0.78 - 50 pg/mL msAβ40。

【0446】 由於所有多肽上均存在抗 BACE1 Fab，使得所有多肽之血漿澱粉樣 β 蛋白(Aβ)降低至與未處理之野生型小鼠類似的程度(圖 28A)。相較於抗 BACE1，用 TfR 結合多肽處理使 hTfR $^{頂端結構域+/+}$小鼠中之 Aβ 降低有所增加，表明在腦中實現 BACE1 靶接合(圖 28B)。工程改造之多肽融合物及抗 TfR/BACE1 雙特異性抗體在腦中之靶接合量類似。

多肽-Fab 融合物在 hTfR $^{頂端結構域+/+}$小鼠中之腦及血漿 PKPD：CH3C.35.21、CH3C.35.20、CH3C.35、CH3C.35.23、CH3C.35.23.3

【0447】 為了評價 TfR 結合親和力對 PK 及腦吸收之影響，產生抗 BACE1 Ab153 及 TfR 結合多肽融合物(CH3C.35.21:Ab153、CH3C.35.20:Ab153、CH3C.35:Ab153 融合物)，如藉由 Biacore 所量測，該等融合物對頂端人類 TfR 之結合親和力不同。CH3C.35.21:Ab153、CH3C.35.20:Ab153、CH3C.35:Ab153 融合物與人類 TfR 之結合親和力分別為 100 nM、170 nM 及 620 nM。對 hTfR 頂端結構域$^{+/+}$基因敲入小鼠全身性投予 50 mg/kg Ab153 或多肽-Fab 融合物，並在給藥後 1 天、3 天及 7 天，評價血漿 PK 及腦 PKPD。如前一部分中所述，進行腦及血漿 PKPD 分析。由於 TfR 在周圍組織上表現，CH3C.35.21:Ab153、CH3C.35.20:Ab153 及 CH3C.35:Ab153 融合物在血漿中展現的清除率比單獨 Ab153 要快，符合靶介導之清除率且指示活體內 TfR 結合(圖 39A)。值得關注的是，腦中 CH3C.35.21:Ab153、CH3C.35.20:Ab153 及 CH3C.35:Ab153 融合物

的濃度相較於 Ab153 明顯增加，在給藥後 1 天時達到超過 30 nM 的最大腦濃度，與在此相同時間點時僅為約 3 nM 的 Ab153 腦濃度形成對比(圖 39B)。CH3C.35.21:Ab153、CH3C.35.20:Ab153 及 CH3C.35:Ab153 融合物的腦暴露量增加使得小鼠腦中內源性小鼠 Aβ 含量相較於給與 Ab153 之小鼠中的 Aβ 含量降低約 55-60% (圖 39C)。當 CH3C.35.21:Ab153、CH3C.35.20:Ab153 及 CH3C.35:Ab153 融合物在腦中保持較高濃度時，仍保持較低的腦 Aβ 含量，且到第 7 天，暴露量降低時回到與 Ab153 處理小鼠類似之水準。腦暴露量隨時間降低與 CH3C.35.21:Ab153、CH3C.35.20:Ab153 及 CH3C.35:Ab153 融合物之周圍暴露量降低有關，展示明確的活體內 PK/PD 關係(比較圖 39A 與 39C)。另外，在該單次高劑量之後，Ab153 處理之小鼠與多肽-Fab 融合物處理之小鼠的總腦 TfR 含量相當，表明多肽-Fab 融合物之腦暴露量增加對腦中 TfR 之表現無顯著影響(圖 39D)。

【0448】 為了進一步評價 PK 及腦吸收與較寬親和力範圍之 TfR 結合多肽-Fab 融合物之間的關係，產生對 hTfR 結合具有較寬親和力範圍的其他融合物。CH3C.35.23:Ab153 及 CH3C.35.23.3:Ab153 融合物對人類 TfR 之結合親和力分別為 420 nM 及 1440 nM。如上文所述，對 hTfR 頂端結構域$^{+/+}$基因敲入小鼠給藥。在給藥後 1 天、4 天、7 天及 10 天，評價血漿 PK 及腦 PKPD。多肽-Fab 融合物之周圍 PK 與 hTfR 親和力相關，其中親和力較高之 CH3C.35.23:Ab153 融合物展現的清除率比親和力明顯較低之 CH3C.35.23.3:Ab153 融合物要快(圖 40A)。CH3C.35.23:Ab153 及 CH3C.35.23.3:Ab153 融合物均具有明顯高於單獨 Ab153 之腦暴露量，且 CH3C.35.23:Ab153 在給藥後 1 天時在腦中達到約 36 nM (圖 40B)。儘管血漿濃度類似，但該 CH3C.35.23.3:Ab153 融合物可能因對 hTfR 之親和力比 CH3.35.23:Ab153 融合物低約 3.5 倍而使其最大腦吸收低於 CH3.35.23:Ab153 融合物。值得關注的是，由於親和力較低之融合物到第 10 天

時提供較為持續之周圍暴露量，故其腦暴露量亦高於親和力較高之CH3C.35.23:Ab153融合物的腦暴露量。由此說明對於較低親和力的TfR結合多肽-Fab融合物，較低腦 C_{max} 但隨時間較高的持續PK存在平衡。相較於單獨抗BACE1，在給與抗 BACE1 多肽融合物之小鼠的腦中觀察到明顯較低濃度之Aβ40 (圖 40C)。該 Aβ40 減少之持續時間與腦中 huIgG1 暴露量隨時間之變化一致(圖 40B)。值得注意的是，給與 CH3C.35:Ab153 融合物之小鼠在單次劑量後7-10 天仍展現持續的腦 Aβ40 減少。在給藥後 1 天時，給與 Ab153 之小鼠與給與 CH3C.35:Ab153 融合物之小鼠之間的總腦 TfR 含量相當(圖 40D)。總體而言，該等資料展示，TfR 結合多肽融合物在單次劑量後可以增加抗 BACE1 之腦暴露量，由此明顯減少腦 Aβ40。

實例 6. CH3C.18 Fc 及轉鐵蛋白受體頂端結構域結晶

【0449】 本實例描述 CH3C.18 與轉鐵蛋白受體頂端結構域(TfR-AD)之間之結合界面的結晶及分析。

表現

【0450】 在初始細胞密度為 2.5 × 10^6 個細胞/mL 之 Expi293 細胞中表現人類轉鐵蛋白受體頂端結構域(TfR-AD)及工程改造之人類 Fc (CH3C.18 Fc)(分別為SEQ ID NO:104 及 105)。必要時，以 200 mL 或更高體積進行表現。轉染後 20 小時，添加糖基化抑制劑 Kifunensine，其最終濃度為 25 μM。轉染後 3 至 4 天，當細胞活力明顯降低時，收集表現培養物。

純化

【0451】分別用蛋白質 A 及 Ni-NTA 樹脂純化表現之 TfR-AD 及 CH3C.18 Fc，隨後在 Superdex200 26/60 凝膠過濾管柱上進行尺寸排阻層析。使用以下緩衝液：

蛋白質 A 洗滌緩衝液：20 mM Hepes pH 7.4、100 mM NaCl；

蛋白質 A 溶離緩衝液：30mM 甘胺酸 pH 2.5 (溶離物收集於含有 1M Tris pH 9.0

之管中以立即中和溶離物)；

Ni-NTA 洗滌緩衝液：30 mM Tris pH 8.0、10 mM 咪唑及 200 mM NaCl；

Ni-NTA 溶離緩衝液：30mM Tris pH 8.0、200 mM NaCl 及 250mM 咪唑；及

尺寸排阻緩衝液(SEC)：30 mM HEPES pH 7.5、200 mM NaCl 及 3%甘油。

複合物形成及純化

【0452】 將純化之 TfR-AD 及 CH3C.18 Fc 與過量的頂端結構域混合，在室溫下培育 1 小時，並使用尺寸排阻層析法，在 Superdex200 26/60 凝膠過濾管柱上，使用先前提及之 SEC 緩衝液純化該複合物。尺寸排阻層析得到所預期的兩個主要峰：一個對應於該複合物(保留體積= 180 ml)且另一個對應於過量的頂端結構域(保留體積= 240 ml)。藉由考馬斯(Coomassie)染色之 SDS-PAGE 凝膠分析峰部分(圖 29)。

結晶

【0453】 利用坐滴氣相擴散法，在 15℃及室溫(RT)下以 8.5 mg/mlL 蛋白質濃度進行該複合物之初始結晶篩選。在含有 25% PEG 3350、0.1M Tris pH 8.5 及 0.2M $MgCl_2$ 之條件下觀察到大量細針狀晶體。在相同條件但在 20% PEG 3350 下，使用該等晶體接種以產生可安裝尺寸的單一細針。

X 射線資料收集

【0454】 使用補充有 20% (*v/v*)乙二醇之結晶母液，藉由直接浸入液氮中使晶體急速冷卻。使用 Rayonix 300 高速偵測器，在先進光子源(Advanced Photon Source，APS)之 SER-CAT 射束線下收集 X 射線強度資料。晶體繞射至 3.6 Å，且屬於六方晶系空間群 $P6_4$ 且具有呈不對稱單元之兩個複合分子(表 12)。使用程式 HKL2000 對資料編索引，積分並按比例縮放。將自兩個晶體收集之資料合併以產生 3.6 Å 資料。

表 12. CH3C.18 Fc-TfR-AD 複合物結構之晶體資料

名稱/代碼		CH3C.18 Fc-TfR-AD 複合物
晶胞尺寸	a (Å)	124.3
	b	124.3
	c	113.1
	α(°)	90.0
	β	90.0
	γ	120.0
空間群		$P6_4$
解析範圍(Å)	整體	50–3.6
	最後一個殼	3.71-3.6
獨特反射之次數		11,259
完整度(%)	(整體/最後一個殼)	95.9/74.1
$R_{合併}$[1]	(整體/最後一個殼)	20/93
精度統計	解析度(Å)	50-3.6
	R 因子[2]/R 自由(%)	30/39

[1] $R_{合併} = \sum_j(|I_h - \langle I \rangle_h|)/\sum I_h$，其中$\langle I_h \rangle$係在對稱等效物內之平均強度

[2] R 因子 $= \sum|F_{obs} - F_{calc}|/\sum|F_{obs}|$

結構測定及精修

【0455】 藉由利用 PHASER 之分子置換法，使用 CH3C.18 Fc 二聚體及 TFR-AD 單體作為初始搜索模型來測定複合物之晶體結構。藉由剛性體精修，隨後使用 REFMAC 進行限制性精修，對模型進行精修。所有結晶學計算均利用 CCP4 套裝程式(www.ccp4.ac.uk/)進行。使用圖形程式 COOT 構建該複合物之電子密度模型。複合物分子之電子密度良好，尤其是在 CH3C.18 Fc-TfF-AD 界面處(2Fo-Fc 圖譜等值線達到 1.2δ 水準)。在反復模型構建及精修之後，由於資料解析度降低及 CH2 結構域失序，而觀察到高 R 及自由 R(R/自由 R=0.30/0.39)。如在其他可用 Fc 結構中所見，CH2 失序係因為 CH2 與 CH3 結構域之間存在可撓性彎角。

結合界面相互作用

【0456】 CH3C.18 Fc與TfR-AD之間之結合界面描繪於圖30A-30B及圖31A-31B中。如圖32A-32B中所示，在以下各殘基之間觀察到相互作用：

CH3C.18之Trp154與TfR-AD之Arg208；

CH3C.18之Glu155與TfR-AD之Arg208；

CH3C.18之Ser156與TfR-AD之Arg208及Leu212；

CH3C.18之Leu157與TfR-AD之Ser 199及Asn215；

CH3C.18之His159與TfR-AD之Lys188、Ser199及Arg208；

CH3C.18之Val160與TfR-AD之Gly207及Arg208；

CH3C.18之Trp161與TfR-AD之Arg208、Val210及Leu212；

CH3C.18之Ala162與TfR-AD之Arg208；

CH3C.18之Val163與TfR-AD之Leu209；

CH3C.18之Ser188與TfR-AD之Tyr211；

CH3C.18之Thr189與TfR-AD之Tyr211及Leu212；

CH3C.18之Gln192與TfR-AD之Lys158及Glu294；

CH3C.18之Trp194與TfR-AD之Leu212、Val213、Glu214及Asn215；及

CH3C.18之Phe196與TfR-AD之Arg208。

【0457】 此外，如實例 2 題為「互補位定位」之部分中所描述且如圖 32A-32B中所示，在CH3C定位區外的若干位置亦參與結合至TfR。

實例 7. CH3C.35 Fc及轉鐵蛋白受體頂端結構域結晶

【0458】 本實例描述 CH3C.35 與轉鐵蛋白受體頂端結構域(TfR-AD)之間之結合界面的結晶及分析。

表現

【0459】 在初始細胞密度為 2.5 × 10^6個細胞/mL之CHO細胞中表現人類轉鐵蛋白受體頂端結構域(TfR-AD)及工程改造之人類 Fc (CH3C.35 Fc)(分別為 SEQ

ID NO:104 及 181)。必要時，以 500 mL 或更高體積進行表現。轉染後 3 至 4 天，當細胞活力明顯降低時，收集表現培養物。

純化

【0460】 分別用蛋白質 A (Genescript)及 Ni-NTA (Sigma)樹脂純化表現之 TfR-AD 及 CH3C.35 Fc，隨後在 Superdex200 26/60 凝膠過濾管柱上進行尺寸排阻層析。使用以下緩衝液：

蛋白質 A 溶離緩衝液：30mM 甘胺酸 pH 2.5 (溶離物收集於含有 1M Tris pH 9.0 之管中以立即中和溶離物)；

Ni-NTA 溶離緩衝液：30 mM Tris pH 8.0、200 mM NaCl 及 250 mM 咪唑；及

尺寸排阻緩衝液(SEC)：30 mM HEPES pH 7.5、150 mM NaCl、50 mM KCl、3%甘油及 0.01%疊氮化鈉。

複合物形成及純化

【0461】 將純化之 TfR-AD 及 CH3C.35 Fc 與過量的頂端結構域混合，在室溫下培育 1 小時，並使用尺寸排阻層析法，在 Superdex200 26/60 凝膠過濾管柱上，使用先前提及之 SEC 緩衝液純化該複合物。

結晶

【0462】 利用坐滴氣相擴散法，在 4°C、15°C及室溫(RT)下進行該複合物之初始結晶篩選。在含有 25% PEG 3350、0.1 M Bis-Tris pH 6.5 及 0.2 M $LiSO_4$ 之條件下觀察到大量細針狀晶體。在相同條件但使用 20% PEG 3350 下，使用該等晶體接種以產生單一細針且依序重複接種四次以產生可安裝尺寸之晶體。

X 射線資料收集

【0463】 使用補充有 20% (*v/v*)乙二醇之結晶母液，藉由直接浸入液氮中使晶體急速冷卻。使用 PILATUS 偵測器，在鑽石光源(Diamond Light Source，DLS)之 IO4 射束線下收集 X 射線強度資料。使用尺寸為 5 微米之聚焦微束進行資料

收集。晶體繞射至 3.38 Å，且屬於六方晶系空間群 $P6_4$ 且具有呈不對稱單元之兩個複合分子(表 13)。使用 CCP4 套裝軟體(Xia2- XDS 及 XSCALE)對資料編索引，積分並按比例縮放。

表 13. CH3C.35 Fc-TfR-AD 複合物結構之晶體資料

名稱/代碼		CH3C.35 Fc-TfR-AD 複合物
晶胞尺寸	a (Å)	126.4
	b	126.4
	c	113.8
	α(°)	90.0
	β	90.0
	γ	120.0
空間群		$P6_4$
解析範圍(Å)	整體	50–3.38
	最後一個殼	3.44-3.38
獨特反射之次數		14,541
完整度(%)	(整體/最後一個殼)	100/99.7
$R_{合併}$[1]	(整體/最後一個殼)	31/152
精度統計	解析度(Å)	50-3.38
	R 因子[2]/R 自由(%)	27/35

[1] $R_{合併} = \sum_j(|I_h-\langle I\rangle_h|)/\sum I_h$，其中$\langle I_h\rangle$係在對稱等效物內之平均強度

[2] R 因子 $=\sum|F_{obs}-F_{calc}|/\sum|F_{obs}|$

結構測定及精修

【0464】 藉由利用 PHASER 之分子置換法，使用 CH3C.35 Fc-AD TfR 複合物作為搜索模型來測定複合物之晶體結構。藉由剛性體精修，隨後使用 REFMAC 進行限制性精修，對模型進行精修。所有結晶學計算均利用 CCP4 套裝程式進行。使用圖形程式 COOT 構建該複合物之電子密度模型。該複合物分子之電子密度良好，尤其是在 CH3C.35 Fc-TfF-AD 界面處。

結合界面相互作用

【0465】 CH3C.35 Fc 與 TfR-AD 之間的結合界面描繪於圖 34A-34C 中。圖 34A 顯示 CH3C.35 Fc 與 TfR-AD 之複合物在 3.4 Å 處。圖 34B 顯示 TfR-AD 中之殘基 L209、L212 及 Y211 使 CH3C.35 Fc 中之殘基 W161 穩定。圖 34C 顯示作為主要結合相互作用的 CH3C.35 Fc 中之殘基 E160 與 TfR-AD 中之殘基 R208 之間之鹽橋，此可部分引起 Fc 多肽與人類 TfR (在 208 位之 Arg)及與食蟹獼猴 TfR (在 208 位 Gly)之結合親和力的差異。圖 35A 顯示 CH3C.35 Fc/TfR-AD 複合物與 CH3C.18 Fc/TfR-AD 複合物(如實例 6 中所述)之間的重疊結構，展示 CH3C.35 與 CH3C.18 之間不存在明顯 Fc 主鏈構形變化。圖 35B 顯示圖 35A 中之重疊結構之放大圖。CH3C.35 Fc/TfR-AD 複合物之 TfR-AD 中的殘基 206-212 呈現的構形不同於 CH3C.18 Fc/TfR-AD 複合物之 TfR-AD 中的殘基。TfR-AD 中之殘基 R208 看起來埋在 CH3C.18 Fc/TfR-AD 複合物之表面下，而在 CH3C.35 Fc/TfR-AD 複合物中看起來暴露於溶劑。另外，CH3C.35 Fc/TfR-AD 複合物之 TfR-AD 中的殘基 L209 看起來旋轉 180°且結合至表面，而在 CH3C.18 Fc/TfR-AD 複合物中看起來遠離表面。

【0466】 如圖 36A 及 36B 中所示，在以下各殘基之間觀察到相互作用：

CH3C.35 之 Thr159 與 TfR-AD 之 Gly207、Arg208、Lys188 及 Leu209；

CH3C.35 之 Glu160 與 TfR-AD 之 Arg208 及 Leu209；

CH3C.35 之 Ser162 與 TfR-AD 之 Arg208 及 Leu209；

CH3C.35 之 Ser156 與 TfR-AD 之 Leu209；

CH3C.35 之 Trp161 與 TfR-AD 之 Leu209、Tyr211 及 Leu212；

CH3C.35 之 Glu189 與 TfR-AD 之 Tyr211 及 Leu212；

CH3C.35 之 Phe194 與 TfR-AD 之 Leu212、Asn215 及 Val213；

CH3C.35 之 Tyr157 與 TfR-AD 之 Leu212、Asn215 及 Ser199；

CH3C.35 之 Gln192 與 TfR-AD 之 Val213 及 Lys158；及

CH3C.35 之 Phe196 與 TfR-AD 之 Val213 及 Leu212。

【0467】 此外，如實例 2 題為「互補位定位」之部分中所描述且如圖 36A 及 36B 中所示，在 CH3C 定位區外的若干位置亦參與結合至 TfR。

實例 8. 包含 CH3C 變異體之 Fc-Fab 融合物多肽在食蟹獼猴中之藥物動力學/藥效學研究

【0468】 本實例描述包含本發明之 CH3C 變異體多肽之 Fc-Fab 融合物在食蟹獼猴中的藥物動力學/藥效學(PK/PD)特徵。

研究設計

【0469】 在 29 天療程中，向 2-4 歲的雄性食蟹獼猴靜脈內投予單劑 30 mg/kg 之 Ab122(作為對照 IgG 之抗 RSV 抗體)、Ab153(抗 BACE1 抗體)、Ab210(抗 TfR/BACE1 雙特異性抗體)或包含 CH3C 變異體多肽與 Ab153 Fab 結構域之融合物的 Fc-Fab 融合多肽以評價血漿 PK、血漿 PD (Aβ40)及腦脊髓液(CSF) PD (Aβ40)(n=4 隻/組)。為了確定基線，在給藥前 7 天，自每隻動物取得給藥前 CSF 及血液樣品。給藥後，在給藥後 12 小時、24 小時、48 小時、72 小時及 96 小時，以及對於 PD 分析在研究日第 8 天、第 11 天、第 15 天、第 18 天、第 22 天、第 25 天及第 29 天，經由 IT-L 導管收集 CSF。在給藥後 0.25 小時、1 小時、6 小時、12 小時、24 小時、72 小時，以及在研究日第 8 天、第 11 天、第 15 天、第 18 天、第 22 天、第 25 天及第 29 天，收集血液樣品進行血漿及血清 PK 研究。

【0470】 表 14 顯示出研究設計之概述。「CH3C.35.21.16:Ab153」係包含純系 CH3C.35.21.16 與 Ab153 Fab 結構域之融合物的單價 Fc-Fab 融合多肽。「CH3C.35.21:Ab153」係包含純系 CH3C.35.21 與 Ab153 Fab 結構域之融合物的單價 Fc-Fab 融合多肽。「CH3C.35.9:Ab153」係包含純系 CH3C.35.21 與 Ab153 Fab 結構域之融合物的二價 Fc-Fab 融合多肽。「CH3C.35.8:Ab153」係包

含純系 CH3C.35.20 與 Ab153 Fab 結構域之融合物的二價 Fc-Fab 融合多肽。「LALAPG」指示抗體或 Fc-Fab 融合多肽在 Fc 序列中含有突變 L7A、L8A 及 P102G(參照 SEQ ID NO:1 編號)。「LALAPG.YTE」指示 Fc-Fab 融合多肽在 Fc 序列中含有突變 L7A、L8A、P102G、M25Y、S27T 及 T29E(參照 SEQ ID NO:1 編號)。

表 14

處理	**同型**	**食蟹獼猴 TfR 全長親和力 (nM)**	**食蟹獼猴 TfR 頂端結構域親和力(nM)**	**劑量**	**N**	**材料 (mg)**
Ab122 (對照 IgG)	huIgG1.LALAPG	--		30	4	750
Ab153	huIgG1.LALAPG	--		30	4	750
Ab210	huIgG1.LALAPG	52	140	30	4	750
CH3C.35.21.16:Ab153 (單價)	huIgG1.LALAPG	1800	1900	30	4	750
CH3C.35.21.16:Ab153 (單價)	huIgG1.LALAPG.YTE	1800	1900	30	4	750
CH3C.35.21:Ab153 (單價)	huIgG1.LALAPG.YTE	2100	2200	30	4	750
CH3C.35.9:Ab153 (二價)	huIgG1.LALAPG.YTE	700		30	4	750
CH3C.35.8:Ab153 (二價)	huIgG1.LALAPG.YTE	1700		30	4	750

方法

人類 IgG PK 檢定

【0471】 使用人類 IgG 特異性夾心 ELISA 定量食蟹獼猴血清中抗體或 Fc-Fab 融合多肽之濃度。用對人類 IgG Fc 具有特異性之抗體塗佈 384 孔 MaxiSorp 板隔夜。血清樣品以 1:100、1:1,000、1:10,000 及 1:100,000 稀釋且添加至經阻斷之板中。偵測抗體係多株抗人類 IgG 猴吸收之抗體。獨立製備各抗體或 Fc-Fab 融合多肽之標準曲線(48-200,000 pg/mL IgG)且檢定在血清中之定量下限(LLOQ)係 20 ng/mL。

PD 檢定

【0472】 使用 MesoScale Discovery (MSD)多重套組(MSD #K15120E)量測食蟹獼猴 CSF 中之可溶性 APPα/β 含量。兩種不同的抗體特異性捕捉 sAPPα 或 sAPPβ，且接著利用 SULFO 標籤標記之抗 APP 小鼠單株抗體偵測兩種分析物。使用 MSD 超靈敏套組(MSD #K151FTE)量測食蟹獼猴 Aβ40 含量。該檢定使用 huAβ 特異性 6E10 抗體作為捕捉物且對該肽之 C 末端具有特異性之抗 Aβ40 抗體作為偵測分子。兩項檢定均根據製造商之說明書進行。簡言之，用 MSD 阻斷劑 A 阻斷預塗板 1 分鐘。CSF 樣品以 1:5 稀釋且一式兩份添加至經阻斷之板中，隨後在 4°C下培育隔夜。接下來，添加對應的偵測抗體並在 Sector S600 儀器上讀取板。使用四參數邏輯斯蒂回歸法擬合標準曲線，對於 huAβ40 為 0.92-3750 pg/mL 且對於 sAPPα/β 兩者為 0.1-100 ng/mL。該等檢定對於 Aβ40 之 LLOQ 為 73 pg/mL 且對於 sAPPα/β 之 LLOQ 為 0.5 ng/mL。

結果

【0473】 來自給藥後前 7 天之中期血清 PK 顯示，Ab210 及 CH3C.35.9:Ab153 因其結合至周圍中之 TfR 而具有預期的靶介導之清除率(圖 37A)。Ab153 及 Ab210 抗體以及 CH3C.35.9:Ab153 使血漿 Aβ40 相較於對照 IgG 有明顯且持續之減少(圖 37B)，證實全部三個分子均能夠在活體內以類似程度抑制 BACE1 活性。在 CSF 中，Ab210 及 CH3C.35.9:Ab153 能夠使 CSF Aβ40 及 sAPPβ/sAPPα 比率相較於對照 IgG 分別減少約 70%及約 75%(圖 38A 及 38B)。相較於對照 IgG，作為不結合 TfR 之抗 BACE1 抗體 Ab153 對 CSF Aβ40 及 sAPPβ/sAPPα 比率顯示極小影響。該等結果展示，以 CH3C 變異體多肽(例如純系 CH3C.35.9)結合至 TfR 使包含 CH3C 變異體多肽與抗 BACE1 抗體 Fab 結構域之融合物的 Fc-Fab 融合物(例如 CH3C.35.9:Ab153)之 CNS 滲透性增強，由此抑制 CSF Aβ40 及 sAPPβ/sAPPα 產生。

【0474】在單次劑量後，亦評價血清 PK、血漿 Aβ 及 CSF Aβ 含量，歷時四週。

與在小鼠中觀察到的情形類似，TfR 結合 Fc-Fab 融合物(CH3C.35.21.16:Ab153 LALAPG 、 CH3C.35.21.16:Ab153 LALAPGYTE 及 CH3C.35.21:Ab153 LALAPGYTE)之周圍血清 PK 因結合至周圍組織上之 TfR 而展現比 Ab122 及 Ab153 快的清除率(圖 41A)。Ab153 及 CH3C:Ab153 融合物使血漿 Aβ 含量相較於對照 IgG_Ab122 減少超過約 50%(圖 41B)。Ab153 與 CH3C:Ab153 融合物之最大 Aβ 類似，表明 Fc 修飾不影響抗 BACE1 Fab 在活體內抑制 APP 裂解之能力(圖 41B)。血漿 Aβ 之持續時間與 Ab153 及 CH3C:Ab153 隨時間之暴露量相關。在 CSF 中，全部三種 Fc-Fab 融合物能夠使 Aβ40 及 sAPPβ/sAPPα 比率相較於對照 IgG_Ab122 明顯減少至約 70%，而在給與 Ab153 之動物中未觀察到顯著減少(圖 41C 及 41D)。該等結果展示，以 CH3C 變異體多肽(例如純系 CH3C.35.21.16 及 CH3C.35.21)結合至 TfR 使包含 CH3C 變異體多肽與抗 BACE1 抗體 Fab 結構域之融合物的 Fc-Fab 融合物(例如 CH3C.35.21.16:Ab153 及 CH3C.35.21:Ab153)之 CNS 滲透性增強，由此抑制 CSF Aβ40 及 sAPPβ/sAPPα 產生。

【0475】 由於不成熟紅血球上 TfR 之表現量較高，故在整個研究過程中評價末梢血液臨床病理學以評價網狀紅血球數量、血清鐵及紅血球計數。血清鐵含量評估利用了使用 TPTZ [2,4,6-三(2-吡啶基)-5-三嗪]作為色原體之方法的變化。在酸性介質中，轉鐵蛋白結合之鐵解離成游離三價鐵離子及載脂轉鐵蛋白。鹽酸及抗壞血酸鈉將三價鐵離子還原成亞鐵狀態。亞鐵離子接著與 TPTZ 反應形成藍色錯合物，該錯合物在 600/800 nm 下以雙色法量測。吸光度增加與存在的轉鐵蛋白結合之鐵的量成正比。此係在 Beckman/Olympus AU640e 化學分析儀上進行。利用 Siemens Advia 120 自動血液系統分析絕對網狀紅血球及 RBC 形態。相較於給藥前值，Fc-Fab 融合物對網狀紅血球數量無影響(圖 42A)。另外，血清鐵以及紅血球數量亦不受影響(圖 42B 及 42C)。總的說來，該等資料指示，

經修飾 TfR 結合 Fc 多肽-Fab 融合物可以將安全且有效地增加非人類靈長類動物中抗體之腦暴露量以產生穩定藥效學反應(亦即，CSF Aβ 減少)。

實例 9. 含有 M201L 及 N207S 突變之 CH3C.35 的藥物動力學分析

【0476】 本實例描述突變 M201L 及 N207S 與 CH3C.35 的相容性。

【0477】 為了評價增加血清穩定性之突變，如參照 SEQ ID NO: 1 編號的 M201L 及 N207S (根據 EU 編號的 M428L/N434S；亦稱為「LS」突變)是否與 TfR 結合 Fc 修飾相容，向人類 FcRn 基因敲入小鼠給與 10 mg/kg 之 Ab153_LALAPG 、 Ab153_LALA.LS 、 CH3C.35.21:Ab153_LALA.LS 或 Ab153_LALAPG.YTE。14 天內血漿 PK 評價顯示，Ab153_LALA.LS 、 CH3C.35.21:Ab153_LALA.LS 及 Ab153_LALAPG.YTE 相較於無任何血清穩定性突變之 Ab153_LALAPG 有類似約 2 倍改良(圖 43A 及 43B)。由此指示，用於 TfR 結合之額外 Fc 突變不影響 LS 突變改良活體內 huIgG1 半衰期之能力。

實例 10. CH3C.35.21 之單一胺基酸取代

【0478】 本實例描述 CH3C.35.21 單一胺基酸突變體文庫之構築。

方法

【0479】 使用 Kunkel 誘變構築各自含有 CH3C.35.21 之單一胺基酸取代的 CH3C.35.21 突變體文庫(Kunkel, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 82(2):488-92, 1985)。對於 CH3C.35.21 之各位置，使用簡併致突變寡核苷酸，使如根據 SEQ ID NO:1 編號之 W153、Y157、T159、E160、W161、S162、S163、K165、T186、K187、E188、E189、F194、S197 及 S199 (如根據 EU 編號方案所編號，W380、Y384、T386、E387、W388、S389、S390、K392、T413、K414、E415、E416、F421、S424 及 S426)個別地突變成密碼子 NNK。為避免在文庫中獲得原始 CH3C.35.21 純系，使用單股 DNA (ssDNA) Kunkel 模板編碼野生型 IgG1 Fc。組合使用兩個致突變寡核苷酸(其中一個具有 NNK 且另一個編碼另一

CH3C.35.21 區)，由此當併入兩個寡核苷酸時，其產生 CH3C.35.21 胺基酸序列，但在所需文庫位置處具有 NNK 密碼子。由於模板係野生型 Fc，故單一寡核苷酸插入或無寡核苷酸插入將不結合 TfR，因此該等構築體易於自任何分析中去除。類似地，來源於 NNK 位置之終止密碼子被排除。將文庫轉染至 EBY100 酵母中。對來自各文庫之八個集落進行測序以確保天然文庫含有所需位置隨機突變。

【0480】 在 TfR 濃度下收集藉由酵母展示及流式細胞測量術量測的約前 10% 之呈環形排列之 TfR 頂端結構域結合群，由此提供用於區別親和力之最佳範圍。獲得 12 個純系各位置之序列。對於具有獨特群之文庫，利用較佳界定之高、中等、低閘控進行類似實驗。對每個收集之群的 36 個純系進行測序。另外，為了比較突變體與在相應胺基酸位置處具有野生型殘基之相應突變體的結合，使用致突變寡核苷酸以類似方法，使該位置處之胺基酸回復突變成野生型 IgG1 殘基。

【0481】 表 15 顯示 CH3C.35.21 突變體之文庫。每一突變體含有 CH3C.35.21 之單一胺基酸取代。舉例而言，一個突變體可以含有 W380E 且其餘位置之胺基酸與 CH3C.35.21 中之該等胺基酸相同。表 15 中顯示之位置係根據 EU 編號方案編號。

表 15. CH3C.35.21 單一胺基酸突變體

位置	380	384	386	387	388	389	390	413	415	416	421	424	426
野生型Fc	E	N	Q	P	E	N	N	D	S	R	N	S	S
CH3C.35.21	W	Y	T	E	W	S	S	T	E	E	F	S	S
發現具有在以下範圍內之親和力的殘基：<190nM至約500 nM	E L S V W Y	Y F M P V W	T N V	E I P V	W	S A I T V	S N R T	T H S	S D G T P Q R	E R	F H K Y	S T W	S C P M W

實例 11. 構築 CH3C.18 變異體

【0482】 本實例描述 CH3C.18 變異體文庫之構築。

【0483】 分離單一純系，且使其在補充有 0.2%葡萄糖之 SG-CAA 培養基中生長隔夜以誘導 CH3C.18 變異體之表面表現。對於每一純系，在 pH 7.4 之 PBS+0.5% BSA 中洗滌兩百萬個細胞三次。在 4°C下，用生物素化靶、250 nM 人類 TfR、250 nM 食蟹獼猴 TfR 或 250 nM 不相關生物素化蛋白質對細胞染色，在振盪下保持 1 小時，接著用相同緩衝液洗滌兩次。在 4°C下，用中性抗生物素蛋白-Alexafluor647 (AF647)對細胞染色，保持 30 分鐘，接著再洗滌兩次。使用抗 c-myc 抗體及抗雞–Alexfluor488 (AF488)二級抗體量測表現量。使細胞再懸浮，並在 BD FACS CantoII 上量測 AF647 及 AF488 之中值螢光強度(MFI)。計算每一群體之 TfR 結合群之 MFI 並關於人類 TfR、食蟹獼猴 TfR 或對照結合作圖(圖 44)。

【0484】 表 16 顯示 CH3C.18 變異體之文庫。每一列表示在各位置處含有指定胺基酸取代的變異體且其餘位置之胺基酸與 CH3C.18 中之胺基酸相同。表 16 中顯示之位置係根據 EU 編號方案編號。

表 16. CH3C.18 變異體

位置	384	386	387	389	390	391	413	416	421
野生型Fc	N	Q	P	N	N	Y	D	R	N
CH3C.4 (CH3C.18.1)	V	T	P	A	L	Y	L	E	W
CH3C.2 (CH3C.18.2)	Y	T	V	S	H	Y	S	E	Y
CH3C.3 (CH3C.18.3)	Y	T	E	S	Q	Y	E	D	H
CH3C.1 (CH3C.18.4)	L	L	V	V	G	Y	A	T	W
CH3C.18 (CH3C.18.1.18)	L	H	V	A	V	Y	P	T	W
CH3C.3.1-3 (CH3C.18.3.1-3)	L	H	V	V	A	T	P	T	W
CH3C.3.1-9 (CH3C.18.3.1-9)	L	P	V	V	H	T	P	T	W
CH3C.3.2-1 (CH3C.18.3.2-1)	L	H	V	V	N	F	P	T	W
CH3C.3.2-5 (CH3C.18.3.2-5)	L	H	V	V	D	Q	P	T	W

位置	384	386	387	389	390	391	413	416	421
CH3C.3.2-19 (CH3C.18.3.2-19)	L	H	V	V	N	Q	P	T	W
CH3C.3.4-1 (CH3C.18.3.4-1)	W	F	V	S	T	T	P	N	F
CH3C.3.4-19 (CH3C.18.3.4-19)	W	H	V	S	T	T	P	N	Y
CH3C.3.2-3 (CH3C.18.3.2-3)	L	H	V	V	E	Q	P	T	W
CH3C.3.2-14 (CH3C.18.3.2-14)	L	H	V	V	G	V	P	T	W
CH3C.3.2-24 (CH3C.18.3.2-24)	L	H	V	V	H	T	P	T	W
CH3C.3.4-26 (CH3C.18.3.4-26)	W	T	V	G	T	Y	P	N	Y
CH3C.3.2-17 (CH3C.18.3.2-17)	L	H	V	V	G	T	P	T	W

【0485】 若出現矛盾，表(例如表 4)中描述的各純系之胺基酸取代指示在該純系之定位區位置處之胺基酸取代，而非序列表中陳述之序列中所見的胺基酸。

【0486】 應瞭解，本文所述之實例及實施例僅出於說明的目的，並且熟習此項技術者將提出根據該等實例及實施例的各種修改或改變，且該等修改及改變均包括在本申請案精神及範圍以及隨附申請專利範圍之範疇內。本文引用之序列登錄號的序列係以引用之方式併入本文中。

表 1. CH3C 定位區位置及突變

序列名稱	序列組	157	158	159	160	161	162	163	164	...	186	187	188	189	190	191	192	193	194
野生型	n/a	N	G	Q	P	E	N	N	Y	...	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
CH3C.1		L	G	L	V	W	V	G	Y	...	A	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.2		Y	G	T	V	W	S	H	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	Y
CH3C.3		Y	G	T	E	W	S	Q	Y	...	E	K	S	D	W	Q	Q	G	H
CH3C.4		V	G	T	P	W	A	L	Y	...	L	K	S	E	W	Q	Q	G	W
CH3C.17	2	Y	G	T	V	W	S	K	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
CH3C.18	1	L	G	H	V	W	A	V	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.21	1	L	G	L	V	W	V	G	Y	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.25	1	M	G	H	V	W	V	G	Y	...	D	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.34	1	L	G	L	V	W	V	F	S	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.35	2	Y	G	T	E	W	S	S	Y	...	T	K	S	E	W	Q	Q	G	F
CH3C.44	2	Y	G	T	E	W	S	N	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	F
CH3C.51	1/2	L	G	H	V	W	V	G	Y	...	S	K	S	E	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.1-3	1	L	G	H	V	W	V	A	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.1-9	1	L	G	P	V	W	V	H	T	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W

CH3C.3.2-5	1	L	G	H	V	W	V	D	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.2-19	1	L	G	H	V	W	V	N	Q	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.2-1	1	L	G	H	V	W	V	N	F	...	P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.4-1		W	G	F	V	W	S	T	Y		P	K	S	N	W	Q	Q	G	F
CH3C.3.4-19		W	G	H	V	W	S	T	Y		P	K	S	N	W	Q	Q	G	Y
CH3C.3.2-3		L	G	H	V	W	V	E	Q		P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.2-14		L	G	H	V	W	V	G	V		P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.2-24		L	G	H	V	W	V	H	T		P	K	S	T	W	Q	Q	G	W
CH3C.3.4-26		W	G	T	V	W	G	T	Y		P	K	S	N	W	Q	Q	G	Y
CH3C.3.2-17		L	G	H	V	W	V	G	T		P	K	S	T	W	Q	Q	G	W

表 4. 有關 CH3C.35.21 之定位區及熱點位置內可接受之多樣性的研究

	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196
野生型	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
CH3C.35.20.1	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.20.2	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.20.3	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.20.4	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.20.5	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.20.6	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.a.1	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.a.2	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.a.3	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.a.4	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.a.5	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.a.6	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.23.1	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.23.2	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.23.3	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.23.4	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.23.5	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.23.6	.	.	.	.	.	.	F	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.24.1	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.24.2	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.24.3	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.24.4	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.24.5	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	A	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.24.6	.	.	W	.	.	.	F	.	T	E	W	V	.	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.17.1	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.17.2	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.17.3	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.17.4	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	S	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.17.5	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	A	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.17.6	.	.	L	.	.	.	F	.	T	E	W	V	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.20	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.	.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.

	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165		184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196
野生型	A	V	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K		T	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N	V	F
CH3C.35.22	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.		.	.	T	.	.	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.23	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.24	.	.	W	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.21.17	.	.	L	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	S	.	.		.	.	T	.	E	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.N390	.	.	.	.	.	.	Y	.	T	E	W	S	.	.	.		.	.	T	.	.	E	.	.	.	.	F	.	.
CH3C.35.20.1.1							F		T	E	W	S	S						S		E	E					F		
CH3C.35.23.2.1							Y		T	E	W	A							S			E					F		
CH3C.35.23.1.1							F		T	E	W	S							S		E	E					F		
CH3C.35.S413							Y		T	E	W	S	S						S			E					F		
CH3C.35.23.3.1							Y		T	E	W	V							S		E	E					F		
CH3C.35.N390.1							Y		T	E	W	S							S			E					F		
CH3C.35.23.6.1							F		T	E	W	V							S		E	E					F		

【序列表】

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

<120> 經工程改造之轉鐵蛋白受體結合多肽

<140> TW 107128067
<141> 2018-08-10

<150> US 62/543,658
<151> 2017-08-10

<150> US 62/583,314
<151> 2017-11-08

<150> PCT/US2018/018371
<151> 2018-02-15

<160> 356

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15


Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30


Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45


Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60


Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80
```

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
145 150 155 160

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 2
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys

<210> 3
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 3

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

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

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 4
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Leu Val
145 150 155 160

Trp Val Gly Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ala Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 5
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Val
145 150 155 160

Trp Ser His Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Tyr Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 6
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Gln Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Glu Lys Ser Asp Trp Gln Gln
180 185 190

Gly His Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 7
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 7

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Val Gly Thr Pro
145 150 155 160

Trp Ala Leu Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Leu Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 8
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 8

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Val
145 150 155 160

Trp Ser Lys Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 9
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 9

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145                 150                 155                 160

Trp Ala Val Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 10
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 10

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Leu Val
145 150 155 160

Trp Val Gly Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 11
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 11

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Met Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Gly Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 12
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 12

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Leu Val
145 150 155 160

Trp Val Phe Ser Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 13
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 13

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 14
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 14

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 15
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 15

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Gly Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 16
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 16

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Ala Thr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 17
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 17

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly Pro Val
145 150 155 160

Trp Val His Thr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 18
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 18

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145                 150                 155                 160

Trp Val Asp Gln Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 19
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 19

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Asn Gln Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 20
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 20

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Asn Phe Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 21
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 21

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 22
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 22

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 23
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 23

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 24
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 24

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 25
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 25

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 26
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 26

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 27
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 27

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 28
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 28

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 29
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 29

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 30
<211> 181
<212> PRT
<213> 智人

<400> 30

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val Tyr Leu Val
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr
20 25 30

Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys Lys Asp Phe Glu Asp
35 40 45

Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile Val Arg Ala Gly Lys
50 55 60

Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu Ser Leu Asn Ala Ile
65 70 75 80

Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe Pro Ile Val Asn Ala
85 90 95

Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly Thr Gly Asp Pro Tyr
100 105 110

Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln Phe Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala
130 135 140

Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp Cys Pro Ser Asp Trp
145 150 155 160

Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser Glu Ser Lys Asn Val
165 170 175

Lys Leu Thr Val Ser
180

<210> 31
<211> 181
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 31

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Gly Leu Val Tyr Leu Val
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr
20 25 30

Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys Lys Asp Phe Glu Asp
35 40 45

Leu Asp Ser Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile Val Arg Ala Gly Lys
50 55 60

Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu Ser Leu Asn Ala Ile
65 70 75 80

Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe Pro Ile Val Lys Ala
85 90 95

Asp Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly Thr Gly Asp Pro Tyr
100 105 110

Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln Phe Pro Pro Ser Gln
115 120 125

Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala
130 135 140

Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp Cys Pro Ser Asp Trp
145 150 155 160

Lys Thr Asp Ser Thr Cys Lys Met Val Thr Ser Glu Asn Lys Ser Val
165 170 175

Lys Leu Thr Val Ser
180

<210> 32
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 32

Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala
1 5 10 15

Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp Cys Pro Ser Asp Trp
20 25 30

Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser Glu Ser Lys Asn Val
35 40 45

Lys Leu Thr Val Ser Asn Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val
50 55 60

Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr
65 70 75 80

Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala
85 90 95

Asn Phe Gly Thr Lys Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn
100 105 110

Gly Ser Ile Val Ile Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys
115 120 125

Val Ala Asn Ala Glu Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met
130 135 140

Asp Gln Thr Lys Phe Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Gly Pro
145 150 155

<210> 33
<211> 159
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 33

Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala
1 5 10 15

Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp Cys Pro Ser Asp Trp
20 25 30

Lys Thr Asp Ser Thr Cys Lys Met Val Thr Ser Glu Asn Lys Ser Val
35 40 45

Lys Leu Thr Val Ser Asn Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val
50 55 60

Asp Lys Asn Gly Gly Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr
65 70 75 80

Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala
85 90 95

Asn Phe Gly Thr Lys Lys Asp Phe Glu Asp Leu Asp Ser Pro Val Asn
100 105 110

Gly Ser Ile Val Ile Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys
115 120 125

Val Ala Asn Ala Glu Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met
130 135 140

Asp Gln Thr Lys Phe Pro Ile Val Lys Ala Asp Leu Ser Gly Pro
145 150 155

<210> 34
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<220>
<221> misc_特徵
<222> (6)..(10)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<400> 34

Trp Glu Ser Xaa Gly Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr Lys
1 5 10

<210> 35
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<220>
<221> misc_特徵
<222> (6)..(6)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<220>
<221> misc_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<400> 35

Thr Val Xaa Lys Ser Xaa Trp Gln Gln Gly Xaa Val
1 5 10

<210> 36
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 36

Tyr Gly Thr Glu Trp
1 5

<210> 37
<211> 15
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
1 5 10 15

<210> 38
<211> 760
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38

Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1 5 10 15

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

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Ala Val Asp Glu Glu Glu Asn Ala
35 40 45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Val Thr Lys Pro Lys Arg Cys Ser Gly
50 55 60

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

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr

85 90 95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Val Arg Glu Glu Pro
100 105 110

Gly Glu Asp Phe Pro Ala Ala Arg Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys
115 120 125

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Ser Thr Asp Phe Thr Gly Thr Ile
130 135 140

Lys Leu Leu Asn Glu Asn Ser Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145 150 155 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Val Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
165 170 175

Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
180 185 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg
195 200 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
210 215 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225 230 235 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
245 250 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
260 265 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
275 280 285

Pro Ile Val Asn Ala Glu Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
290 295 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305 310 315 320

Phe Pro Pro Ser Arg Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
340 345 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser
355 360 365

Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Ile
370 375 380

Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385 390 395 400

His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
405 410 415

Ala Lys Ser Gly Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
420 425 430

Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
435 440 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
450 455 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465 470 475 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val

485 490 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asn
500 505 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Gln Phe Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp
515 520 525

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
530 535 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545 550 555 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
565 570 575

Ile Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu
580 585 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Val Glu Leu Asn
595 600 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Ser Phe Val Arg Asp
610 615 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Ile Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625 630 635 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
645 650 655

Thr Thr Asp Phe Gly Asn Ala Glu Lys Thr Asp Arg Phe Val Met Lys
660 665 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr His Phe Leu Ser Pro
675 680 685

Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
690 695 700

Gly Ser His Thr Leu Pro Ala Leu Leu Glu Asn Leu Lys Leu Arg Lys
705 710 715 720

Gln Asn Asn Gly Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
725 730 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
740 745 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
755 760

<210> 39
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 39

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 40
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 40

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215 220

<210> 41
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 41

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu

145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 42
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 42

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 43
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 43

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 44
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 44

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160
```

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 45
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 45

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 46
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 46

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 47

<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 47

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Tyr Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 48
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 48

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 49
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 49

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr Phe Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 50
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 50

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ala Val Tyr His Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 51
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 51

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 52
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 52

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

```
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215                 220
```

<210> 53
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 53

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
```

180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 54
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 54

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

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

115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Gly Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 55
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 55

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 56
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 56

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 57
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 57

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Thr Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 58
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 58

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Thr Cys Gly Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 59
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 59

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Glu Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 60
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 60

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Lys Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 61
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 61

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Pro Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Lys Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 62
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 62

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 63
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 63

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Gly Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 64
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 64

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Thr Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 65
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 65

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Gly Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Thr Cys Trp Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215 220

<210> 66
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 66

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu

145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Arg Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Thr Cys Gly Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 67
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 67

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 68
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 68

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Arg Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 69
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 69

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160
```

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 70
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 70

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 71
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 71

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 72

<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 72

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 73
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 73

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 74
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 74

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 75
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 75

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 76
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 76

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 77
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 77

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 78
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 78

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
```

180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 79
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 79

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

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

115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 80
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 80

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 81
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 81

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 82
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 82

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 83
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 83

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 84
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 84

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
```

195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 85
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 85

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 86
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 86

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 87
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 87

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 88
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 88

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 89
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 89

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 90
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 90

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

210 215 220

<210> 91
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 91

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu

145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 92
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 92

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 93
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 93

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 94
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 94

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160
```

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 95
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 95

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 96
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 96

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 97

<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 97

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 98
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 98

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 99
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 99

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 100
<211> 220
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 100

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Asn Gln Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 101
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 101

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Asn Gln Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 102
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 102

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

```
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145                 150                 155                 160

Trp Val Asn Gln Gln Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215                 220
```

<210> 103
<211> 760
<212> PRT
<213> 食蟹獼猴

<400> 103

Met Met Asp Gln Ala Arg Ser Ala Phe Ser Asn Leu Phe Gly Gly Glu
1 5 10 15

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

Asn Ser His Val Glu Met Lys Leu Gly Val Asp Glu Glu Glu Asn Thr
35 40 45

Asp Asn Asn Thr Lys Ala Asn Gly Thr Lys Pro Lys Arg Cys Gly Gly
50 55 60

Asn Ile Cys Tyr Gly Thr Ile Ala Val Ile Ile Phe Phe Leu Ile Gly
65 70 75 80

Phe Met Ile Gly Tyr Leu Gly Tyr Cys Lys Gly Val Glu Pro Lys Thr
85 90 95

Glu Cys Glu Arg Leu Ala Gly Thr Glu Ser Pro Ala Arg Glu Glu Pro
100 105 110

Glu Glu Asp Phe Pro Ala Ala Pro Arg Leu Tyr Trp Asp Asp Leu Lys
115 120 125

Arg Lys Leu Ser Glu Lys Leu Asp Thr Thr Asp Phe Thr Ser Thr Ile
130 135 140

Lys Leu Leu Asn Glu Asn Leu Tyr Val Pro Arg Glu Ala Gly Ser Gln
145 150 155 160

Lys Asp Glu Asn Leu Ala Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Phe Arg Glu Phe
165 170 175

Lys Leu Ser Lys Val Trp Arg Asp Gln His Phe Val Lys Ile Gln Val
180 185 190

Lys Asp Ser Ala Gln Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Gly
195 200 205

Leu Val Tyr Leu Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys
210 215 220

Ala Ala Thr Val Thr Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys
225 230 235 240

Lys Asp Phe Glu Asp Leu Asp Ser Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile
245 250 255

Val Arg Ala Gly Lys Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu
260 265 270

Ser Leu Asn Ala Ile Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe
275 280 285

Pro Ile Val Lys Ala Asp Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly
290 295 300

Thr Gly Asp Pro Tyr Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln
305 310 315 320

Phe Pro Pro Ser Gln Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
325 330 335

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
340 345 350

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Lys Met Val Thr Ser
355 360 365

Glu Asn Lys Ser Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Val Leu Lys Glu Thr
370 375 380

Lys Ile Leu Asn Ile Phe Gly Val Ile Lys Gly Phe Val Glu Pro Asp
385 390 395 400

His Tyr Val Val Val Gly Ala Gln Arg Asp Ala Trp Gly Pro Gly Ala
405 410 415

Ala Lys Ser Ser Val Gly Thr Ala Leu Leu Leu Lys Leu Ala Gln Met
420 425 430

Phe Ser Asp Met Val Leu Lys Asp Gly Phe Gln Pro Ser Arg Ser Ile
435 440 445

Ile Phe Ala Ser Trp Ser Ala Gly Asp Phe Gly Ser Val Gly Ala Thr
450 455 460

Glu Trp Leu Glu Gly Tyr Leu Ser Ser Leu His Leu Lys Ala Phe Thr
465 470 475 480

Tyr Ile Asn Leu Asp Lys Ala Val Leu Gly Thr Ser Asn Phe Lys Val
485 490 495

Ser Ala Ser Pro Leu Leu Tyr Thr Leu Ile Glu Lys Thr Met Gln Asp
500 505 510

Val Lys His Pro Val Thr Gly Arg Ser Leu Tyr Gln Asp Ser Asn Trp
515 520 525

Ala Ser Lys Val Glu Lys Leu Thr Leu Asp Asn Ala Ala Phe Pro Phe
530 535 540

Leu Ala Tyr Ser Gly Ile Pro Ala Val Ser Phe Cys Phe Cys Glu Asp
545 550 555 560

Thr Asp Tyr Pro Tyr Leu Gly Thr Thr Met Asp Thr Tyr Lys Glu Leu
565 570 575

Val Glu Arg Ile Pro Glu Leu Asn Lys Val Ala Arg Ala Ala Ala Glu
580 585 590

Val Ala Gly Gln Phe Val Ile Lys Leu Thr His Asp Thr Glu Leu Asn
595 600 605

Leu Asp Tyr Glu Arg Tyr Asn Ser Gln Leu Leu Leu Phe Leu Arg Asp
610 615 620

Leu Asn Gln Tyr Arg Ala Asp Val Lys Glu Met Gly Leu Ser Leu Gln
625 630 635 640

Trp Leu Tyr Ser Ala Arg Gly Asp Phe Phe Arg Ala Thr Ser Arg Leu
645 650 655

Thr Thr Asp Phe Arg Asn Ala Glu Lys Arg Asp Lys Phe Val Met Lys
660 665 670

Lys Leu Asn Asp Arg Val Met Arg Val Glu Tyr Tyr Phe Leu Ser Pro
675 680 685

Tyr Val Ser Pro Lys Glu Ser Pro Phe Arg His Val Phe Trp Gly Ser
690 695 700

Gly Ser His Thr Leu Ser Ala Leu Leu Glu Ser Leu Lys Leu Arg Arg
705 710 715 720

Gln Asn Asn Ser Ala Phe Asn Glu Thr Leu Phe Arg Asn Gln Leu Ala
725 730 735

Leu Ala Thr Trp Thr Ile Gln Gly Ala Ala Asn Ala Leu Ser Gly Asp
740 745 750

Val Trp Asp Ile Asp Asn Glu Phe
755 760

<210> 104
<211> 186
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 104

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Ala Tyr Ala Gly Thr Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr
20 25 30

Ile Ser Arg Ala Ala Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp
35 40 45

Cys Pro Ser Asp Trp Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser
50 55 60

Glu Ser Lys Asn Val Lys Leu Thr Val Ser Asn Asp Ser Ala Gln Asn
65 70 75 80

Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val Tyr Leu Val Glu
85 90 95

Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr Gly
100 105 110

Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys Lys Asp Phe Glu Asp Leu
115 120 125

Tyr Thr Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile Val Arg Ala Gly Lys Ile
130 135 140

Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu Ser Leu Asn Ala Ile Gly
145 150 155 160

Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe Pro Ile Val Asn Ala Glu
165 170 175

Leu Ser Ala Ser His His His His His His
180 185

<210> 105
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 105

Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1 5 10 15

Gly Ser Thr Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
20 25 30

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
35 40 45

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
50 55 60

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
65 70 75 80

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
85 90 95

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
100 105 110

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
115 120 125

Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
130 135 140

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
145 150 155 160

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
165 170 175

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val Trp Ala Val Tyr Lys
180 185 190

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
195 200 205

Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln Gly Trp Val Phe Ser
210 215 220

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
225 230 235 240

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 106
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<220>
<221> misc_特徵
<222> (5)..(6)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<220>
<221> misc_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<400> 106

Thr Val Xaa Lys Xaa Xaa Trp Gln Gln Gly Xaa Val
1 5 10

<210> 107
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 107

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 108
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 108

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 109
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 109

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

```
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 110
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 110

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 111
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 111

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 112
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 112

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 113
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 113

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 114
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 114

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 115
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 115

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 116
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 116

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 117
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 117

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 118
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 118

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 119
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 119

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 120
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 120

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 121
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 121

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 122
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 122

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 123
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 123

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 124
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 124

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 125
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 125

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 126
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 126

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 127
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 127

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 128
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 128

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 129
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 129

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 130
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 130

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 131
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 131

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 132
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 132

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 133
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 133

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 134
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 134

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 135
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 135

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 136
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 136

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 137
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 137

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 138
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 138

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 139
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 139

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 140
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 140

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 141
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 141

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 142
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 142

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 143
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 143

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 144
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 144

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 145
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 145

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 146
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 146

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 147
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 147

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 148
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 148

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 149
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 149

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 150
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 150

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 151
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 151

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 152
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 152

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 153
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 153

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 154
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 154

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 155
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 155

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 156
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 156

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 157
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 157

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 158
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 158

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 159
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 159

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 160
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 160

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 161
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 161

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 162
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 162

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

```
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215                 220
```

<210> 163
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 163

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 164
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 164

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 165
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 165

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 166
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 166

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 167
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 167

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 168
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 168

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 169
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 169

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 170
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 170

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 171
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 171

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 172
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 172

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 173
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 173

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 174
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 174

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 175
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 175

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 176
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 176

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 177
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 177

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 178
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 178

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 179
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 179

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 180
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 180

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 181
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 181

```
Met Glu Thr Asp Thr Leu Leu Leu Trp Val Leu Leu Leu Trp Val Pro
1               5                  10                  15

Gly Ser Thr Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
            20                  25                  30

Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        35                  40                  45

Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    50                  55                  60

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
65                  70                  75                  80

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
                85                  90                  95

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
            100                 105                 110

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
        115                 120                 125

Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
    130                 135                 140

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
145                 150                 155                 160

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
                165                 170                 175

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp Ser Ser Tyr Lys
            180                 185                 190

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
        195                 200                 205
```

Lys Leu Thr Val Thr Lys Ser Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser
210 215 220

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
225 230 235 240

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 182
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 182

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Trp Gly Phe Val
145 150 155 160

Trp Ser Thr Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Asn Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 183
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 183

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Trp Gly His Val
145 150 155 160

Trp Ser Thr Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Asn Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Tyr Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 184
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 184

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Glu Gln Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 185
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 185

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Gly Val Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 186
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 186

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val His Thr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 187
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 187

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Trp Gly Thr Val
145                 150                 155                 160

Trp Gly Thr Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Asn Trp Gln Gln
            180                 185                 190
```

Gly Tyr Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 188
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 188

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Leu Gly His Val
145 150 155 160

Trp Val Gly Thr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Thr Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Trp Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 189
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 189

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 190
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 190

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 191
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 191

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 192
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 192

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 193
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 193

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 194
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 194

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 195
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 195

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 196
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 196

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 197
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 197

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 198
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 198

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 199
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 199

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 200
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 200

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 201
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 201

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 202
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 202

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 203
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 203

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 204
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 204

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 205
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 205

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 206
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 206

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 207
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 207

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 208
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 208

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 209
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 209

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 210
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 210

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 211
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 211

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 212
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 212

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190
```

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 213
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 213

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 214
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 214

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 215
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 215

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 216
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 216

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 217
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 217

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 218
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 218

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 219
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 219

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 220
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 221
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 221

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 222
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 222

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 223
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 223

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 224
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 224

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 225
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 225

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 226
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 226

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 227
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 227

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 228
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 228

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 229
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 229

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 230
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 230

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 231
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 231

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 232
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 232

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 233
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 233

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 234
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 234

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 235
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 235

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 236
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 236

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 237
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 237

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190
```

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 238
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 238

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 239
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 239

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 240
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 240

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 241
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 241

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 242
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 242

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 243
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 243

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 244
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 244

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 245
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 245

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 246
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 246

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 247
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 247

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 248
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 248

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 249
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 249

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 250
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 250

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 251
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 251

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 252
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 252

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 253
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 253

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160
```

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 254
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 254

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 255
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 255

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 256
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 256

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 257
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 257

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 258
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 258

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 259
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 259

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 260
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 260

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 261
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 261

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 262
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 262

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190
```

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 263
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 263

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 264
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 264

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Val Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 265
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 265

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 266
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 266

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 267
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 267

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 268
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 268

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 269
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 269

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 270
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 270

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 271
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 271

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 272
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 272

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 273
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 273

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 274
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 274

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

```
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
        195                 200                 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215                 220
```

<210> 275
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 275

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 276
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 276

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 277
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 277

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 278
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 278

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Leu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 279
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 279

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 280
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 280

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 281
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 281

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 282
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 282

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 283
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 283

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 284
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 284

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 285
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 285

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 286
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 286

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 287
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 287

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 288
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 288

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 289
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 289

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 290
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 290

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 291
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 291

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 292
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 292

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 293
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 293

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 294
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 294

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 295
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 295

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 296
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 296

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

```
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
            180                 185                 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
        195                 200                 205
```

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 297
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 297

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 298
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 298

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 299
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 299

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 300
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 300

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 301
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 301

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 302
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 302

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 303
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 303

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 304
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 304

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 305
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 305

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 306
<211> 220

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 306

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ala Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Ser Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 307
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 307

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 308
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 308

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 309
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 309

```
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1               5                  10                  15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
            20                  25                  30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
        35                  40                  45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
    50                  55                  60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65                  70                  75                  80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
                85                  90                  95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
            100                 105                 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
        115                 120                 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145                 150                 155                 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
                165                 170                 175
```

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 310
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 310

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 311
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 311

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 312
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 312

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 313
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 313

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
1 5 10 15

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
20 25 30

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
35 40 45

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
50 55 60

Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
65 70 75 80

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
85 90 95

Ser Asn Lys Ala Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
100 105 110

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly
130 135 140

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Phe Gly Thr Glu
145 150 155 160

Trp Ser Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
165 170 175

Phe Phe Leu Val Ser Lys Leu Thr Val Ser Lys Glu Glu Trp Gln Gln
180 185 190

Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His
195 200 205

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 314
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Glu, Leu, Ser, Val, Trp或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa =芳香族胺基酸(例如Tyr, Phe或Trp), Met, Pro
或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Thr, Asn或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Glu, Ile, Pro或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (10)..(10)
<223> Xaa =脂肪族胺基酸(例如Ala, Ile或Val), Ser或
Thr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Ser, Asn, Arg或Thr

<400> 314

Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Xaa Xaa Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 315
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Thr, His或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Glu, Ser, Asp, Gly, Thr, Pro, Gln或Arg

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Glu或Arg

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (9)..(9)

<223> Xaa = Phe, His, Lys, Tyr或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (12)..(12)
<223> Xaa = Ser, Thr或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (14)..(14)
<223> Xaa = Ser, Cys, Pro, Met或Trp

<400> 315

Xaa Lys Xaa Xaa Trp Gln Gln Gly Xaa Val Phe Xaa Cys Xaa
1 5 10

<210> 316
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (40)..(40)
<223> Xaa = Glu, Leu, Ser, Val, Trp或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (44)..(44)
<223> Xaa =芳香族胺基酸(例如Tyr, Phe或Trp), Met, Pro
或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (46)..(46)
<223> Xaa = Thr, Asn或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (47)..(47)
<223> Xaa = Glu, Ile, Pro或Val

<220>
<221> MISC_特徵

<222> (49)..(49)
<223> Xaa =脂肪族胺基酸(例如Ala, Ile或Val), Ser或
Thr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (50)..(50)
<223> Xaa = Ser, Asn, Arg或Thr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (73)..(73)
<223> Xaa = Thr, His或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (75)..(75)
<223> Xaa = Glu, Ser, Asp, Gly, Thr, Pro, Gln或Arg

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (76)..(76)
<223> Xaa = Glu或Arg

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (81)..(81)
<223> Xaa = Phe, His, Lys, Tyr或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (84)..(84)
<223> Xaa = Ser, Thr或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (86)..(86)
<223> Xaa = Ser, Cys, Pro, Met或Trp

<400> 316

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Xaa Xaa Trp

35 40 45

Xaa Xaa Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Xaa Lys Xaa Xaa Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Xaa Val Phe Xaa Cys Xaa Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 317
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Glu, Leu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa =芳香族胺基酸(例如Tyr或Phe)

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (10)..(10)
<223> Xaa =脂肪族胺基酸(例如Ala或Val)或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Ser或Asn

<400> 317

Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Thr Glu Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 318
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Thr或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Glu或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Phe, His, Tyr或Trp

<400> 318

Xaa Lys Xaa Glu Trp Gln Gln Gly Xaa Val Phe Ser Cys Ser
1 5 10

<210> 319
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (40)..(40)
<223> Xaa = Glu, Leu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵

<222> (44)..(44)
<223> Xaa =芳香族胺基酸(例如Tyr或Phe)

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (49)..(49)
<223> Xaa =脂肪族胺基酸(例如Ala或Val)或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (50)..(50)
<223> Xaa = Ser或Asn

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (73)..(73)
<223> Xaa = Thr或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (75)..(75)
<223> Xaa = Glu或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (81)..(81)
<223> Xaa = Phe, His, Tyr或Trp

<400> 319

```
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1               5                  10                  15


Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
            20                  25                  30


Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Thr Glu Trp
        35                  40                  45


Xaa Xaa Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
    50                  55                  60


Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Xaa Lys Xaa Glu Trp Gln Gln Gly
65                  70                  75                  80
```

Xaa Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 320
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Glu, Leu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Tyr或Phe

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Ser, Ala或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Ser或Asn

<400> 320

Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Thr Glu Trp Xaa Xaa
1 5 10

<210> 321
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Thr或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = Glu或Ser

<400> 321

Xaa Lys Xaa Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val Phe Ser Cys Ser
1 5 10

<210> 322
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (40)..(40)
<223> Xaa = Glu, Leu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (44)..(44)
<223> Xaa = Tyr或Phe

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (49)..(49)
<223> Xaa = Ser, Ala或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (50)..(50)
<223> Xaa = Ser或Asn

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (73)..(73)

<223> Xaa = Thr或Ser

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (75)..(75)
<223> Xaa = Glu或Ser

<400> 322

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Xaa Xaa Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Xaa Lys Xaa Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 323
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (40)..(40)
<223> Xaa = Glu, Leu, Ser, Val, Trp或Tyr

<400> 323

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Xaa Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 324
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (44)..(44)
<223> Xaa = Tyr, Phe, Met, Pro, Val或Trp

<400> 324

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Xaa Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 325
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (46)..(46)
<223> Xaa = Thr, Asn或Val

<400> 325

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Xaa Glu Trp

35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 326
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (47)..(47)
<223> Xaa = Glu, Ile, Pro或Val

<400> 326

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Xaa Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 327
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (49)..(49)
<223> Xaa = Ser, Ala, Ile, Thr或Val

<400> 327

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Xaa Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr

85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 328
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (50)..(50)
<223> Xaa = Ser, Asn, Arg或Thr

<400> 328

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Xaa Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 329
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (73)..(73)
<223> Xaa = Thr, His或Ser

<400> 329

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Xaa Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 330
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (75)..(75)
<223> Xaa = Glu, Ser, Asp, Gly, Thr, Pro, Gln或Arg

<400> 330

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Xaa Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 331
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵

<222> (76)..(76)
<223> Xaa = Glu或Arg

<400> 331

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Xaa Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 332
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (81)..(81)
<223> Xaa = Phe, His, Lys或Tyr

<400> 332

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Xaa Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 333
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (84)..(84)
<223> Xaa = Ser, Thr或Trp

<400> 333

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Xaa Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 334
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (86)..(86)
<223> Xaa = Ser, Cys, Pro, Met或Trp

<400> 334

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Trp Trp Glu Ser Tyr Gly Thr Glu Trp
35 40 45

Ser Ser Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe

50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Thr Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Phe Val Phe Ser Cys Xaa Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 335
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Glu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Val, Trp, Leu或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Leu, Pro, Phe, Thr或His

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (8)..(8)
<223> Xaa = Pro, Val或Glu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Ala, Ser, Val或Gly

<220>

<221> MISC_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Leu, His, Gln, Gly, Val, Ala, Asn, Asp, Thr或Glu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (12)..(12)
<223> Xaa = Thr, Phe, Gln, Val或Tyr

<400> 335

Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Xaa Xaa Trp Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Leu, Ser, Glu, Ala或Pro

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Glu, Asp, Thr或Asn

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Trp, Tyr, His或Phe

<400> 336

Xaa Lys Ser Xaa Trp Gln Gln Gly Xaa
1 5

<210> 337
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (40)..(40)
<223> Xaa = Glu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (44)..(44)
<223> Xaa = Val, Trp, Leu或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (46)..(46)
<223> Xaa = Leu, Pro, Phe, Thr或His

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (47)..(47)
<223> Xaa = Pro, Val或Glu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (49)..(49)
<223> Xaa = Ala, Ser, Val或Gly

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (50)..(50)
<223> Xaa = Leu, His, Gln, Gly, Val, Ala, Asn, Asp, Thr或Glu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (51)..(51)
<223> Xaa = Thr, Phe, Gln, Val或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (73)..(73)
<223> Xaa = Leu, Ser, Glu, Ala或Pro

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (76)..(76)
<223> Xaa = Glu, Asp, Thr或Asn

<220>

<221> MISC_特徵
<222> (81)..(81)
<223> Xaa = Trp, Tyr, His或Phe

<400> 337

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Xaa Xaa Trp
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Xaa Lys Ser Xaa Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Xaa Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 338
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = Glu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵

<222> (5)..(5)
<223> Xaa = Trp, Leu或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (7)..(7)
<223> Xaa = Thr或His

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (10)..(10)
<223> Xaa = Ala, Ser或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (11)..(11)
<223> Xaa = Val, Thr或Asn

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (12)..(12)
<223> Xaa = Tyr或Gln

<400> 338

Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Xaa Val Trp Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 339
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = Thr或Asn

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = Trp, Tyr, His或Phe

<400> 339

Pro Lys Ser Xaa Trp Gln Gln Gly Xaa
1 5

<210> 340
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (40)..(40)
<223> Xaa = Glu或Trp

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (44)..(44)
<223> Xaa = Trp, Leu或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (46)..(46)
<223> Xaa = Thr或His

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (49)..(49)
<223> Xaa = Ala, Ser或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (50)..(50)
<223> Xaa = Val, Thr或Asn

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (51)..(51)
<223> Xaa = Tyr或Gln

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (76)..(76)
<223> Xaa = Thr或Asn

<220>
<221> MISC_特徵

<222> (81)..(81)
<223> Xaa = Trp, Tyr, His或Phe

<400> 340

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp
1 5 10 15

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
20 25 30

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Xaa Trp Glu Ser Xaa Gly Xaa Val Trp
35 40 45

Xaa Xaa Xaa Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
50 55 60

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Pro Lys Ser Xaa Trp Gln Gln Gly
65 70 75 80

Xaa Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
85 90 95

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
100 105

<210> 341
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> misc_特徵
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<220>
<221> misc_特徵
<222> (5)..(5)

<223> Xaa可爲任何自然存在胺基酸

<400> 341

Thr Xaa Trp Ser Xaa
1 5

<210> 342
<211> 181
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (97)..(97)
<223> Xaa = Asp或Glu

<400> 342

Asn Ser Val Ile Ile Val Asp Lys Asn Gly Arg Leu Val Tyr Leu Val
1 5 10 15

Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Val Ala Tyr Ser Lys Ala Ala Thr Val Thr
20 25 30

Gly Lys Leu Val His Ala Asn Phe Gly Thr Lys Lys Asp Phe Glu Asp
35 40 45

Leu Asp Ser Pro Val Asn Gly Ser Ile Val Ile Val Arg Ala Gly Lys
50 55 60

Ile Thr Phe Ala Glu Lys Val Ala Asn Ala Glu Ser Leu Asn Ala Ile
65 70 75 80

Gly Val Leu Ile Tyr Met Asp Gln Thr Lys Phe Pro Ile Val Asn Ala
85 90 95

Xaa Leu Ser Phe Phe Gly His Ala His Leu Gly Thr Gly Asp Pro Tyr
100 105 110

Thr Pro Gly Phe Pro Ser Phe Asn His Thr Gln Phe Pro Pro Ser Arg
115 120 125

Ser Ser Gly Leu Pro Asn Ile Pro Val Gln Thr Ile Ser Arg Ala Ala
130 135 140

Ala Glu Lys Leu Phe Gly Asn Met Glu Gly Asp Cys Pro Ser Asp Trp
145 150 155 160

Lys Thr Asp Ser Thr Cys Arg Met Val Thr Ser Glu Asn Lys Asn Val
165 170 175

Lys Leu Thr Val Ser
180

<210> 343
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 343

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly 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> 344
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 344

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

Ser 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> 345
<211> 377
<212> PRT
<213> 智人

<400> 345

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> 346
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 346

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> 347
<211> 217

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (154)..(154)
<223> Xaa = Phe或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (159)..(159)
<223> Xaa = Ser, Ala或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (183)..(183)
<223> Xaa = Ser或Thr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (198)..(198)
<223> Xaa = Met或Leu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (204)..(204)
<223> Xaa = Asn或Ser

<400> 347

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Xaa Gly Thr Glu Trp Xaa Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Xaa Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Xaa His Glu Ala Leu His Xaa His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 348
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>

<221> MISC_特徵
<222> (154)..(154)
<223> Xaa = Phe或Tyr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (159)..(159)
<223> Xaa = Ser, Ala或Val

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (183)..(183)
<223> Xaa = Ser或Thr

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (198)..(198)
<223> Xaa = Met或Leu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (204)..(204)
<223> Xaa = Asn或Ser

<400> 348

```
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15


Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30


Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45


Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60


Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80


Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95
```

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Xaa Gly Thr Glu Trp Xaa Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Xaa Lys Glu Glu Trp Gln Gln Gly Phe Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Xaa His Glu Ala Leu His Xaa His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 349
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (198)..(198)
<223> Xaa - Met或Leu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (204)..(204)
<223> Xaa - Asn或Ser

<400> 349

```
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190
```

Phe Ser Cys Ser Val Xaa His Glu Ala Leu His Xaa His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 350
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (198)..(198)
<223> Xaa = Met或Leu

<220>
<221> MISC_特徵
<222> (204)..(204)
<223> Xaa = Asn或Ser

<400> 350

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Xaa His Glu Ala Leu His Xaa His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 351
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 351

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

```
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
                165                 170                 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
            180                 185                 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
        195                 200                 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
    210                 215
```

<210> 352
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 352

```
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160
```

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 353
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 353

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 354
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 354

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 355
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 355

```
Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1               5                  10                  15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
            20                  25                  30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
        35                  40                  45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
    50                  55                  60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65                  70                  75                  80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
                85                  90                  95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
            100                 105                 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
        115                 120                 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
    130                 135                 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145                 150                 155                 160
```

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

<210> 356
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 356

Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
1 5 10 15

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
20 25 30

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
35 40 45

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
50 55 60

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
65 70 75 80

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
85 90 95

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
115 120 125

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro
130 135 140

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
145 150 155 160

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
165 170 175

Val Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
180 185 190

Phe Ser Cys Ser Val Leu His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln
195 200 205

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
210 215

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】　一種特異性結合至轉鐵蛋白(transferrin)受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:83、84、191、43 及 82 中任一個之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr 或 Phe、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Val、Ser 或 Ala、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr 或 Ser、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【第 2 項】　如請求項 1 之多肽，其進一步包含：

(a) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 139 位之 Trp；

(b) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp；

(c) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly 及在 139 位之 Trp；

(d) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser；

(e) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser；

(f) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val；

(g) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val；

(h) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val；

(i) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位

之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser；或

(j) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。

【第 3 項】 如請求項 1 之多肽，其包含：

A. 與 SEQ ID NO:83 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Val、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe；或

B. 與 SEQ ID NO:84 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ser、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Ser、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe；或

C. 與 SEQ ID NO:191 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Phe、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ser、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Ser、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe；或

D. 與 SEQ ID NO:43 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ser、

在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe；或

E. 與 SEQ ID NO:82 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ala、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【第 4 項】　如請求項 3 之多肽，其進一步包含：

(a) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 139 位之 Trp；

(b) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala 及在 139 位之 Trp；

(c) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly 及在 139 位之 Trp；

(d) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser；

(e) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly、在 139 位之 Trp、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser；

(f) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val；

(g) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val；

(h) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala 及在 180 位之 Val；

(i) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 139 位

之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser；或

(j) 如參照 SEQ ID NO:1 所編號，在 7 位之 Ala、在 8 位之 Ala、在 102 位之 Gly、在 139 位之 Ser、在 141 位之 Ala、在 180 位之 Val、在 201 位之 Leu 及在 207 位之 Ser。

【第 5 項】 如請求項 4 之多肽，其中：

(a) 該多肽包含 SEQ ID NO:133 之序列；

(b) 該多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列；

(c) 該多肽包含 SEQ ID NO:135 之序列；

(d) 該多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列；

(e) 該多肽包含 SEQ ID NO:261 之序列；

(f) 該多肽包含 SEQ ID NO:139 之序列；

(g) 該多肽包含 SEQ ID NO:140 之序列；

(h) 該多肽包含 SEQ ID NO:141 之序列；

(i) 該多肽包含 SEQ ID NO:263 之序列；或

(j) 該多肽包含 SEQ ID NO:264 之序列。

【第 6 項】 如請求項 4 之多肽，其中：

(a) 該多肽包含 SEQ ID NO:145 之序列；

(b) 該多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列；

(c) 該多肽包含 SEQ ID NO:147 之序列；

(d) 該多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列；

(e) 該多肽包含 SEQ ID NO:268 之序列；

(f) 該多肽包含 SEQ ID NO:151 之序列；

(g) 該多肽包含 SEQ ID NO:152 之序列；

(h) 該多肽包含 SEQ ID NO:153 之序列；

(i) 該多肽包含 SEQ ID NO:270 之序列；或

(j) 該多肽包含 SEQ ID NO:271 之序列。

【第 7 項】 如請求項 4 之多肽，其中：

(a) 該多肽包含 SEQ ID NO:232 之序列；

(b) 該多肽包含 SEQ ID NO:233 之序列；

(c) 該多肽包含 SEQ ID NO:234 之序列；

(d) 該多肽包含 SEQ ID NO:309 之序列；

(e) 該多肽包含 SEQ ID NO:310 之序列；

(f) 該多肽包含 SEQ ID NO:238 之序列；

(g) 該多肽包含 SEQ ID NO:239 之序列；

(h) 該多肽包含 SEQ ID NO:240 之序列；

(i) 該多肽包含 SEQ ID NO:312 之序列；或

(j) 該多肽包含 SEQ ID NO:313 之序列。

【第 8 項】 如請求項 4 之多肽，其中：

(a) 該多肽包含 SEQ ID NO:169 之序列；

(b) 該多肽包含 SEQ ID NO:170 之序列；

(c) 該多肽包含 SEQ ID NO:171 之序列；

(d) 該多肽包含 SEQ ID NO:281 之序列；

(e) 該多肽包含 SEQ ID NO:282 之序列；

(f) 該多肽包含 SEQ ID NO:175 之序列；

(g) 該多肽包含 SEQ ID NO:176 之序列；

(h) 該多肽包含 SEQ ID NO:177 之序列；

(i) 該多肽包含 SEQ ID NO:284 之序列；或

(j) 該多肽包含 SEQ ID NO:285 之序列。

【第 9 項】 如請求項 4 之多肽，其中：

(a) 該多肽包含 SEQ ID NO:121 之序列；

(b) 該多肽包含 SEQ ID NO:122 之序列；

(c) 該多肽包含 SEQ ID NO:123 之序列；

(d) 該多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列；

(e) 該多肽包含 SEQ ID NO:254 之序列；

(f) 該多肽包含 SEQ ID NO:127 之序列；

(g) 該多肽包含 SEQ ID NO:128 之序列；

(h) 該多肽包含 SEQ ID NO:129 之序列；

(i) 該多肽包含 SEQ ID NO:256 之序列；或

(j) 該多肽包含 SEQ ID NO:257 之序列。

【第 10 項】 一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:83 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Val、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【第 11 項】 如請求項 10 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列。

【第 12 項】 如請求項 10 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:135 之序列。

【第 13 項】 如請求項 10 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列。

【第 14 項】 如請求項 10 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:261 之序列。

【第 15 項】 一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:84 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位

之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ser、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Ser、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【第 16 項】 如請求項 15 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列。

【第 17 項】 如請求項 15 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:147 之序列。

【第 18 項】 如請求項 15 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列。

【第 19 項】 如請求項 15 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:268 之序列。

【第 20 項】 一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其包含與 SEQ ID NO:82 之序列具有至少 95%序列一致性之序列，其中如參照 SEQ ID NO:1 所編號，該多肽包含在 153 位之 Glu、在 157 位之 Tyr、在 159 位之 Thr、在 160 位之 Glu、在 161 位之 Trp、在 162 位之 Ala、在 163 位之 Asn、在 186 位之 Thr、在 188 位之 Glu、在 189 位之 Glu 及在 194 位之 Phe。

【第 21 項】 如請求項 20 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:122 之序列。

【第 22 項】 如請求項 20 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:123 之序列。

【第 23 項】 如請求項 20 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列。

【第 24 項】 如請求項 20 之多肽，其中該多肽包含 SEQ ID NO:254 之序列。

【第 25 項】 如請求項 1 至 24 中任一項之多肽，其中該多肽不包含在該序列之胺基末端處的前三個胺基酸「PCP」。

【第 26 項】 如請求項 25 之多肽，其進一步包含抗體重鏈可變區。

【第 27 項】 一種特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽，其：

(a) 包含 SEQ ID NO:347 之序列，或

(b) 包含 SEQ ID NO:348 之序列。

【第 28 項】 如請求項 27 之多肽，其進一步包含抗體重鏈可變區。

【第 29 項】 一種多肽，自 N 末端至 C 末端，其包含：抗體重鏈可變區、CH1 結構域、鉸鏈區及如請求項 1 至 28 中任一項之多肽。

【第 30 項】 一種 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其包括：

(a) 包含如請求項 1 至 29 中任一項之多肽的第一 Fc 多肽；及

(b) 能夠與(a)之第一 Fc 多肽二聚化的第二 Fc 多肽。

【第 31 項】 如請求項 30 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其中：

(a) 該二聚體對於 TfR 結合係單價的；及/或

(b) 該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-356 中任一個之序列。

【第 32 項】 如請求項 30 或 31 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段：

(a)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:133、134 及 260 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列；

(b)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:145、146 及 267 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列；

(c)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:232、233 及 309 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列；

(d)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:169、170 及 281 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列；

(e)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:121、122 及 253 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:354-356 中任一個之序列；

(f)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:139、140 及 263 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列；

(g)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:151、152 及 270 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列；

(h)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:238、239 及 312 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列；

(i)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:175、176 及 284 中任一個之序列；

且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列；

(j)其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:127、128 及 256 中任一個之序列；且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:351-353 中任一個之序列；

(k) 其中：

(i) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(ii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(iii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(iv) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(v) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:140 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(vi) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:140 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(vii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:263 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(viii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:263 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；

(l) 其中：

(i) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(ii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列且該第二 Fc 多肽包含

SEQ ID NO:356 之序列；或

(iii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(iv) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(v) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:152 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(vi) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:152 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(vii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:270 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(viii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:270 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；

(m) 其中：

(i) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:233 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(ii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:233 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(iii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:309 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(iv) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:309 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(v) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:239 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(vi) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:239 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(vii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:312 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(viii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:312 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；

(n) 其中：

(i) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:170 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(ii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:170 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(iii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:281 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(iv) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:281 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(v) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:176 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(vi) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:176 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(vii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:284 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(viii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:284 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；

(o) 其中：

(i) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:122 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(ii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:122 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(iii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列；或

(iv) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列；或

(v) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:128 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(vi) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:128 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；或

(vii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:256 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:352 之序列；或

(viii) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:256 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:353 之序列；

(p) 其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:347 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:350 之序列；或

(q) 其中該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:348 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:349 之序列。

【第 33 項】 如請求項 30 或 31 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其中：

(a) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:260 之序列；

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:253 之序列；或

(c)該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:267 之序列。

【第 34 項】 如請求項 33 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:356 之序列。

【第 35 項】 如請求項 30 或 31 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其中：

(a) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:134 之序列；

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:122 之序列；或

(c) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:146 之序列。

【第 36 項】 如請求項 35 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:355 之序列。

【第 37 項】 如請求項 30 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其中該二聚體對於 TfR 結合係二價的。

【第 38 項】 如請求項 37 之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段，其中：

(a) 該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:347 或 348 之序列；

(b) 該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:347 之序列且該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:348 之序列；及/或

(c) 該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽包含相同 TfR 結合位點。

【第 39 項】 一種 Fc 多肽二聚體-Fab 融合蛋白，其包含：

(a) 能夠結合抗原之抗體可變區，或其抗原結合片段；及

(b) 如請求項 30 至 38 中任一項之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段。

【第 40 項】 如請求項 39 之 Fc 多肽二聚體-Fab 融合蛋白，其中：

(a) 該抗體可變區形成 Fab 結構域之一部分；及/或

(b) 該抗體可變區包含兩個抗體重鏈可變區及兩個抗體輕鏈可變區，或其各自之片段。

【第 41 項】 一種聚核苷酸，其包含編碼如請求項 1 至 29 中任一項之多肽的核酸序列；或包含該聚核苷酸之載體或宿主細胞。

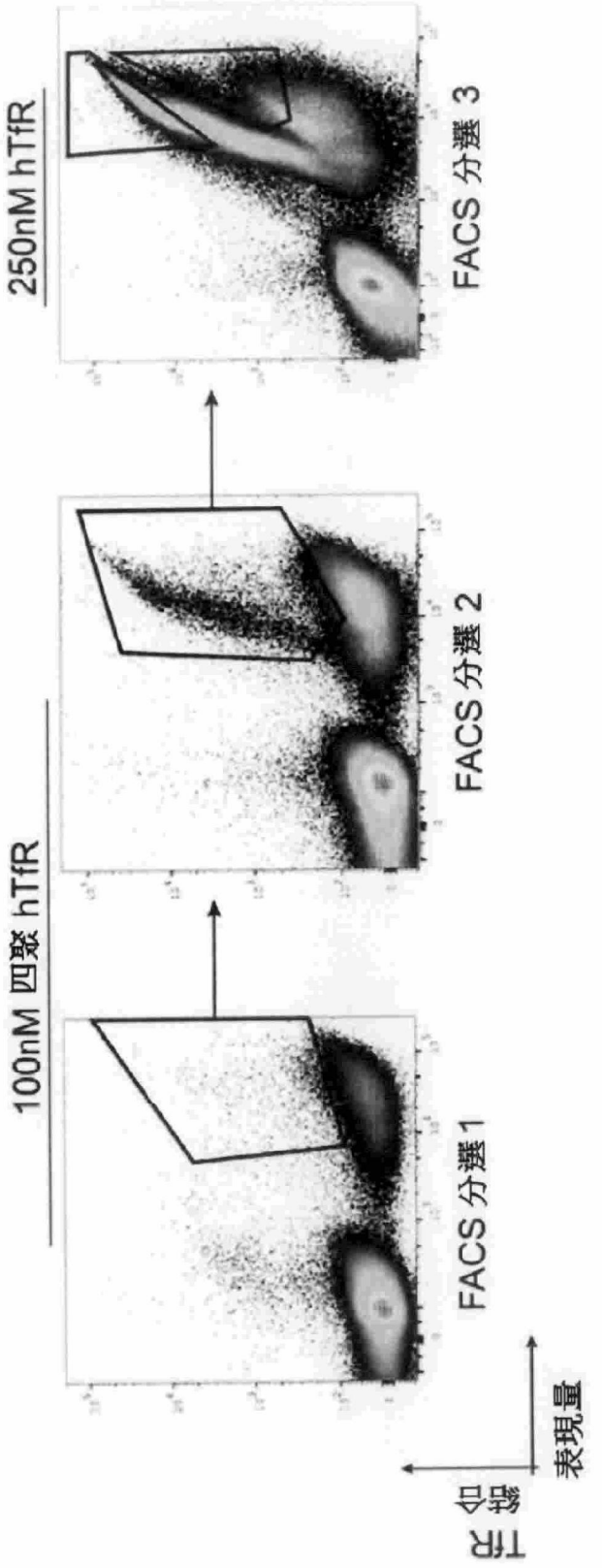
【第 42 項】 一種用於產生特異性結合至轉鐵蛋白受體之多肽的方法，其包括在表現由如請求項 41 之聚核苷酸編碼之多肽的條件下培養宿主細胞。

【第 43 項】 一種醫藥組成物，其包含：如請求項 1 至 29 中任一項之多肽、如請求項 30 至 38 中任一項之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段或如請求項 39 或 40 之 Fc 多肽二聚體-Fab 融合蛋白；及醫藥學上可接受之載劑。

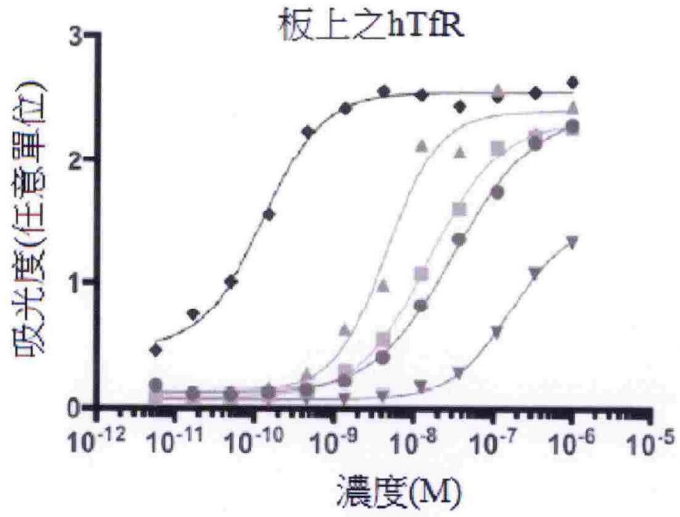
【第 44 項】 一種包含如請求項 1 至 29 中任一項之多肽、如請求項 30 至 38 中任一項之 Fc 多肽二聚體或其二聚體片段或如請求項 39 或 40 之 Fc 多肽二聚體-Fab 融合蛋白之組成物之用途，其係用以製備用於跨內皮胞吞轉送之藥物。

【第 45 項】 如請求項 44 之用途，其中該內皮係血腦屏障(BBB)。

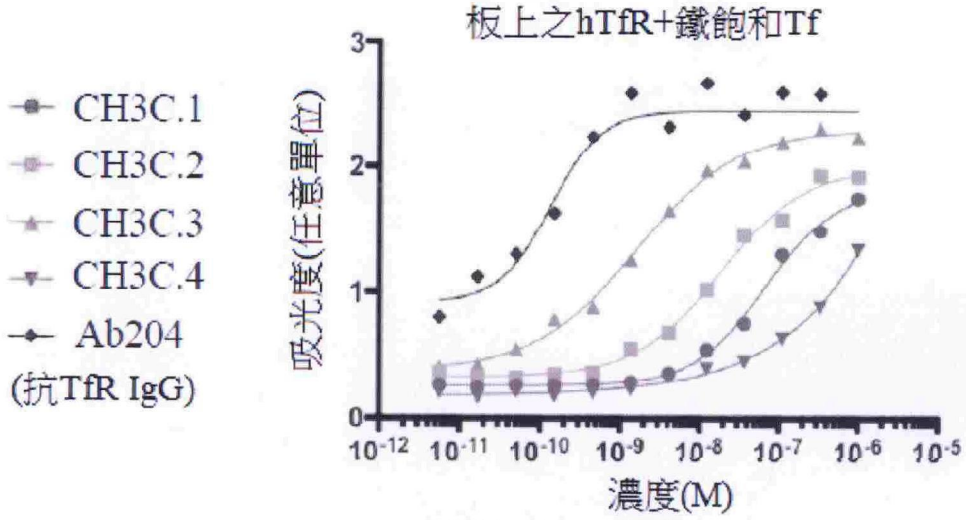
【發明圖式】



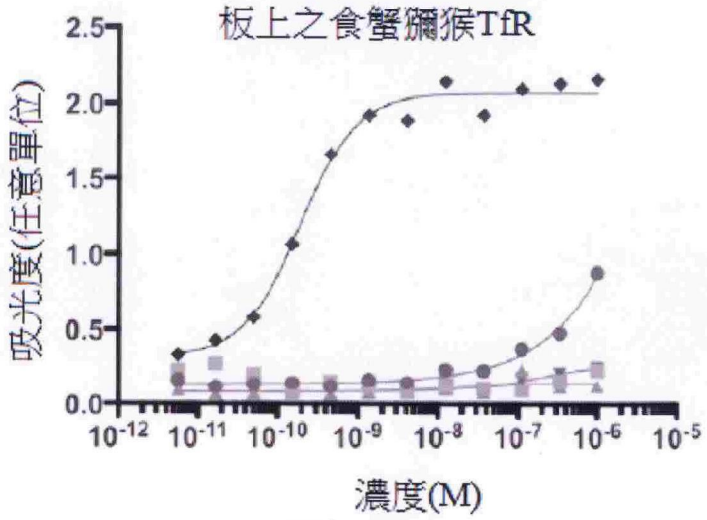
【圖 1】


板上之hTfR
吸光度(任意單位)
濃度(M)

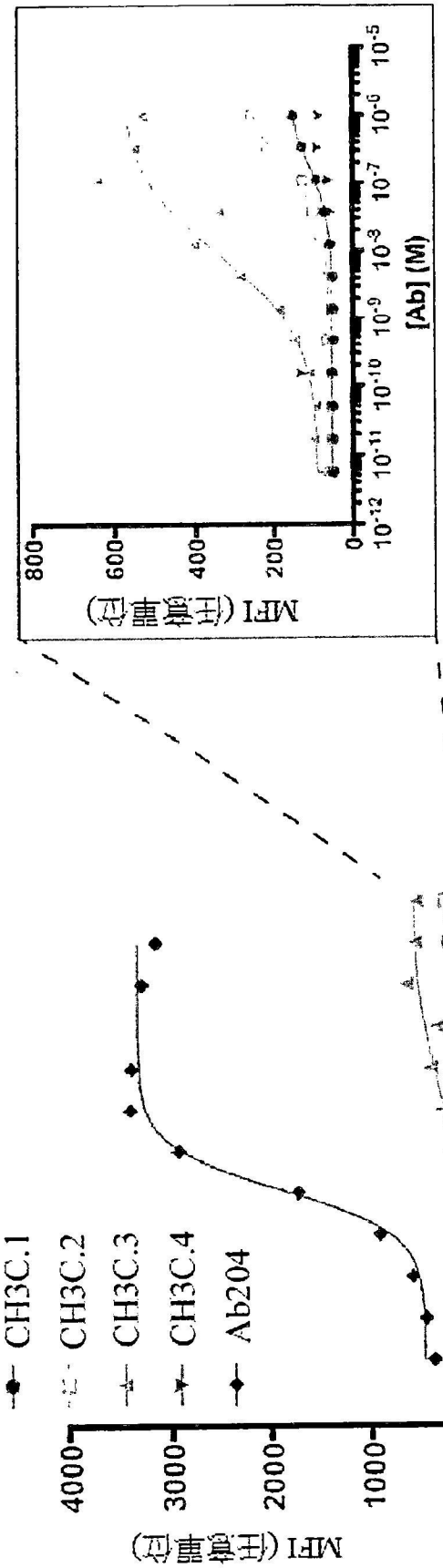
【圖 2A】


板上之hTfR+鐵飽和Tf
CH3C.1
CH3C.2
CH3C.3
CH3C.4
Ab204
(抗TfR IgG)
吸光度(任意單位)
濃度(M)

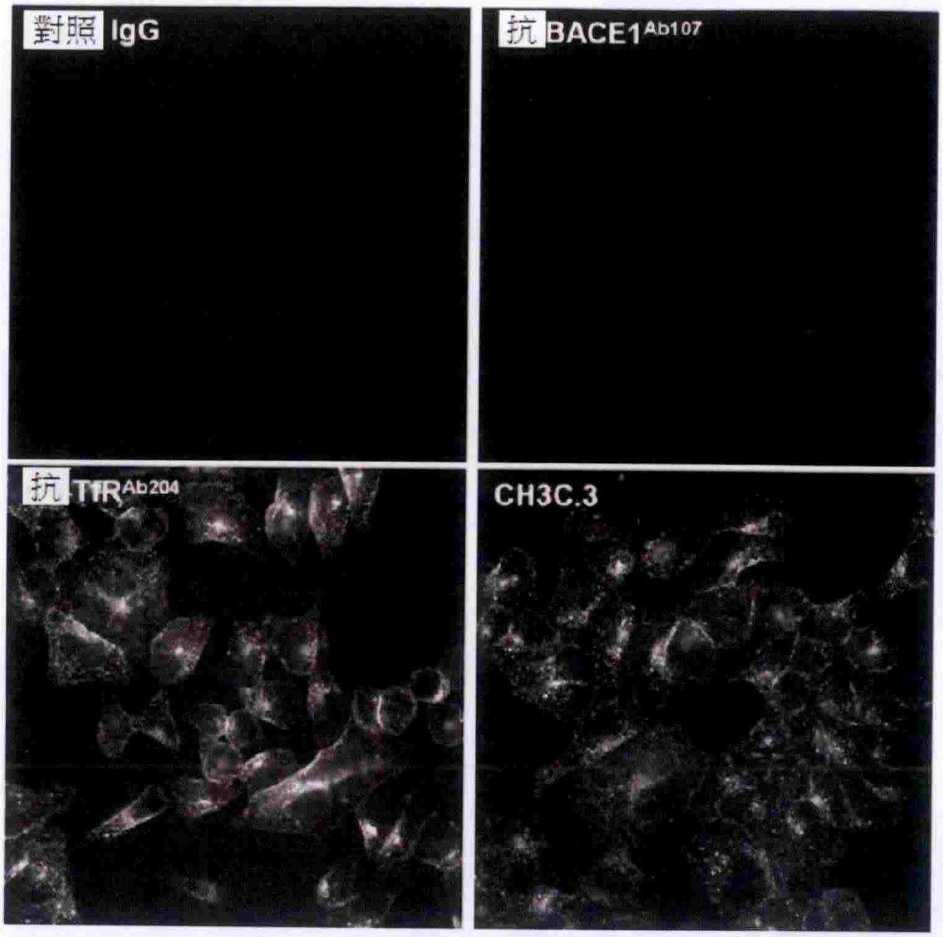
【圖 2B】


板上之食蟹獼猴TfR
吸光度(任意單位)
濃度(M)

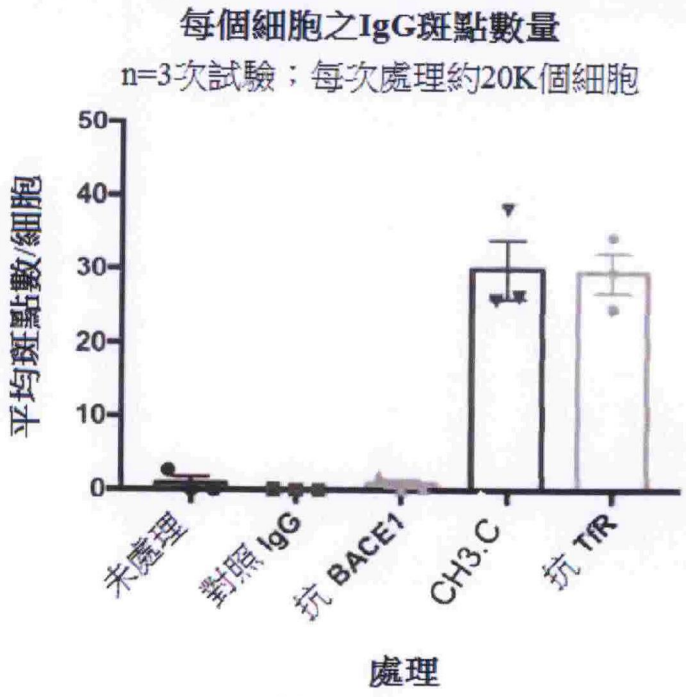
【圖 2C】



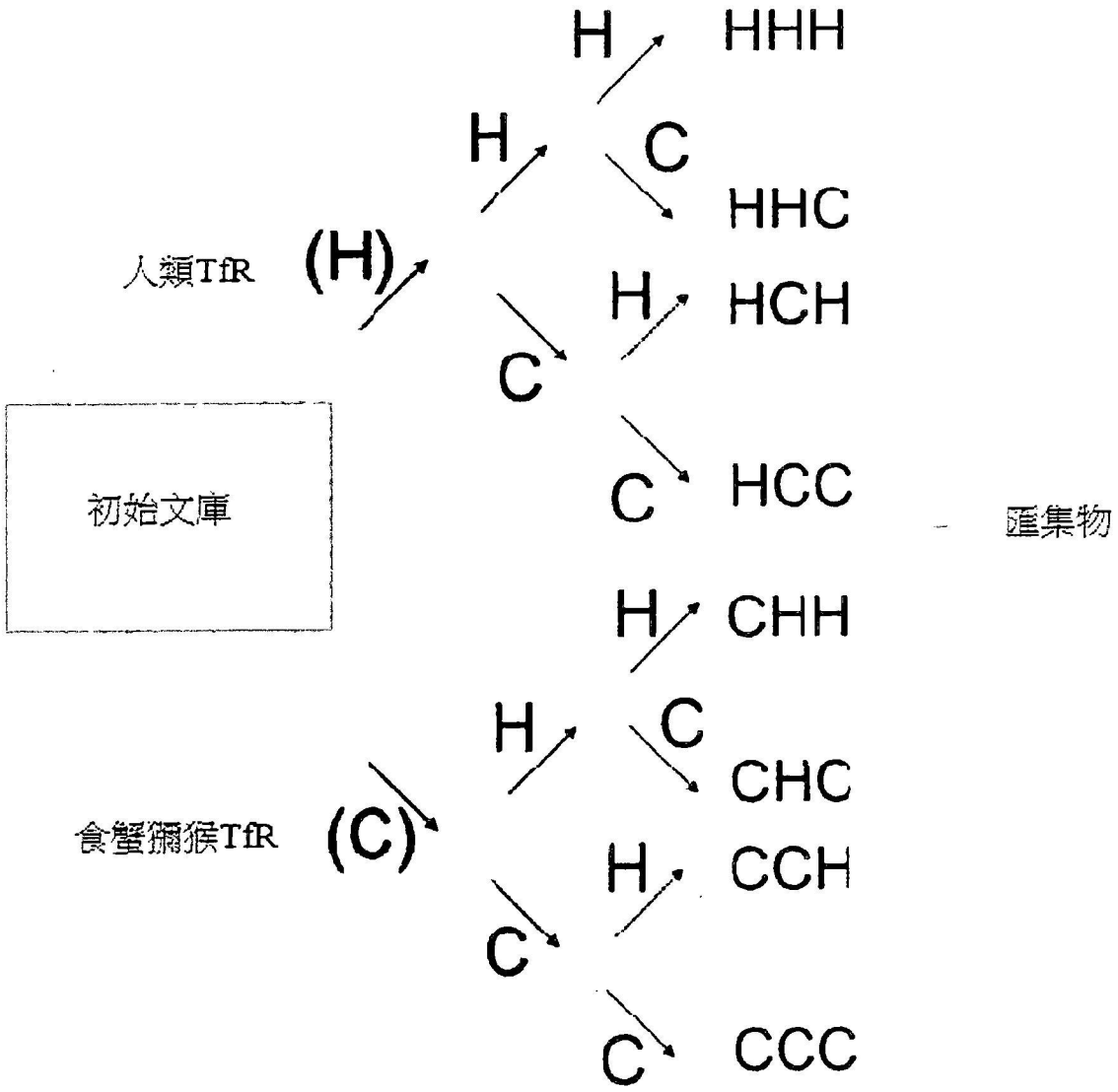
【圖 3】


對照 IgG
抗 BACE1Ab107
抗 TfRAb204
CH3C.3

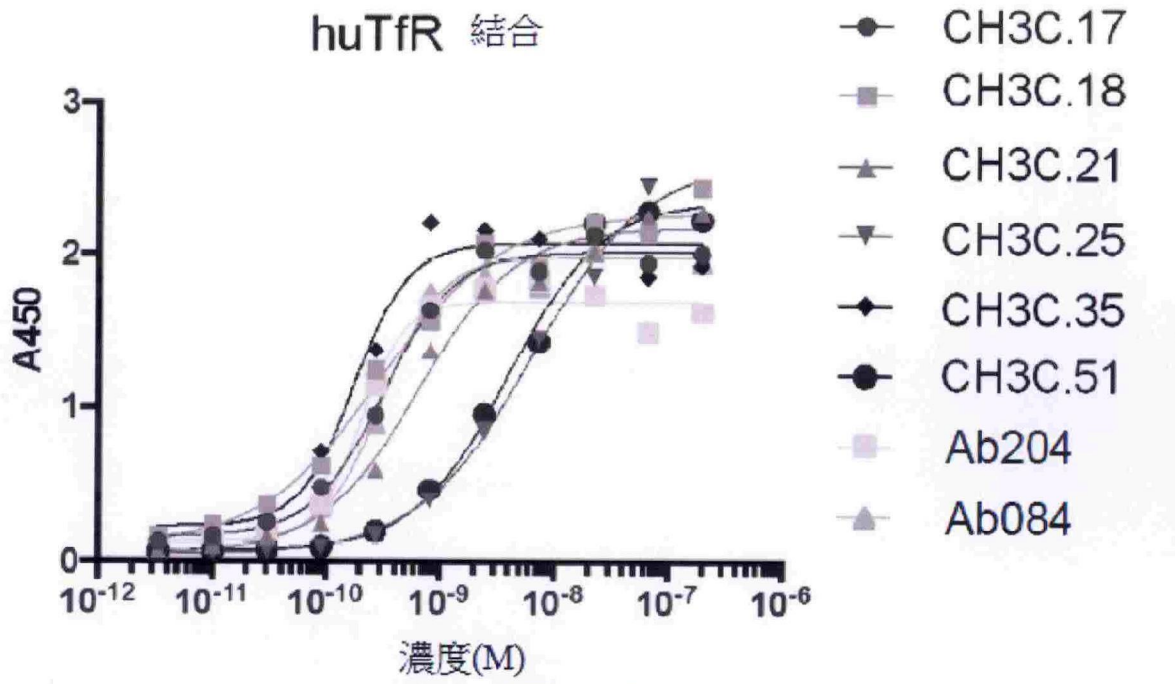
【圖 4A】


每個細胞之IgG斑點數量
n=3次試驗；每次處理約20K個細胞
平均斑點數/細胞
50
40
30
20
10
0
未處理
對照 IgG
抗 BACE1
CH3.C
抗 TfR
處理

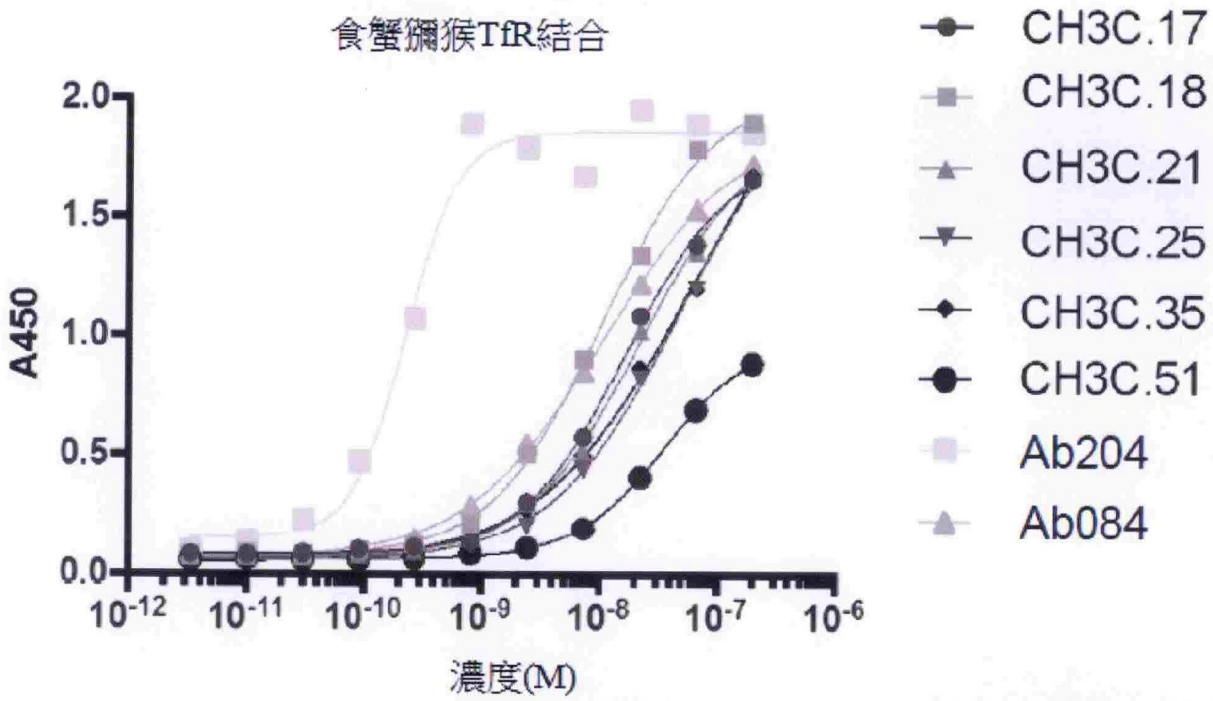
【圖 4B】


人類TfR
(H)
初始文庫
食蟹獼猴TfR
(C)
H
HHH
C
HHC
H
HCH
C
C
HCC
H
CHH
C
CHC
H
CCH
C
C
CCC
匯集物

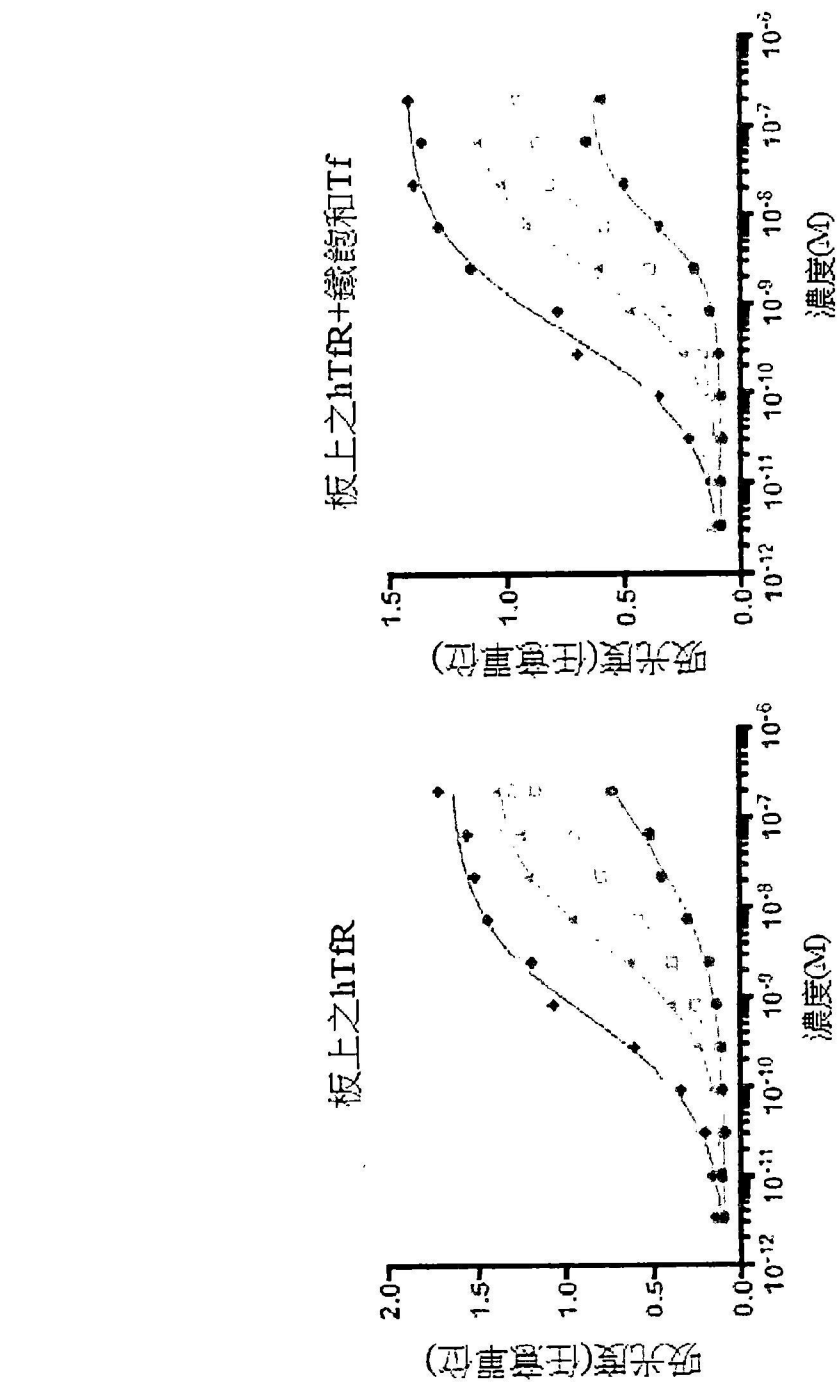
【圖 5】


huTfR 結合
A450
3
2
1
0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
濃度(M)
CH3C.17
CH3C.18
CH3C.21
CH3C.25
CH3C.35
CH3C.51
Ab204
Ab084

【圖 6A】

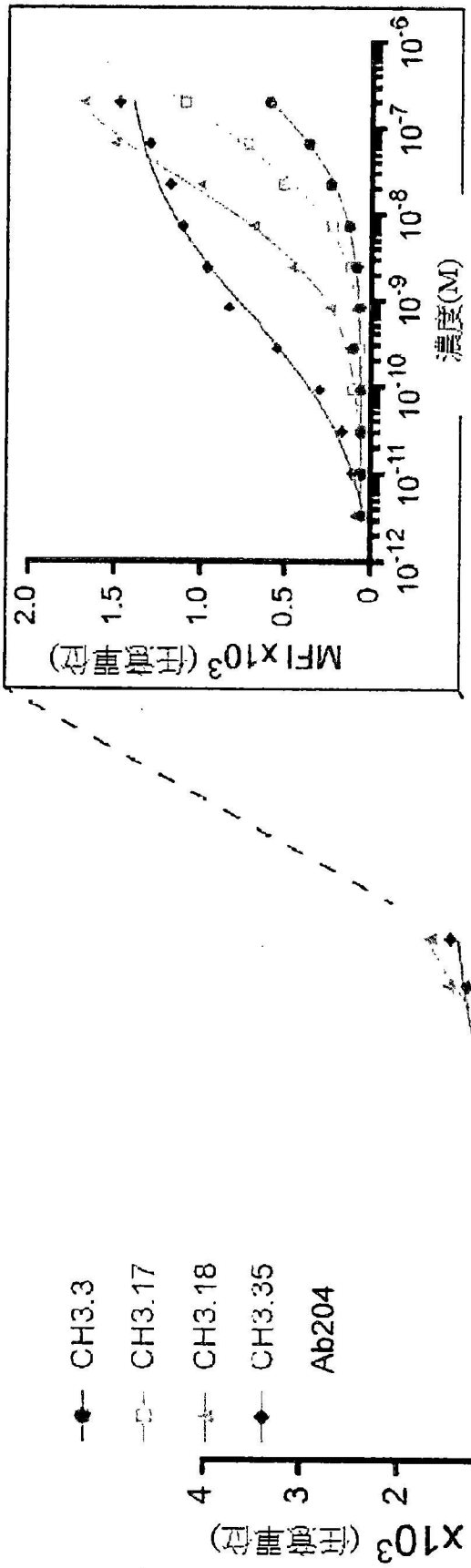

食蟹獼猴TfR結合
A450
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
濃度(M)
CH3C.17
CH3C.18
CH3C.21
CH3C.25
CH3C.35
CH3C.51
Ab204
Ab084

【圖 6B】

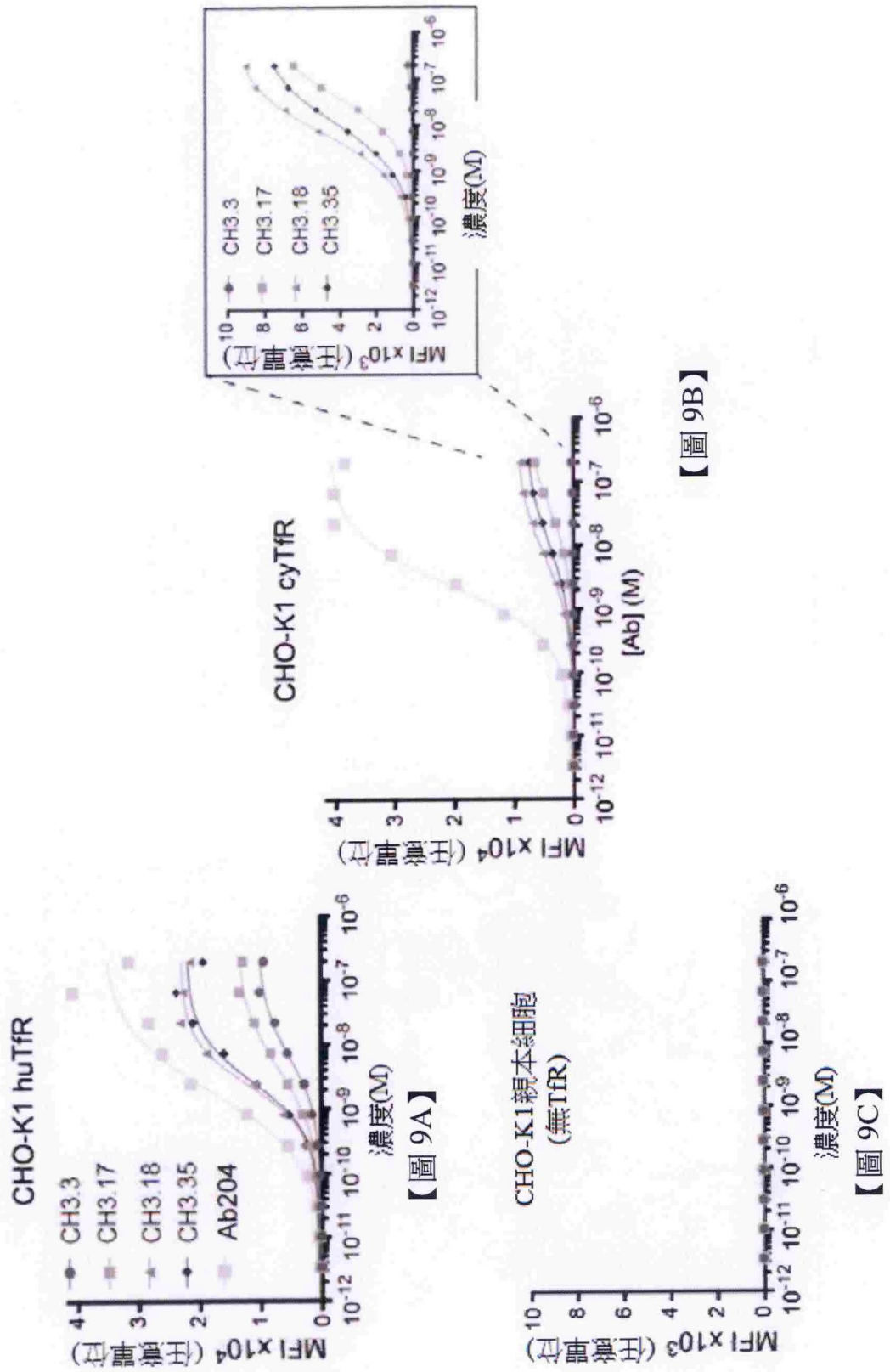

板上之hTfR
吸光度(任意單位)
濃度(M)
CH3.17
CH3.18
CH3.35
CH3.3
Ab204
板上之hTfR+鐵飽和Tf
吸光度(任意單位)
濃度(M)

【圖 7A】

【圖 7B】


CH3.3
CH3.17
CH3.18
CH3.35
Ab204
MFI x10³ (任意單位)
濃度(M)
0
1
2
3
4
0.5
1.0
1.5
2.0
10⁻¹²
10⁻¹¹
10⁻¹⁰
10⁻⁹
10⁻⁸
10⁻⁷
10⁻⁶

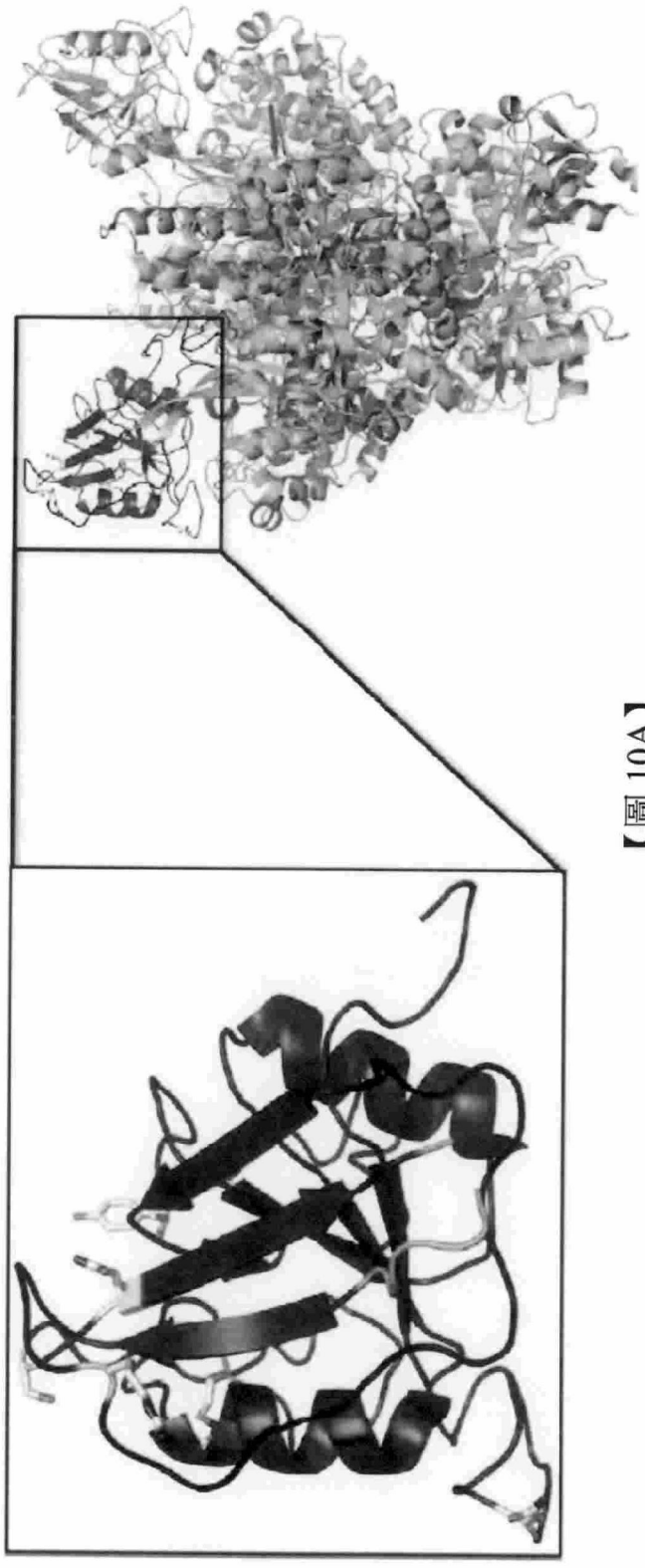
【圖8】


CHO-K1 huTfR
CH3.3
CH3.17
CH3.18
CH3.35
Ab204
MFI x10⁴ (任意單位)
濃度(M)
CHO-K1 cyTfR
[Ab] (M)
CHO-K1親本細胞
(無TfR)

【圖 9A】

【圖 9B】

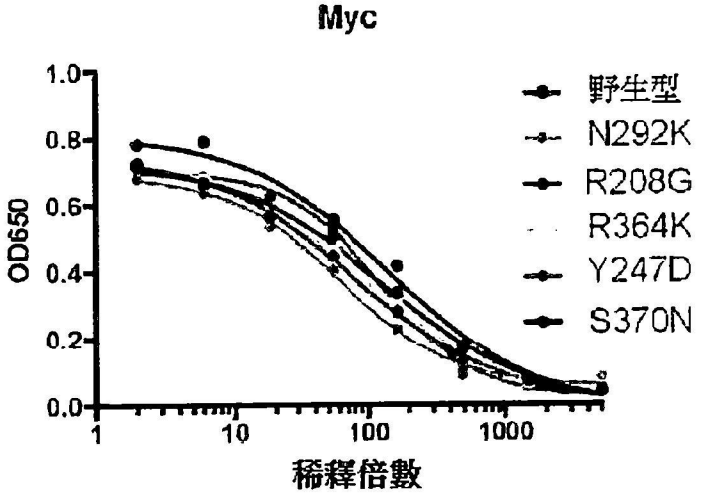
【圖 9C】



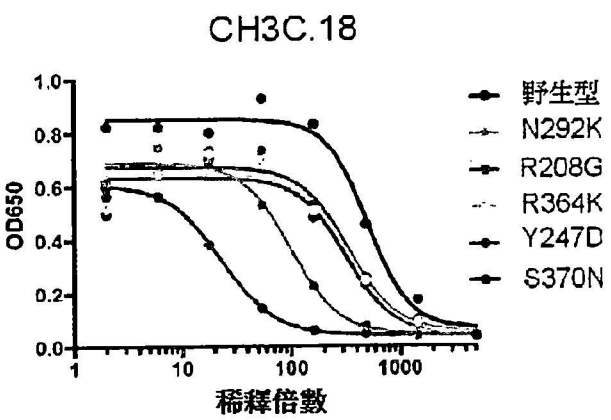
【圖 10A】

人類
食蟹獼猴
共同序列
1
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
131
140
150
160
170
181

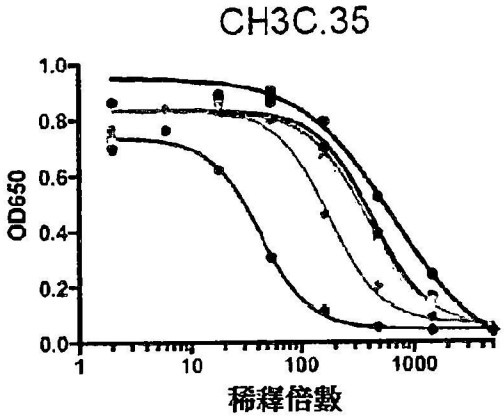
【圖 10B】



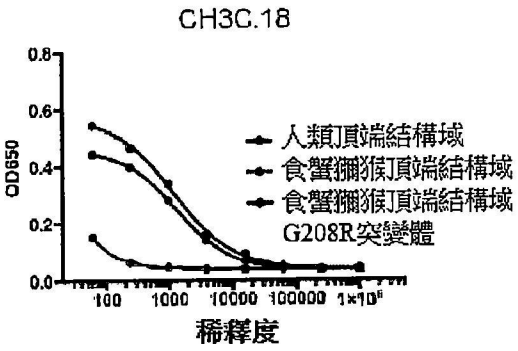
【圖 11A】



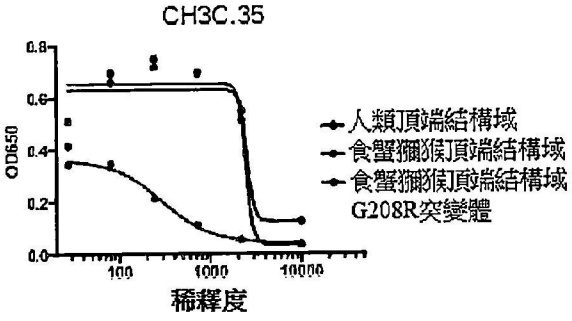
【圖 11B】



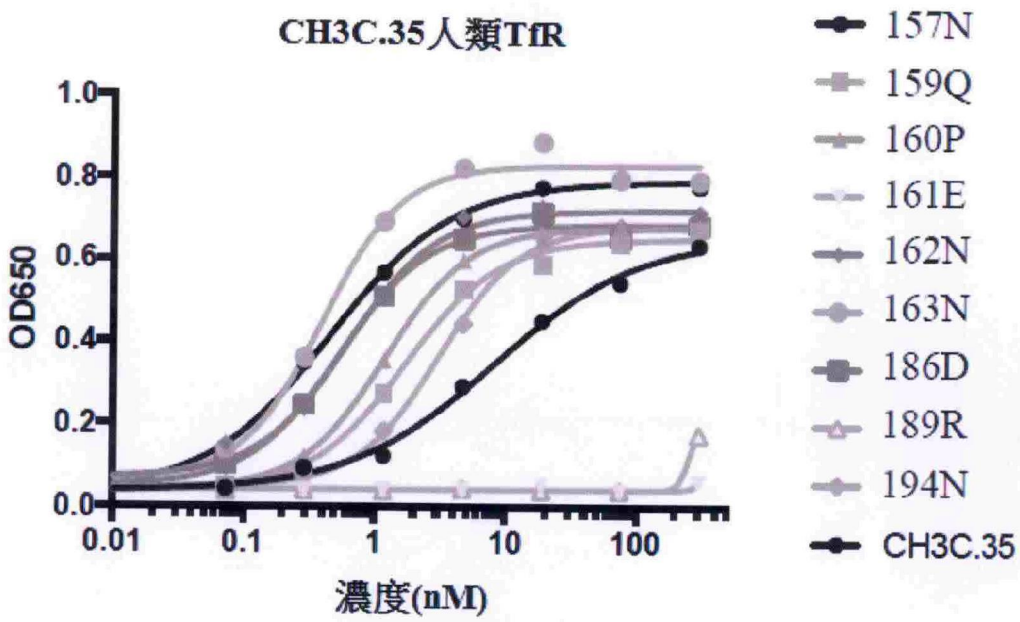
【圖 11C】



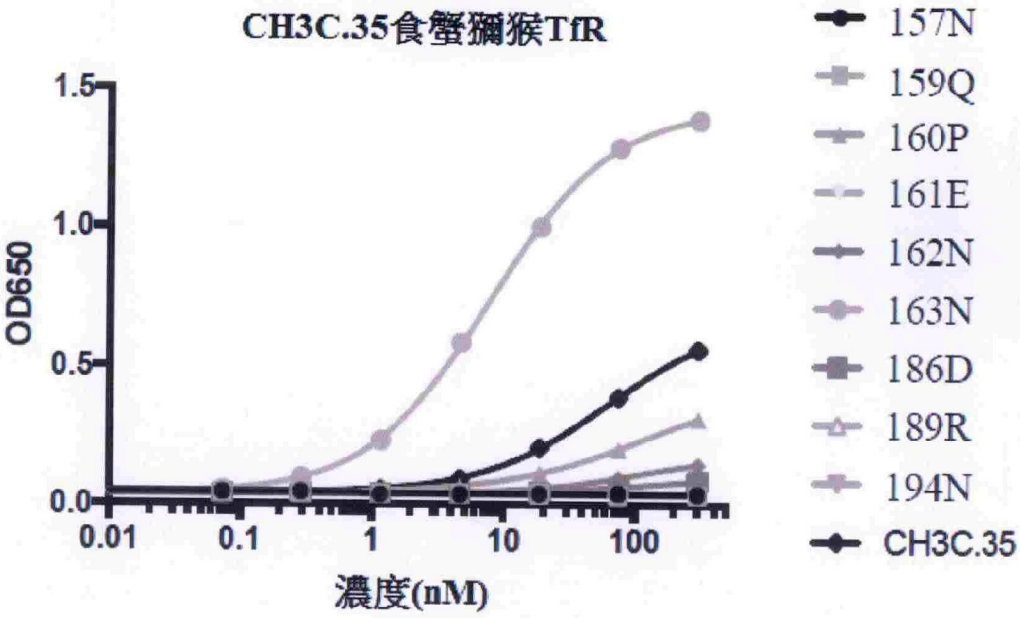
【圖 11D】



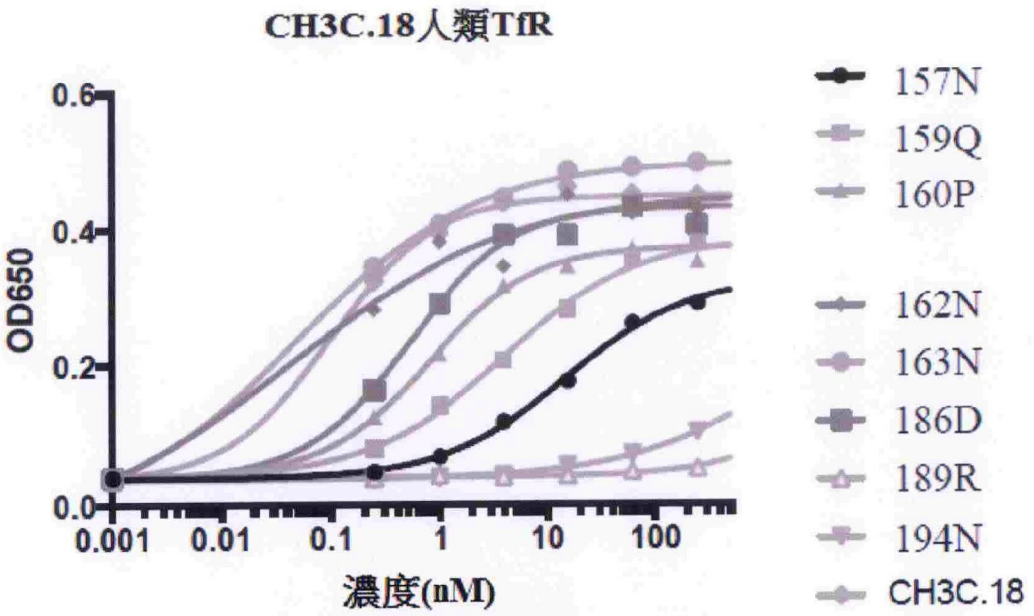
【圖 11E】


CH3C.35人類TfR
OD650
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0.01
0.1
1
10
100
濃度(nM)
157N
159Q
160P
161E
162N
163N
186D
189R
194N
CH3C.35

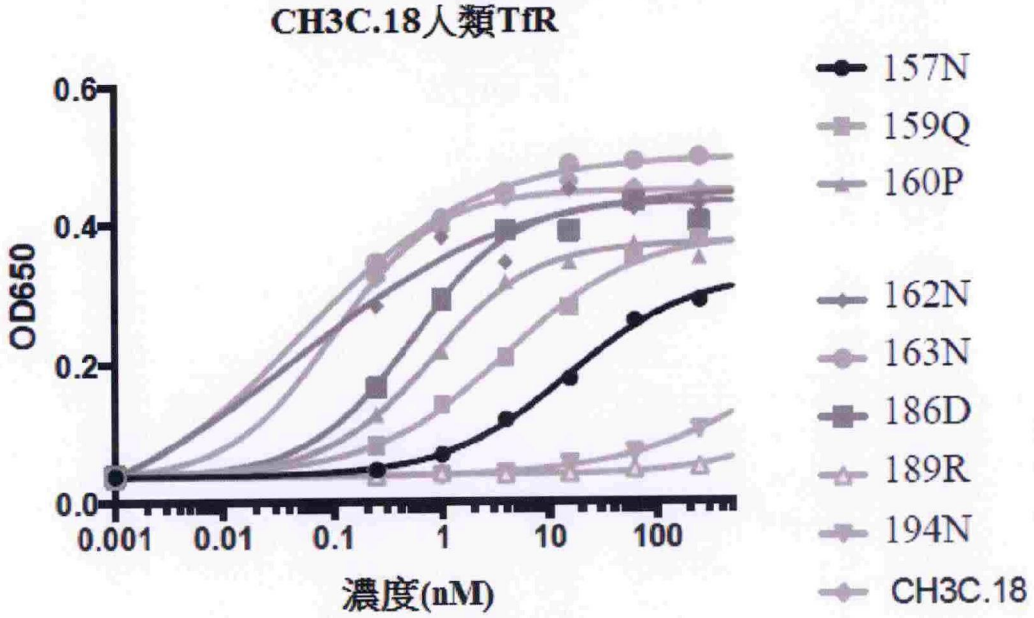
【圖 12A】


CH3C.35食蟹獼猴TfR
OD650
1.5
1.0
0.5
0.0
0.01
0.1
1
10
100
濃度(nM)
157N
159Q
160P
161E
162N
163N
186D
189R
194N
CH3C.35

【圖 12B】


CH3C.18人類TfR
OD650
0.6
0.4
0.2
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
濃度(nM)
157N
159Q
160P
162N
163N
186D
189R
194N
CH3C.18

【圖 12C】


CH3C.18人類TfR
OD650
0.6
0.4
0.2
0.0
0.001
0.01
0.1
1
10
100
濃度(nM)
157N
159Q
160P
162N
163N
186D
189R
194N
CH3C.18

【圖 12D】

共同序列1-35

	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
野生型																							
純系3					Y		T	E	W	S	Q				E			D					H
1-35					Y		T	E	W	S	S				T			E					F
1-44					Y		T	E	W	S	N				S			E					F
文庫3.1					Y		T	E	W	S	X	X			X			X					X

【圖 13A】

共同序列1-18

	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
野生型																							
純系4					L		L	V	W	V	G	Y			A			T					W
1-21					L		L	V	W	V	G				P			T					W
1-18					L		H	V	W	A	V				P			T					W
1-25					M		H	V	W	V	G				D			T					W
1-34					L		L	V	G	V	F	S			P			T					W
1-51					L		H	V	W	V	G				S			E					W
文庫3.2					L		L	V	W	V	X	X			P:50			X					W:50
					M		H		G	A					X:50								F:25
																							H:25
																							Y:25
																							(L):25

【圖 13B】

空位

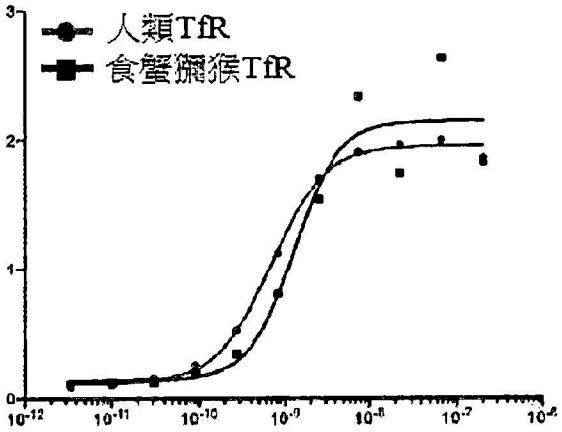
	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
野生型																							
WT	x	W	x		N	G	Q	P	E	N	N	x			D		x	R			x		N
1-18 空位	x		x		L		H	V	W	A	V	x			P		x	T			x		W
1-34 空位	x		x		L		L	V	G	V	F	x			P		x	T			x		W
1-35 空位	x		x		Y		T	E	W	S	S	x			T		x	E			x		F

【圖 13C】

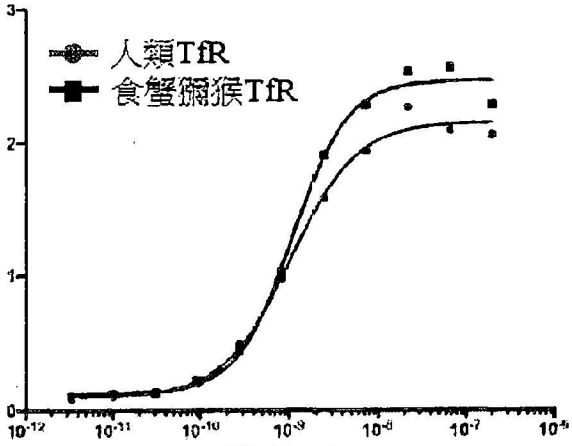
芳族胺基酸

	E	W	E	S	N	G	Q	P	E	N	N	Y	K	V	D	K	S	R	W	Q	Q	G	N
野生型																							
1-18					L		H	V	W	A	V				P			T					W
文庫3.4					X		X	V	W	X	X				P			X					W:50
																							F:25
																							H:25
																							Y:25
																							(L):25

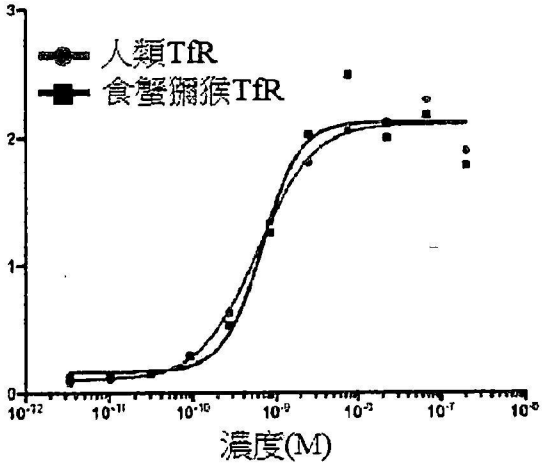
【圖 13D】



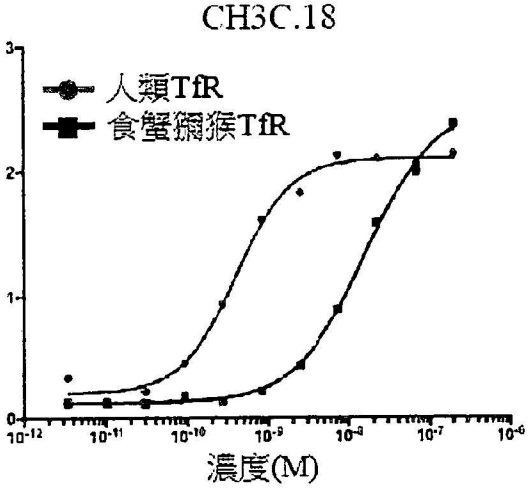
【圖 14A】



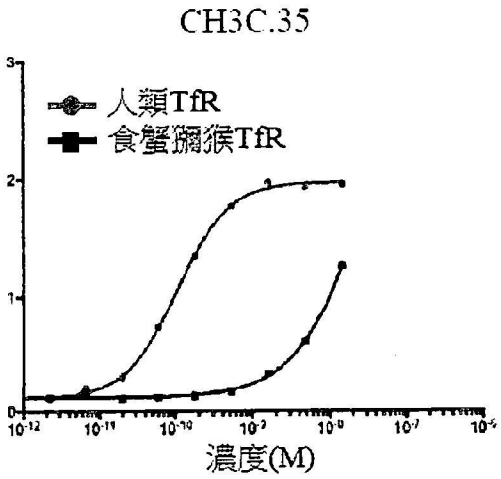
【圖 14B】



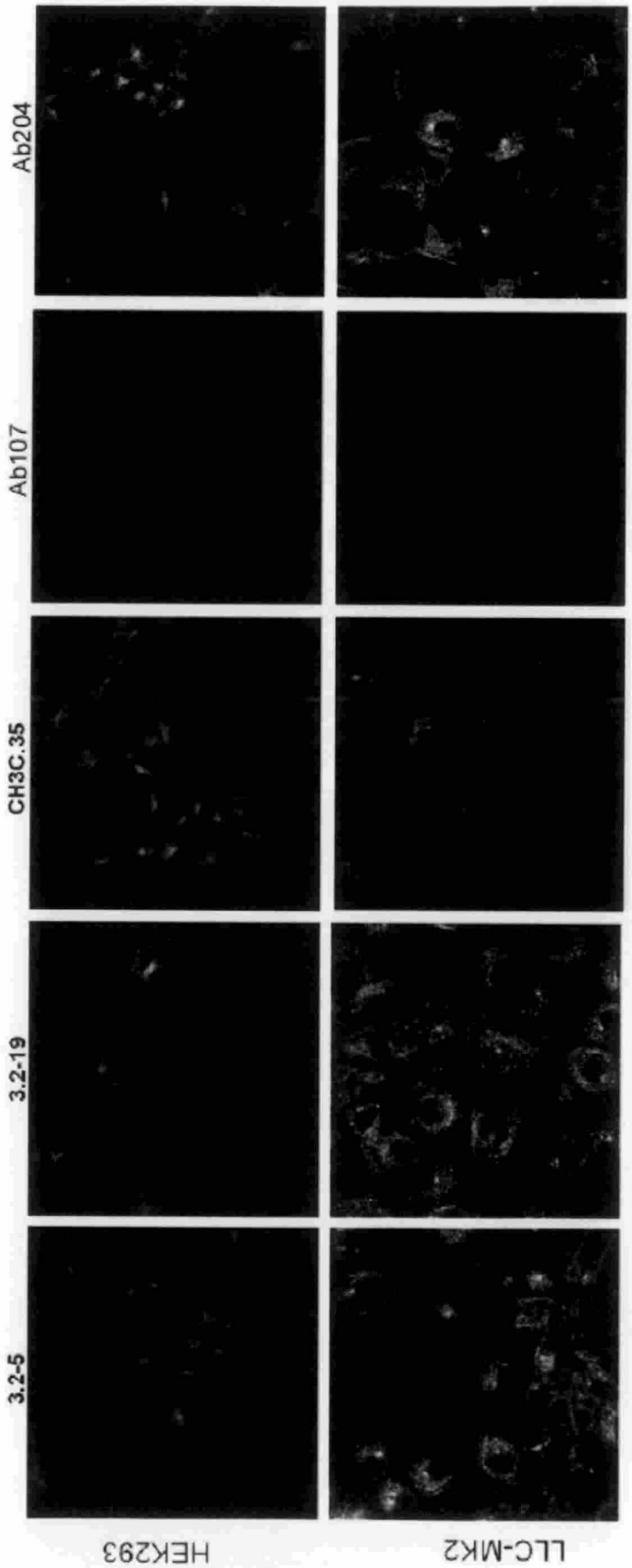
【圖 14C】



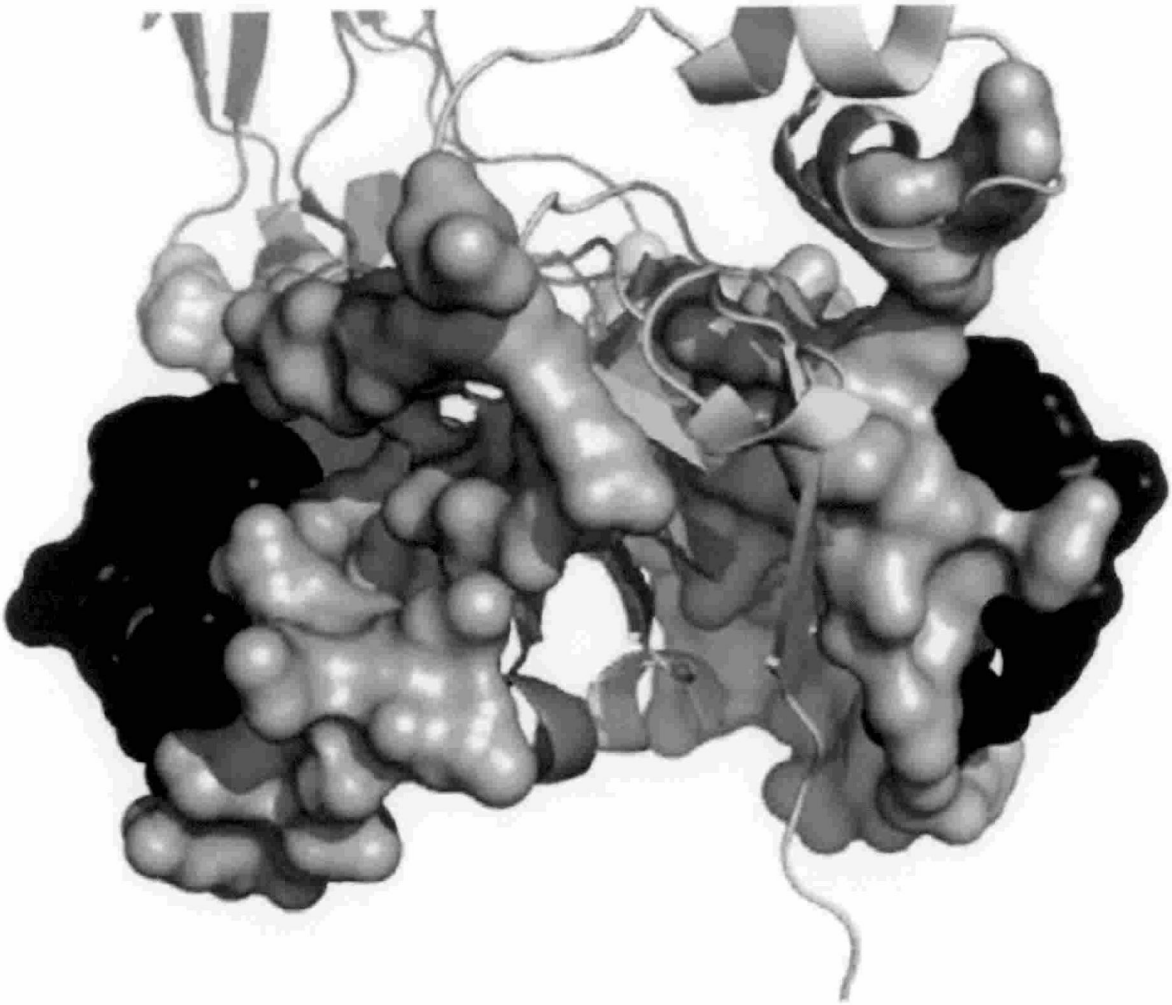
【圖 14D】



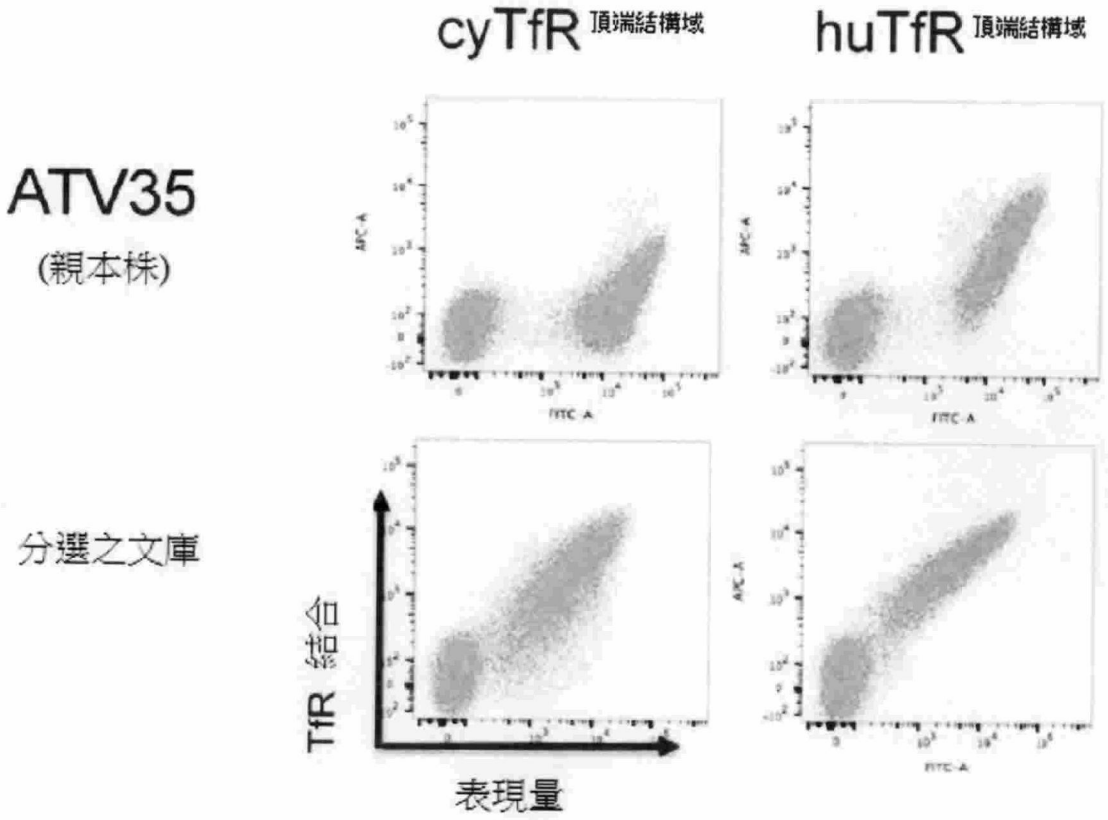
【圖 14E】



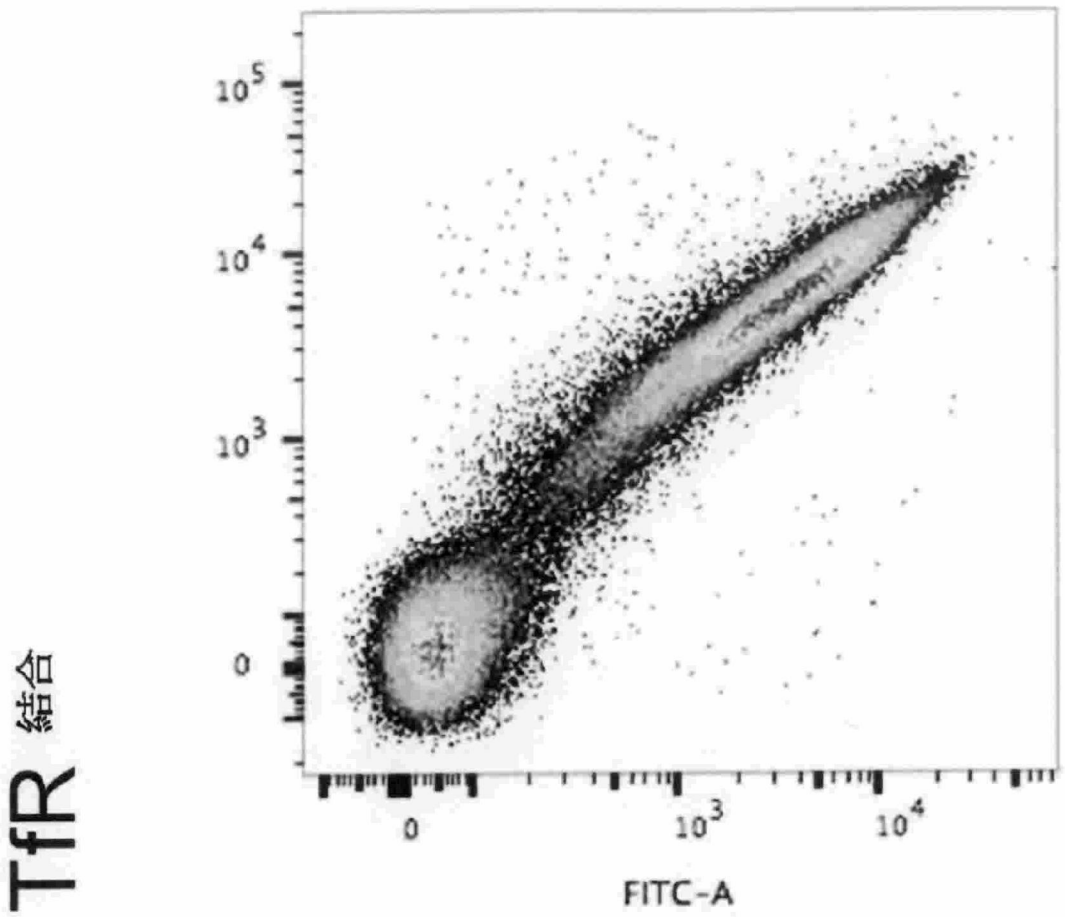
【圖 15】



【圖 16】

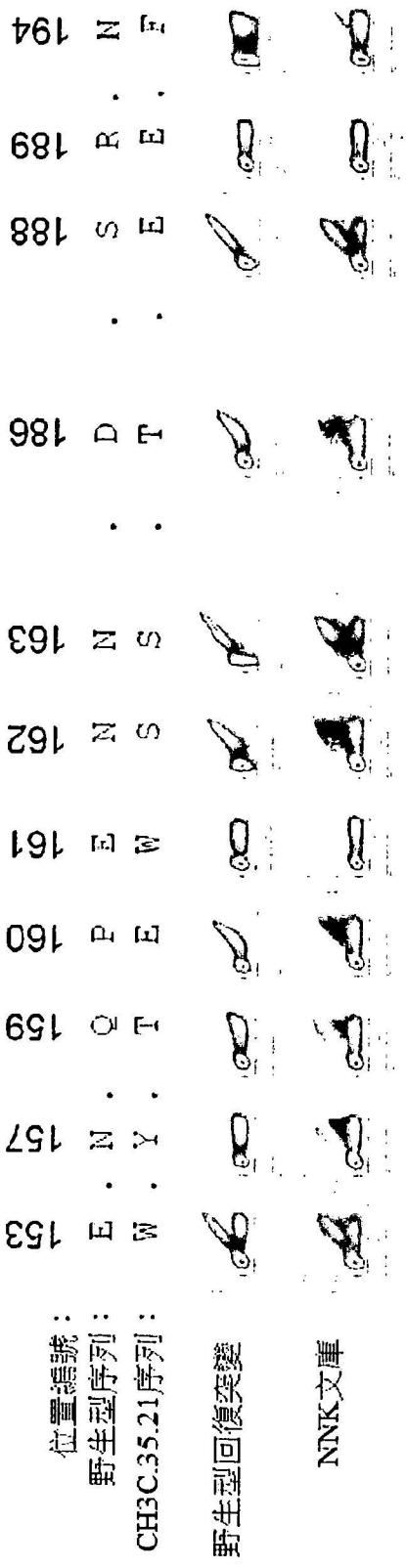


【圖 17】

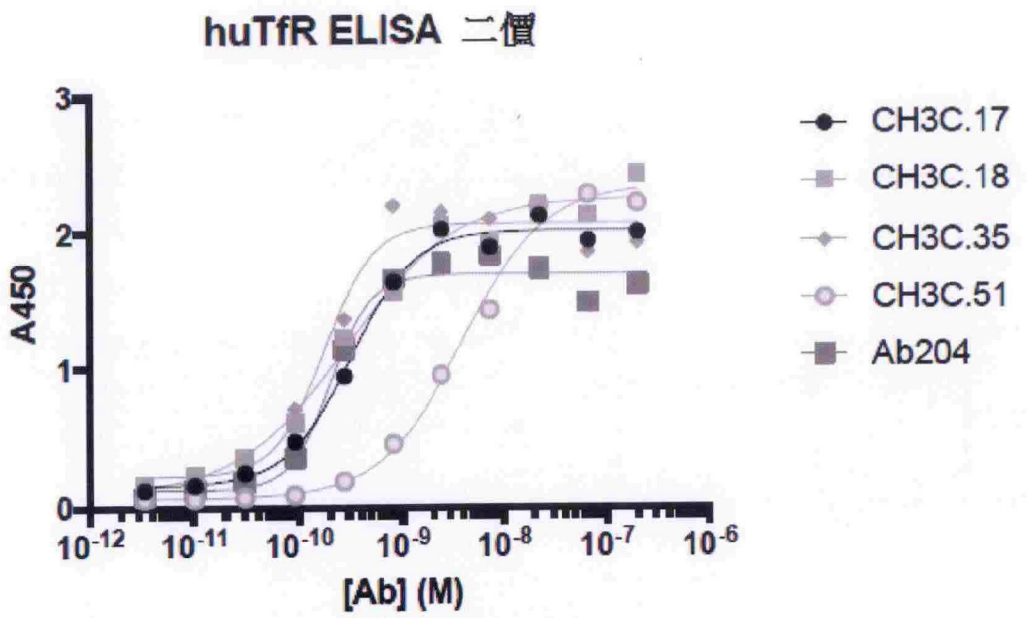


表現量

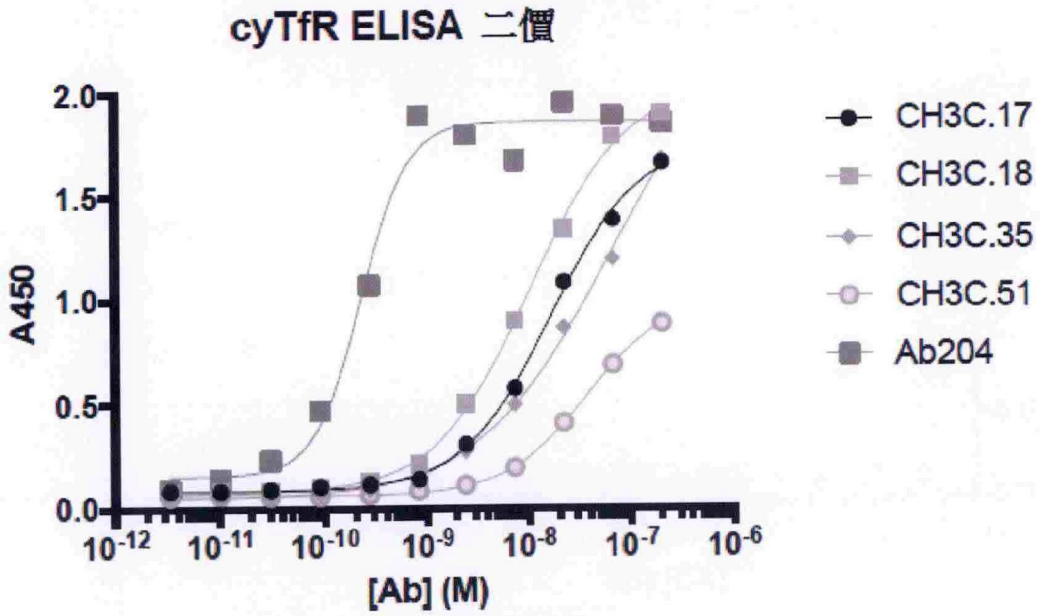
【圖 18A】


位置編號：
野生型序列：
CH3C.35.21序列：
153 157 159 160 161 162 163 186 188 189 194
E . . W . . Y . . T Q E P E W S N S D T S E E N F
野生型回復突變
NNK文庫

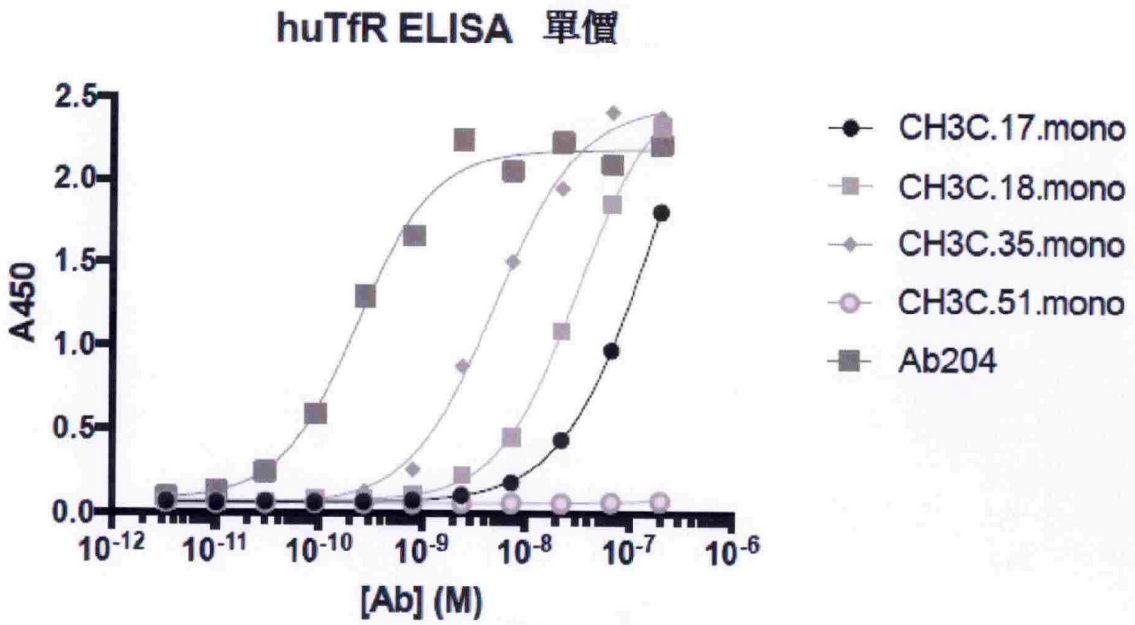
【圖 18B】


huTfR ELISA 二價
A450
[Ab] (M)
CH3C.17
CH3C.18
CH3C.35
CH3C.51
Ab204

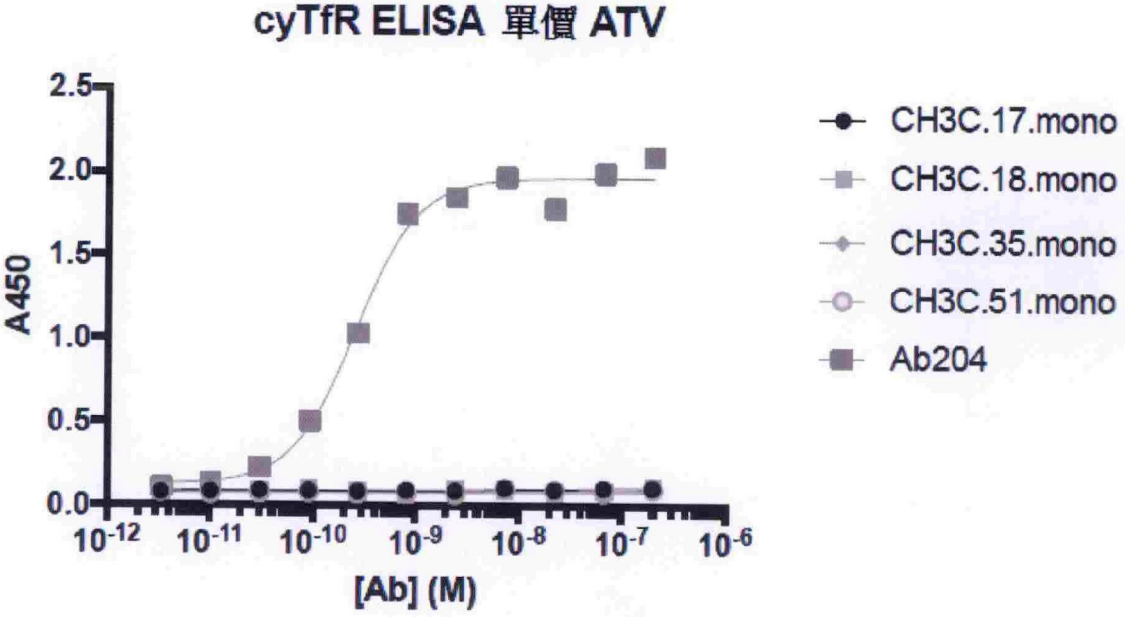
【圖 19A】


cyTfR ELISA 二價
A450
[Ab] (M)
CH3C.17
CH3C.18
CH3C.35
CH3C.51
Ab204

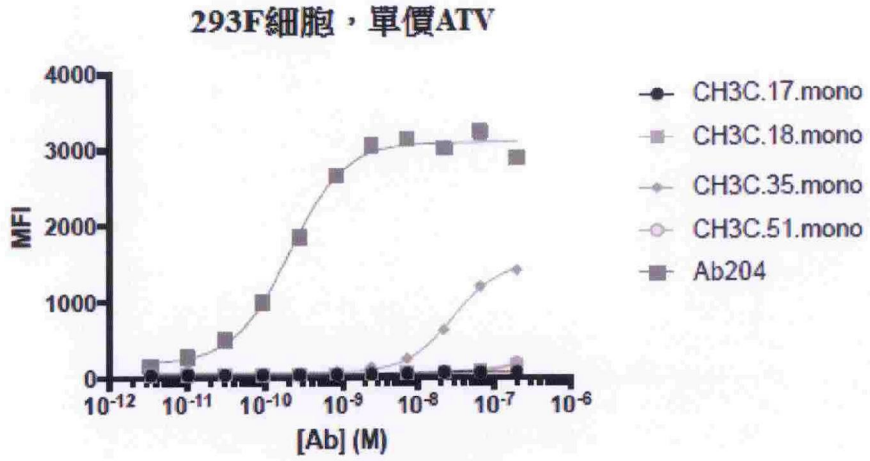
【圖 19B】


huTfR ELISA 單價
A450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
[Ab] (M)
CH3C.17.mono
CH3C.18.mono
CH3C.35.mono
CH3C.51.mono
Ab204

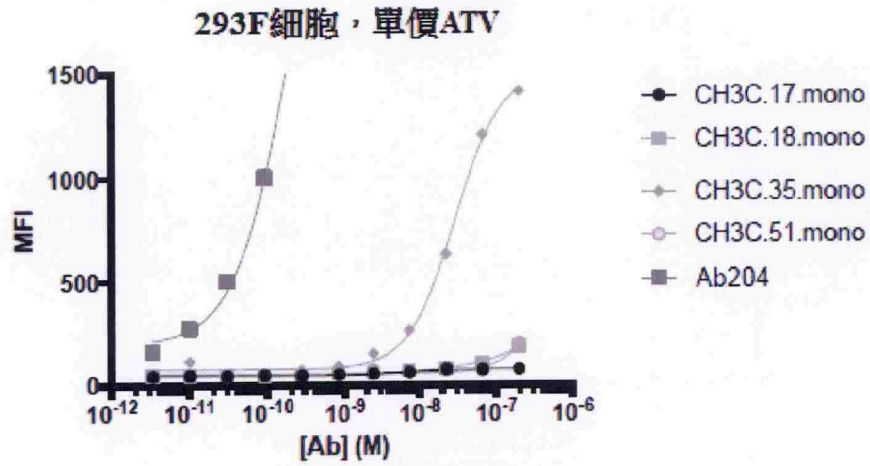
【圖 19C】


cyTfR ELISA 單價 ATV
A450
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
[Ab] (M)
CH3C.17.mono
CH3C.18.mono
CH3C.35.mono
CH3C.51.mono
Ab204

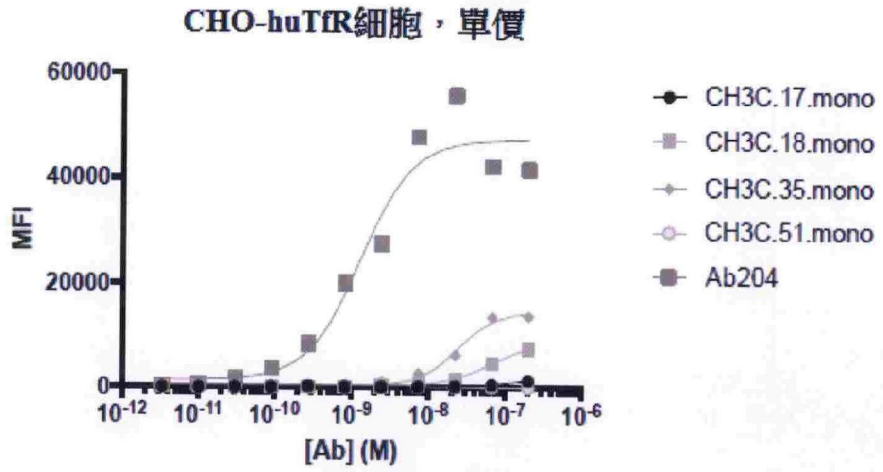
【圖 19D】


293F細胞，單價ATV
4000
3000
2000
1000
0
MFI
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
[Ab] (M)
CH3C.17.mono
CH3C.18.mono
CH3C.35.mono
CH3C.51.mono
Ab204

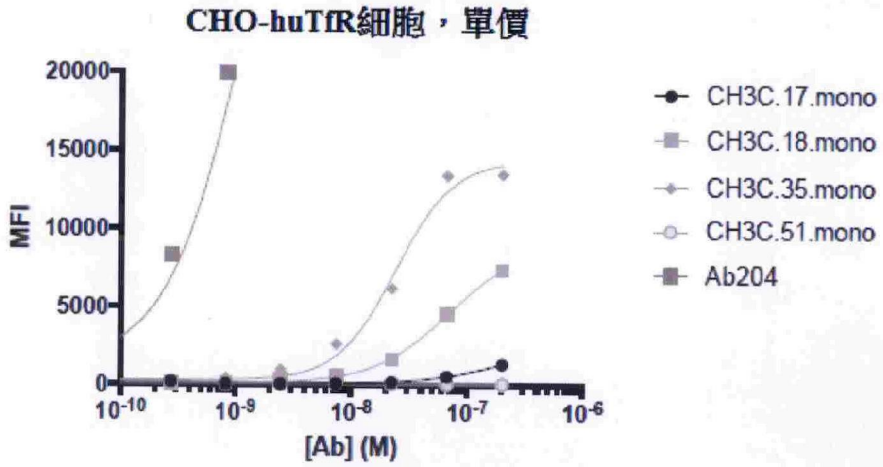
【圖 20A】


293F細胞，單價ATV
1500
1000
500
0
MFI
10-12
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
[Ab] (M)
CH3C.17.mono
CH3C.18.mono
CH3C.35.mono
CH3C.51.mono
Ab204

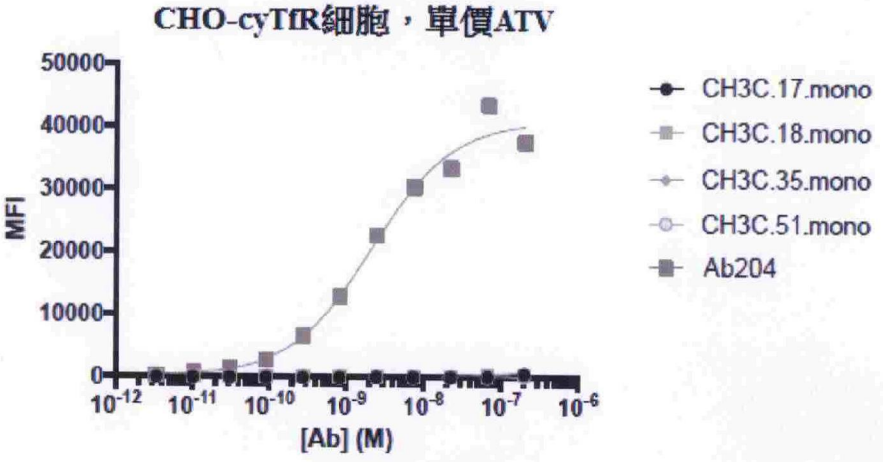
【圖 20B】



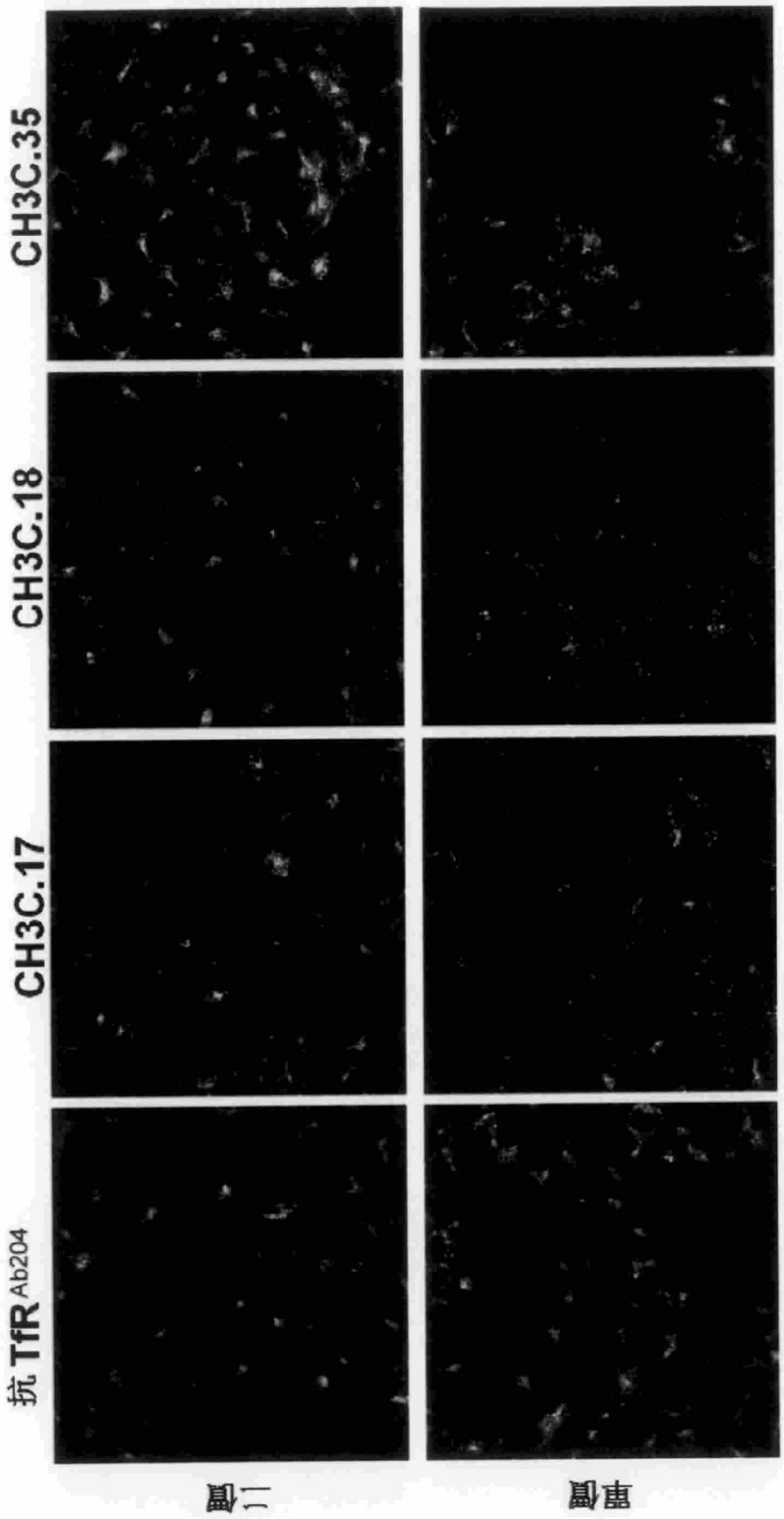
【圖 20C】



【圖 20D】

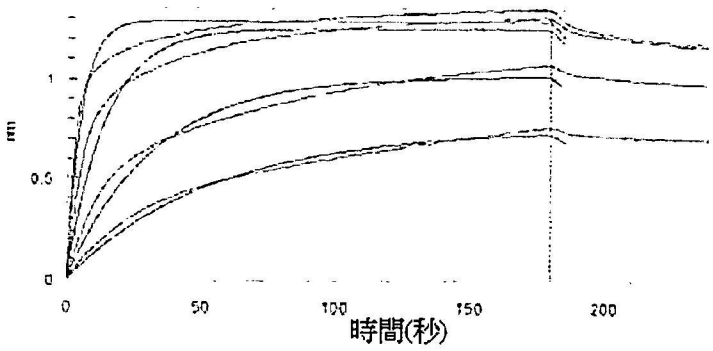


【圖 20E】



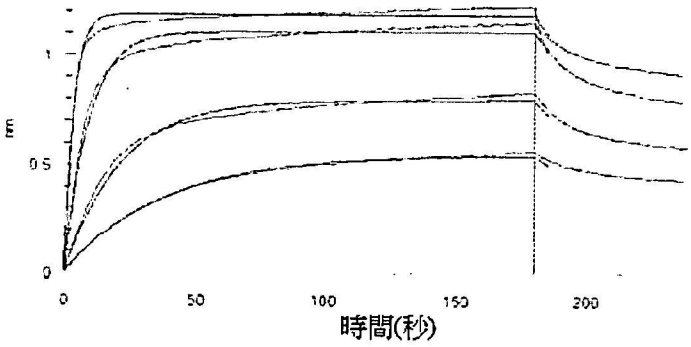
【圖 21】

CH3C.35.N163 人類 TfR



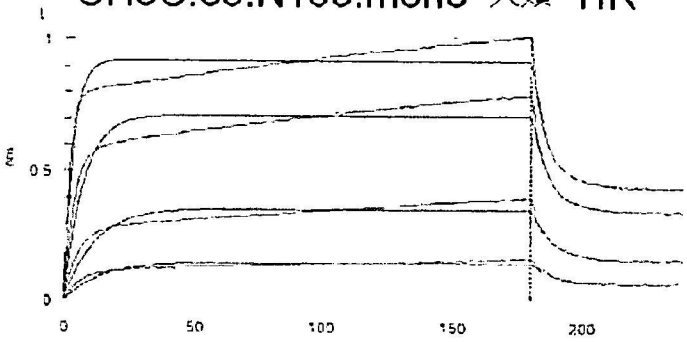
【圖 22A】

CH3C.35 人類 TfR



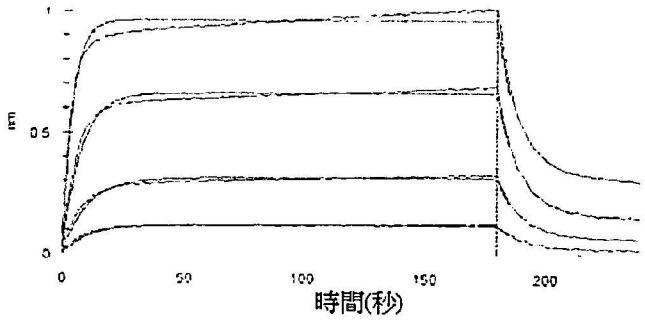
【圖 22B】

CH3C.35.N163.mono 人類 TfR



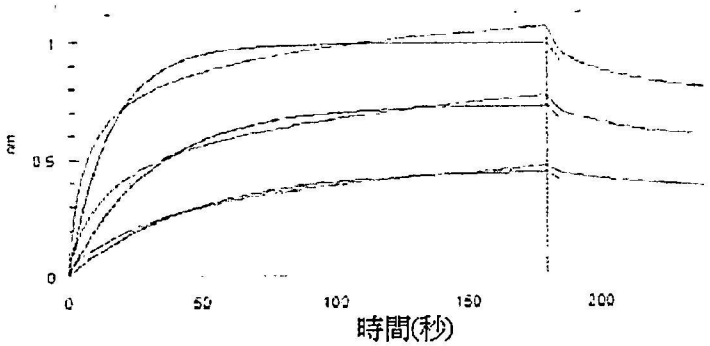
【圖 22C】

CH3C.35.mono 人類 TfR



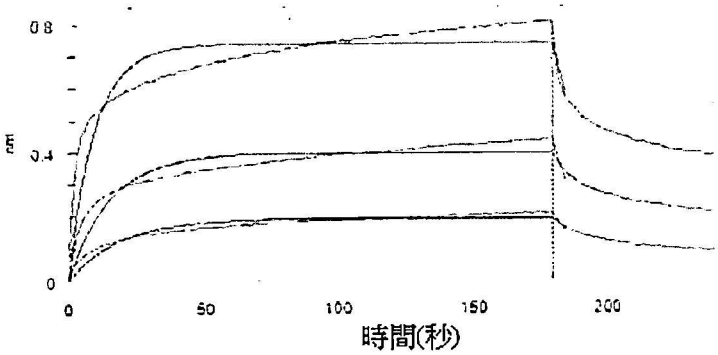
【圖 22D】

CH3C.35.N163食蟹獼猴 TfR



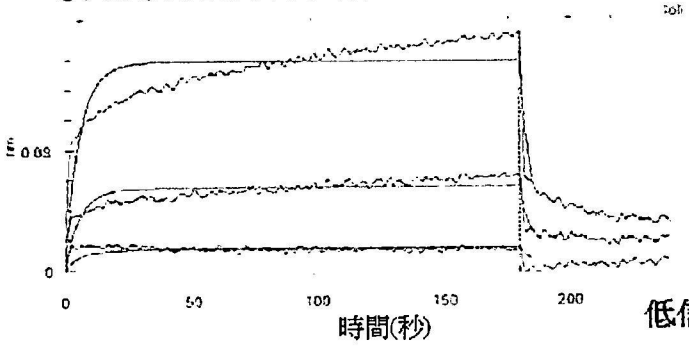
【圖 22E】

CH3C.35食蟹獼猴 TfR



【圖 22F】

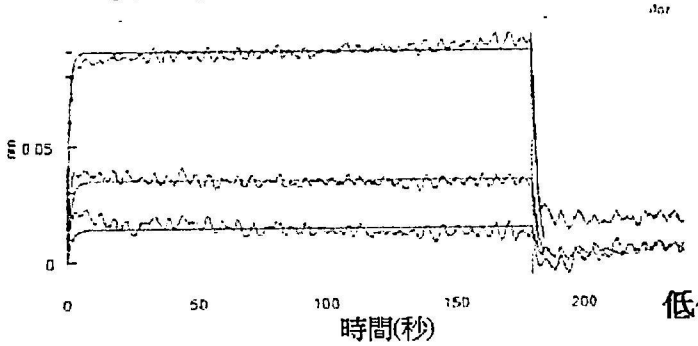
CH3C.35.N163 mono食蟹獼猴 TfR



低信號

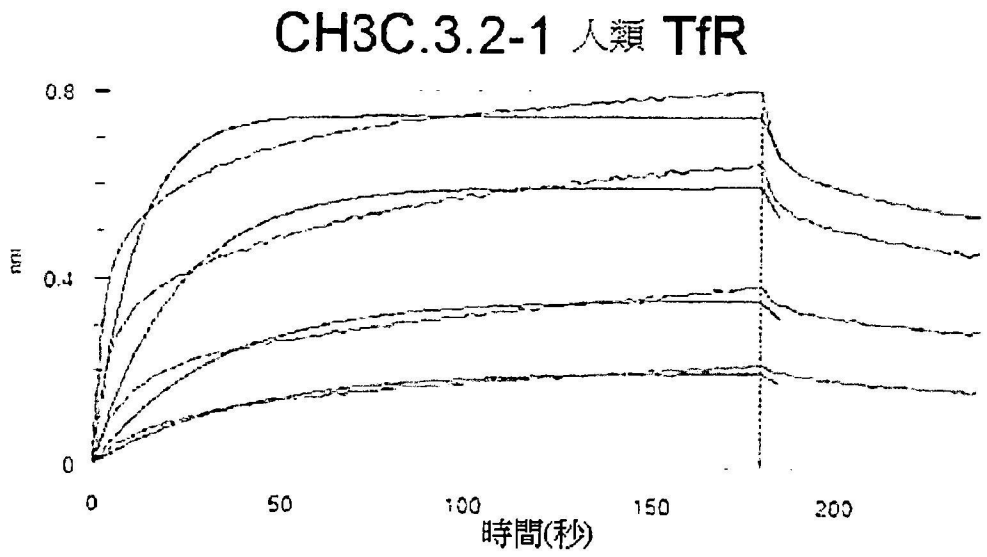
【圖 22G】

CH3C.35.mono 食蟹獼猴 TfR

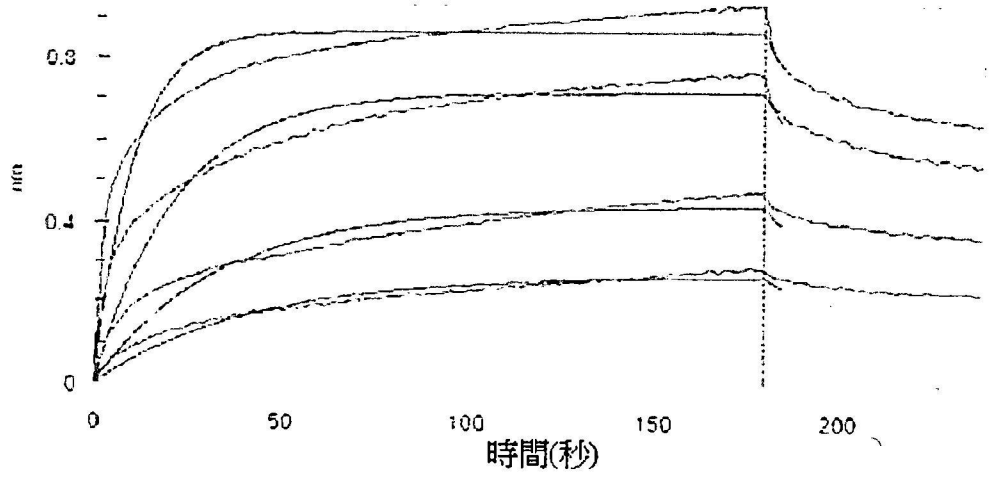


低信號

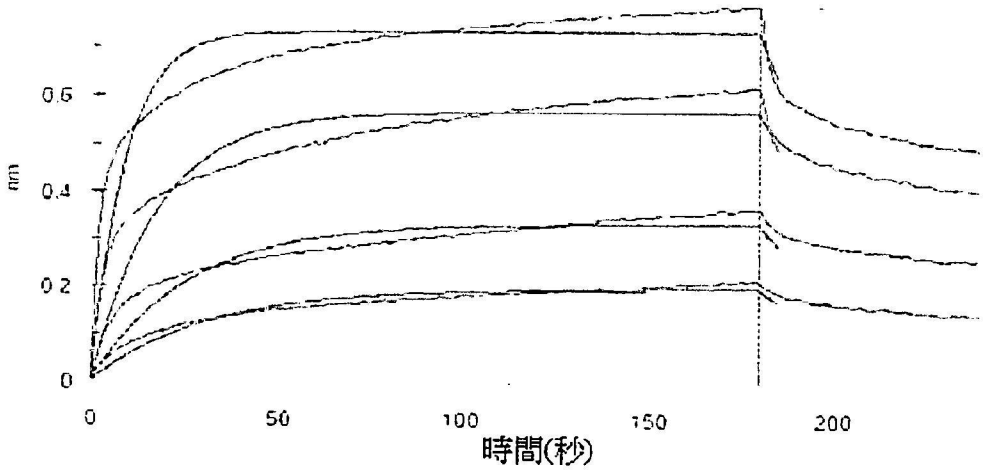
【圖 22H】



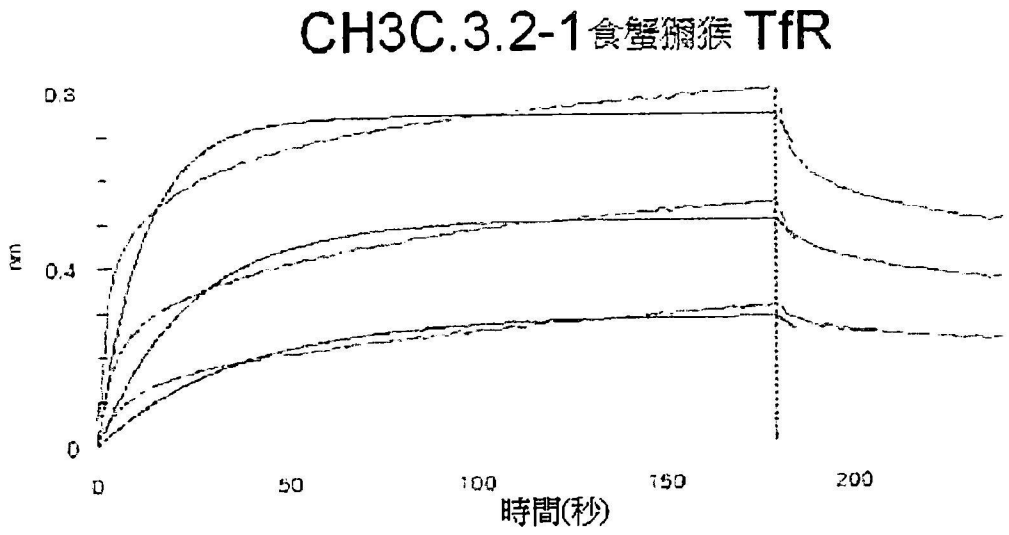
【圖 23A】



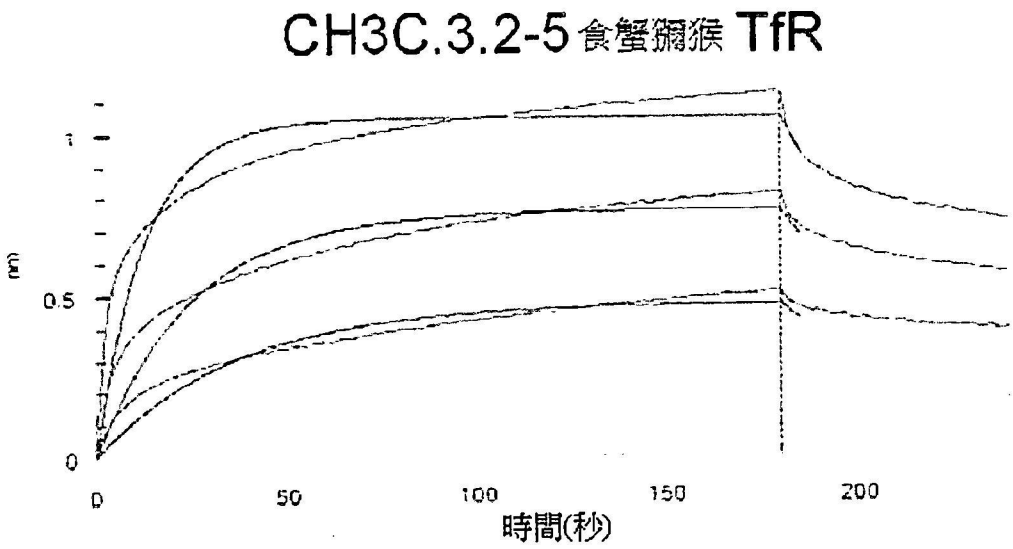
【圖 23B】



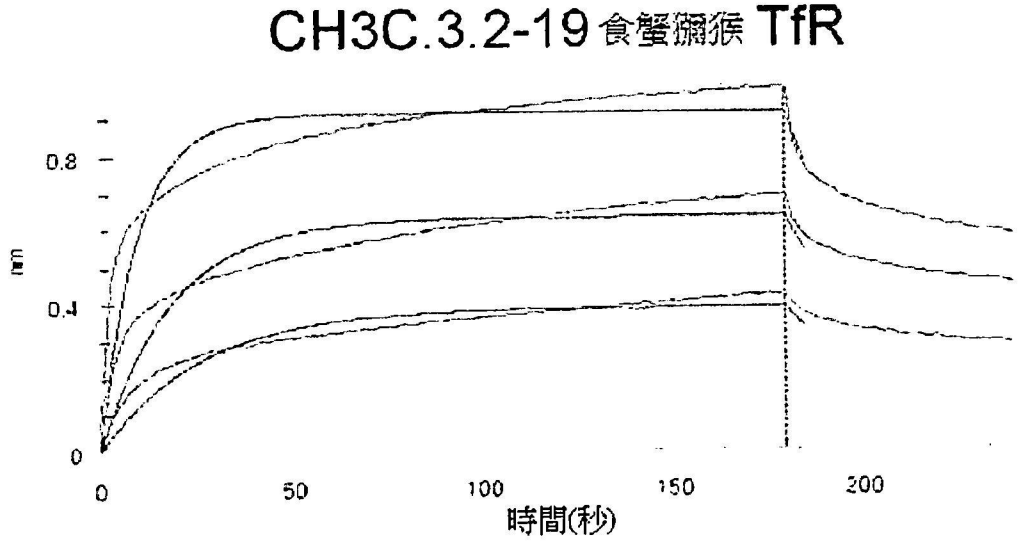
【圖 23C】



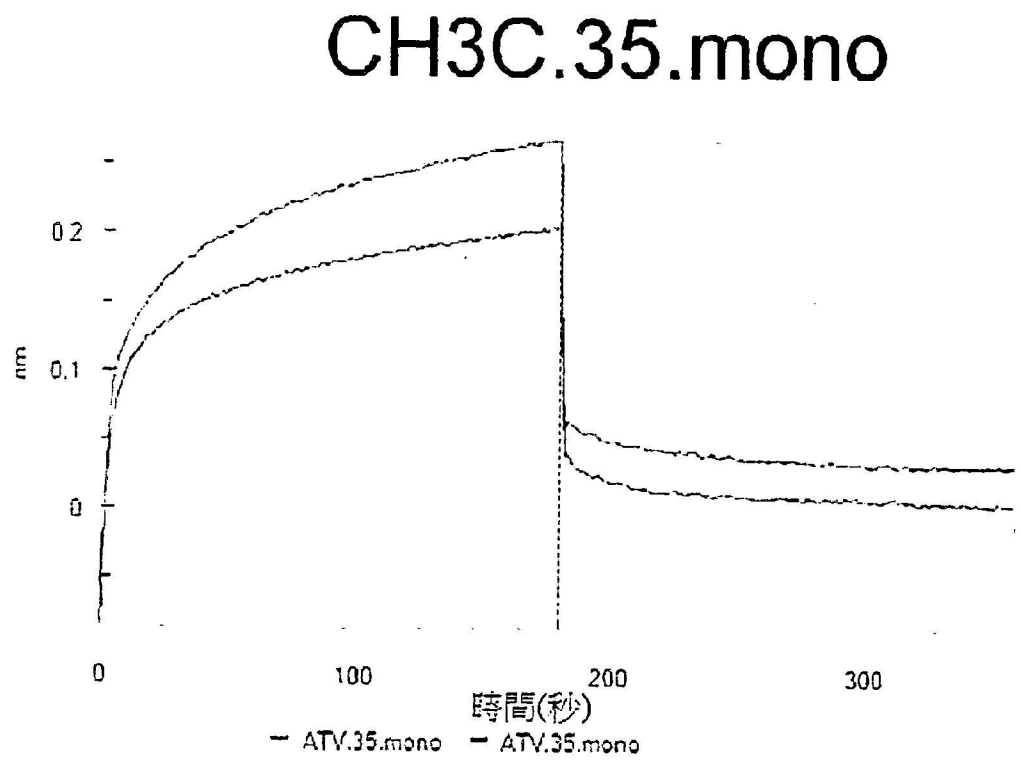
【圖 23D】

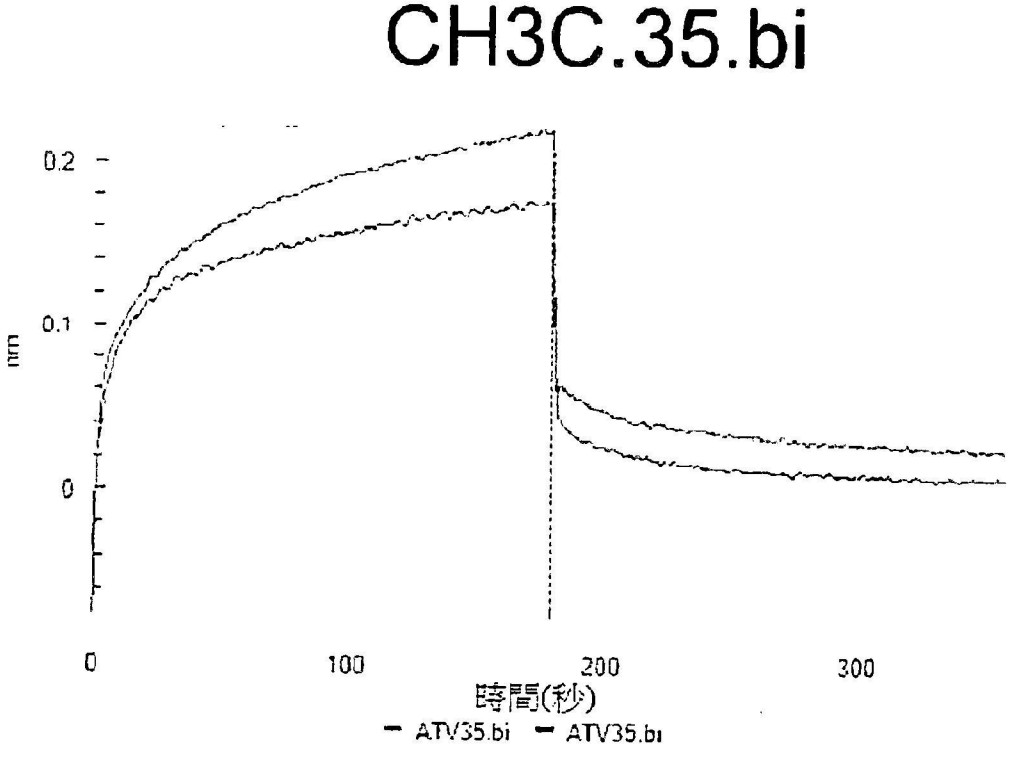


【圖 23E】

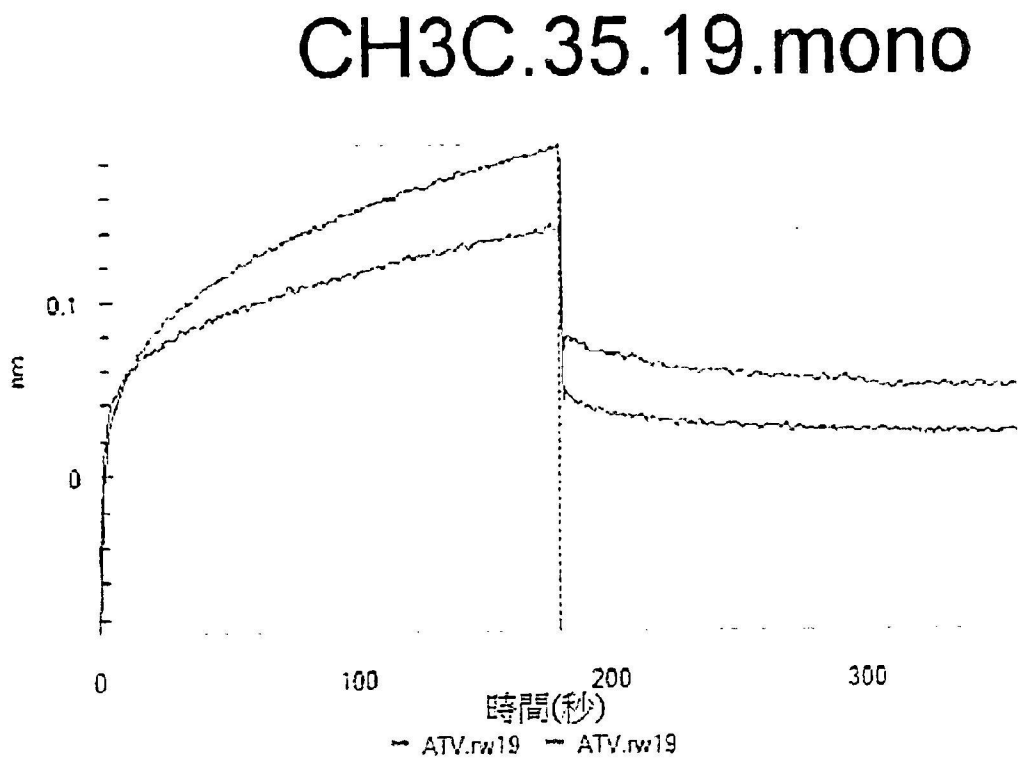


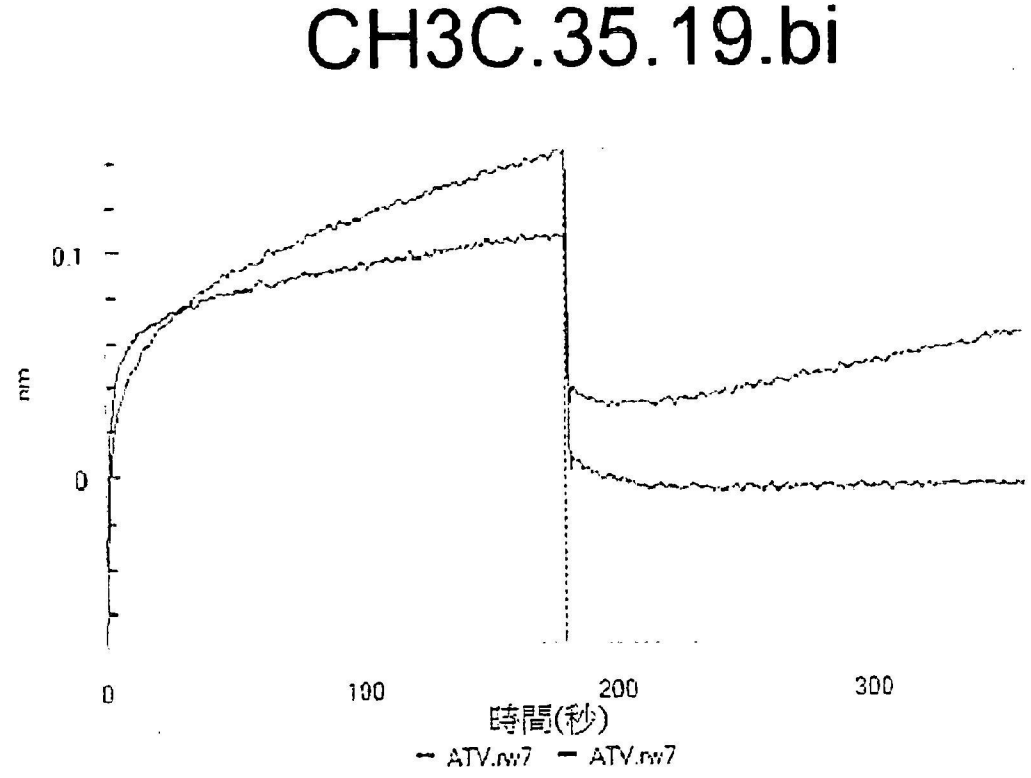
【圖 23F】


CH3C.35.mono
0.2
0.1
0
nm
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.35.mono
ATV.35.mono

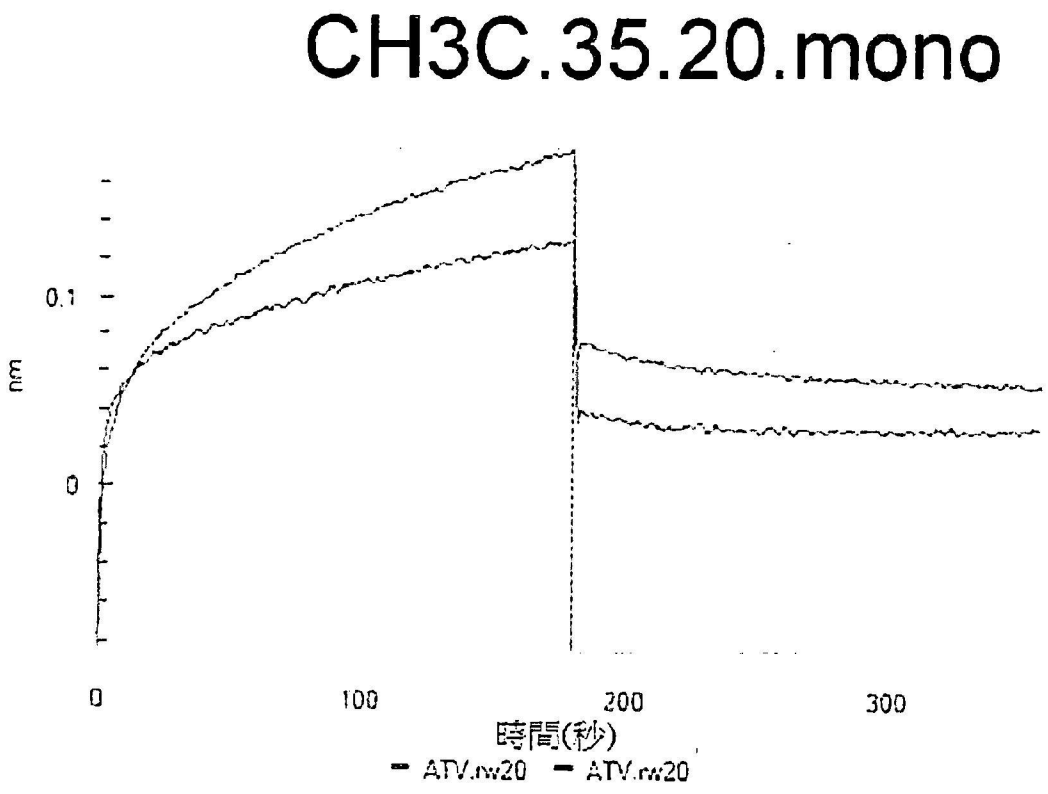

CH3C.35.bi
0.2
0.1
0
nm
0
100
200
300
時間(秒)
ATV35.bi
ATV35.bi

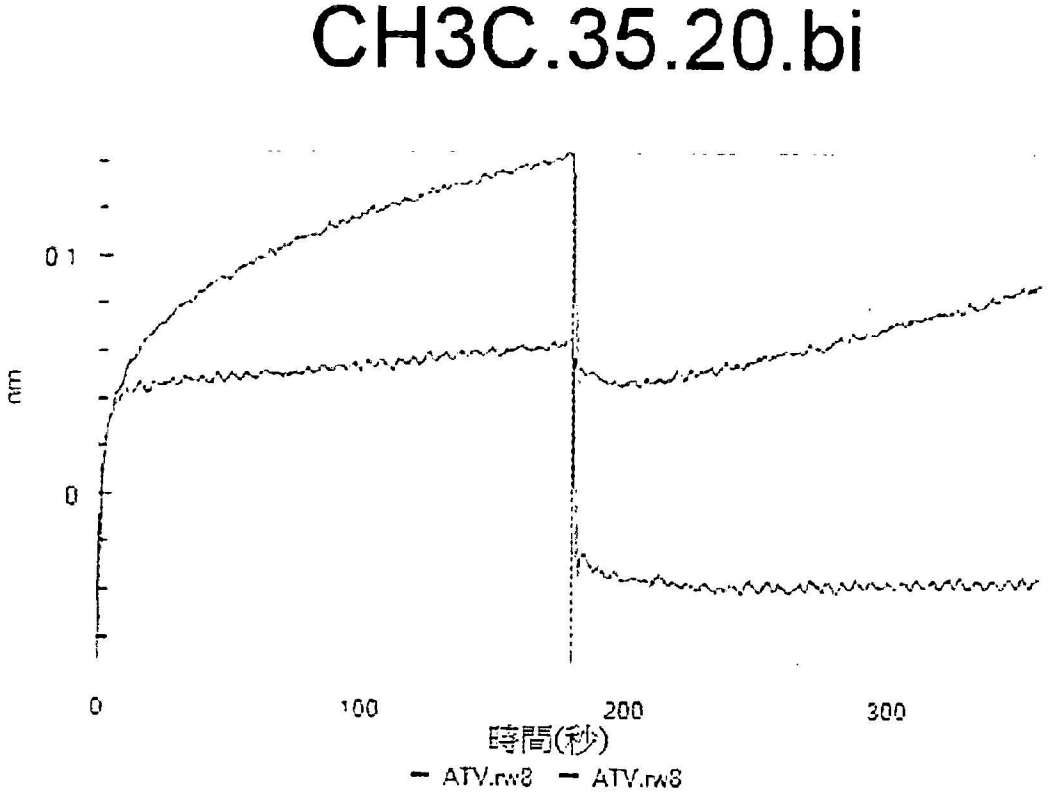
【圖 24A】


CH3C.35.19.mono
nm
0.1
0
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.rw19
ATV.rw19

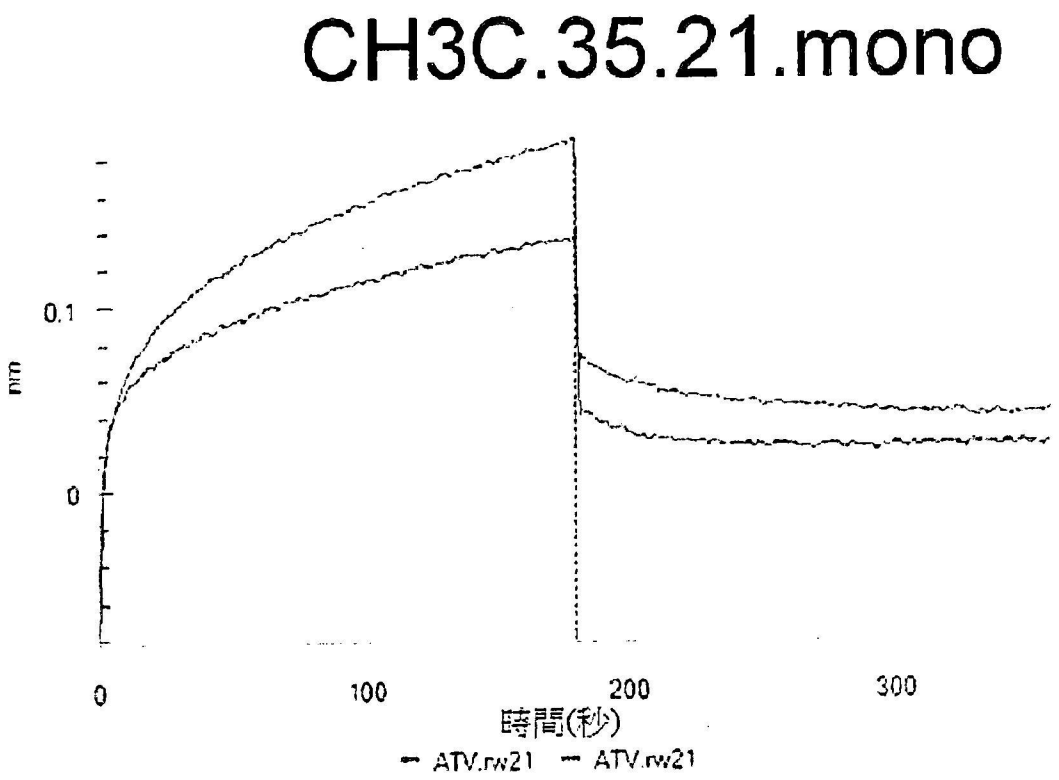

CH3C.35.19.bi
nm
0.1
0
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.rw7
ATV.rw7

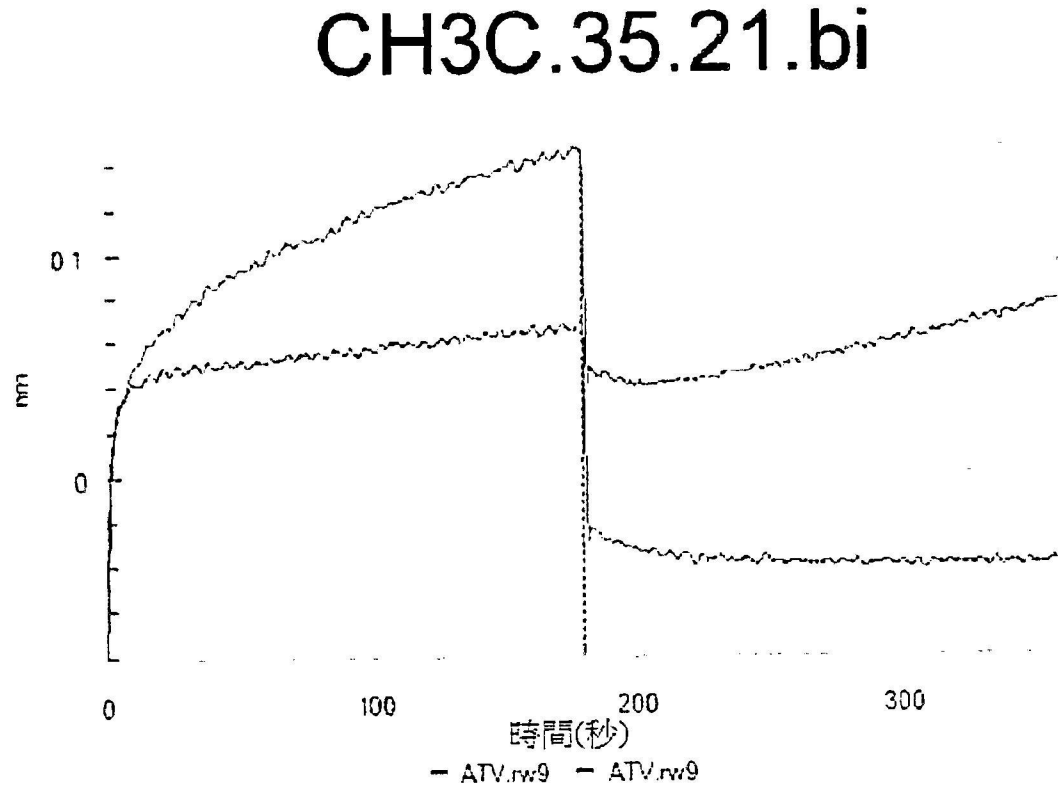
【圖 24B】


CH3C.35.20.mono
0.1
0
nm
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.nw20
ATV.nw20

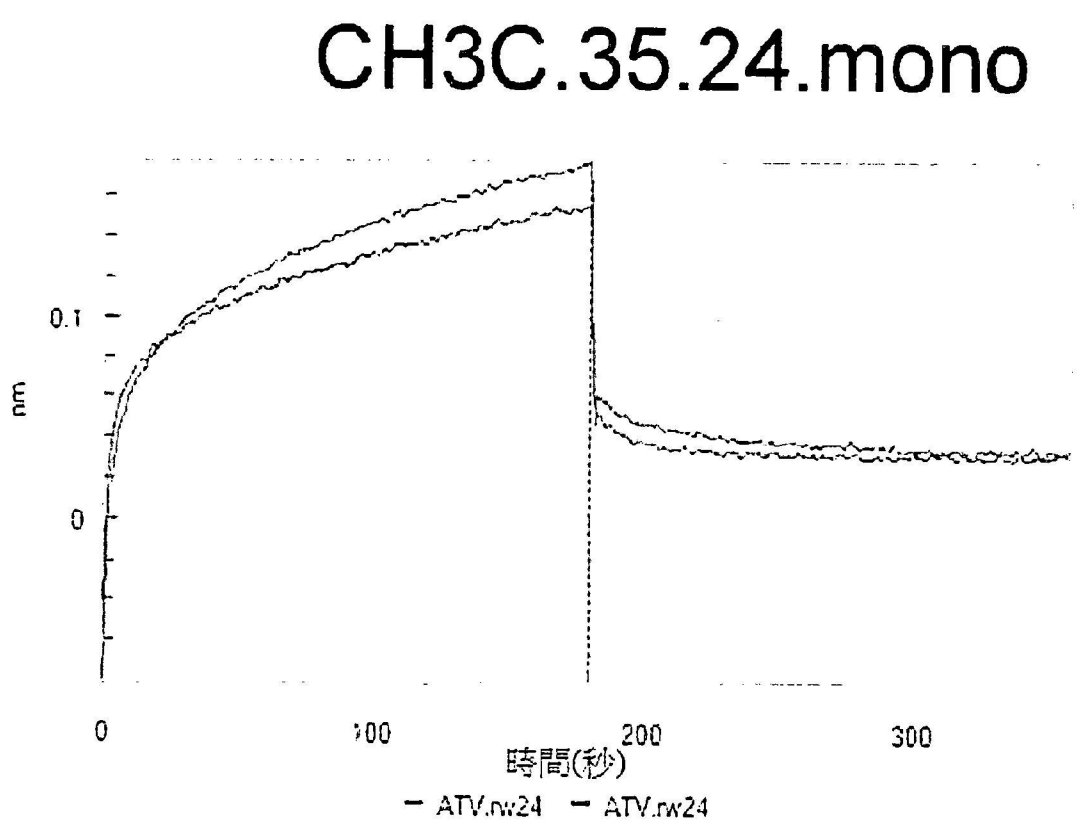

CH3C.35.20.bi
0.1
0
nm
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.nw8
ATV.nw8

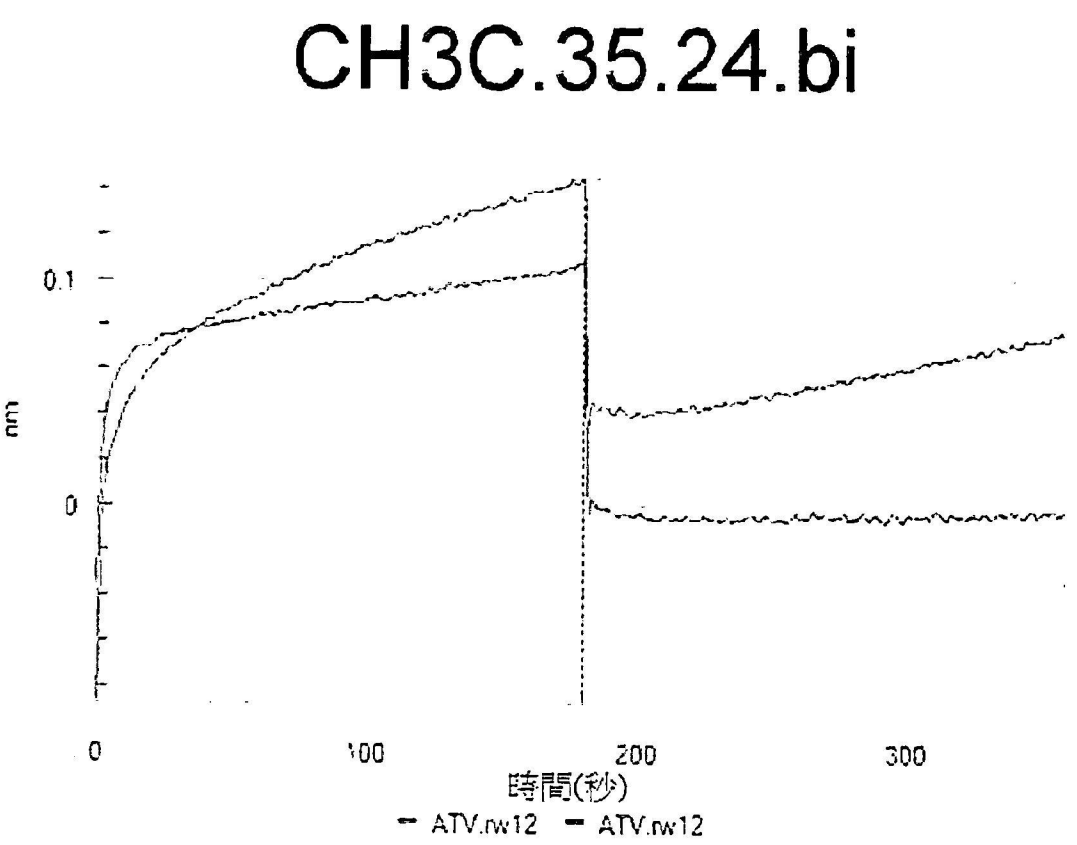
【圖 24C】


CH3C.35.21.mono
nm
0.1
0
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.rw21
ATV.rw21

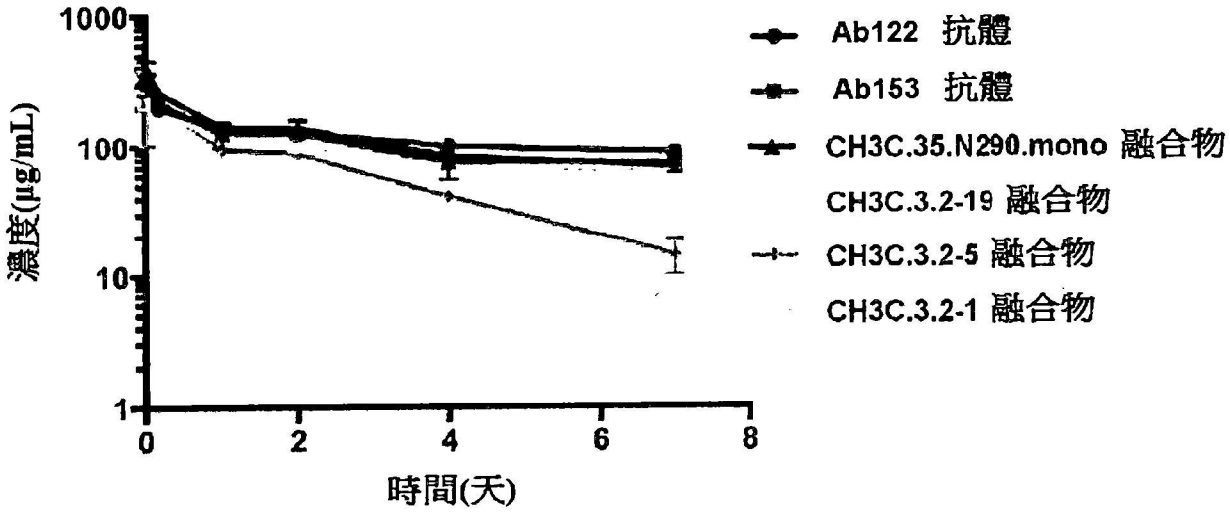

CH3C.35.21.bi
nm
0.1
0
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.rw9
ATV.rw9

【圖 24D】

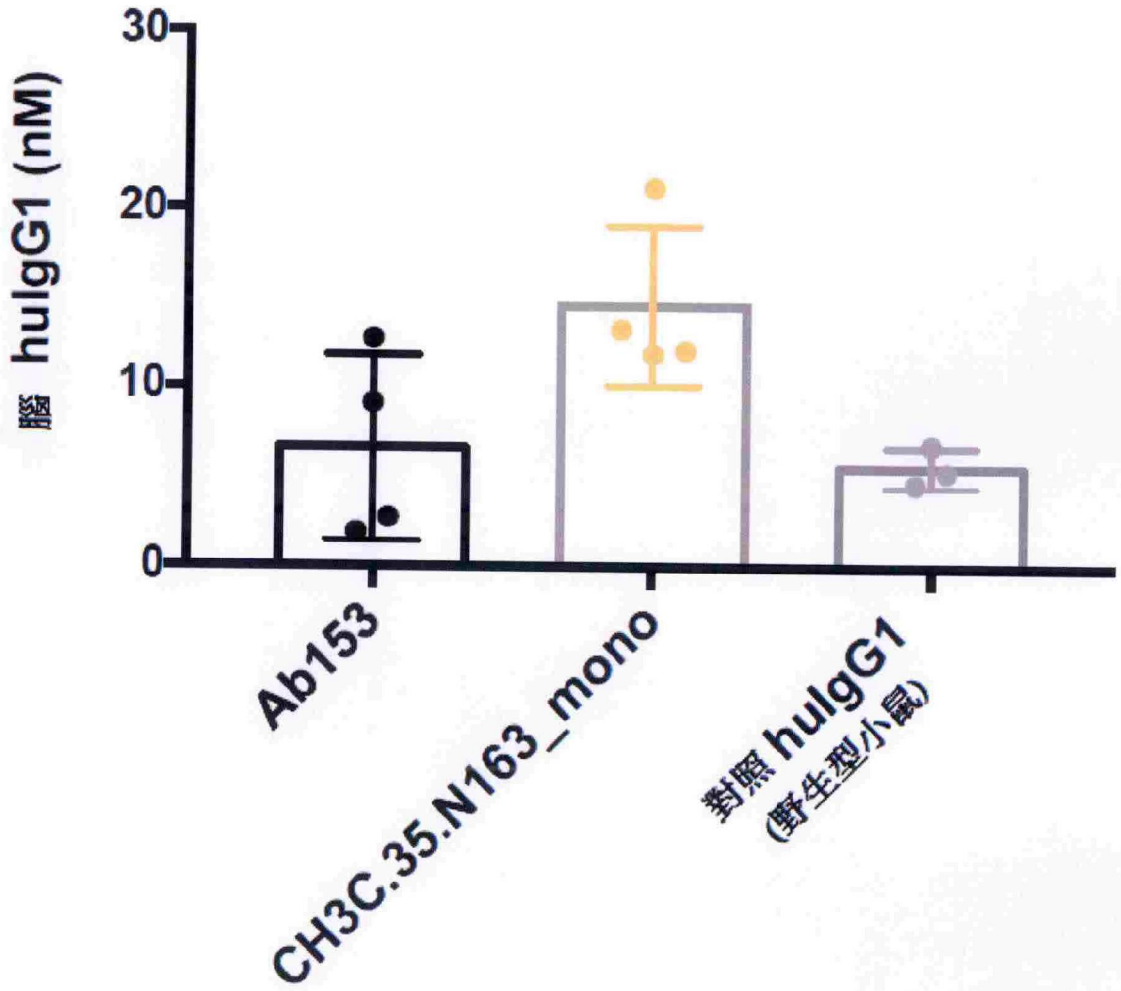

CH3C.35.24.mono
0.1
0
nm
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.nw24
ATV.nw24


CH3C.35.24.bi
0.1
0
nm
0
100
200
300
時間(秒)
ATV.nw12
ATV.nw12

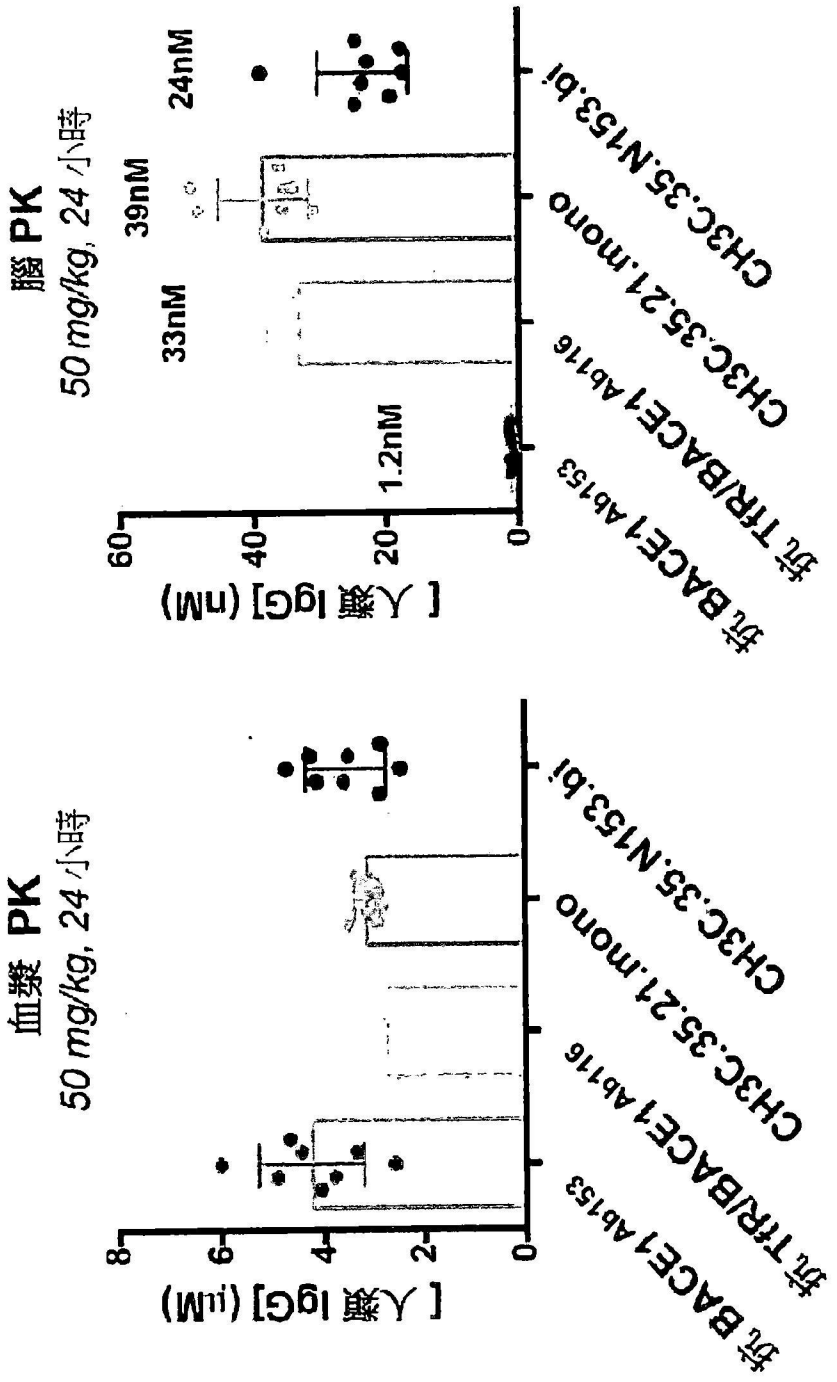
【圖 24E】


1000
100
10
1
濃度(μg/mL)
0
2
4
6
8
時間(天)
Ab122 抗體
Ab153 抗體
CH3C.35.N290.mono 融合物
CH3C.3.2-19 融合物
CH3C.3.2-5 融合物
CH3C.3.2-1 融合物

【圖 25】



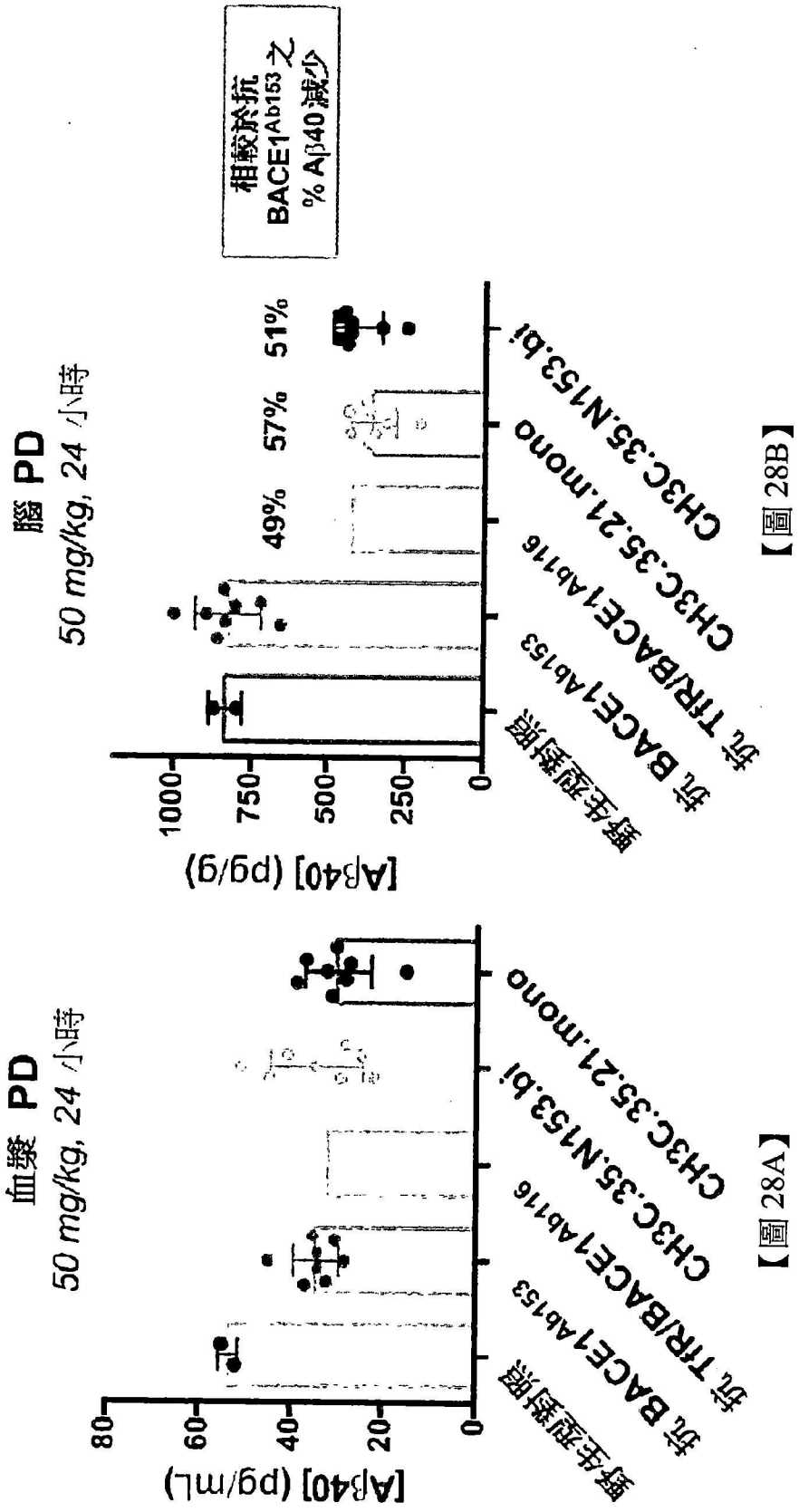
【圖 26】


血漿 PK
50 mg/kg, 24 小時
人類 IgG (μM)
0
2
4
6
8
抗 BACE1 Ab153
抗 TfR/BACE1 Ab116
CH3C.35.21.mono
CH3C.35.N153.bi

【圖 27A】

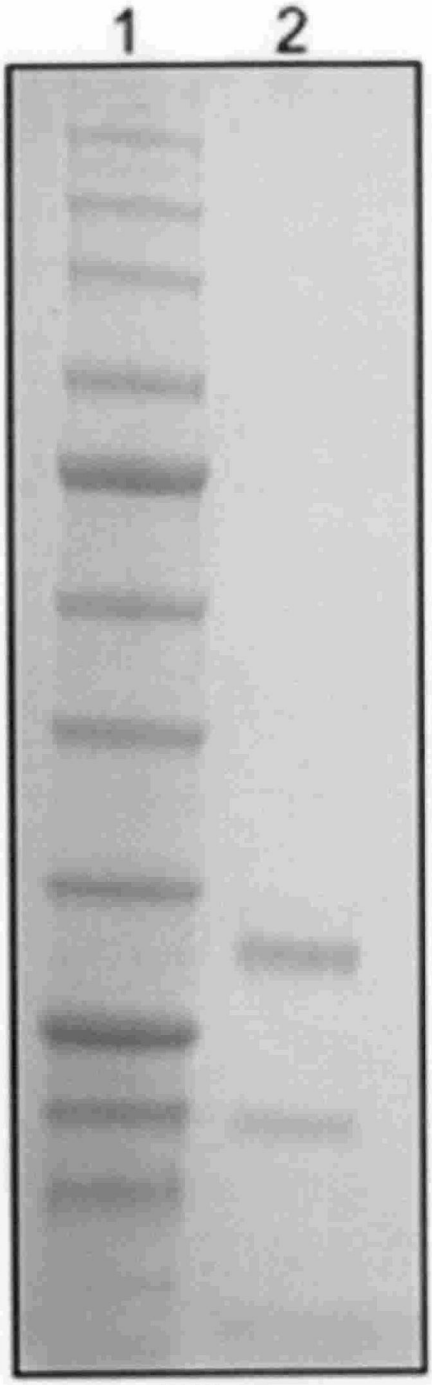
腦 PK
50 mg/kg, 24 小時
人類 IgG (nM)
0
20
40
60
1.2nM
33nM
39nM
24nM
抗 BACE1 Ab153
抗 TfR/BACE1 Ab116
CH3C.35.21.mono
CH3C.35.N153.bi

【圖 27B】

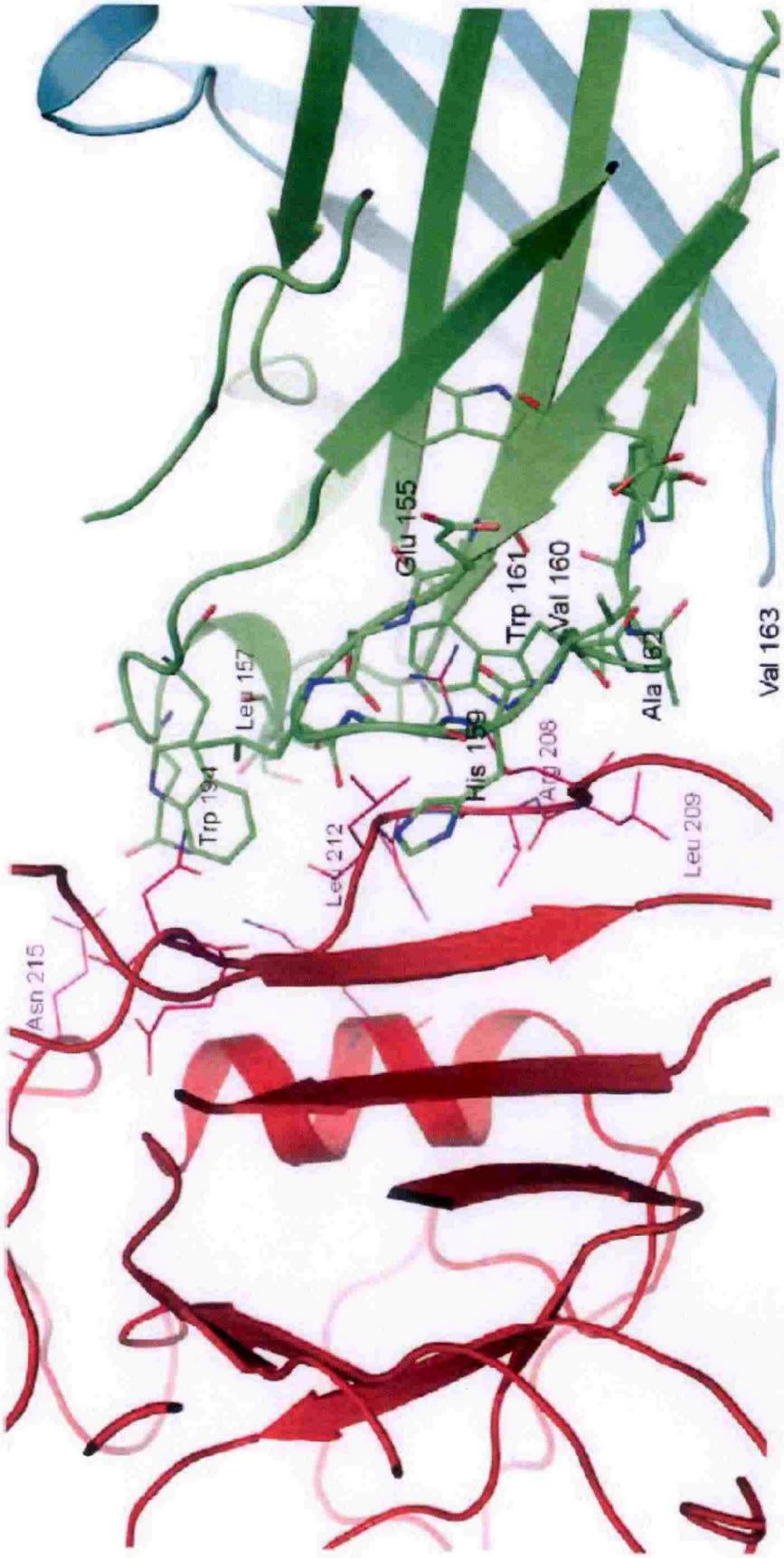

血漿 PD
50 mg/kg, 24 小時
[Aβ40] (pg/mL)
0
20
40
60
80
腎生殖對照
抗 BACE1Ab153
抗 TfR/BACE1Ab1116
CH3C.35.N153.bi
CH3C.35.21.mono
腦 PD
50 mg/kg, 24 小時
[Aβ40] (pg/g)
0
250
500
750
1000
腎生殖對照
抗 BACE1Ab153
抗 TfR/BACE1Ab1116
CH3C.35.21.mono
CH3C.35.N153.bi
49%
57%
51%
相較於抗 BACE1Ab153 之 % Aβ40 減少

【圖 28A】

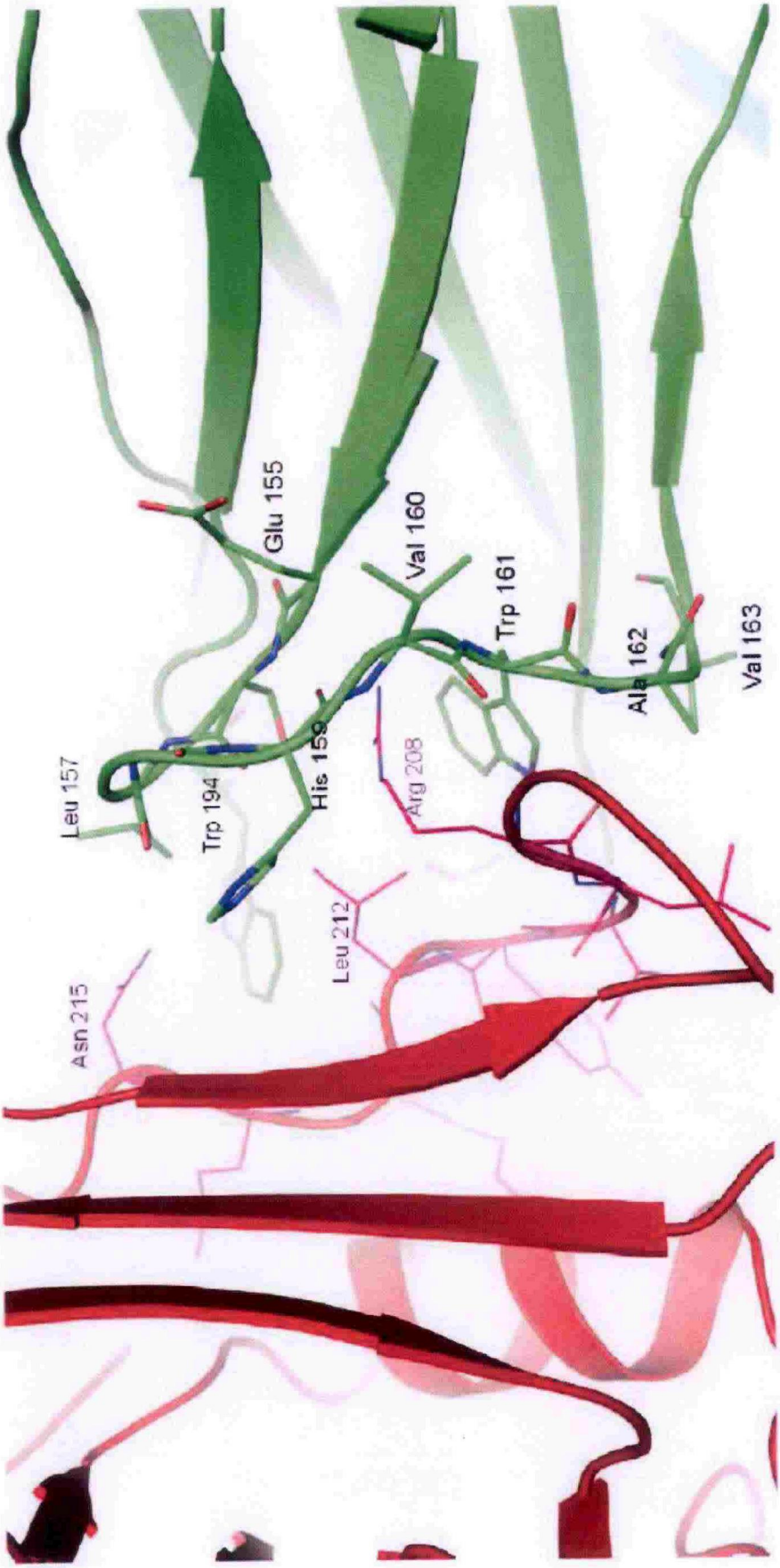
【圖 28B】



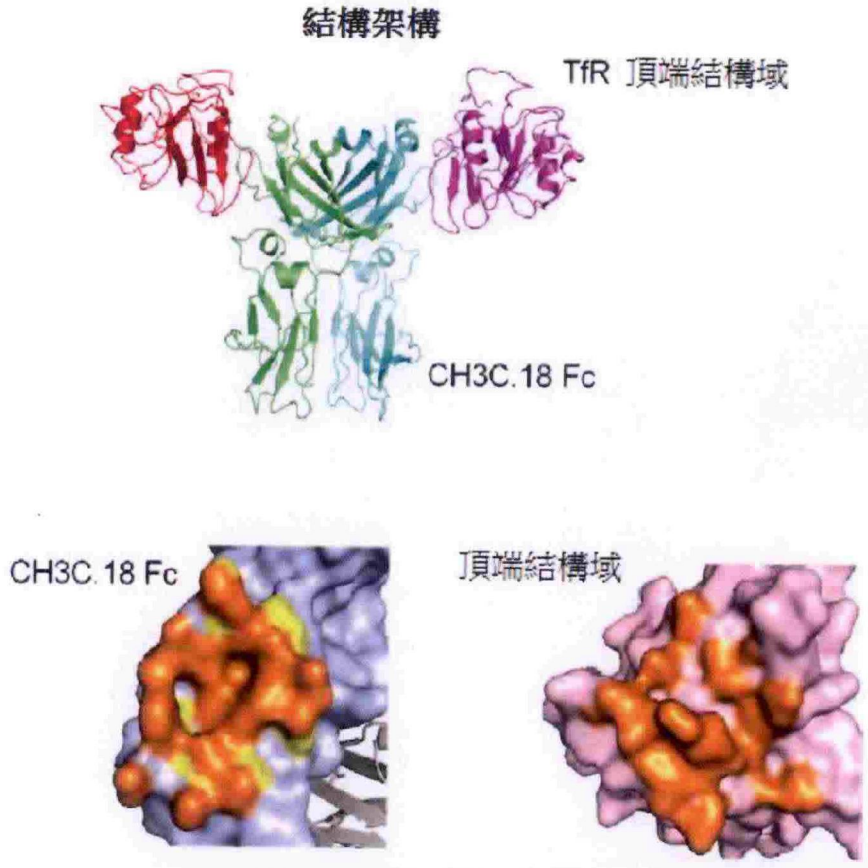
【圖 29】


Glu 155
Trp 161
Val 160
Ala 162
Val 163
Leu 157
Trp 194
His 159
Arg 208
Leu 212
Leu 209
Asn 215

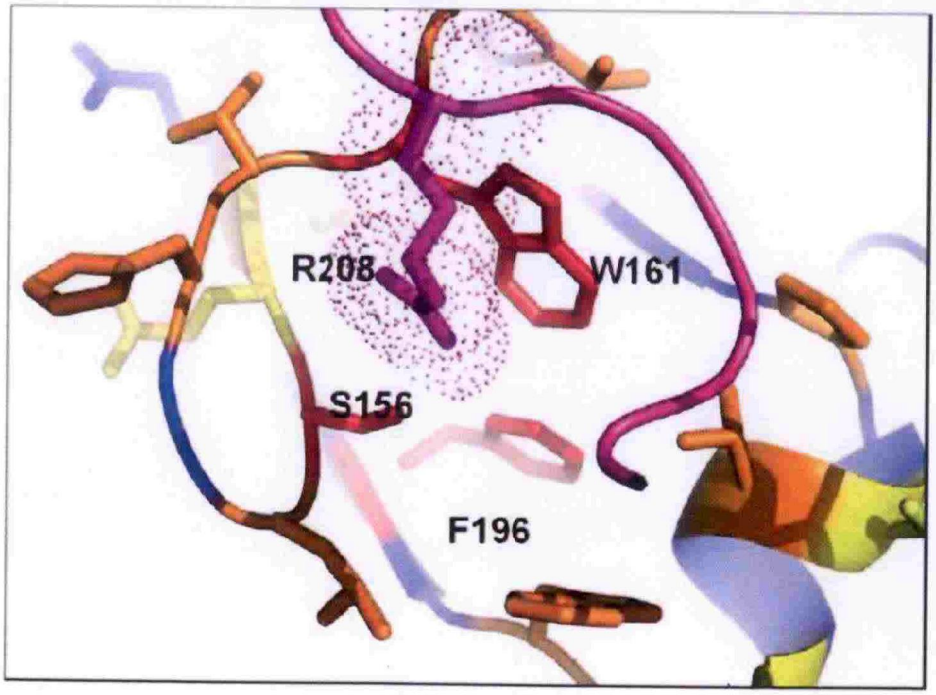
【圖 30A】


Glu 155
Val 160
Trp 161
Ala 162
Val 163
Leu 157
Trp 194
His 159
Arg 208
Leu 212
Asn 215

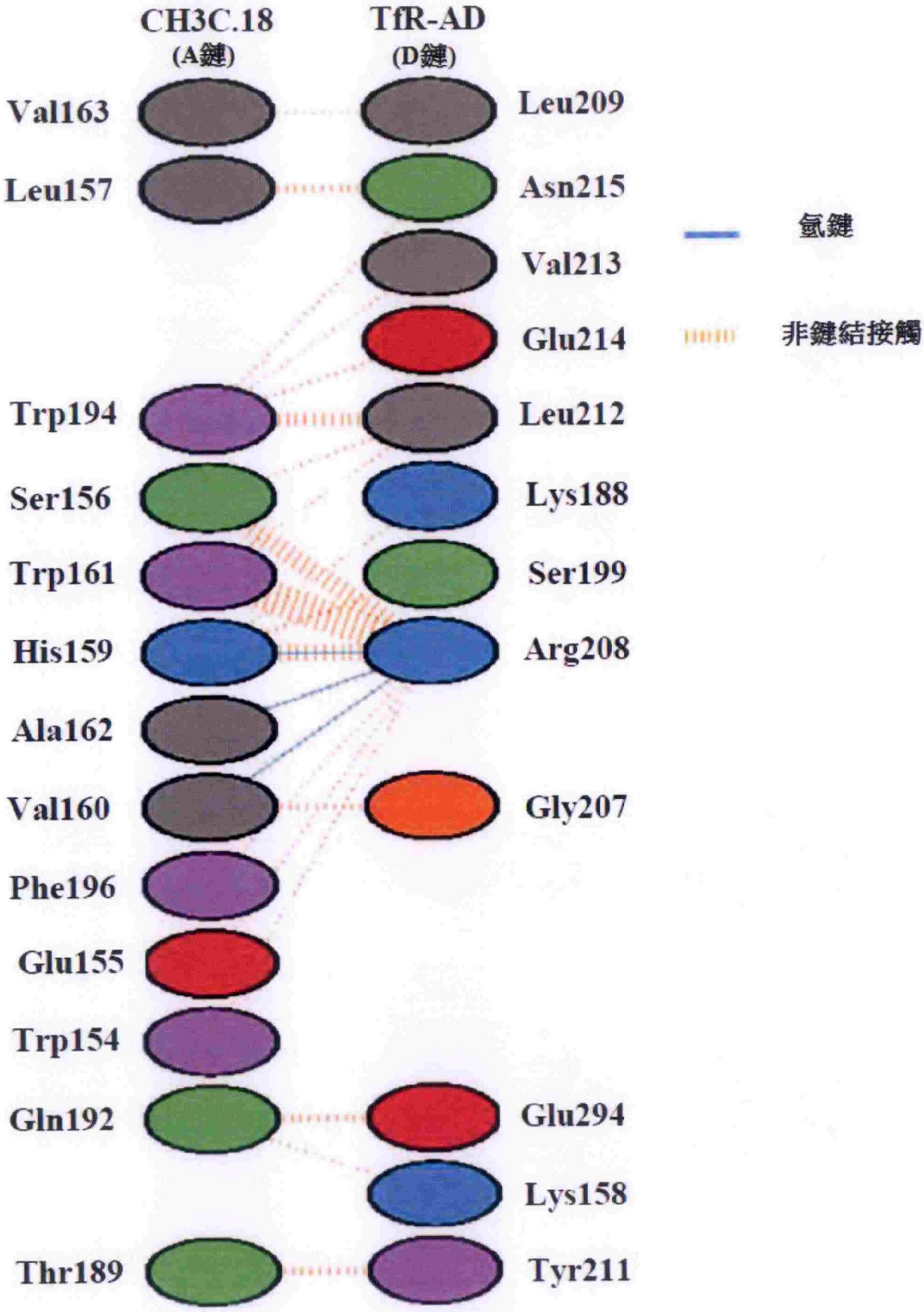
【圖 30B】


結構架構
TfR 頂端結構域
CH3C.18 Fc
CH3C.18 Fc
頂端結構域
結合表面(在5埃內)

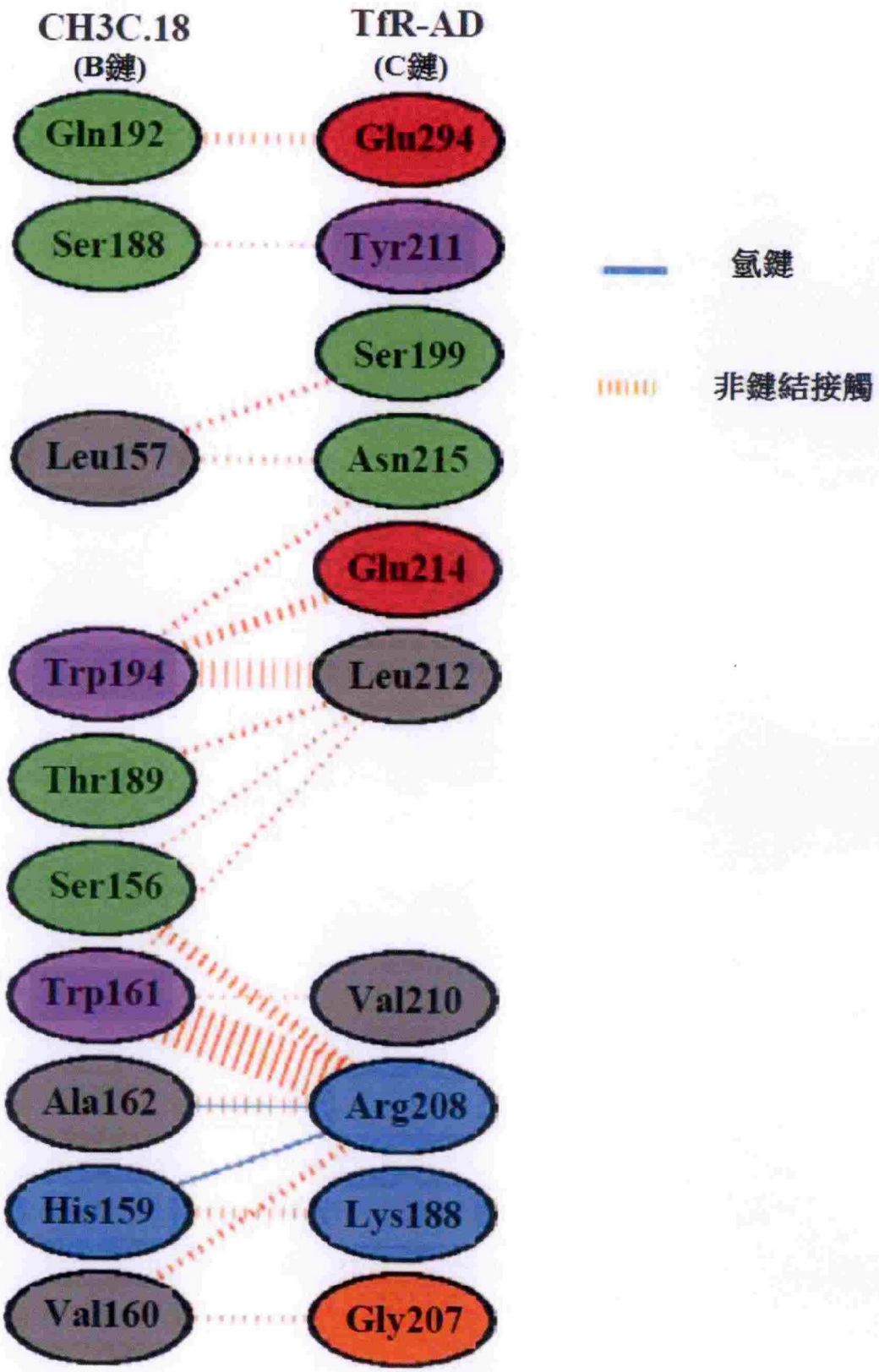
【圖 31A】


R208
W161
S156
F196

【圖 31B】


CH3C.18
(A鏈)
TfR-AD
(D鏈)
Val163
Leu157
Trp194
Ser156
Trp161
His159
Ala162
Val160
Phe196
Glu155
Trp154
Gln192
Thr189
Leu209
Asn215
Val213
Glu214
Leu212
Lys188
Ser199
Arg208
Gly207
Glu294
Lys158
Tyr211
氫鍵
非鍵結接觸

【圖 32A】

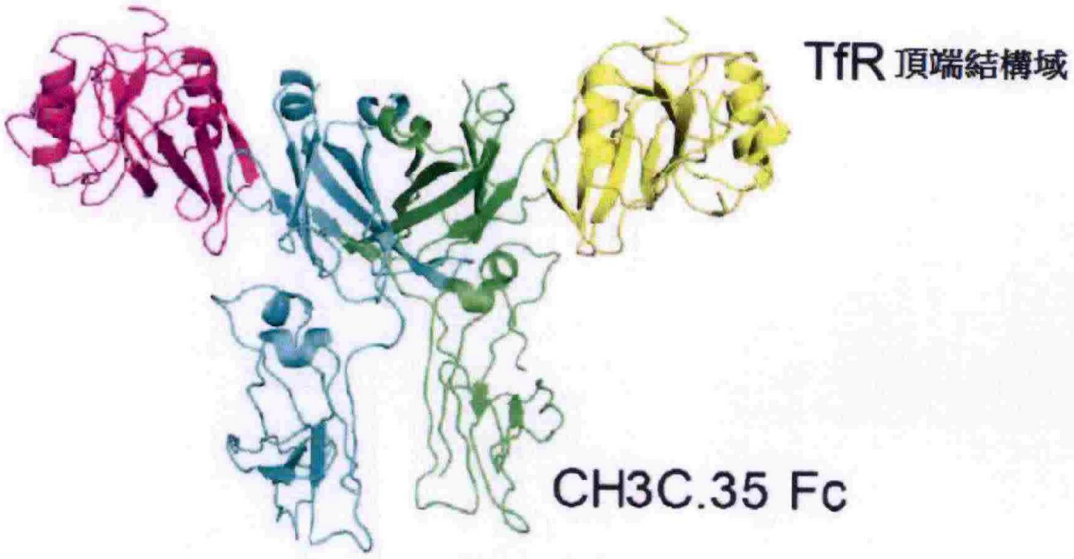

CH3C.18
(B鏈)
TfR-AD
(C鏈)
Gln192
Glu294
Ser188
Tyr211
Ser199
Leu157
Asn215
Glu214
Trp194
Leu212
Thr189
Ser156
Trp161
Val210
Ala162
Arg208
His159
Lys188
Val160
Gly207
氫鍵
非鍵結接觸

【圖 32B】

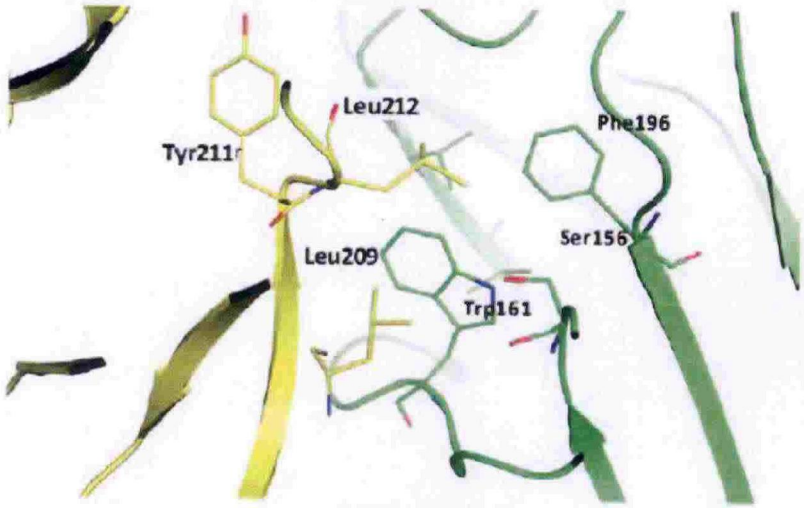
C21501SDA.pdf


```
P01857 IGHG1_人類      1   ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS   60
P01859 IGHG2_人類      1   ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS   60
P01860 IGHG3_人類      1   ASTKGPSVFPLAPCSRSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS   60
P01861 IGHG4_人類      1   ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS   60
                           ************.*:*** .*****************************************

P01857 IGHG1_人類     61   GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE---------------------   99
P01859 IGHG2_人類     61   GLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERK-------------------  101
P01860 IGHG3_人類     61   GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVNHKPSNTKVDKRVELKTPLGDTTHTCPRCPEPKSC  120
P01861 IGHG4_人類     61   GLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK-------------------  101
                           **************.:**:** ***:********** **

P01857 IGHG1_人類    100   --------------------------PKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  133
P01859 IGHG2_人類    102   -----------------------------CCVECPPCPAPPV-AGPSVFLFPPKPKDT  129
P01860 IGHG3_人類    121   DTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPEPKSCDTPPPCPRCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT  180
P01861 IGHG4_人類    102   -------------------------------YGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDT  130
                                                           ** **** . .***************

P01857 IGHG1_人類    134   LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH  193
P01859 IGHG2_人類    130   LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVH  189
P01860 IGHG3_人類    181   LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFKWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTFRVVSVLTVLH  240
P01861 IGHG4_人類    131   LMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH  190
                           ******************:*****:*:********************:***:********:*

P01857 IGHG1_人類    194   QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVK  253
P01859 IGHG2_人類    190   QDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  249
P01860 IGHG3_人類    241   QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK  300
P01861 IGHG4_人類    191   QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVK  250
                           ****************.**; *******:****************::*:************

P01857 IGHG1_人類    254   GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  313
P01859 IGHG2_人類    250   GFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE  309
P01860 IGHG3_人類    301   GFYPSDIAVEWESSGQPENNYNTTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHE  360
P01861 IGHG4_人類    251   GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE  310
                           *******:******.*******:****:***********:*********:**:********

P01857 IGHG1_人類    314   ALHNHYTQKSLSLSPGK                                          330
P01859 IGHG2_人類    310   ALHNHYTQKSLSLSPGK                                          326
P01860 IGHG3_人類    361   ALHNRFTQKSLSLSPGK                                          377
P01861 IGHG4_人類    311   ALHNHYTQKSLSLSLGK                                          327
                           *****;******** **
```

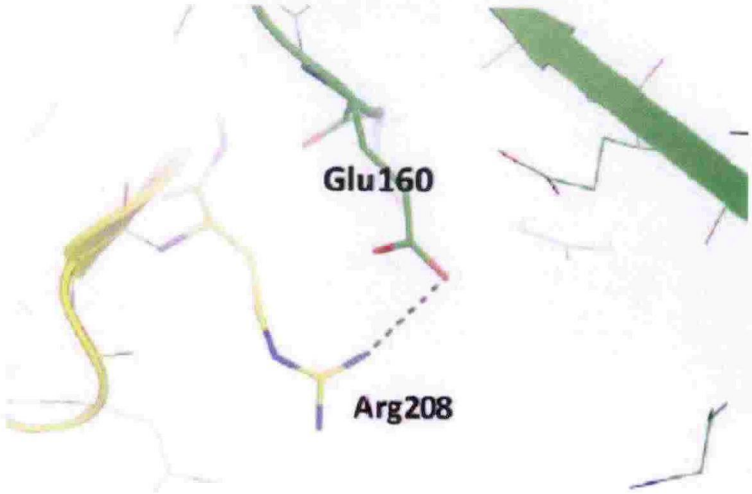
【圖 33】



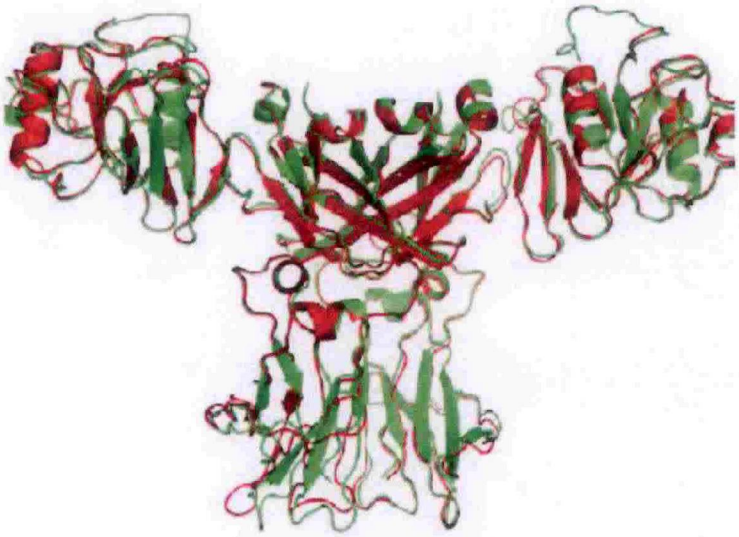
【圖 34A】



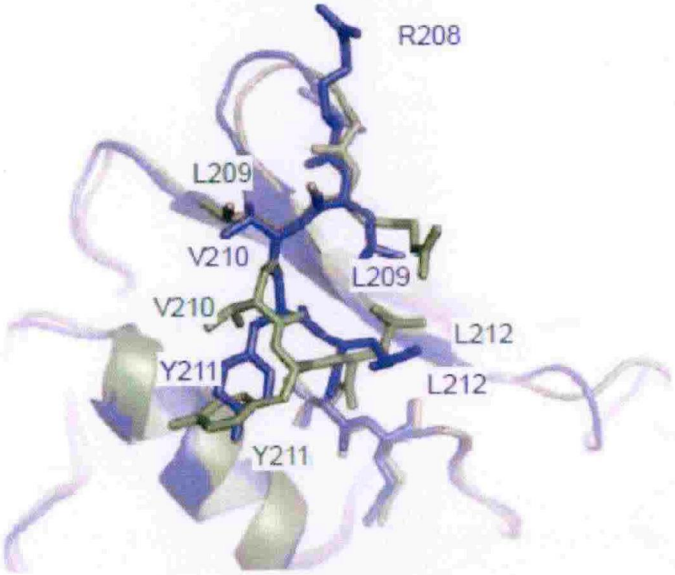
【圖 34B】



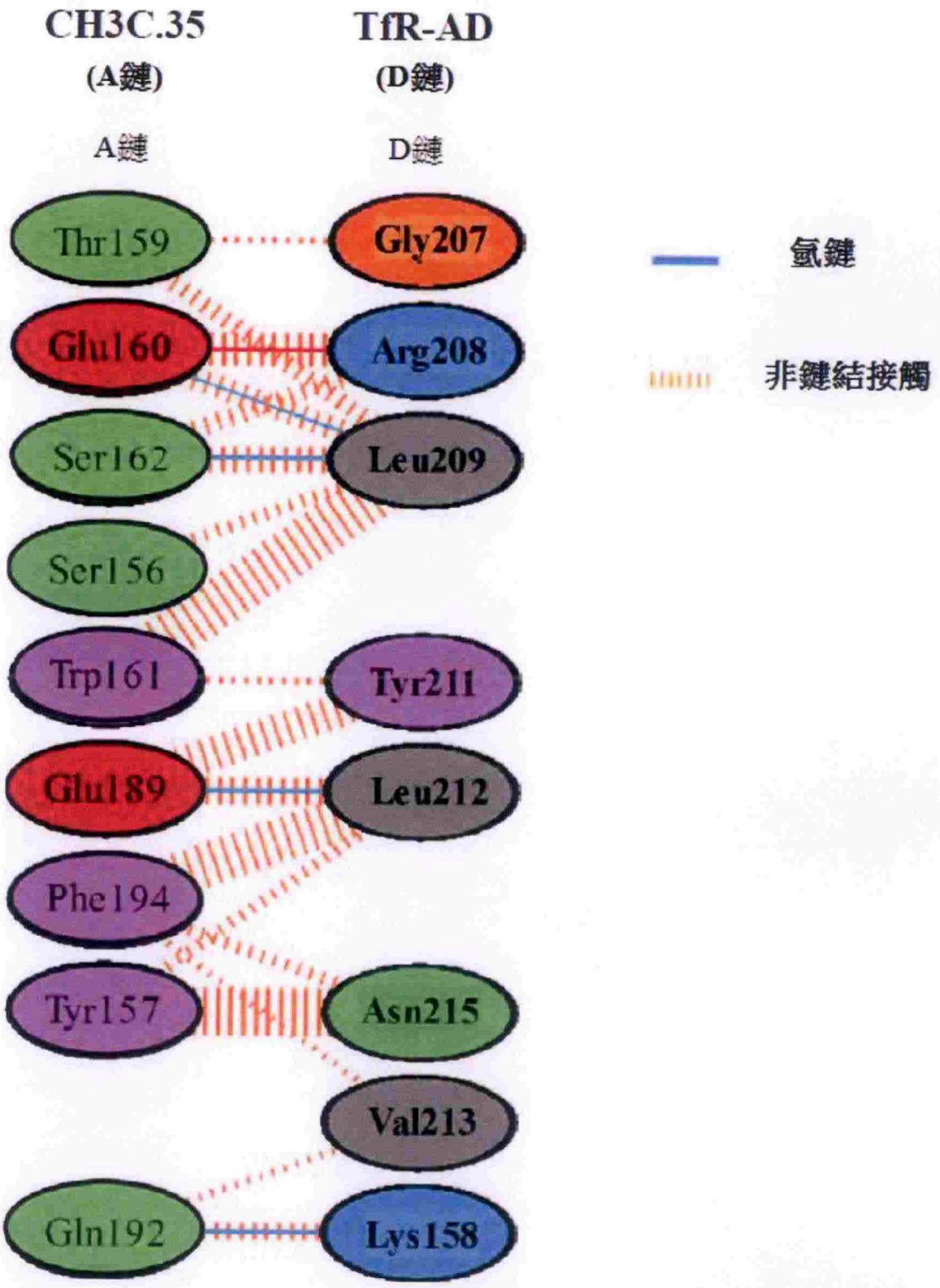
【圖 34C】



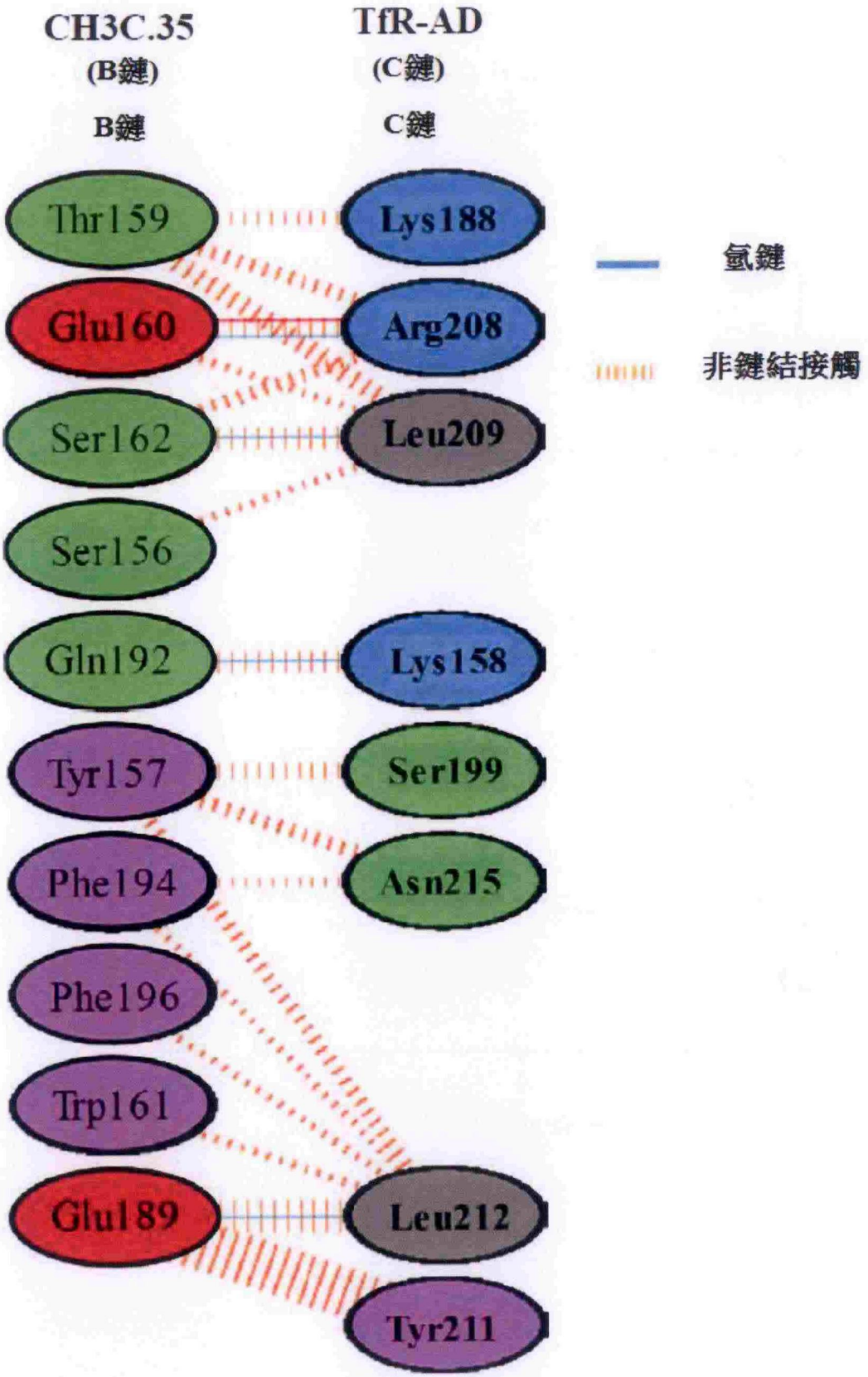
【圖 35A】



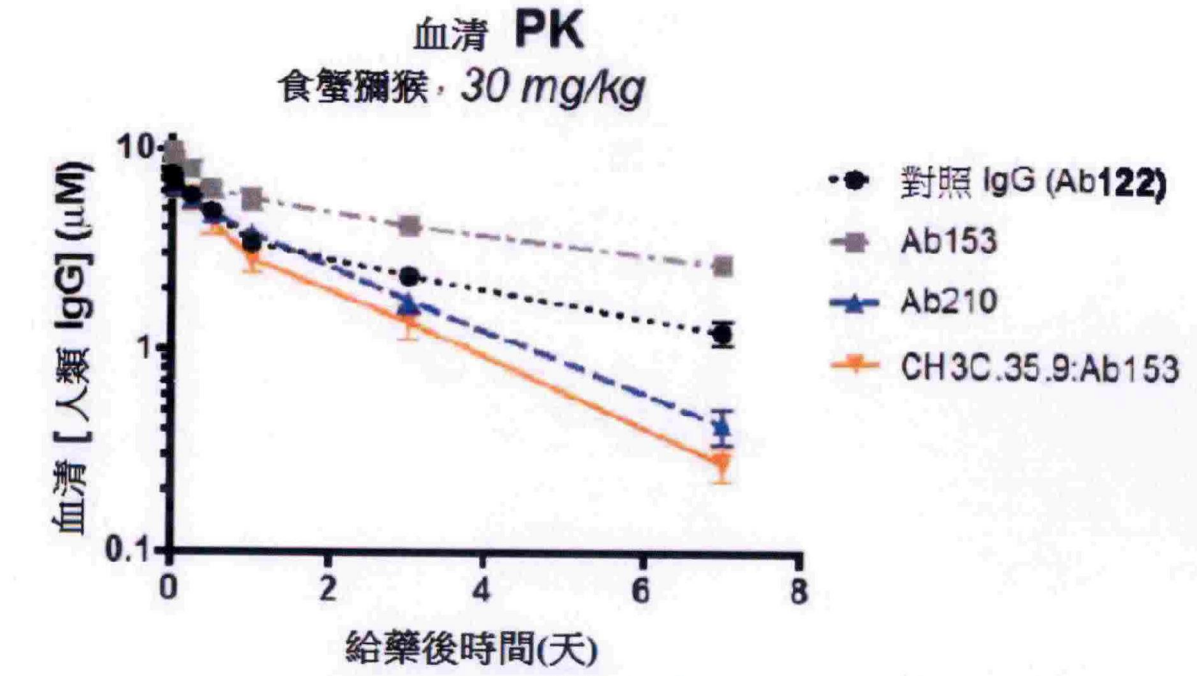
【圖 35B】


CH3C.35
(A鏈)
TfR-AD
(D鏈)
A鏈
D鏈
Thr159
Gly207
Glu160
Arg208
Ser162
Leu209
Ser156
Trp161
Tyr211
Glu189
Leu212
Phe194
Tyr157
Asn215
Val213
Gln192
Lys158
氫鍵
非鍵結接觸

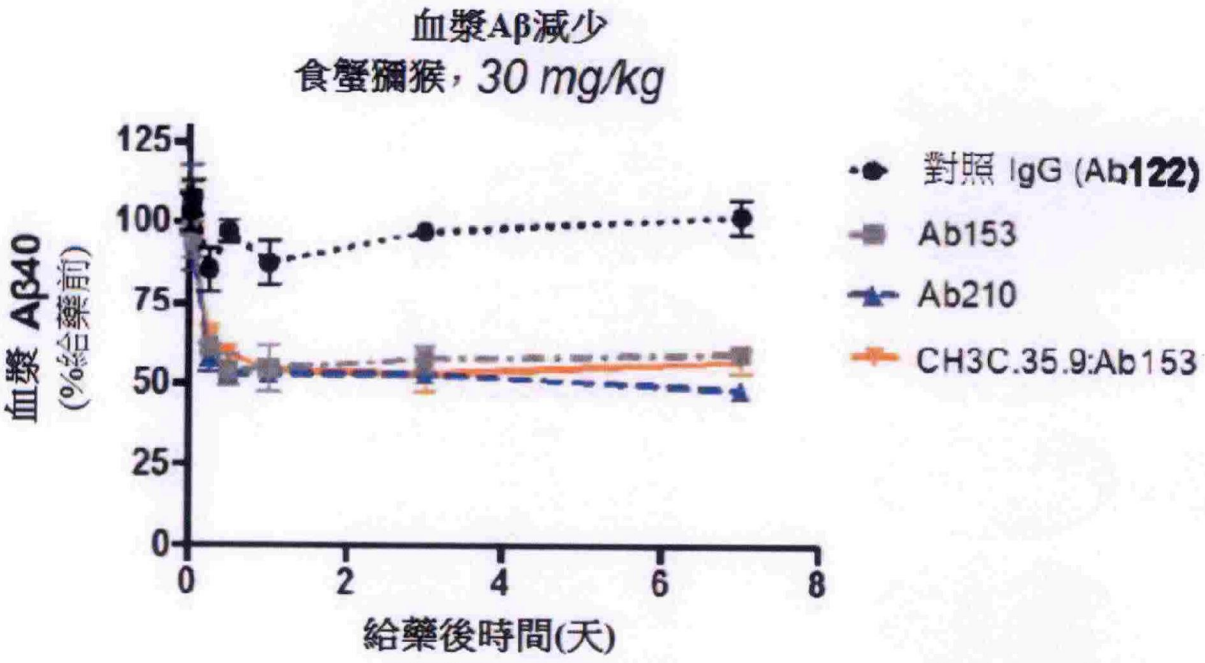
【圖 36A】


CH3C.35
(B鏈)
B鏈
TfR-AD
(C鏈)
C鏈
Thr159
Lys188
Glu160
Arg208
Ser162
Leu209
Ser156
Gln192
Lys158
Tyr157
Ser199
Phe194
Asn215
Phe196
Trp161
Glu189
Leu212
Tyr211
氫鍵
非鍵結接觸

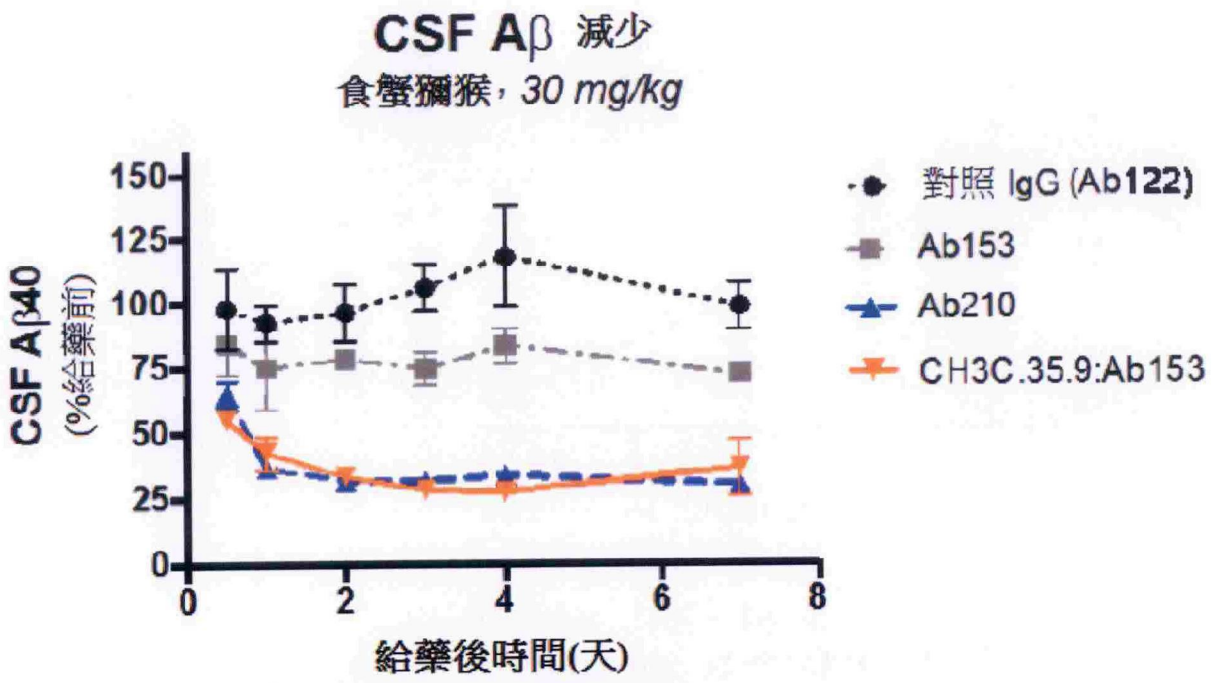
【圖 36B】


血清 PK
食蟹獼猴，30 mg/kg
血清 [人類 IgG] (μM)
10
1
0.1
0
2
4
6
8
給藥後時間(天)
對照 IgG (Ab122)
Ab153
Ab210
CH3C.35.9:Ab153

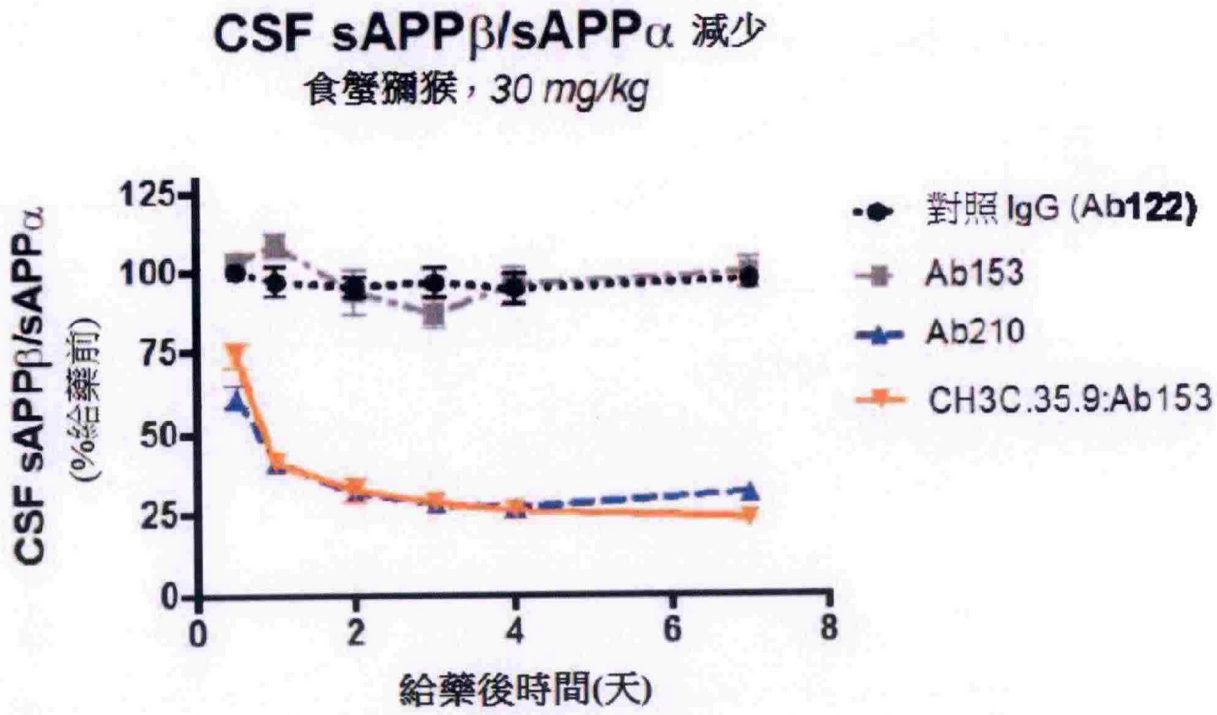
【圖 37A】


血漿Aβ減少
食蟹獼猴，30 mg/kg
血漿 Aβ40
(%給藥前)
125
100
75
50
25
0
0
2
4
6
8
給藥後時間(天)
對照 IgG (Ab122)
Ab153
Ab210
CH3C.35.9:Ab153

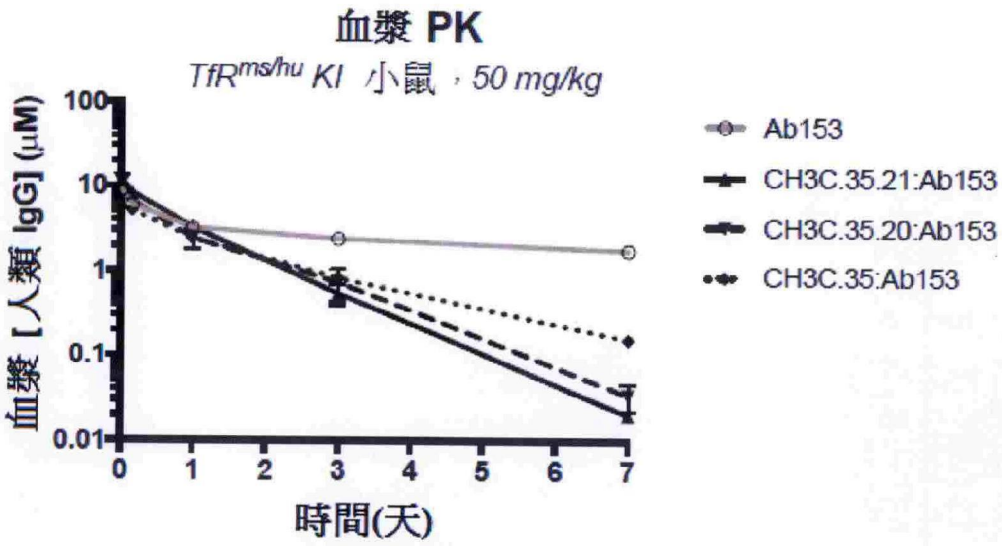
【圖 37B】


CSF Aβ 減少
食蟹獼猴，30 mg/kg
CSF Aβ40 (%給藥前)
150
125
100
75
50
25
0
0
2
4
6
8
給藥後時間(天)
對照 IgG (Ab122)
Ab153
Ab210
CH3C.35.9:Ab153

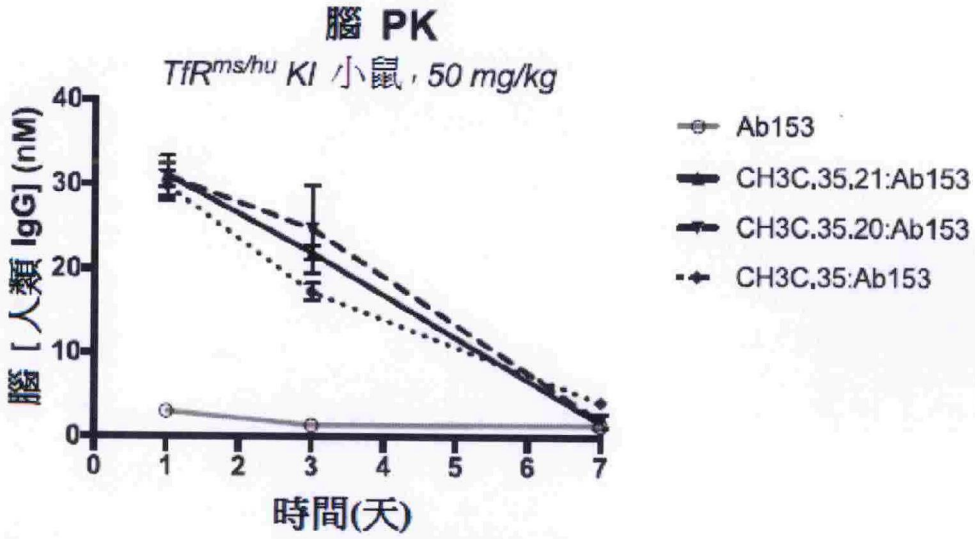
【圖 38A】


CSF sAPPβ/sAPPα 減少
食蟹獼猴，30 mg/kg
CSF sAPPβ/sAPPα (%給藥前)
125
100
75
50
25
0
0
2
4
6
8
給藥後時間(天)
對照 IgG (Ab122)
Ab153
Ab210
CH3C.35.9:Ab153

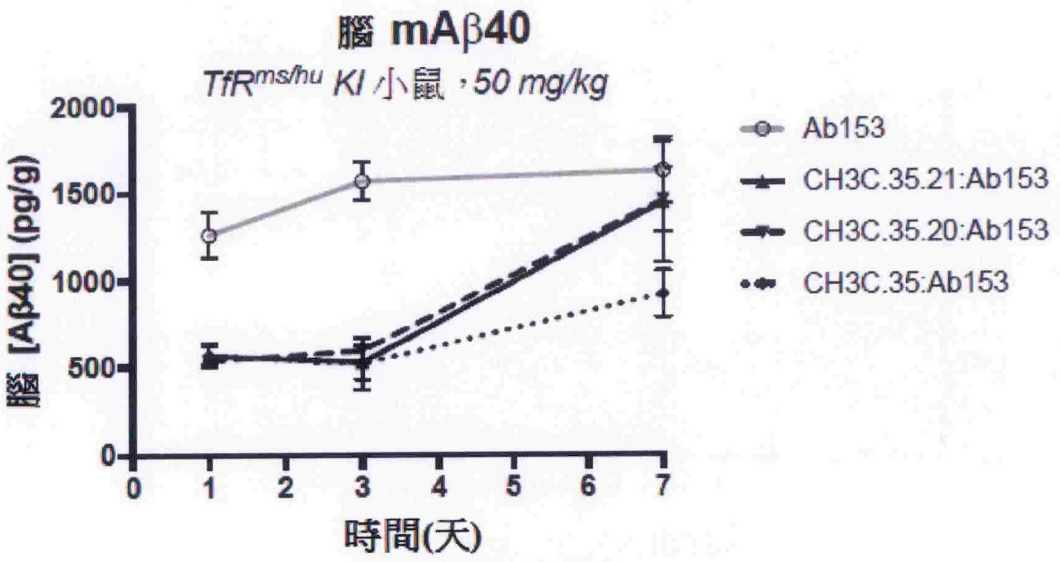
【圖 38B】


血漿 PK
TfRms/hu KI 小鼠，50 mg/kg
血漿 [人類 IgG] (μM)
100
10
1
0.1
0.01
0
1
2
3
4
5
6
7
時間(天)
Ab153
CH3C.35.21:Ab153
CH3C.35.20:Ab153
CH3C.35:Ab153

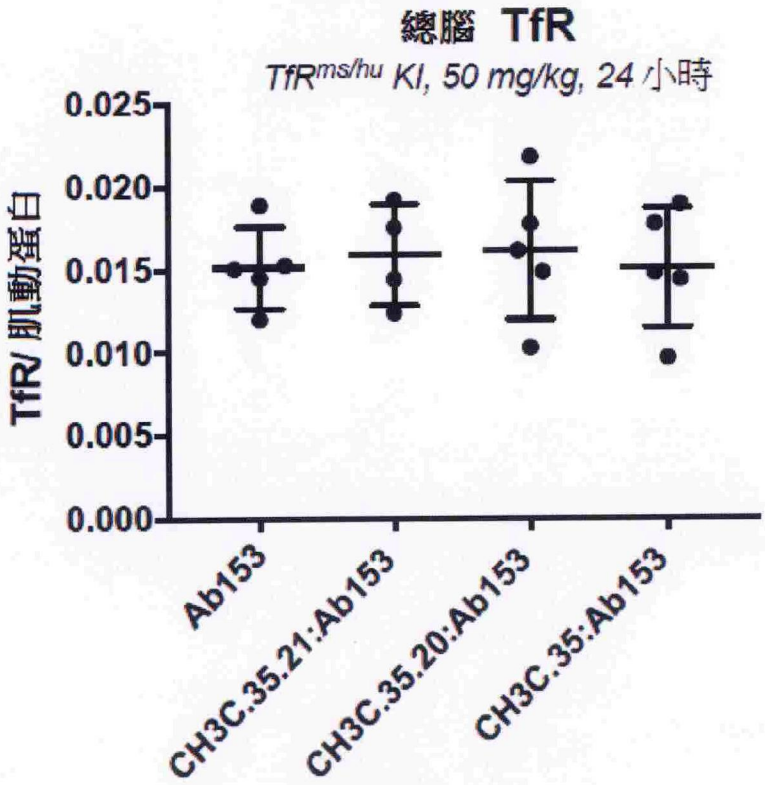
【圖 39A】


腦 PK
TfRms/hu KI 小鼠，50 mg/kg
腦 [人類 IgG] (nM)
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
時間(天)
Ab153
CH3C.35.21:Ab153
CH3C.35.20:Ab153
CH3C.35:Ab153

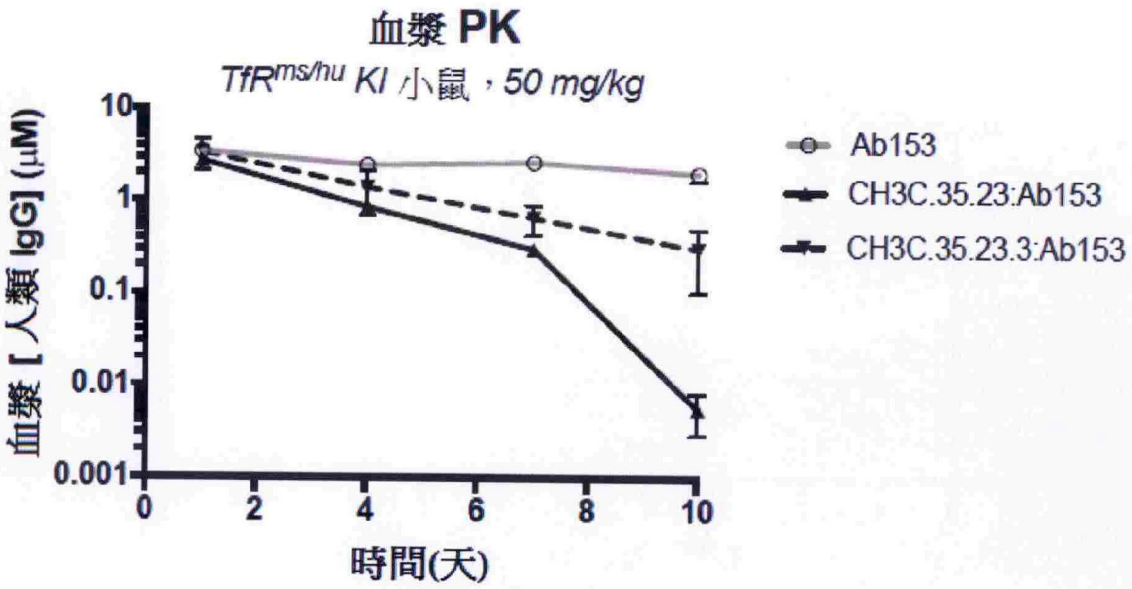
【圖 39B】


腦 mAβ40
TfRms/hu KI 小鼠，50 mg/kg
腦 [Aβ40] (pg/g)
2000
1500
1000
500
0
0 1 2 3 4 5 6 7
時間(天)
Ab153
CH3C.35.21:Ab153
CH3C.35.20:Ab153
CH3C.35:Ab153

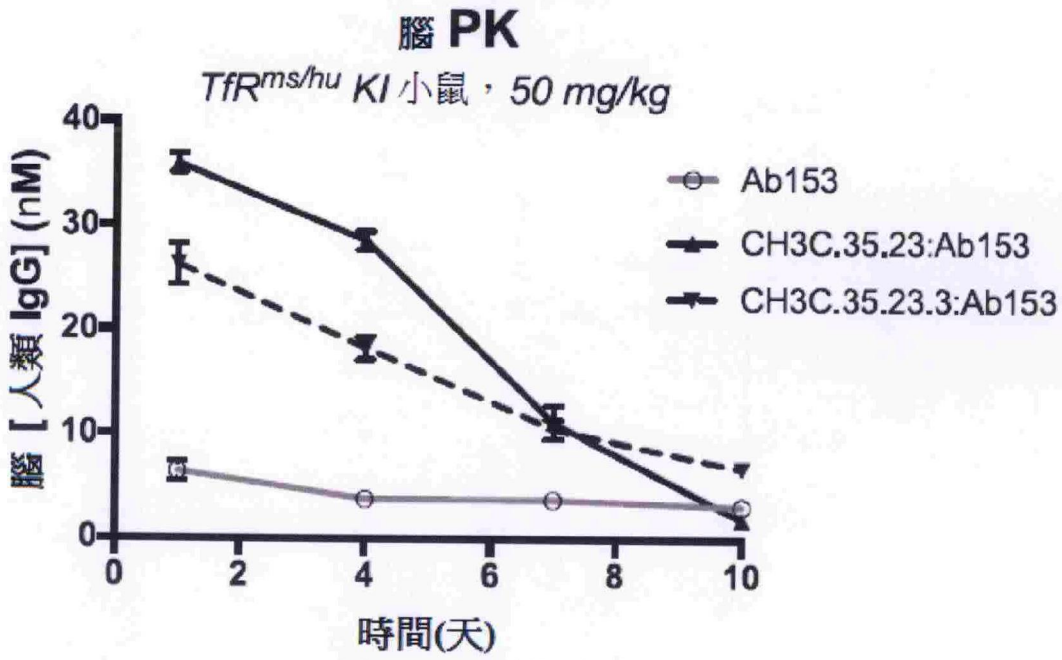
【圖 39C】


總腦 TfR
TfRms/hu KI, 50 mg/kg, 24 小時
TfR/ 肌動蛋白
0.025
0.020
0.015
0.010
0.005
0.000
Ab153
CH3C.35.21:Ab153
CH3C.35.20:Ab153
CH3C.35:Ab153

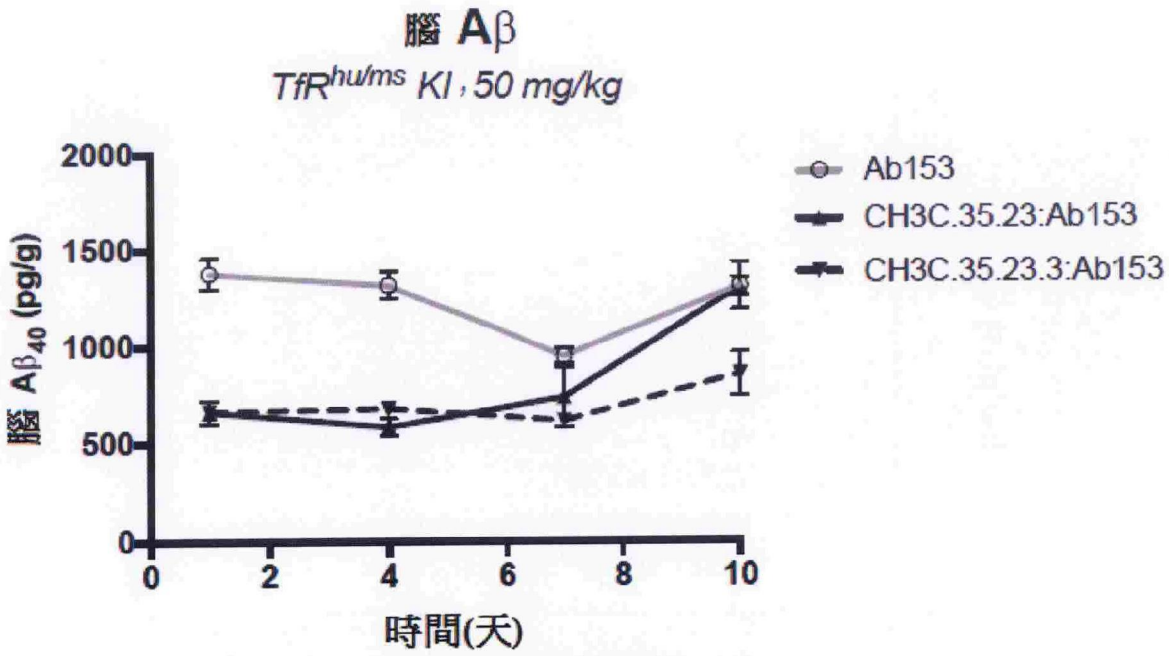
【圖 39D】


血漿 PK
TfRms/hu KI 小鼠，50 mg/kg
血漿 [人類 IgG] (μM)
10
1
0.1
0.01
0.001
0
2
4
6
8
10
時間(天)
Ab153
CH3C.35.23:Ab153
CH3C.35.23.3:Ab153

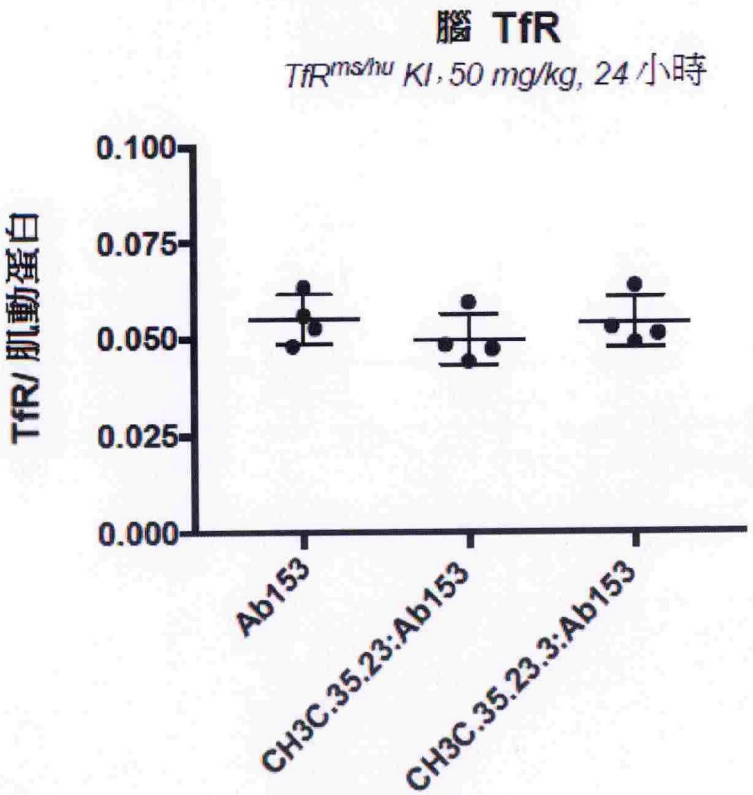
【圖 40A】


腦 PK
TfRms/hu KI 小鼠，50 mg/kg
腦 [人類 IgG] (nM)
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
10
時間(天)
Ab153
CH3C.35.23:Ab153
CH3C.35.23.3:Ab153

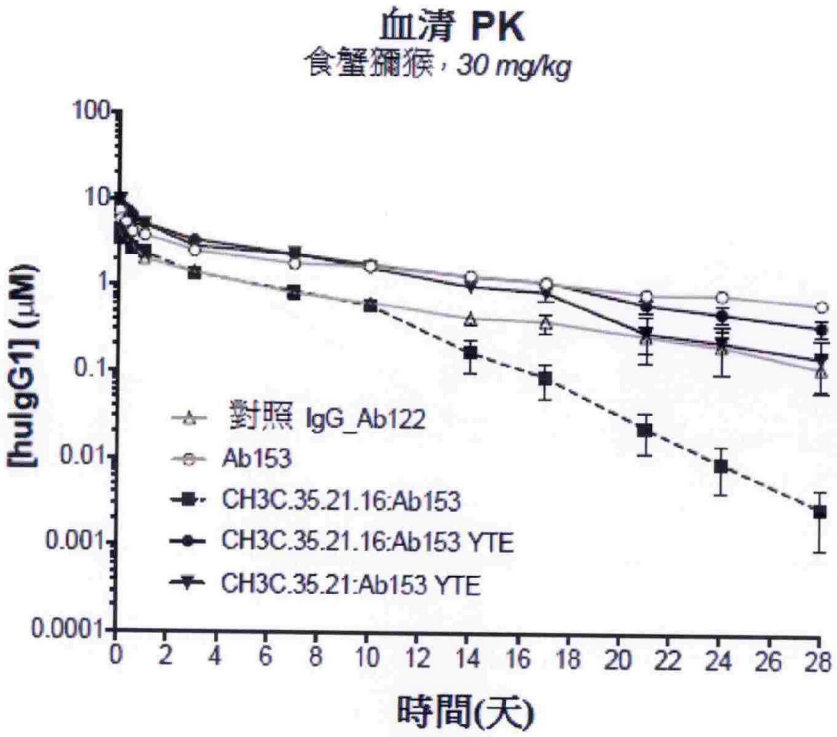
【圖 40B】


腦 Aβ
TfR^hu/ms KI，50 mg/kg
腦 Aβ40 (pg/g)
2000
1500
1000
500
0
0
2
4
6
8
10
時間(天)
Ab153
CH3C.35.23:Ab153
CH3C.35.23.3:Ab153

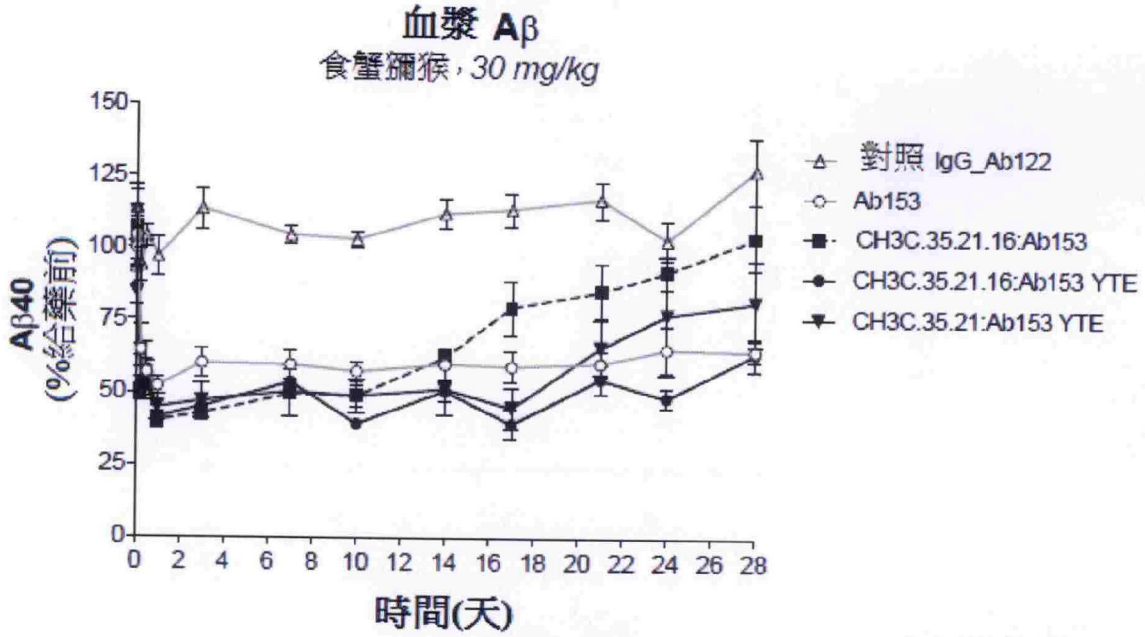
【圖 40C】


腦 TfR
TfR^ms/hu KI，50 mg/kg, 24 小時
TfR/ 肌動蛋白
0.100
0.075
0.050
0.025
0.000
Ab153
CH3C.35.23:Ab153
CH3C.35.23.3:Ab153

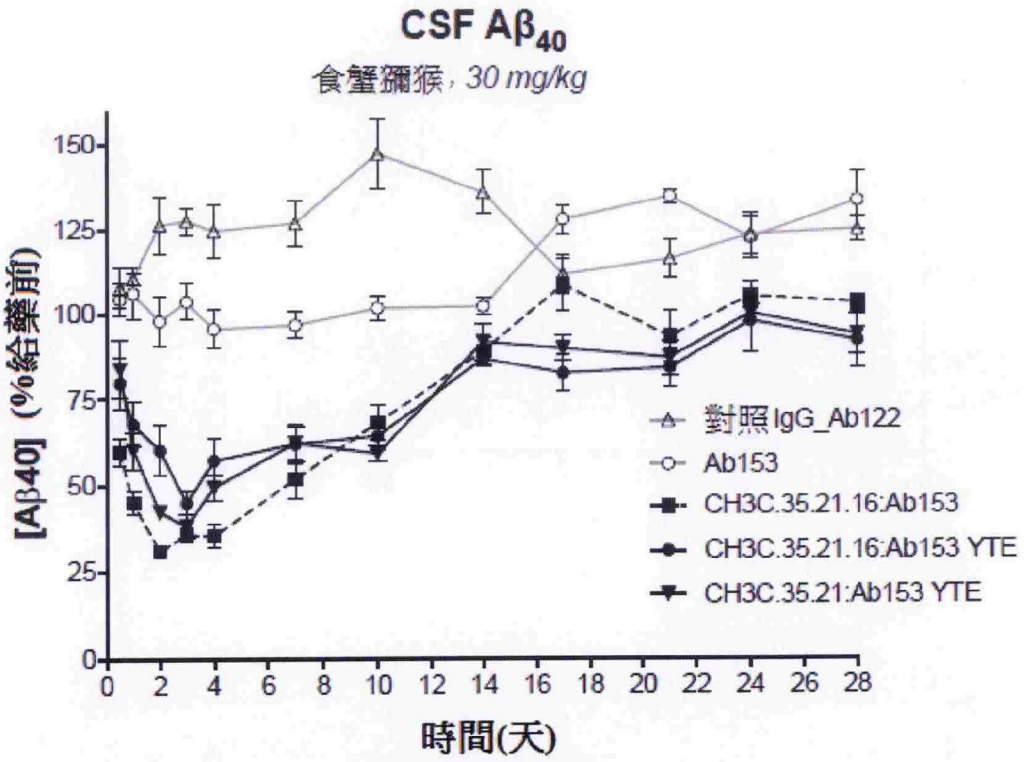
【圖 40D】


血清 PK
食蟹獼猴，30 mg/kg
[huIgG1] (μM)
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0.0001
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
時間(天)
對照 IgG_Ab122
Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153 YTE
CH3C.35.21:Ab153 YTE

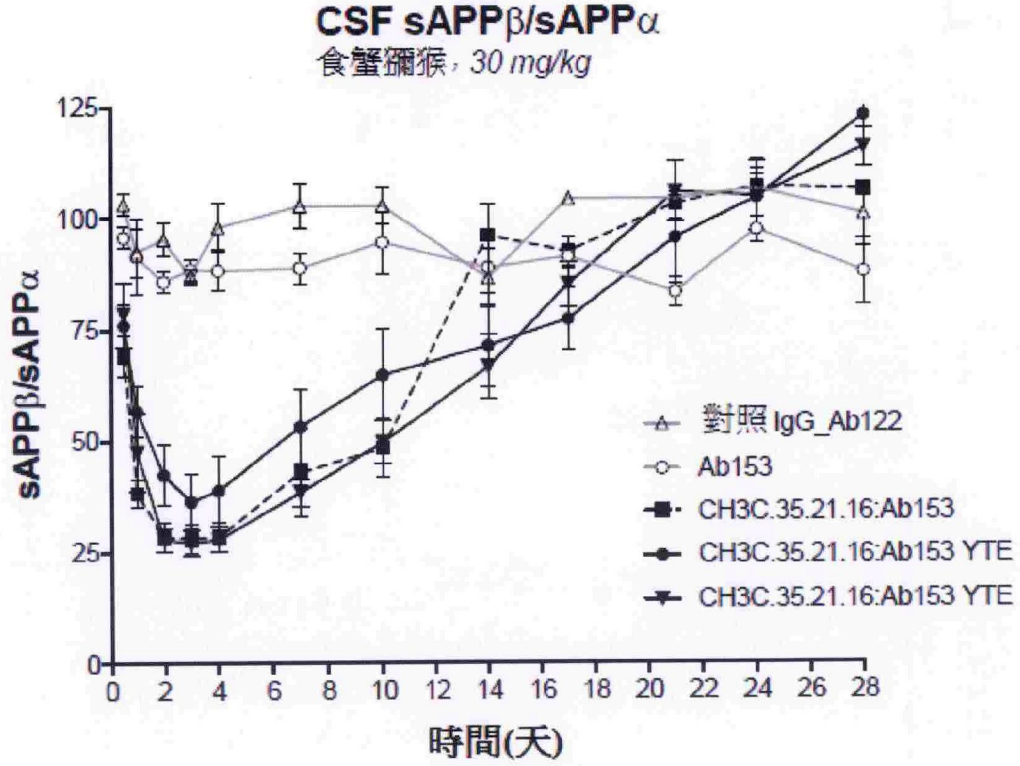
【圖 41A】


血漿 Aβ
食蟹獼猴，30 mg/kg
Aβ40
(%給藥前)
150
125
100
75
50
25
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
時間(天)
對照 IgG_Ab122
Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153 YTE
CH3C.35.21:Ab153 YTE

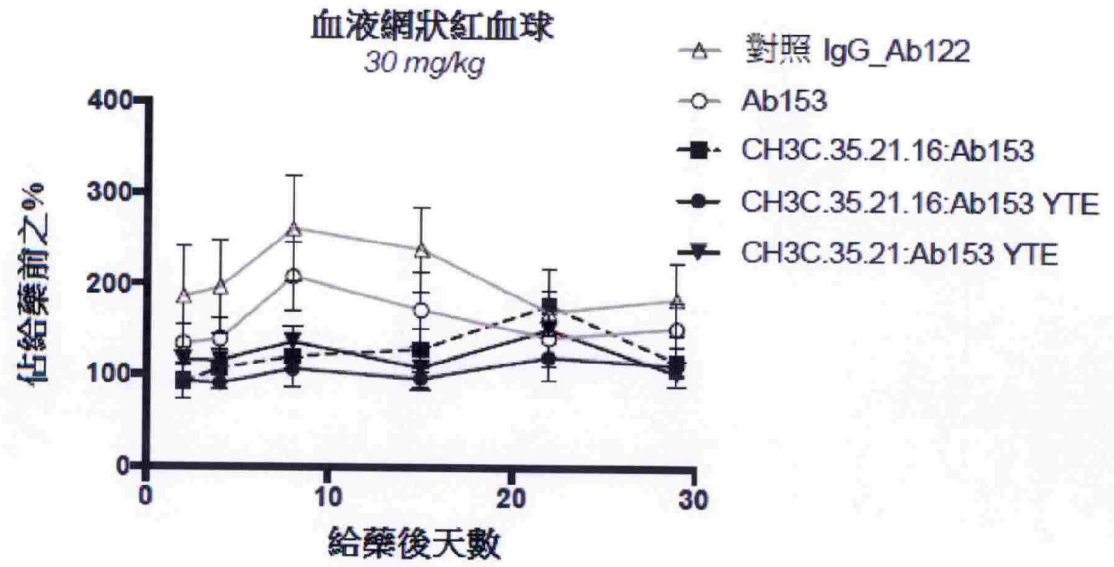
【圖 41B】


CSF Aβ40
食蟹獼猴，30 mg/kg
[Aβ40] (%給藥前)
150
125
100
75
50
25
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
時間(天)
對照 IgG_Ab122
Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153 YTE
CH3C.35.21:Ab153 YTE

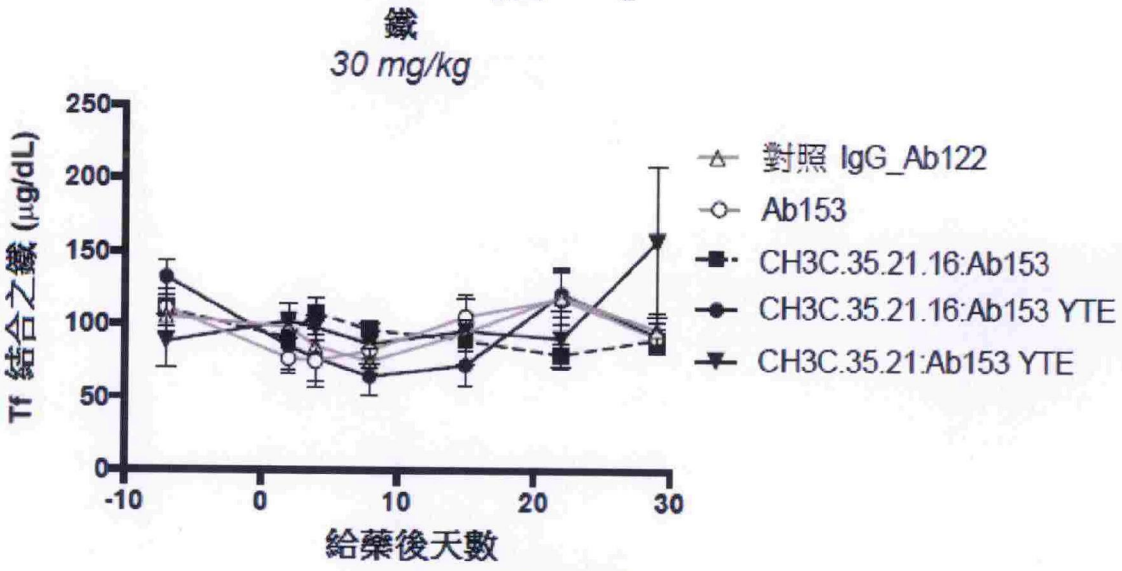
【圖 41C】


CSF sAPPβ/sAPPα
食蟹獼猴，30 mg/kg
sAPPβ/sAPPα
125
100
75
50
25
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28
時間(天)
對照 IgG_Ab122
Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153
CH3C.35.21.16:Ab153 YTE
CH3C.35.21.16:Ab153 YTE

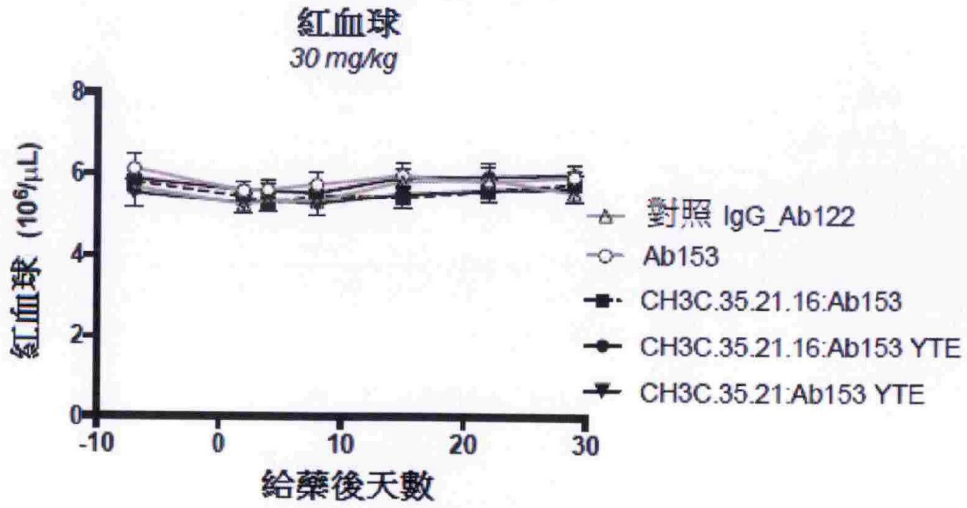
【圖 41D】



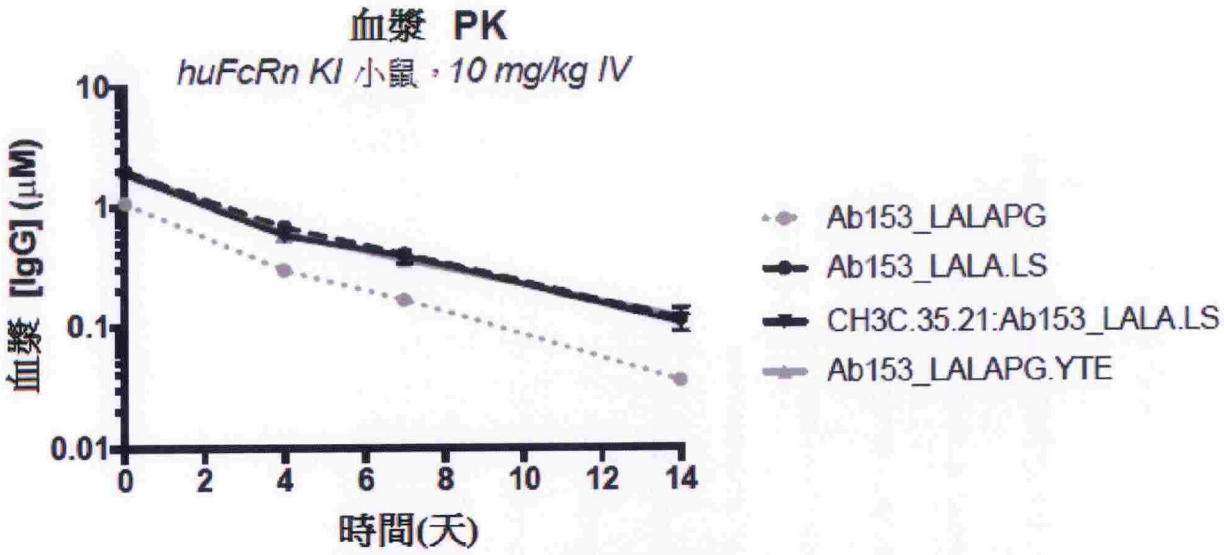
【圖 42A】



【圖 42B】



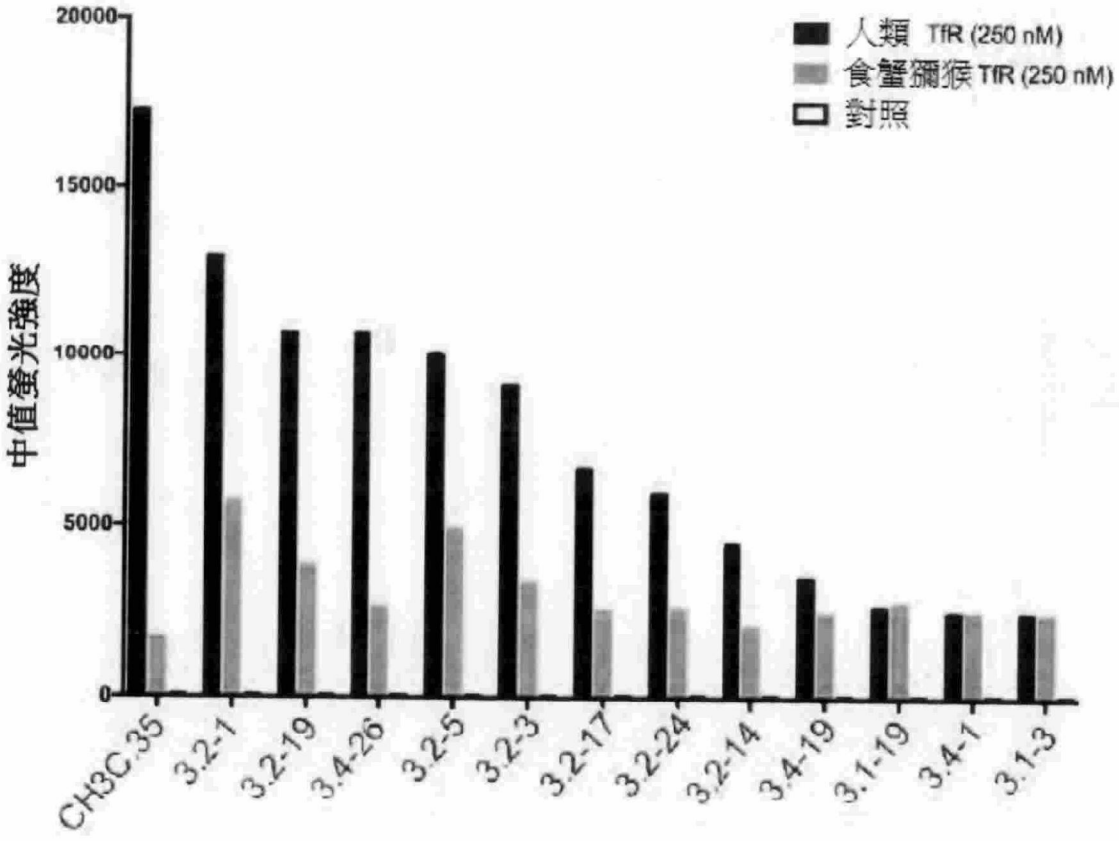
【圖 42C】



【圖 43A】

純系	清除率 (mL/kg/天)
Ab153_LALAPG	17.9
Ab153_LALA.LS	8.1
CH3C.35.21:Ab153_LALA.LS	9.0
Ab153_LALAPG.YTE	8.4

【圖 43B】


人類 TfR (250 nM)
食蟹獼猴 TfR (250 nM)
對照
中值螢光強度
20000
15000
10000
5000
0
CH3C.35
3.2-1
3.2-19
3.4-26
3.2-5
3.2-3
3.2-17
3.2-24
3.2-14
3.4-19
3.1-19
3.4-1
3.1-3

【圖 44】