I856047

(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 I856047 B**

(45)公告日： 中華民國 113 (2024) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：108146526 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 12 月 18 日

(51)Int. Cl.： *C07K14/705 (2006.01)* *A61K39/00 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/12/19 美國 62/782,167
2019/03/06 美國 62/814,684

(71)申請人：美商信號生物製藥公司 (美國) CUE BIOPHARMA, INC. (US)
美國

(72)發明人：西德爾三世 羅納德 SEIDEL III, RONALD D. (US)；加帕洛 羅多弗 CHAPARRO, RODOLFO J. (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 108431022A WO 2015/195531A2

WO 2017/201210A

期刊 Tafuro et al., "Reconstitution of antigen presentation in HLA class I-negative cancer cells with peptide-beta2m fusion molecules" Eur J Immunol. 2001 Feb; 31(2): 440-449

審查人員：林佳慧

申請專利範圍項數：58 項 圖式數：27 共 828 頁

(54)名稱

多聚體T細胞調節多肽及其使用方法

(57)摘要

本發明提供T細胞調節多聚體多肽，其包含免疫調節多肽且包含抗原決定基呈遞之韋爾姆斯氏瘤(Wilms tumor)肽。T細胞調節多聚體多肽可用於調節T細胞之活性且可用於調節個體中之免疫反應。

The present disclosure provides T-cell modulatory multimeric polypeptides that comprise an immunomodulatory polypeptide and that comprise an epitope-presenting Wilms tumor peptide. A T-cell modulatory multimeric polypeptide is useful for modulating the activity of a T cell, and for modulating an immune response in an individual.

公告本

申請案號：

I856047

申請日：

IPC 分類：

【發明摘要】

【中文發明名稱】多聚體 T 細胞調節多肽及其使用方法

【英文發明名稱】MULTIMERIC T-CELL MODULATORY POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE THEREOF

【中文】

本發明提供 T 細胞調節多聚體多肽，其包含免疫調節多肽且包含抗原決定基呈遞之韋爾姆斯氏瘤(Wilms tumor)肽。T 細胞調節多聚體多肽可用於調節 T 細胞之活性且可用於調節個體中之免疫反應。

【英文】

The present disclosure provides T-cell modulatory multimeric polypeptides that comprise an immunomodulatory polypeptide and that comprise an epitope-presenting Wilms tumor peptide. A T-cell modulatory multimeric polypeptide is useful for modulating the activity of a T cell, and for modulating an immune response in an individual.

【指定代表圖】無

【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】多聚體 T 細胞調節多肽及其使用方法

【英文發明名稱】MULTIMERIC T-CELL MODULATORY POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種多聚體 T 細胞調節多肽及其使用方法，特別是指一種可用於調節 T 細胞之活性且可用於調節個體中之免疫反應之多聚體 T 細胞調節多肽及其使用方法。

【先前技術】

引言

【0002】 適應性免疫反應涉及存在於 T 細胞表面上之 T 細胞受體(TCR)與抗原呈遞細胞(APC)表面上非共價呈遞之小肽抗原藉由主要組織相容性複合物(MHC；亦在人類中稱為人類白血球抗原(HLA)複合物)進行的接合。此接合表示免疫系統之靶向機制且為 T 細胞調節(活化或抑制)及效應物功能之必需分子相互作用。在抗原決定基特異性細胞靶向之後，通過使 APC 上所見之共刺激蛋白與 T 細胞上之對應物共刺激蛋白接合來激活經靶向之 T 細胞。驅動 T 細胞特異性及活化或抑制需要兩種信號，即抗原決定基/TCR 結合及 APC 共刺激蛋白與 T 細胞共刺激蛋白之接合。TCR 對於給定抗原決定基具有特異性；然而，共刺激蛋白並非抗原決定基特異性的且相反通常在全部 T 細胞上或大 T 細胞子集上表現。

【發明內容】

【0003】 本發明提供 T 細胞調節多聚體多肽(TMMP)，其包含免疫調節多肽且包含抗原決定基呈遞韋爾姆斯氏瘤(Wilms tumor)肽。T 細胞調節多聚體多肽可用於調節 T 細胞之活性且可用於調節個體中之免疫反應。

【圖式簡單說明】

【0004】

圖 1A-1F 為本發明之各種 TMMP 的示意性描繪。

圖 2A-2F 為本發明之各種經二硫鍵連接之 TMMP 的示意性描繪。

圖 3A-3E 提供 WT-1 多肽之胺基酸序列。圖 3A-3E 之序列分別列出於 SEQ ID NO:399-403 中。

圖 4A-4E 提供本發明之 TMMP 的示範性多肽鏈的胺基酸序列。圖 4A-4E 之示範性多肽鏈的序列分別列出於 SEQ ID NO:405-409 中。抗原決定基序列列出如下：圖 4D：CMTWNQMNL (SEQ ID NO:266)；圖 4E：CYTWNQMNL (SEQ ID NO:267)。

圖 5A-5G 提供免疫球蛋白 Fc 多肽之胺基酸序列。圖 5A-5G 之序列分別列出於 SEQ ID NO:410-421 中。

圖 6 提供來自以下項之 β-2 微球蛋白(β2M)前驅物(亦即，包括前導序列)的多重胺基酸序列比對：*智人(Homo sapiens)* (NP_004039.1；SEQ ID NO: 19)、*黑猩猩(Pan troglodytes)* (NP_001009066.1；SEQ ID NO: 19)、*恆河獼猴(Macaca mulatta)* (NP_001040602.1；SEQ ID NO: 20)、*歐洲牛(Bos taurus)* (NP_776318.1；SEQ ID NO: 21)及*小家鼠(Mus musculus)* (NP_033865.2；SEQ ID NO: 22)。胺基酸 1-20 為信號肽。

圖 7A-7C 提供對偶基因 A*0101 (SEQ ID NO: 23)、A*1101 (SEQ ID NO: 24)、A*2402 (SEQ ID NO: 25)及 A*3303 (SEQ ID NO: 26) (圖 7A)之全長人類 HLA 重鏈的胺基酸序列；對偶基因 B*0702 (SEQ ID NO: 27) (圖 7B)之全長人類 HLA 重鏈的胺基酸序列；以及全長人類 HLA-C 重鏈(SEQ ID NO: 28) (圖 7C)的胺基酸序列。

圖 8 提供十一種無前導序列、跨膜結構域及細胞內結構域之成熟 I 類 MHC

重鏈胺基酸序列的比對。頂部至底部：SEQ ID NO:41-51。

圖 9A-9B 提供 HLA-A 重鏈胺基酸序列(圖 9A；分別為 SEQ ID NO:198-206)及共有序列(圖 9B；SEQ ID NO:29)之比對。

圖 10A-10B 提供 HLA-B 重鏈胺基酸序列(圖 10A；分別為 SEQ ID NO:207-213)及共有序列(圖 10B；SEQ ID NO:30)之比對。

圖 11A-11B 提供 HLA-C 重鏈胺基酸序列(圖 11A；分別為 SEQ ID NO:214-222)及共有序列(圖 11B；SEQ ID NO:31)之比對。

圖 12 提供 HLA-E、HLA-F 及 HLA-G 重鏈(分別為 SEQ ID NO:32-34)中各者之共有胺基酸序列。各種胺基酸(aa)位置係指示為依次編號之「X」殘基；胺基酸 84、139 及 236 之位置加雙下劃線。

圖 13 提供 HLA-A (SEQ ID NO:35)、HLA-B (SEQ ID NO:36)、HLA-C (SEQ ID NO:37)、HLA-E (SEQ ID NO:38)、HLA-F (SEQ ID NO:39)及 HLA-G (SEQ ID NO:40)之共有胺基酸序列的比對。

圖 14A-14I 提供本發明之經雙二硫鍵連接之 TMMP 的多肽鏈的胺基酸序列。圖 14A-14I 之多肽鏈的序列分別列出於 SEQ ID NO:422-430 中。抗原決定基序列列出如下：圖 14B：VLDFAPPGA (SEQ ID NO: 259)；圖 14C：RMFPNAPYL (SEQ ID NO: 260)；圖 14F：VLDFAPPGA (SEQ ID NO: 259)；圖 14G：RMFPNAPYL (SEQ ID NO: 260)；圖 14H：YMFPNAPYL (SEQ ID NO: 264)；圖 14I：YMFPNAPYL (SEQ ID NO: 264)。

圖 15 描繪本發明之含有 WT1(37-45)抗原決定基的 TMMP 之表現及穩定性資料。

圖 16 描繪本發明之含有 WT1(126-134)抗原決定基的 TMMP 之表現及穩定性資料。

圖 17A-17D 提供本發明之經雙二硫鍵連接之 TMMP 的示意性描繪。

圖 18A-18C 提供本發明之經二硫鍵連接之 TMMP 的構型之實例的示意性描繪。

圖 19 提供免疫調節多肽於本發明之 TMMP 中的位置之實例的示意性描繪。

圖 20A-20R 提供本發明之 TMMP 的示範性多肽鏈的胺基酸序列。圖 20A-20R 之示範性多肽鏈的序列分別列出於 SEQ ID NO:431-448 中。抗原決定基序列列出如下：圖 20H：CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 262)；圖 20I: CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 262)；圖 20J: CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 262)；圖 20K：CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 262)；圖 20L：CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 262)；圖 20M：NYMNLGATL (SEQ ID NO: 263)；圖 20N：NYMNLGATL (SEQ ID NO: 263)；圖 20O：NYMNLGATL (SEQ ID NO: 263)；圖 20P：NYMNLGATL (SEQ ID NO: 263)；圖 20Q：NYMNLGATL (SEQ ID NO: 263)；圖 20R：NYMNLGATL (SEQ ID NO: 263)。

圖 21 描繪含有 WT1 肽抗原決定基及 HLA-A*02 重鏈之 TMMP 對抗原特異性 CD8+ T 細胞擴增之作用。

圖 22 描繪在 10 日促發培養後的 8 日再刺激培養過程中含有 WT1 肽抗原決定基之 TMMP 對來自總 PBMC 之 WT1-特異性 CD8+ T 細胞之擴增的作用。

圖 23 描繪由以具有 G2C 或 R12C/G2C 構架的含有 WT1 37-45 之 TMMP 擴增的 WT1-特異性 CD8+ T 細胞進行之 TNF-§及 IFN-γ 產生。

圖 24 描繪由以具有 R12C/G2C 構架的含有 WT1 126-134 之 TMMP 擴增的 WT1-特異性 CD8+ T 細胞進行之 TNF-§及 IFN-γ 產生。

圖 25 描繪二硫鍵對經 IL-2 驅動之免疫細胞活化的作用。

圖 26 描繪與普留淨(proleukine)相比，含有變異體 IL-2 作為免疫調節多肽之 TMMP 對 CGLL-2 增殖的作用。

圖 27 描繪「1715 + 2380」 TMPP 與各種 Fc 受體之結合。

【實施方式】

交互參照

【0005】 本申請案主張 2018 年 12 月 19 日提交之美國臨時專利申請案第 62/782,167 號及 2019 年 3 月 6 日提交之美國臨時專利申請案第 62/814,684 號之優先權，該等申請案之揭示內容以全文引用方式併入本文。

定義

【0006】 如本文中可互換使用之術語「多核苷酸」及「核酸」係指具有任何長度之核苷酸的聚合物形式，亦即核糖核苷酸或脫氧核糖核苷酸。因此，此術語包括但不限於單鏈、雙鏈或多鏈 DNA 或 RNA、基因組 DNA、cDNA、DNA-RNA 雜合體、或包含嘌呤及嘧啶鹼基或其他天然、化學或生物化學修飾、非天然或衍生化核苷酸鹼基之聚合物。

【0007】 術語「肽」、「多肽」及「蛋白質」在本文中可互換使用，且係指具有任何長度之胺基酸的聚合物形式，其可包括編碼及非編碼胺基酸、化學或生物化學修飾或衍生化之胺基酸、及具有經修飾肽主鏈之多肽。

【0008】 多核苷酸或多肽與另一個多核苷酸或多肽具有一定百分比之「序列一致性」意指在比對時在比較兩個序列時鹼基或胺基酸之百分比相同且處於相同相對位置中。序列一致性可以許多不同方式判定。為了判定序列一致性，可使用各種便利方法及在全球資訊網之網址上可獲得之計算機程式(例如 BLAST、T-COFFEE、MUSCLE、MAFFT 等)來比對序列，該等網址包括 ncbi.nlm.nili.gov/BLAST、ebi.ac.uk/Tools/msa/tcoffee/、ebi.ac.uk/Tools/msa/muscle/、mafft.cbrc.jp/alignment/software/。參見，例如 Altschul 等人 (1990), J. Mol. Bioi. 215:403-10。

【0009】 術語「保守胺基酸取代」係指在蛋白質中具有類似側鏈之胺基酸殘基的可互換性。例如，具有脂族側鏈之胺基酸組由甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、

白胺酸及異白胺酸組成；具有脂族羥基側鏈之胺基酸組由絲胺酸及蘇胺酸組成；具有含醯胺側鏈之胺基酸組由天冬醯胺及谷醯胺組成；具有芳族側鏈之胺基酸組由苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸組成；具有鹼性側鏈之胺基酸組由離胺酸、精胺酸及組胺酸組成；具有酸性側鏈之胺基酸組由麩胺酸及天冬胺酸組成；且具有含硫側鏈之胺基酸組由半胱胺酸及甲硫胺酸組成。示範性保守胺基酸取代基為：纈胺酸-白胺酸-異白胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸-纈胺酸-甘胺酸、及天冬醯胺-麩醯胺。

【0010】　如本文所用，術語「免疫學突觸」或「免疫突觸」通常係指適應性免疫反應之兩個相互作用免疫細胞之間的自然界面，包括例如抗原呈遞細胞(APC)或靶細胞與效應細胞例如淋巴細胞、效應 T 細胞、自然殺手細胞及其類似物之間的界面。APC 與 T 細胞之間的免疫學突觸通常藉由 T 細胞抗原受體與主要組織相容性複合物分子之間的相互作用來起始，例如，如 Bromley 等人, Annu Rev Immunol. 2001;19:375-96 中所述，該文獻之揭露內容以全文引用方式併入本文。

【0011】　「T 細胞」包括所有類型的表現 CD3 之免疫細胞，包括 T-輔助細胞($CD4^+$細胞)、細胞毒性 T-細胞($CD8^+$細胞)、T-調節性細胞(Treg)及 NK-T 細胞。

【0012】　如本文所用，術語「免疫調節多肽」(亦稱為「共刺激多肽」)包括在抗原呈遞細胞(APC) (例如，樹突狀細胞、B 細胞及其類似物)上之多肽，其特異性結合 T 細胞上之同源共免疫調節多肽，從而提供一個信號，除了藉由例如 TCR/CD3 複合物與以肽裝載之主要組織相容性複合物(MHC)多肽之結合提供的主要信號之外，該信號亦介導 T 細胞反應，包括但不限於增殖、活化、分化及其類似反應。免疫調節多肽可包括但不限於 CD7、B7-1 (CD80)、B7-2 (CD86)、PD-L1、PD-L2、4-1BBL、OX40L、Fas 配位體(FasL)、誘導性共刺激配位體(ICOS-L)、細胞內黏附分子(ICAM)、CD30L、CD40、CD70、CD83、HLA-G、

MICA、MICB、HVEM、淋巴毒素β受體、3/TR6、ILT3、ILT4、HVEM、結合Toll配位體受體之激動劑或抗體、以及與B7-H3特異性結合之配位體。

【0013】 如上文所述，「免疫調節多肽」(在本文中亦稱為「MOD」)特異性結合T細胞上之同源共免疫調節多肽。

【0014】 本發明之TMMP的「免疫調節結構域」(「MOD」)結合可存在於靶T細胞上之同源共免疫調節多肽。

【0015】 如本文所用，「異源」意指核苷酸或多肽分別不可見於天然核酸或蛋白質中。

【0016】 如本文所用，「重組」意指特定核酸(DNA或RNA)為選殖、限制、聚合酶鏈反應(PCR)及/或連接步驟之各種組合的產物，該等組合產生具有與見於自然系統中的內源性核酸可區分之結構性編碼或非編碼序列的構築體。編碼多肽之DNA序列可由cDNA片段或一系列合成寡核苷酸組裝以提供合成核酸，該合成核酸能夠自細胞或無細胞轉錄及轉譯系統中所含之重組轉錄單元表現。

【0017】 術語「重組表現載體」或「DNA構築體」在本文中可互換使用以指代包含載體及至少一個插入物之DNA分子。重組表現載體通常出於表現及/或繁殖插入物之目的或出於構築其他重組核苷酸序列之目的而生成。插入物可以可操作地連接或不連接至啟動子序列且可以可操作地連接或不連接至DNA調節序列。

【0018】 如本文所用，術語「親和力」係指兩種試劑(例如抗體與抗原)之可逆結合的平衡常數且表示為解離常數(K_D)。親和力可比抗體對不相關胺基酸序列之親和力大至少1倍、大至少2倍、大至少3倍、大至少4倍、大至少5倍、大至少6倍、大至少7倍、大至少8倍、大至少9倍、大至少10倍、大至少20倍、大至少30倍、大至少40倍、大至少50倍、大至少60倍、大至少70倍、大至少80倍、大至少90倍、大至少100倍、或大至少1,000倍或更多倍。抗體對靶

蛋白之親和力可為例如約 100 奈莫耳(nM)至約 0.1 nM、約 100 nM 至約 1 皮莫耳(pM)、約 100 nM 至約 1 飛莫耳(femtomolar)(fM)或更大。如本文所用，術語「親合力」係指兩種或兩種以上試劑之複合物在稀釋後對解離之抵抗。術語「免疫反應性」及「優先結合」在本文中關於抗體及/或抗原結合片段可互換使用。

【0019】 如本文所用，術語「結合」(例如關於 TMMP 與 T 細胞上之多肽(例如 T 細胞受體)之結合)係指兩個分子之間的非共價相互作用。非共價結合係指兩個分子之間由於例如靜電、疏水性、離子及/或氫鍵相互作用(包括諸如鹽橋及水橋之相互作用)而直接締合。非共價結合相互作用之特徵通常在於解離常數(K_D)小於 10^{-6} M、小於 10^{-7} M、小於 10^{-8} M、小於 10^{-9} M、小於 10^{-10} M、小於 10^{-11} M、小於 10^{-12} M、小於 10^{-13} M、小於 10^{-14} M 或小於 10^{-15} M。「親和力」係指非共價結合強度，結合親和力的增加與較低 K_D 相關聯。「特異性結合」通常係指以至少約 10^{-7} M 或更大，*例如* $5x\ 10^{-7}$ M、10^{-8} M、$5\ x\ 10^{-8}$ M、10^{-9} M、及更大親和力結合。「非特異性結合」通常係指以小於約 10^{-7} M 之親和力結合(例如，配位體與除了其指定結合位點或受體以外的部分之結合) (*例如*以 10^{-6} M、10^{-5} M、10^{-4} M 之親和力結合)。然而，在一些情況下，例如 TCR 與肽/MHC 複合物之間的結合，「特異性結合」可在 1 μM 至 100 μM 或 100 μM 至 1 mM 範圍內。如本文所用，「共價結合」或「共價鍵」係指兩個不同分子之間的一或多個共價化學結合之形成。

【0020】 術語「治療(treatment/treating)」及其類似詞語在本文中用於通常意指獲得所要藥理學及/或生理學作用。該作用可在完全或部分預防疾病或其症狀方面為預防性的，且/或可在疾病及/或因疾病引起之不良效應的部分或完全治癒方面為治療性的。如本文所用，「治療」涵蓋哺乳動物中疾病或症狀之任何治療，且包括：(a)預防疾病或症狀出現於可能傾向於獲得該疾病或症狀但尚未診斷為患有該疾病之受試者中；(b)抑制疾病或症狀，亦即阻止其發展；及/或(c)緩解疾

病，亦即引起疾病消退。治療劑可在疾病或損傷發作之前、期間或之後投與。尤其關注正在發展的疾病之治療，其中該治療使患者之不希望有的臨床症狀穩定或減輕。此類治療理想地在患病組織中的功能完全喪失之前進行。目標療法將理想地在疾病之有症狀階段期間且在一些情況下在疾病之有症狀階段之後投與。

【0021】 術語「個體(individual)」、「受試者(subject)」、「宿主(host)」及「患者(patient)」在本文中可互換使用且係指需要診斷、處理或治療之任何哺乳動物受試者。哺乳動物包括例如人類、非人靈長類動物、齧齒動物(例如大鼠；小鼠)、兔類動物(例如兔)、有蹄類動物(例如奶牛、綿羊、豬、馬、山羊及類似動物)等。

【0022】 在進一步描述本發明之前，應瞭解本發明不限於所述特定實施例，因此所述實施例當然可變化。亦應理解，本文所用之術語僅係為了描述具體實施例，並不旨在限制，因為本發明之範疇僅受所附申請專利範圍之限制。

【0023】 當提供數值範圍時，應瞭解在彼範圍之上限與下限之間的直至下限之十分之一單位之各間插值(除非上下文另外明確規定)以及在彼陳述之範圍內之任何其他陳述值或間插值皆涵蓋在本發明內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括在較小範圍中，且亦涵蓋在本發明內，屬於陳述之範圍內之任何明確排除之界限。在所陳述範圍包括界限之一者或兩者時，排除彼等包括之界限之任一者或兩者的範圍亦可包括在本發明內。

【0024】 除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語皆具有熟習本發明所屬技術者通常理解的相同含義。雖然類似於或等效於本文所述之彼等的任何方法及材料亦可用於實踐或測試本發明，但現在描述較佳方法及材料。本文提及之所有出版物皆以引用的方式併入本文中以揭露及描述與出版物引用之內容關聯之方法及/或材料。

【0025】 必須注意的是，除非上下文另外明確規定，否則如本文及隨附申請

專利範圍中所用，單數形式「一」及「該」包括複數個指示物。因此，舉例而言，提及「T 細胞調節多聚體多肽」包括複數個此類多肽且提及「免疫調節多肽」包括提及一或多種免疫調節多肽及其為熟習此項技術者所知之等效物等。應進一步注意申請專利範圍可經起草以排除任何視情況選用之要素。因此，此陳述意欲充當與敘述申請專利範圍要素關聯使用諸如「唯一」、「僅」及其類似術語之排除性術語或使用「否定性」限制的前提基礎。

【0026】 應瞭解，為明確起見在單獨實施例之情形下描述之本發明之某些特徵亦可於單一實施例中組合提供。相反，為簡潔起見在單一實施例之情形下描述之本發明之各種特徵亦可單獨或以任何適合子組合提供。本發明所涉及之實施例的全部組合明確由本發明包括，且就如同各個及每個組合個別地及明確地在本文中揭露一般來揭露於本文中。此外，各種實施例及其要素之所有子組合亦由本發明明確包括，且就如同各個及每個此子組合個別地及明確地在本文中揭露一般來揭露於本文中。

【0027】 本文論述之出版物僅因其揭露內容在本申請案之申請日期之前而加以提供。本文中沒有內容應解釋為承認本發明由於先前發明而無權先於此出版物。此外，提供之公開日期可不同於可能需要獨立確認之實際公開日期。

【0028】 本發明提供 T 細胞調節多聚體多肽，其包含免疫調節多肽且包含抗原決定基呈遞韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)肽。TMMP 適用於調節 T 細胞之活性且可用於調節個體中之免疫反應。

T 細胞調節多聚體多肽

【0029】 本發明提供一種 T 細胞調節多聚體多肽(TMMP)，其包含：a)第一多肽；及 b)第二多肽，其中該 TMMP 包含抗原決定基；第一主要組織相容性複合物(MHC)多肽；第二 MHC 多肽；一或多種免疫調節多肽；以及視情況選用之免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽或非 Ig 支架。本發明提供一種 TMMP，其中該 TMMP 為異

二聚體，其包含：a)包含第一 MHC 多肽之第一多肽；及 b)包含第二 MHC 多肽之第二多肽，其中第一多肽或第二多肽包含抗原決定基(例如，呈遞抗原決定基之肽)；其中該第一多肽及/或該第二多肽包含一或多種可以相同或不同的免疫調節多肽；及視情況選用之 Ig F c 多肽或非 Ig 支架。本發明之 TMMP 在本文中亦稱為「本發明之多聚體多肽」或「synTac」。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的肽抗原決定基為 WT-1 肽。

【0030】 本發明提供一種 TMMP，其包含異二聚體多肽，該多肽包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；b)第二多肽，該第二多肽包含第二 MHC 多肽；以及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含至少一種(亦即一或多種)免疫調節多肽。視情況，第一多肽或第二多肽包含 Ig Fc 多肽或非 Ig 支架。該一或多種免疫調節多肽中之至少一者為呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力比相應野生型免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽之親和力有所減小的變異體免疫調節多肽。存在於本發明之 TMMP 中的抗原決定基以如下親和力結合至 T 細胞上之 T 細胞受體(TCR)：至少 100 μM (例如至少 10 μM、至少 1 μM、至少 100 nM、至少 10 nM 或至少 1 nM)。本發明之 TMMP 結合至第一 T 細胞之親和力比 TMMP 結合第二 T 細胞之親和力高至少 25%，其中第一 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽及以至少 100 μM 之親和力結合抗原決定基的 TCR，且其中第二 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽但在其表面上不表現以至少 100 μM (例如，至少 10 μM、至少 1 μM、至少 100 nM、至少 10 nM 或至少 1 nM)之親和力結合抗原決定基的 TCR。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的肽抗原決定基為 WT-1 肽。

【0031】 本發明提供一種 TMMP，其中該 TMMP 為：

A) 異二聚體，其包含：a)包含第一 MHC 多肽之第一多肽；及 b)包含第二 MHC 多肽之第二多肽，其中該第一多肽或該第二多肽包含抗原決定基(例如，將抗原

決定基呈遞至 T 細胞之肽)；其中第一多肽及/或第二多肽包含一或多種可以相同或不同的免疫調節多肽，且其中該一或多種免疫調節多肽中之至少一者可為野生型免疫調節多肽或野生型免疫調節多肽之變異體，其中該變異體免疫調節多肽與相應野生型免疫調節多肽之胺基酸序列相比包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸取代；且其中該第一多肽或該第二多肽視情況包含 Ig Fc 多肽或非 Ig 支架；或

B) 異二聚體，其包含：a)包含第一 MHC 多肽之第一多肽；及 b)包含第二 MHC 多肽之第二多肽，其中第一多肽或第二多肽包含抗原決定基；其中該第一多肽及/或該第二多肽包含一或多種可以相同或不同的免疫調節多肽，

其中該一或多種免疫調節多肽中之至少一者為野生型免疫調節多肽之變異體，其中該變異體免疫調節多肽與相應野生型免疫調節多肽之胺基酸序列相比包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸取代，

其中該一或多個免疫調節結構域中之至少一者為變異體免疫調節多肽，其呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽之親和力相比有所減小，且其中抗原決定基以至少 10^{-7} M 之親和力結合至 T 細胞上之 TCR，使得：i)該 TMMP 多肽結合至第一 T 細胞之親和力比 TMMP 結合第二 T 細胞之親和力高至少 25%，其中第一 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽及以至少 10^{-7} M 之親和力結合抗原決定基的 TCR，且其中第二 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽，但在其表面上不表現以至少 10^{-7} M 之親和力結合抗原決定基的 TCR；且/或 ii)當藉由生物層干涉術量測時，對照 TMMP 與同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽變異體之 TMMP 與同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率範圍為 1.5:1 至 10^6:1，其中該對照包含野生型免疫調節多肽；且其中該變異體免疫調節多肽與相應野生

型免疫調節多肽之胺基酸序列相比包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸取代；且

其中該第一多肽或該第二多肽視情況包含 Ig Fc 多肽或非 Ig 支架；或

C) 異二聚體，其包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)抗原決定基；ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)視情況選用之免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽或非 Ig 支架，其中該 TMMP 包含一或多個可以相同或不同的免疫調節結構域，其中該一或多個免疫調節結構域中之至少一者：A)在第一多肽之 C 端；B)在第二多肽之 N 端；C)在第二多肽之 C 端；或 D)在第一多肽之 C 端且在第二多肽之 N 端，且其中該一或多個免疫調節結構域中之至少一者可為野生型免疫調節多肽或野生型免疫調節多肽之變異體，其中該變異體免疫調節多肽與相應野生型免疫調節多肽之胺基酸序列相比包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸取代；且

視情況其中該一或多個免疫調節結構域中之至少一者為變異體免疫調節多肽，其呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽之親和力相比有所減小，且其中抗原決定基以至少 10^{-7} M 之親和力結合至 T 細胞上之 TCR，使得：i)該 TMMP 結合至第一 T 細胞之親和力比 TMMP 結合第二 T 細胞之親和力高至少 25%，其中第一 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽及以至少 10^{-7} M 之親和力結合抗原決定基的 TCR，且其中第二 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽，但在其表面上不表現以至少 10^{-7} M 之親和力結合抗原決定基的 TCR；且/或 ii)當藉由生物層干涉術量測時，對照 TMMP 與同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽變異體之 TMMP 與同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率範圍為 1.5:1 至 10^{6}:1，其中該對照包含野生型免疫調節多肽；且其中該變異體免疫調節多肽與

相應野生型免疫調節多肽之胺基酸序列相比包含 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸取代。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的肽抗原決定基為 WT-1 肽。

【0032】 本發明提供一種 TMMP，其包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)抗原決定基；ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)視情況選用之 Ig Fc 多肽或非 Ig 支架。本發明之 TMMP 包含一或多種免疫調節多肽，其中該一或多種免疫調節多肽中之至少一者：A)在第一多肽之 C 端；B)在第二多肽之 N 端；C)在第二多肽之 C 端；或 D)在第一多肽之 C 端且在第二多肽之 N 端。該一或多種免疫調節多肽中之至少一者為呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽之親和力相比有所減小的變異體免疫調節多肽。存在於本發明之 TMMP 中的抗原決定基以如下親和力結合至 T 細胞上之 T 細胞受體(TCR)：至少 100 μM (例如至少 10 μM、至少 1 μM、至少 100 nM、至少 10 nM 或至少 1 nM)。本發明之 TMMP 結合至第一 T 細胞之親和力比 TMMP 結合第二 T 細胞之親和力高至少 25%，其中第一 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽及以至少 100 μM 之親和力結合抗原決定基的 TCR，且其中第二 T 細胞在其表面上表現同源共免疫調節多肽但在其表面上不表現以至少 100 μM (例如，至少 10 μM、至少 1 μM、至少 100 nM、至少 10 nM 或至少 1 nM) 之親和力結合抗原決定基的 TCR。

【0033】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的抗原決定基結合至 T 細胞上之 TCR 的親和力為約 10^{-4} M 至約 5 x 10^{-4} M、約 5 x 10^{-4} M 至約 10^{-5} M、約 10^{-5} M 至 5 x 10^{-5} M、約 5 x 10^{-5} M 至 10^{-6} M、約 10^{-6} M 至約 5 x 10^{-6} M、約 5 x 10^{-6} M 至約 10^{-7} M、約 10^{-7} M 至約 5 x 10^{-7} M、約 5 x 10^{-7} M 至約 10^{-8} M、或約 10^{-8} M 至約 10^{-9} M。換言之，在一些情況，存在於本發明之 TMMP 中的抗原決定基結

合至T細胞上之TCR的親和力為約1 nM至約5 nM、約5 nM至約10 nM、約10 nM至約50 nM、約50 nM至約100 nM、約0.1 μM至約0.5 μM、約0.5 μM至約1 μM、約1 μM至約5 μM、約5 μM至約10 μM、約10 μM至約25 μM、約25 μM至約50 μM、約50 μM至約75 μM、約75 μM至約100 μM。

【0034】 存在於本發明之TMMP中的免疫調節多肽結合至其同源共免疫調節多肽之親和力比相應野生型免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽之親和力小至少10%、小至少15%、小至少20%、小至少25%、小至少30%、小至少35%、小至少40%、小至少45%、小至少50%、小至少55%、小至少60%、小至少65%、小至少70%、小至少75%、小至少80%、小至少85%、小至少90%、小至少95%、或小大於95%。

【0035】 在一些情況下，存在於本發明之TMMP中的變異體免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽具有之結合親和力為1 nM至100 nM或100 nM至100 μM。舉例而言，在一些情況下，存在於本發明之TMMP中的變異體免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽具有之結合親和力為約100 nM至150 nM、約150 nM至約200 nM、約200 nM至約250 nM、約250 nM至約300 nM、約300 nM至約350 nM、約350 nM至約400 nM、約400 nM至約500 nM、約500 nM至約600 nM、約600 nM至約700 nM、約700 nM至約800 nM、約800 nM至約900 nM、約900 nM至約1 μM至約1 μM至約5 μM、約5 μM至約10 μM、約10 μM至約15 μM、約15 μM至約20 μM、約20 μM至約25 μM、約25 μM至約50 μM、約50 μM至約75 μM、或約75 μM至約100 μM。在一些情況下，存在於本發明之TMMP 中的變異體免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽具有之結合親和力為約1 nM至約5 nM、約5 nM至約10 nM、約10 nM至約50 nM、約50 nM至約100 nM。

【0036】 免疫調節多肽對其同源共免疫調節多肽之減小的親和力與抗原決定

基對 TCR 之親和力的組合提供了本發明之 TMMP 的提高的選擇性。舉例而言，本發明之 TMMP 與結合至第二 T 細胞相比選擇性地結合至第一 T 細胞，該第一 T 細胞呈現出：i)對存在於 TMMP 中之抗原決定基具有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽，該第二 T 細胞呈現出：i)對除了存在於 TMMP 中之抗原決定基以外的抗原決定基具有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽。舉例而言，本發明之 TMMP 結合至第一 T 細胞之親和力比其結合第二 T 細胞之親和力高至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 2 倍、至少 2.5 倍、至少 5 倍、至少 10 倍、至少 15 倍、至少 20 倍、至少 25 倍、至少 50 倍、至少 100 倍或大於 100 倍。

【0037】 在一些情況下，本發明之 TMMP 當向有需要之個體投與時誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應及抗原決定基非特異性 T 細胞反應。換言之，在一些情況下，本發明之 TMMP 當向有需要之個體投與時藉由調節第一 T 細胞之活性來誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應，該第一 T 細胞呈現出：i)對存在於 TMMP 中之抗原決定基具有特異性之 TCR；ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽；且藉由調節第二 T 細胞之活性來誘導抗原決定基非特異性 T 細胞反應，該第二 T 細胞呈現出：i)對除了存在於 TMMP 中之抗原決定基以外的抗原決定基具有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽。抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、或至少 100:1。抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為約 2:1 至約 5:1、約 5:1 至約 10:1、約 10:1 至約 15:1、約 15:1 至約 20:1、約 20:1 至約 25:1、約 25:1 至約 50:1、或約 50:1 至約 100:1、或大於

100:1。「調節 T 細胞之活性」可包括以下各項中之一或多者：i)激活細胞毒性(例如 $CD8^+$) T 細胞；ii)誘導細胞毒性(例如 $CD8^+$) T 細胞之細胞毒性活性；iii)誘導細胞毒性(例如 $CD8^+$) T 細胞對細胞毒素(例如穿孔蛋白；顆粒酶；粒溶蛋白)之產生及釋放；iv)抑制自體反應性 T 細胞之活性；及其類似效應。

【0038】 免疫調節多肽對其同源共免疫調節多肽之減小的親和力與抗原決定基對 TCR 之親和力的組合提供了本發明之 TMMP 的提高的選擇性。因此，舉例而言，本發明之 TMMP 與其結合至第二 T 細胞之親合力相比以更高親合力結合至第一 T 細胞，該第一 T 細胞呈現出：i)對存在於 TMMP 中之抗原決定基具有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽，該第二 T 細胞呈現出：i)對除了存在於 TMMP 中之抗原決定基以外的抗原決定基具有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽。

【0039】 免疫調節多肽與其同源共免疫調節多肽之間的結合親和力可藉由生物層干涉術(BLI)，使用經純化之免疫調節多肽及經純化之同源共免疫調節多肽來判定。TMMP 與其同源共免疫調節多肽之間的結合親和力可藉由 BLI，使用經純化之 TMMP 及同源共免疫調節多肽來判定。BLI 方法為熟習此項技術者熟知。參見，例如 Lad 等人. (2015) *J. Biomol. Screen.* 20(4):498-507；以及 Shah 及 Duncan (2014) *J. Vis. Exp.* 18:e51383。

【0040】 BLI 檢定可使用 Octet RED 96 (Pal FortéBio)儀器或如下類似儀器進行。TMMP (例如，本發明之 TMMP；對照 TMMP (其中對照 TMMP 包含野生型免疫調節多肽))經固定於不溶性支撐物(「生物感測器」)。經固定之 TMMP 為「靶標」。固定可藉由將捕獲抗體固定至不溶性支撐物上來實現，其中捕獲抗體固定 TMMP。例如，固定可藉由將抗 Fc (例如，抗人類 IgG Fc)抗體固定至不溶性支撐物上來實現，其中經固定之抗 Fc 抗體結合至且固定 TMMP (其中 TMMP 包

含 IgFc 多肽)。共免疫調節多肽以若干種不同濃度施加於經固定之 TMMP，且記錄儀器之反應。檢定在包含 25 mM HEPES pH 6.8、5%聚(乙二醇) 6000、50 mM KCl、0.1%牛血清白蛋白及 0.02% Tween 20 非離子清潔劑之液體介質中進行。共免疫調節多肽與經固定之 TMMP 之結合在 30°C下進行。作為結合親和力之陽性對照，可使用抗 I 類 MHC 單株抗體。例如，可使用抗 HLA I 類單株抗體 W6/32 (美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection)編號 HB-95；Parham 等人 (1979) *J. Immunol.* 123:342)，其具有 7 nM 之 K_D。標準曲線可使用抗 I 類 MHC 單株抗體之連續稀釋液來生成。共免疫調節多肽或抗 I 類 MHCmAb 為「分析物」。BLI 分析自以下兩個表面反射之白光的干涉圖型：i)經固定之多肽(「靶標」)；及 ii)內部參考層。結合至生物感測器尖端之分子(「分析物」；例如，共免疫調節多肽；抗 HLA 抗體)之數目的變化引起干涉圖型之偏移；干涉圖型中之此偏移可即時量測。描述靶標/分析物相互作用之親和力的兩個動力學術語為締合常數(k_a)及解離常數(k_d)。該兩個術語之比率($k_d/_a$)產生親和力常數 K_D。

【0041】 BLI 檢定在多孔板中進行。為了操作該檢定，限定板佈局，限定檢定步驟，且在 Octet Data Acquisition 軟體中指派生物感測器。使生物感測器組件水合。將經水合之生物感測器組件及檢定板在 Octet 儀器上平衡 10 分鐘。一旦採集資料，即將所採集資料加載至 Octet Data Analysis 軟體中。在處理窗口中藉由指定參考減法、y 軸對準、步間校正及 Savitzky-Golay 濾波之方法來處理資料。在分析窗口中藉由指定分析(締合及解離)、選擇曲線擬合模型(1:1)、擬合方法(全域)及目標窗口(以秒計)之步驟來分析資料。評價擬合品質。若在 3 倍範圍內，則對各資料追蹤(分析物濃度)之 K_D 值取平均值。K_D 誤差值應處於親和力常數值之約一個數量級之內；R^2 值應高於 0.95。參見，例如 Abdiche 等人 (2008) *J. Anal. Biochem.* 377:209。

【0042】 除非本文另外說明，否則本發明之 TMMP 對同源共免疫調節多肽之

親和力或對照 TMMP (其中對照 TMMP 包含野生型免疫調節多肽)對同源共免疫調節多肽之親和力使用如上文所述之 BLI 判定。

【0043】 在一些情況下，i)對照 TMMP (其中對照包含野生型免疫調節多肽)與同源共免疫調節多肽之結合親和力同 ii)本發明之包含野生型免疫調節多肽變異體之 TMMP 與同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率當藉由 BLI (如上文所述)量測時為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。在一些情況下，i)對照 TMMP (其中對照包含野生型免疫調節多肽)與同源共免疫調節多肽之結合親和力同 ii)本發明之包含野生型免疫調節多肽變異體之 TMMP 與同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率當藉由 BLI 量測時範圍在 1.5:1 至 10^6:1 內，例如 1.5:1 至 10:1、10:1 至 50:1、50:1 至 10^2:1、10^2:1 至 10^3:1、10^3:1 至 10^4:1、10^4:1 至 10^5:1、或 10^5:1 至 10^6:1。

【0044】 作為實例，在對照 TMMP 包含野生型 IL-2 多肽時，且在本發明之 TMMP 包含變異體 IL-2 多肽(相對於野生型 IL-2 多肽之胺基酸序列包含 1 至 10 個胺基酸取代)作為免疫調節多肽時，i)對照 TMMP 與 IL-2 受體(亦即，同源共免疫調節多肽)之結合親和力同 ii)本發明之 TMMP 與 IL-2 受體之結合親和力的比率當藉由 BLI 量測時為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。在一些情況下，在對照 TMMP 包含野生型 IL-2 多肽時，且在本發明之 TMMP 包含變異體 IL-2 多肽(相對於野生型 IL-2 多肽之胺基酸序列包含 1 至 10 個胺基酸取代)作為免疫調節多肽時，i)對照 TMMP 與 IL-2 受體(亦即，同源共免疫調節多肽)之結合親和力同 ii)本發明之 TMMP 與 IL-2 受體之結合親和力的比率當藉由 BLI

量測時範圍在 1.5:1 至 10^6:1 內，例如 1.5:1 至 10:1、10:1 至 50:1、50:1 至 10^2:1、10^2:1 至 10^3:1、10^3:1 至 10^4:1、10^4:1 至 10^5:1、或 10^5:1 至 10^6:1。

【0045】 作為另一實例，在對照 TMMP 包含野生型 PD-L1 多肽時，且在本發明之 TMMP 包含變異體 PD-L1 多肽(相對於野生型 PD-L1 多肽之胺基酸序列包含 1 至 10 個胺基酸取代)作為免疫調節多肽時，i)對照 TMMP 與 PD-1 多肽(亦即，同源共免疫調節多肽)之結合親和力同 ii)本發明之 TMMP 與 PD-1 多肽之結合親和力的比率當藉由 BLI 量測時為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。

【0046】 作為另一實例，在對照 TMMP 包含野生型 CD80 多肽時，且在本發明之 TMMP 包含變異體 CD80 多肽(相對於野生型 CD80 多肽之胺基酸序列包含 1 至 10 個胺基酸取代)作為免疫調節多肽時，i)對照 TMMP 與 CTLA4 多肽(亦即，同源共免疫調節多肽)之結合親和力同 ii)本發明之 TMMP 與 CTLA4 多肽之結合親和力的比率當藉由 BLI 量測時為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。

【0047】 作為另一實例，在對照 TMMP 包含野生型 CD80 多肽時，且在本發明之 TMMP 包含變異體 CD80 多肽(相對於野生型 CD80 多肽之胺基酸序列包含 1 至 10 個胺基酸取代)作為免疫調節多肽時，i)對照 TMMP 與 CD28 多肽(亦即，同源共免疫調節多肽)之結合親和力同 ii)本發明之 TMMP 與 CD28 多肽之結合親和力的比率當藉由 BLI 量測時為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。

【0048】 作為另一實例，在對照 TMMP 包含野生型 4-1BBL 多肽時，且在本

發明之 TMMP 包含變異體 4-1BBL 多肽(相對於野生型 4-1BBL 多肽之胺基酸序列包含 1 至 10 個胺基酸取代)作為免疫調節多肽時，i)對照 TMMP 與 4-1BB 多肽(亦即，同源共免疫調節多肽)之結合親和力同 ii)本發明之 TMMP 與 4-1BB 多肽之結合親和力的比率當藉由 BLI 量測時為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。

【0049】 作為另一實例，在對照 TMMP 包含野生型 CD86 多肽時，且在本發明之 TMMP 包含變異體 CD86 多肽(相對於野生型 CD86 多肽之胺基酸序列包含 1 至 10 個胺基酸取代)作為免疫調節多肽時，i)對照 TMMP 與 CD28 多肽(亦即，同源共免疫調節多肽)之結合親和力同 ii)本發明之 TMMP 與 CD28 多肽之結合親和力的比率當藉由 BLI 量測時為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。

【0050】 本發明之 TMMP 與靶標 T 細胞之結合親和力可以下列方式量測：A)使本發明之 TMMP 與在其表面上表現以下各物之靶標 T 細胞接觸：i) 結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至抗原決定基之 T 細胞受體，其中 TMMP 包含抗原決定基標籤，使得 TMMP 結合至靶標 T 細胞；B)使靶標T細胞結合之TMMP與結合至抗原決定基標籤的經螢光標記之結合劑(例如，經螢光標記之抗體)接觸，從而生成 TMMP/靶標 T 細胞/結合劑複合物；C)使用流動式細胞測量術量測 TMMP/靶標 T 細胞/結合劑複合物之平均螢光強度(MFI)。抗原決定基標籤可為例如 FLAG 標籤、凝集素標籤、c-myc 標籤、聚(組胺酸)標籤等。在 TMMP 文庫成員之濃度範圍上量測的 MFI 提供親和力之量度。在 TMMP 文庫成員之濃度範圍上量測的 MFI 提供 TMMP 之半最大有效濃度

(EC_{50})。在一些情況下，本發明之 TMMP 對於靶標 T 細胞之 EC_{50} 係在 nM 範圍內；且 TMMP 對於對照 T 細胞(其中對照 T 細胞在其表面上表現：i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)並未結合至 TMMP 中存在之抗原決定基的 T 細胞受體)之 EC_{50} 係在 μM 範圍內。在一些情況下，本發明之 TMMP 對於對照 T 細胞之 EC_{50} 同 TMMP 對於靶標 T 細胞之 EC_{50} 的比率為至少 1.5:1、至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、至少 100:1、至少 500:1、至少 10^2:1、至少 5 x 10^2:1、至少 10^3:1、至少 5 x 10^3:1、至少 10^4:1、至少 10^5:1、或至少 10^6:1。本發明之 TMMP 對於對照 T 細胞之 EC_{50} 同 TMMP 對於靶標 T 細胞之 EC_{50} 的比率為對 TMMP 之選擇性的表述。

【0051】 在一些情況下，當如前述段落中所述進行量測時，與 TMMP 文庫成員與包含以下各物之對照 T 細胞之結合相比，本發明之 TMMP 呈現出與靶標 T 細胞之選擇性結合：i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至除了 TMMP 文庫成員中存在之抗原決定基以外的抗原決定基之 T 細胞受體。

二聚化 TMMP

【0052】 本發明之 TMMP 可經二聚化；亦即，本發明提供包含本發明之 TMMP 之二聚體的多聚體多肽。因此，本發明提供一種 TMMP，其包含：A)第一異二聚體，該第一異二聚體包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)肽抗原決定基；及 ii)第一主要組織相容性複合物(MHC)多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽，其中該第一異二聚體包含一或多種免疫調節多肽；及 B)第二異二聚體，該第二異二聚體包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽，其中該第二異二聚體包含一或多種免疫調節多肽，且其中該第一異二聚體與該第二異二聚體彼此共價連接。在一些情況下，兩個 TMMP 之胺基酸序列彼此相

同。在一些情況下，第一異二聚體與第二異二聚體經由第一異二聚體之第二多肽的 C 端區域及第二異二聚體之第二多肽的 C 端區域彼此共價連接。在一些情況下，第一異二聚體與第二異二聚體經由第一異二聚體之第二多肽的 C 端胺基酸及第二異二聚體之第二多肽的 C 端區域彼此共價連接；例如，在一些情況下，第一異二聚體之第二多肽的 C 端胺基酸及第二異二聚體之第二多肽的 C 端區域直接或經由連接子彼此連接。連接子可為肽連接子。肽連接子可具有之長度為 1 個胺基酸至 200 個胺基酸(例如，1 個胺基酸(aa)至 5 aa、5 aa 至 10 aa、10 aa 至 25 aa、25 aa 至 50 aa、50 aa 至 100 aa、100 aa 至 150 aa、或 150 aa 至 200 aa)。在一些情況下，第一異二聚體之肽抗原決定基與第二異二聚體之肽抗原決定基包含相同胺基酸序列。在一些情況下，第一異二聚體及第二異二聚體之第一 MHC 多肽為 I 類 MHCβ2-微球蛋白，且其中第一異二聚體及第二異二聚體之第二 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈。在一些情況下，第一異二聚體之免疫調節多肽與第二異二聚體之免疫調節多肽包含相同胺基酸序列。在一些情況下，第一異二聚體之免疫調節多肽及第二異二聚體之免疫調節多肽為與相應親本野生型免疫調節多肽相比包含 1 至 10 個胺基酸取代之變異體免疫調節多肽，且其中該 1 至 10 個胺基酸取代導致變異體免疫調節多肽與同源共免疫調節多肽之親和力結合減小。在一些情況下，第一異二聚體之免疫調節多肽及第二異二聚體之免疫調節多肽各自獨立地選自由以下組成之群：IL-2、4-1BBL、PD-L1、CD80、CD86、ICOS-L、OX-40L、FasL、JAG1 (CD339)、TGFβ、CD70 及 ICAM。下文描述適合的 MHC 多肽、免疫調節多肽及肽抗原決定基之實例。

MHC 多肽

【0053】　如上文所述，本發明之 TMMP 包括 MHC 多肽。出於本發明之目的，術語「主要組織相容性複合物(MHC)多肽」旨在包括不同物種之 MHC 多肽，包括人類 MHC (亦稱為人類白血球抗原(HLA))多肽、齧齒動物(例如，小鼠、大鼠

等) MHC 多肽、及其他哺乳動物物種之 MHC 多肽(例如，兔類動物、非人靈長類動物、犬科動物、貓科動物、有蹄類動物(例如，馬、牛、綿羊、山羊等)、及其類似動物。術語「MHC 多肽」旨在包括 I 類 MHC 多肽(例如，β-2 微球蛋白及 I 類 MHC 重鏈)。

【0054】 在一些情況下，第一 MHC 多肽為 I 類 MHCβ2M (β2M)多肽，且第二 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈(H 鏈) (「MHC-H」))。在其他情況下，第一 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽；且第二 MHC 多肽為 β2M 多肽。在一些情況下，β2M 及 MHC-H 鏈均為人類來源；亦即，MHC-H 鏈為 HLA 重鏈或其變異體。除非另外明確說明，否則本發明之 TMMP 不包括 I 類 MHC 重鏈之膜錨定結構域(跨膜結構域)或足以將所得 TMMP 錨定至表現其之細胞(*例如*，真核細胞，諸如哺乳動物細胞)的 I 類 MHC 重鏈之一部分。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 I 類 MHC 重鏈不包括與天然 I 類 MHC 重鏈締合之信號肽、跨膜結構域或細胞內結構域(細胞質尾部)。因此，例如，在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 I 類 MHC 重鏈僅包括 I 類 MHC 重鏈之 α1、α2、及 α3 域。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 I 類 MHC 重鏈具有之長度為約 270 個胺基酸(aa)至約 290 aa。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 I 類 MHC 重鏈具有之長度為 270 aa、271 aa、272 aa、273 aa、274 aa、275 aa、276 aa、277 aa、278 aa、279 aa、280 aa、281 aa、282 aa、283 aa、284 aa、285 aa、286 aa、287 aa、288 aa、289 aa 或 290 aa。

【0055】 在一些情況下，TMMP 之 MHC 多肽為人類 MHC 多肽，其中人類 MHC 多肽亦稱為「人類白血球抗原」(「HLA」)多肽。在一些情況下，TMMP 之 MHC 多肽為 I 類 HLA 多肽，例如，β2-微球蛋白多肽或 I 類 HLA 重鏈多肽。I 類 HLA 重鏈多肽包括 HLA-A 重鏈多肽、HLA-B 重鏈多肽、HLA-C 重鏈多肽、HLA-E 重鏈多肽、HLA-F 重鏈多肽及 HLA-G 重鏈多肽。

I類MHC重鏈

【0056】 在一些情況下，存在於本發明之TMMP中的I類MHC重鏈多肽包含與**圖7-13**中描繪之任何人類HLA重鏈多肽之全部或部分胺基酸序列(例如，50、75、100、150、200、或250個連續胺基酸)具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%、或100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，I類MHC重鏈具有之長度為270 aa、271 aa、272 aa、273 aa、274 aa、275 aa、276 aa、277 aa、278 aa、279 aa、280 aa、281 aa、282 aa、283 aa、284 aa、285 aa、286 aa、287 aa、288 aa、289 aa或290 aa。在一些情況下，存在於本發明之TMMP中的I類MHC重鏈多肽包含**圖7-13**中描繪之任一胺基酸序列的1-30、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25或25-30個胺基酸插入、缺失及/或取代(除了指示為在重鏈共有序列中可變之彼等位置)。在一些情況下，I類MHC重鏈不包括跨膜結構域或細胞質域。作為一實例，本發明之TMMP之I類MHC重鏈多肽可包含與**圖7A、7B及7C**中任一者描繪之人類HLA-A重鏈多肽的胺基酸25-300 (缺乏全部或實質上全部前導序列、跨膜序列及細胞質序列)或胺基酸25-365 (缺乏前導序列)具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0057】 圖7A、7B及7C提供人類白血球抗原(HLA) I類重鏈多肽之胺基酸序列。將信號序列胺基酸1-24加粗且加下劃線。圖7A條目：3A.1為HLA-A重鏈(HLA-A*01:01:01:01或A*0101) (NCBI登錄NP_001229687.1) SEQ ID NO:23；條目3A.2來自HLA-A*1101 SEQ ID NO:24；條目3A.3來自HLA-A*2402 SEQ ID NO:25且條目3A.4來自HLA-A*3303 SEQ ID NO:26。圖7B提供序列HLA-B*07:02:01 (HLA-B*0702) NCBI GenBank登錄NP_005505.2 (亦參見GenBank登錄AUV50118.1.)。圖7C提供序列HLA-C*0701 (GenBank登錄

NP_001229971.1) (HLA-C*07:01:01:01 或 HLA-Cw*070101，HLA-Cw*07 參見 GenBank 登錄 CAO78194.1)。

【0058】 **圖 8** 提供十一種無前導序列或跨膜結構域或細胞內結構域之成熟 I 類 MHC 重鏈胺基酸序列的比對。所比對序列為人類 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C、小鼠 H2K 蛋白序列、三種 HLA-A 變異體(var.1、var.2C 及 var.2CP)、以及 3 種人類 HLA-A 變異體(HLA-A*1101；HLA-A*2402；及 HLA-A*3303)。在比對中指出位置(成熟蛋白之 84 及 139)，其中半胱胺酸殘基可經引入(例如，藉由取代)以用於形成二硫鍵以使 MHC H 鏈- β2M 複合物穩定。比對中亦展示位置 236 (成熟多肽之位置)，其可由半胱胺酸殘基取代，從而可與 β2M 形成鏈間二硫鍵(*例如*，在 aa 12 處)。箭頭出現於彼等位置各自之上方且將殘基加粗。比對(var. 2c)中所示之第七 HLA-A 序列展示以 C 殘基在位置 84、139 及 236 處取代之變異體 2 的序列。框側翼殘基 84、139 及 236 展示在五個殘基之彼等六組之任一側上的五個胺基酸之群，該六組表示為 aac1 (對於「胺基酸簇 1」)、aac2 (對於「胺基酸簇 2」)、aac3 (對於「胺基酸簇 3」)、aac4 (對於「胺基酸簇 4」)、aac5 (對於「胺基酸簇 5」)及 aac6 (對於「胺基酸簇 6」)，該等殘基可經獨立地選自以下之 1 至 5 個胺基酸置換：(i)任何天然存在之胺基酸或(ii)或除脯胺酸或甘胺酸以外的任何天然存在之胺基酸。

【0059】 關於**圖 8**，在一些情況下：i) aac1 (胺基酸簇 1)可為胺基酸序列 GTLRG (SEQ ID NO:287)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，L 經 I、V、A 或 F 置換)之序列；ii) aac2 (胺基酸簇 2)可為胺基酸序列 YNQSE (SEQ ID NO:288)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，N 經 Q 置換，Q 經 N 置換，且/或 E 經 D 置換)之序列；iii) aac3 (胺基酸簇 3)可為胺基酸序列 TAADM (SEQ ID NO:289)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，T 經 S 置換，A 經 G 置換，D 經 E 置換，且/或 M

經 L、V 或 I 置換)之序列；iv) aac4 (胺基酸簇 4)可為胺基酸序列 AQTTK (SEQ ID NO:290)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，A 經 G 置換，Q 經 N 置換，或 T 經 S 置換，且/或 K 經 R 或 Q 置換)之序列；v) aac5 (胺基酸簇 5)可為胺基酸序列 VETRP (SEQ ID NO:291)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，V 經 I 或 L 置換，E 經 D 置換，T 經 S 置換，且/或 R 經 K 置換)之序列；且/或 vi) aac6 (胺基酸簇 6)可為胺基酸序列 GDGTF (SEQ ID NO:292)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，D 經 E 置換，T 經 S 置換，或 F 經 L、W 或 Y 置換)之序列。

【0060】 **圖 9-11** 提供成熟 HLA I 類重鏈胺基酸序列(無前導序列或跨膜結構域或細胞內結構域)之比對。**圖 9A** 中經比對之胺基酸序列為以下對偶基因之 HLA-A I 類重鏈：A*0101、A*0201、A*0301、A*1101、A*2301、A*2402、A*2407、A*3303 及 A*3401。**圖 10A** 中經比對之胺基酸序列為以下對偶基因之 HLA-B I 類重鏈：B*0702、B*0801、B*1502、B*3802、B*4001、B*4601 及 B*5301。**圖 11A** 中經比對之胺基酸序列為以下對偶基因之 HLA-C I 類重鏈：C*0102、C*0303、C*0304、C*0401、C*0602、C*0701、C*0801 及 C*1502。在比對中指出位置(成熟蛋白之 84 及 139)，其中半胱胺酸殘基可經引入(例如，藉由取代)以用於形成二硫鍵以使 HLA H 鏈- β2M 複合物穩定。比對中亦展示位置 236 (成熟多肽之位置)，其可由半胱胺酸殘基取代，從而可與 β2M 形成鏈間二硫鍵(*例如*，在 aa 12 處)。框側翼殘基 84、139 及 236 展示在五個殘基之彼等六組之任一側上的五個胺基酸之群，該六組表示為 aac1 (對於「胺基酸簇 1」)、aac2 (對於「胺基酸簇 2」)、aac3 (對於「胺基酸簇 3」)、aac4 (對於「胺基酸簇 4」)、aac5 (對於「胺基酸簇 5」)及 aac6 (對於「胺基酸簇 6」)，該等殘基可經獨立地選自以下之 1 至 5 個胺基酸置換：(i)任何天然存在之胺基酸或(ii)或除脯胺酸或甘胺酸以外的任何天然存在之胺基酸。

【0061】 **圖 9A、10A 及 11A** 分別提供成熟 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C I 類重鏈之胺基酸序列的比對。提供成熟蛋白之細胞外部分(無前導序列或跨膜結構域或細胞內結構域)之序列。如**圖 8** 所述，亦展示 aa 殘基 84、139 及 236 以及其側翼殘基(aac1 至 aac6)之位置，該等殘基可經獨立地選自以下之 1 至 5 個胺基酸置換：(i)任何天然存在之胺基酸或(ii)除了脯胺酸或甘胺酸以外的任何天然存在之胺基酸。**圖 9B、10B 及 11B** 提供分別在圖 9A、10A 及 11A 中所提供之 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C 序列之共有胺基酸序列。共有序列將可變胺基酸位置展示為依次編號之「X」殘基且將胺基酸 84、139 及 236 之位置加雙下劃線。

【0062】 關於**圖 9A**，在一些情況下：i) aac1 (胺基酸簇 1)可為胺基酸序列 GTLRG (SEQ ID NO:287)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，L 經 I、V、A 或 F 置換)之序列；ii) aac2 (胺基酸簇 2)可為胺基酸序列 YNQSE (SEQ ID NO:288)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，N 經 Q 置換，Q 經 N 置換，且/或 E 經 D 置換)之序列；iii) aac3 (胺基酸簇 3)可為胺基酸序列 TAADM (SEQ ID NO:289)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，T 經 S 置換，A 經 G 置換，D 經 E 置換，且/或 M 經 L、V 或 I 置換)之序列；iv) aac4 (胺基酸簇 4)可為胺基酸序列 AQTTK (SEQ ID NO:290)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，A 經 G 置換，Q 經 N 置換，或 T 經 S 置換，且或 K 經 R 或 Q 置換)之序列；v) aac5 (胺基酸簇 5)可為胺基酸序列 VETRP (SEQ ID NO:291)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，V 經 I 或 L 置換，E 經 D 置換，T 經 S 置換，且/或 R 經 K 置換)之序列；且/或 vi) aac6 (胺基酸簇 6)可為胺基酸序列 GDGTF (SEQ ID NO:292)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，D 經 E 置換，T 經 S 置換，或 F 經 L、W 或 Y 置換)之序列。

【0063】 關於**圖 10A**，在一些情況下：i) aac1 (胺基酸簇 1)可為胺基酸序列

RNLRG (SEQ ID NO:293)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，N 經 T 或 I 置換；且/或 L 經 A 置換；且/或第二 R 經 L 置換；且/或 G 經 R 置換)之序列；ii) aac2 (胺基酸簇 2)可為胺基酸序列 YNQSE (SEQ ID NO:288)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，N 經 Q 置換，Q 經 N 置換，且/或 E 經 D 置換)之序列；iii) aac3 (胺基酸簇 3)可為胺基酸序列 TAADT (SEQ ID NO:294)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，第一 T 經 S 置換；且/或 A 經 G 置換；且/或 D 經 E 置換；且/或第二 T 經 S 置換)之序列；iv) aac4 (胺基酸簇 4)可為胺基酸序列 AQITQ (SEQ ID NO:295)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，A 經 G 置換；且/或第一 Q 經 N 置換；且/或 I 經 L 或 V 置換；且/或 T 經 S 置換；且/或第二 Q 經 N 置換)之序列；v) aac5 (胺基酸簇 5)可為胺基酸序列 VETRP (SEQ ID NO:291)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，V 經 I 或 L 置換，E 經 D 置換，T 經 S 置換，且/或 R 經 K 置換)之序列；且/或 vi) aac6 (胺基酸簇 6)可為胺基酸序列 GDRTF (SEQ ID NO:296)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，D 經 E 置換；且/或 T 經 S 置換；且/或 R 經 K 或 H 置換；且/或 F 經 L、W 或 Y 置換)之序列。

【0064】 關於**圖 11A**，在一些情況下：i) aac1 (胺基酸簇 1)可為胺基酸序列 RNLRG (SEQ ID NO:293)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，N 經 K 置換；且/或 L 經 A 或 I 置換；且/或第二 R 經 H 置換；且/或 G 經 T 或 S 置換)之序列；ii) aac2 (胺基酸簇 2)可為胺基酸序列 YNQSE (SEQ ID NO:288)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，N 經 Q 置換，Q 經 N 置換，且/或 E 經 D 置換)之序列；iii) aac3 (胺基酸簇 3)可為胺基酸序列 TAADT (SEQ ID NO:294)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，第一 T 經 S 置換；且/或 A 經 G 置換；且/或 D 經 E 置換；且/

或第二 T 經 S 置換)之序列；iv) aac4 (胺基酸簇 4)可為胺基酸序列 AQITQ (SEQ ID NO:295)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，A 經 G 置換；且/或第一 Q 經 N 置換；且/或 I 經 L 置換；且/或第二 Q 經 N 或 K 置換)之序列；v) aac5 (胺基酸簇 5)可為胺基酸序列 VETRP (SEQ ID NO:291)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，V 經 I 或 L 置換，E 經 D 置換，T 經 S 置換，且/或 R 經 K 或 H 置換)之序列；且/或 vi) aac6 (胺基酸簇 6)可為胺基酸序列 GDGTF (SEQ ID NO:292)或有一或兩個胺基酸缺失或經其他天然存在之胺基酸取代(*例如*，D 經 E 置換；且/或 T 經 S 置換；且/或 F 經 L、W 或 Y 置換)之序列。

HLA-A

【0065】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含 HLA-A 重鏈多肽。可併入本發明之 TMMP 中的 HLA-A 重鏈肽序列或其部分包括但不限於以下對偶基因：A*0101、A*0201、A*0301、A*1101、A*2301、A*2402、A*2407、A*3303 及 A*3401，其在無全部或實質上全部**圖 9A** 中之前導序列、跨膜序列及細胞質序列的情況下比對。彼等對偶基因中之任一者可包含在位置 84、139 及/或 236 (如**圖 9A** 所示)之一或多者處的選自以下之突變：在位置 84 處酪胺酸至丙胺酸(Y84A)；在位置 84 處酪胺酸至半胱胺酸(Y84C)；在位置 139 處丙胺酸至半胱胺酸(A139C)；及在位置 236 處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A236C)。另外，亦可採用與彼等 HLA-A 對偶基因之序列之全部或一部分(例如，50、75、100、150、200 或 250 個連續胺基酸)具有至少 75% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%)或 100%胺基酸序列一致性之 HLA-A 序列(*例如*，其可包含 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、或 25-30 個胺基酸插入、缺失及/或取代)。

【0066】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含 HLA-A 重鏈多肽，其包含以

下 HLA-A 共有胺基酸序列：

GSHSMRYF**X1**TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQ**X2**MEPRAP WIEQEGPEYWD**X3X4**T**X5X6X7**KA**X8**SQ**X9X10**R**X11X12**L**X13X14X15X16X17 Y**Y**NQSE**X18**GSHT**X19**Q**X20**M**X21**GCDVG**X22**D**X23**RFLRGY**X24**Q**X25**AYDG KDYIAL**X26**EDLRSWTAADM**A**AQ**X27**T**X287X29**KWE**X30X31X32**EAEQ**X33**R **X34**YL**X35**G**X36**CV**X37X38**LRRYLENGKETLQRTD**X39**PKTHMTHH**X40X41**S DHEATLRCWAL**X42**FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**A**GDGTFQKWA **X43**VVVPSG**X44**EQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**X45** (SEQ ID NO:29)，其中 X1 為 F、Y、S 或 T；X2 為 K 或 R；X3 為 Q、G、E 或 R；X4 為 N 或 E；X5 為 R 或 G；X6 為 N 或 K；X7 為 M 或 V；X8 為 H 或 Q；X9 為 T 或 I；X10 為 D 或 H；X11 為 A、V 或 E；X12 為 N 或 D；X13 為 G 或 R；X14 為 T 或 I；X15 為 L 或 A；X16 為 R 或 L；X17 為 G 或 R；X18 為 A 或 D；X19 為 I、L 或 V；X20 為 I、R 或 M；X21 為 F 或 Y；X22 為 S 或 P；X23 為 W 或 G；X24 為 R、H、或 Q；X25 為 D 或 Y；X26 為 N 或 K；X27 為 T 或 I；X28 為 K 或 Q；X29 為 R 或 H；X30 為 A 或 T；X31 為 A 或 V；X32 為 H 或 R；X33 為 R、L、Q 或 W；X34 為 V 或 A；X35 為 D 或 E；X36 為 R 或 T；X37 為 D 或 E；X38 為 W 或 G；X39 為 P 或 A；X40 為 P 或 A；X41 為 V 或 I；X42 為 S 或 G；X43 為 A 或 S；X44 為 Q 或 E；且 X45 為 P 或 L。

【0067】 作為一實例，TMMP 之 I 類 MHC 重鏈多肽可包含與以下人類 HLA-A 重鏈胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99% 或 100% 胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH

VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:297)。

【0068】 在一些情況下，適用於包含在本發明之 TMMP 中的 HLA-A 重鏈多肽包含以下胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRF DSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYN QSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAA DMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPK THMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGD GTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:297)。此 HLA-A 重鏈多肽亦稱為「HLA-A*0201」或簡稱為「HLA-A02」。在一些情況下，C 端 Pro 不包括在本發明之 TMMP 中。舉例而言，在一些情況下，適用於包含在本發明之 TMMP 中的 HLA-A02 多肽包含以下胺基酸序列：GSHSMRYF FTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFL RGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYL EGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPA EITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQ HEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:449)。

HLA-A (Y84A；A236C)

【0069】 在一些情況下，I類 MHC 重鏈多肽包含 Y84A 及 A236C 取代。舉例而言，在一些情況下，I類 MHC 重鏈多肽包含與以下人類 HLA-A 重鏈(Y84A；A236C)胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:298)，其中胺基酸 84 為 Ala 且胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，Cys-236 與包含 R12C 取代之變異體 β2M 多肽之 Cys-12 形成鏈間二硫鍵。

【0070】 在一些情況下，適用於包含在本發明之 TMMP 中的 HLA-A 重鏈多肽為包含以下胺基酸序列之 HLA-A02 (Y84A ； A236C) 多肽：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:298)。

【0071】 在一些情況下，適用於包含在本發明之 TMMP 中的 HLA-A 重鏈多肽為包含以下胺基酸序列之 HLA-A02 (Y84A ； A236C) 多肽：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:450)。

HLA-A (Y84C；A139C)

【0072】 在一些情況下，I類MHC重鏈多肽包含Y84C及A139C取代。舉例而言，在一些情況下，I類MHC重鏈多肽包含與以下人類HLA-A重鏈(Y84C；A139C)胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMCAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:299)，其中胺基酸84為Cys且胺基酸139為Cys。在一些情況下，Cys-84與Cys-139形成鏈內二硫鍵。

HLA-A11 (HLA-A*1101)

【0073】 作為一個非限制性實例，TMMP之I類MHC重鏈多肽可包含與以下人類HLA-A11重鏈胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDQETRNVKAQSQTDRVDLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDV GPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAA EQQRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWA LGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRY TCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:300)。此類I類MHC重鏈在亞洲人群中可為突出的，該亞洲人群包括亞洲人種之個體群體。

HLA-A11 (Y84A；A236C)

【0074】 作為一個非限制性實例，在一些情況下，I類 MHC 重鏈多肽為包含 Y84A 及 A236C 取代之 HLA-A11 對偶基因。舉例而言，在一些情況下，I類 MHC 重鏈多肽包含與以下人類 HLA-A A11 重鏈(Y84A；A236C)胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQETRNVKAQSQTDRVDLGTLRGAYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:301)，其中胺基酸 84 為 Ala 且胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，Cys-236 與包含 R12C 取代之變異體 β2M 多肽之 Cys-12 形成鏈間二硫鍵。

HLA-A24 (HLA-A*2402)

【0075】 作為一個非限制性實例，本發明之 TMMP 之 I類 MHC 重鏈多肽可包含與以下人類 HLA-A24 重鏈胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEPSSQPTVPIVGIIAGLVLLGAVITGAVVAAVMWRRNSSDRKGGSYSQAASSDSAQGSDVSLTACKV (SEQ ID NO:302)。此類 I類 MHC 重鏈在亞洲人群中可為突出的，該亞洲人群包括亞洲人種之個體

群體。在一些情況下，胺基酸 84 為 Ala。在一些情況下，胺基酸 84 為 Cys。在一些情況下，胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，胺基酸 84 為 Ala 且胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A33 (HLA-A*3303)

【0076】 作為一個非限制性實例，本發明之 TMMP 之 I 類 MHC 重鏈多肽可包含與以下人類 HLA-A33 重鏈胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEPSSQPTIPIVGIIAGLVLFGAVFAGAVVAAVRWRRKSSDRKGGSYSQAASSDSAQGSDMSLTACKV (SEQ ID NO:303)。此類 I 類 MHC 重鏈在亞洲人群中可為突出的，該亞洲人群包括亞洲人種之個體群體。在一些情況下，胺基酸 84 為 Ala。在一些情況下，胺基酸 84 為 Cys。在一些情況下，胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，胺基酸 84 為 Ala 且胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B

【0077】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含 HLA-B 重鏈多肽。可併入本發明之 TMMP 中的 HLA-B 重鏈肽序列或其部分包括但不限於以下對偶基因：B*0702、B*0801、B*1502、B*3802、B*4001、B*4601 及 B*5301，其在無全部或實質上全部**圖 10A** 中之前導序列、跨膜序列及細胞質序列的情況下比對。彼等對偶基因中之任一者可包含在位置 84、139 及/或 236 (如**圖 10A** 所示)之一或

多者處的選自以下之突變：在位置 84 處酪胺酸至丙胺酸(Y84A)；在位置 84 處酪胺酸至半胱胺酸(Y84C)；在位置 139 處丙胺酸至半胱胺酸(A139C)；及在位置 236 處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A236C)。另外，亦可採用包含與彼等 HLA-B 對偶基因之全部或一部分序列(例如，50、75、100、150、200 或 250 個連續胺基酸)具有至少 75% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%)或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 HLA-B 多肽(*例如*，其可包含 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、或 25-30 個胺基酸插入、缺失及/或取代)。

【0078】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含 HLA-B 重鏈多肽，其包含以下 HLA-B 共有胺基酸序列：

GSHSMRYF**X1**T**X2X3**SRPGRGEPRFI**X4**VGYVDDT**X5**FVRFDSDA**X6**SPR**X7X8**PRAPWIEQEGPEYWDR**X9**TQ**X10X11**KT**X12X13**TQ**X14**Y**X15X16**NL**X17X18X19X20**YYNQSEAGSH**X21X22QX23**MYGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDL**X24**SWTAADTAAQI**X25**QRK**X26**EAAR**X27**AEQ**X28**R**X29**YLEG**X30**CVEWLRRYLENGK**X31X32**L**X33**RADPPKTHVTHHP**X34**SDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:30)，其中 X1 為 H、Y 或 D；X2 為 A 或 S；X3 為 M 或 V；X4 為 A、S 或 T；X5 為 Q 或 L；X6 為 A 或 T；X7 為 E、M K 或 T；X8 為 A 或 T；X9 為 E 或 N；X10 為 I 或 K；X11 為 Y、F、S 或 C；X12 為 N 或 Q；X13 為 A 或 T；X14 為 D 或 Y；X15 為 E 或 V；X16 為 S 或 N；X17 為 T、N 或 I；X18 為 A 或 L；X19 為 L 或 R；X20 為 R 或 G；X21 為 T 或 I；X22 為 L 或 I；X23 為 R 或 S；X24 為 R 或 S；X25 為 S 或 T；X26 為 L 或 W；X27 為 E 或 V；X28 為 R、D、L 或 W；X29 為 A 或 T；X30 為 L、E 或 T；X31 為 E 或 D；X32 為 K 或 T；X33 為 E 或 Q；且 X34 為 I 或 V。

【0079】 作為一實例，本發明之 TMMP 之 I 類 MHC 重鏈多肽可包含與以下人類 HLA-B 重鏈胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGYYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:304)。

HLA-B (Y84A；A236C)

【0080】 作為一個非限制性實例，在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽為包含 Y84A 及 A236C 取代之 HLA-B 多肽。舉例而言，在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽包含與以下人類 HLA-B 重鏈(Y84A；A236C)胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRG**A**YNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:305)，其中胺基酸 84 為 Ala 且胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，Cys-236 與包含 R12C 取代之變異體 β2M 多肽之 Cys-12 形成鏈間二硫鍵。

HLA-B (Y84C；A139C)

【0081】 在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽包含 Y84C 及 A139C 取代。舉例

而言，在一些情況下，I類MHC重鏈多肽包含與以下人類HLA-B重鏈(Y84C；A139C)胺基酸序列具有至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%或100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTCAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:306)，其中胺基酸84為Cys且胺基酸139為Cys。在一些情況下，Cys-84與Cys-139形成鏈內二硫鍵。

HLA-B*0702

【0082】　作為一實例，在一些情況下，存在於本發明之TMMP中的I類MHC重鏈多肽包含**圖10A**中之HLA-B*0702 (SEQ ID NO:207)的胺基酸序列或與該序列之全部或一部分(例如，50、75、100、150、200或250個連續胺基酸)具有至少75% (例如，至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少98%、至少99%)或100%胺基酸序列一致性之序列(*例如*，其可包含1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、或25-30個胺基酸插入、缺失及/或取代)。在一些情況下，在本發明之TMMP之HLA-B重鏈多肽與**圖8**中之經序列標記之HLA-B或**圖10A**中之經標記之「B*0702具有小於100%一致性時，其可包含在位置84、139及/或236中之一或多者處的選自以下之突變：在位置84處酪胺酸至丙胺酸之取代(Y84A)；在位置84處酪胺酸至半胱胺酸之取代(Y84C)；在位置139處丙胺酸至半胱胺酸(A139C)；及在位置236處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A236C)。在一些情況下，本發明之TMMP之HLA-B重鏈多肽包含Y84A及A236C取代。在一些情況下，本發明之TMMP之HLA-B*0702重鏈多肽包含Y84C及A139C取代。

在一些情況下，本發明之 TMMP 之 HLA-B 重鏈多肽包含 Y84C、A139C 及 A236C 取代。

HLA-C

【0083】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含 HLA-C 重鏈多肽。可併入本發明之 TMMP 中的 HLA-C 重鏈多肽或其部分包括但不限於以下對偶基因：C*0102、C*0303、C*0304、C*0401、C*0602、C*0701、C*0801 及 C*1502，其在無全部或實質上全部**圖 11A** 中之前導序列、跨膜序列及細胞質序列的情況下比對。彼等對偶基因中之任一者可包含在位置 84、139 及/或 236 (如**圖 11A** 所示)中之一或多者處的選自以下之突變：在位置 84 處酪胺酸至丙胺酸之取代(Y84A)；在位置 84 處酪胺酸至半胱胺酸之取代(Y84C)；在位置 139 處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A139C)；及在位置 236 處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A236C)。另外，亦可採用包含與彼等 HLA-C 對偶基因之全部或一部分序列(例如，50、75、100、150、200 或 250 個連續胺基酸)具有至少 75% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%)或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 HLA-C 多肽(*例如*，其可包含 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、或 25-30 個胺基酸插入、缺失及/或取代)。

【0084】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含 HLA-C 重鏈多肽，其包含以下 HLA-C 共有胺基酸序列：

X1SHSM**X2**YF**X3**TAVS**X4**PGRGEP**X5**FI**X6**VGYVDDTQFV**X7**FDSDAASPRGEP R**X8**PWVEQEGPEYWDRETQ**X9**YKRQAQ**X10**DRV**X11**LR**X12**LRGYYNQSE**X13X14**SH**X15X16**QX**17**M**X18**GCD**X19**GPDGRLLRG**X20X21**QX**22**AYDGKDYIAL NEDLRSWTAADTAAQITQRK**X23**EAAR**X24**AEQ**X25**RAYLEG**X26**CVEWLRR YL**X27**NGK**X28**TLQRAE**X29**PKTHVTHHP**X30**SDHEATLRCWALGFYPAEITLT WQ**X31**DGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAV**X32**VPS**GX33**EQRYTCH**X3**

4QHEGL**X35**EPLTL**X36**W**X37**P (SEQ ID NO:31)，其中 X1 為 C 或 G；X2 為 R 或 K；X3 為 F、Y、S 或 D；X4 為 R 或 W；X5 為 H 或 R；X6 為 A 或 S；X7 為 Q 或 R；X8 為 A 或 E；X9 為 N 或 K；X10 為 T 或 A；X11 為 S 或 N；X12 為 N 或 K；X13 為 A 或 D；X14 為 G 或 R；X15 為 T 或 I；X16 為 L 或 I；X17 為 W 或 R；X18 為 C、Y、F 或 S；X19 為 L 或 V；X20 為 Y 或 H；X21 為 D 或 N；X22 為 Y、F、S 或 L；X23 為 L 或 W；X24 為 E、A 或 T；X25 為 R、L 或 W；X26 為 L 或 T；X27 為 E 或 K；X28 為 E 或 K；X29 為 H 或 P；X30 為 R 或 V；X31 為 W 或 R；X32 為 V 或 M；X33 為 E 或 Q；X34 為 M 或 V；X35 為 P 或 Q；X36 為 R 或 S；且 X37 為 P 或 G。

【0085】 作為一實例，本發明之 TMMP 之 I 類 MHC 重鏈多肽可包含與以下人類 HLA-C 重鏈胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYWDRETQNYKRQAQADRVSLRNLRGYYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (SEQ ID NO:307)。

HLA-C (Y84A；A236C)

【0086】 作為一個非限制性實例，在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽為包含 Y84A 及 A236C 取代之 HLA-C 多肽。舉例而言，在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽包含與以下人類 HLA-C 重鏈(Y84A；A236C)胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQF

VRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYWDRETQNYKRQAQADRVSLRNLRG**A**YNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYIALNEDLRSW TAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPP KTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**G DGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (SEQ ID NO:30 8)，其中胺基酸 84 為 Ala 且胺基酸 236 為 Cys。在一些情況下，Cys-236 與包含 R12C 取代之變異體 β2M 多肽之 Cys-12 形成鏈間二硫鍵。

HLA-C (Y84C；A139C)

【0087】 在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽包含 Y84C 及 A139C 取代。舉例而言，在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽包含與以下人類 HLA-C 重鏈(Y84C；A139C)胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV EQEGPEYWDRETQNYKRQAQADRVSLRNLRG**C**YNQSEDGSHTLQRMYGCD LGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYIALNEDLRSWTAADT**C**AQITQRKLEAARAA EQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCW ALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQEQR YTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (SEQ ID NO:397)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 139 為 Cys。在一些情況下，Cys-84 與 Cys-139 形成鏈內二硫鍵。

HLA-C*0701

【0088】 在一些情況下，本發明之 TMMP 之 I 類 MHC 重鏈多肽包含**圖 11A** 中之 HLA-C*0701 的胺基酸序列(**圖 8** 中之經標記之 HLA-C)或與該序列之全部或一部分(例如，50、75、100、150、200 或 250 個連續胺基酸)具有至少 75%(例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%)或 100%

胺基酸序列一致性之胺基酸序列(*例如*，其可包含 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、或 25-30 個胺基酸插入、缺失及/或取代)。在一些情況下，在本發明之 TMMP 之 HLA-C 重鏈多肽與**圖 11A** 中之經序列標記之 HLA-C*0701 具有小於 100%一致性時，其可包含在位置 84、139 及/或 236 中之一或多者處的選自以下之突變：在位置 84 處酪胺酸至丙胺酸之取代(Y84A)；在位置 84 處酪胺酸至半胱胺酸之取代(Y84C)；在位置 139 處丙胺酸至半胱胺酸(A139C)；及在位置 236 處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A236C)。在一些情況下，本發明之 TMMP 之 HLA-C 重鏈多肽包含 Y84A 及 A236C 取代。在一些情況下，T-細胞-MMP 或其抗原決定基偶聯物之 HLA-C*0701 重鏈多肽包含 Y84C 及 A139C 取代。在一些情況下，本發明之 TMMP 之 HLA-C 重鏈多肽包含 Y84C、A139C 及 A236C 取代。

非經典 HLA-E、HLA-F 及 HLA-G I 類 MHC 重鏈

【0089】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含非經典 I 類 MHC 重鏈多肽。可併入本發明之 TMMP 中的非經典 HLA 重鏈多肽或其部分包括但不限於 HLA-E、HLA-F 及 HLA-G 對偶基因之彼等。HLA-E、HLA-F 及 HLA-G 重鏈多肽之胺基酸序列(以及 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C 對偶基因)可見於全球資訊網 hla.alleles.org/ nomenclature/index.html 、歐洲生物信息研究所(www(dot)ebi(dot)ac(dot)uk，該研究所為歐洲分子生物學實驗室(EMBL)之一部分)、及美國國家生物技術信息中心(www(dot)ncbi(dot)nlm(dot)nih(dot)gov)。

【0090】 適合的 HLA-E 對偶基因之非限制性實例包括但不限於 HLA-E*0101 (HLA-E*01:01:01:01) 、 HLA-E*01:03(HLA-E*01:03:01:01) 、 HLA-E*01:04 、 HLA-E*01:05、HLA-E*01:06、HLA-E*01:07、HLA-E*01:09 及 HLA-E*01:10。適合的 HLA-F 對偶基因之非限制性實例包括但不限於 HLA-F*0101 (HLA-F*01:01:01:01) 、 HLA-F*01:02 、 HLA-F*01:03(HLA-F*01:03:01:01) 、 HLA-F*01:04、HLA-F*01:05 及 HLA-F*01:06。適合的 HLA-G 對偶基因之非限

制性實例包括但不限於 HLA-G*0101 (HLA-G*01:01:01:01)、HLA-G*01:02、HLA-G*01:03(HLA-G*01:03:01:01) 、 HLA-G*01:04 (HLA-G*01:04:01:01) 、HLA-G*01:06、HLA-G*01:07、HLA-G*01:08、HLA-G*01:09: HLA-G*01:10、HLA-G*01:10、HLA-G*01:11、HLA-G*01:12、HLA-G*01:14、HLA-G*01:15、HLA-G*01:16、HLA-G*01:17、HLA-G*01:18: HLA-G*01:19、HLA-G*01:20 及 HLA-G*01:22。無前導序列、跨膜序列及細胞質序列中之全部或實質上全部之彼等 HLA E、HLA-F 及 HLA-G 對偶基因之共有序列提供於**圖 12** 中，且將其與**圖 13** 中之上文提及的 HLA-A、HLA-B 及 HLA-C 對偶基因之共有序列進行比對。

【0091】 **圖 12** 提供 HLA-E、HLA-F 及 HLA-G 中各者之共有序列，其中可變 aa 位置指示為依次編號之「X」殘基且 aa 84、139 及 236 之位置加雙下劃線。

【0092】 **圖 13** 提供在圖 9-13 中給出之 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F 及 HLA-G 之共有胺基酸序列的比對。各序列中之可變殘基經列出為「X」，其中序列編號已移除。如圖 8 所示，指示 aa84、139 及 236 及其側翼之五胺基酸簇之位置，該五胺基酸簇可經獨立地選自以下之 1 至 5 個胺基酸置換：(i)任何天然存在之胺基酸或(ii)除了脯胺酸或甘胺酸以外的任何天然存在之胺基酸。

【0093】 上文提及之 HLA-E、HLA-F 及/或 HLA-G 對偶基因中之任一者可包含如**圖 13** 所示之共有序列在位置 84、139 及/或 236 中之一或多者處的取代。在一些情況下，該等取代可選自：位置 84 酪胺酸至丙胺酸(Y84A)或半胱胺酸(Y84C)，或在 HLA-F 情況下，為 R84A 或 R84C 取代；位置 139 丙胺酸至半胱胺酸(A139C)，或在 HLA-F 情況下，為 V139C；及在位置 236 處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A236C)。另外，亦可採用與**圖 13** 所列之共有序列中任一者之全部或一部分(例如，50、75、100、150、200 或 250 個連續胺基酸)具有至少 75% (例如，至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%)或 100%

胺基酸序列一致性之 HLA-E、HLA-F 及/或 HLA-G 序列(*例如*，除了其中列出之可變殘基的變化以外，該等序列亦可包含 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、或 25-30 個胺基酸插入、缺失及/或取代)。

小鼠 H2K

【0094】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 I 類 MHC 重鏈多肽包含小鼠 H2K (SEQ ID NO:45)(**圖 8** 中之小鼠 H2K)的胺基酸序列或與該序列之全部或一部分(例如，50、75、100、150、200 或 250 個連續胺基酸)具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之序列(*例如*，其可包含 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、20-25、或 25-30 個胺基酸插入、缺失及/或取代)。在一些情況下，在本發明之 TMMP 之小鼠 H2K 重鏈多肽與**圖 8** 中之經序列標記之小鼠 H2K 具有小於 100%一致性時，其可包含在位置 84、139 及/或 236 中之一或多者處的選自以下之突變：在位置 84 處酪胺酸至丙胺酸(Y84A)；在位置 84 處酪胺酸至半胱胺酸(Y84C)；在位置 139 處丙胺酸至半胱胺酸(A139C)；及在位置 236 處丙胺酸至半胱胺酸之取代(A236C)。在一些情況下，本發明之 TMMP 之小鼠 H2K 重鏈多肽包含 Y84A 及 A236C 取代。在一些情況下，本發明之 TMMP 之小鼠 H2K 重鏈多肽包含 Y84C 及 A139C 取代。在一些情況下，本發明之 TMMP 之小鼠 H2K 重鏈多肽包含 Y84C、A139C 及 A236C 取代。

示範性組合

【0095】 以下表 1 呈現可併入本發明之 TMMP 中的 I 類 MHC 重鏈序列修飾之各種組合。

表 1

皿參	HLA 重鏈序列	序列一致性範圍*	特異性在位置 84、139 及/或 236 處之取代

項次	HLA 重鏈序列	序列一致性範圍*	特異性在位置 84、139 及/或 236 處之取代
1	HLA-A 共有 **(圖 9B)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代(未計數可變殘基)	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)
2	A*0101、A*0201、A*0301、A*1101、A*2402、A*2301、A*2402、A*2407、A*3303 或 A*3401 **(圖 9A)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)
3	HLA-B 共有 **(圖 10B)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代(未計數可變殘基)	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)
4	B*0702、B*0801、B*1502、B*3802、B*4001、B*4601 或 B*5301。 **(圖 10A)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)
5	HLA-C 共有 **(圖 11B)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；

條目	HLA 重鏈序列	序列一致性範圍※	特異性在位置 84、139 及/或 236 處之取代
		95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代(未計數可變殘基)	(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)
6	C*0102、C*0303、C*0304、C*0401、C*0602、C*0701、C*0801 或 C*1502 **(圖 11A)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)
7	HLA-E、HLA-F 或 HLA-G 共有 **(圖 12)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代(未計數可變殘基)	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)
8	小鼠 H2K **(圖 8)**	75%-99.8%、80%-99.8%、85%-99.8%、90%-99.8%、95%-99.8%、98%-99.8%、或 99%-99.8%；或 1-25、1-5、5-10、10-15、15-20、或 20-25 aa 插入、缺失及/或取代	無；Y84C；Y84A；A139C；A236C；(Y84A 及 A236C)；(Y84C 及 A139C)；或 (Y84C、A139C 及 A236C)

※序列一致性範圍為併入 TMMP 中的 MHC-H 多肽序列相對於圖 8-13 中列出之序列相應部分的序列一致性之可允許範圍，未計數共有序列中之可變殘基。

β-2 微球蛋白

【0096】 本發明之 TMMP 之 β2-微球蛋白(β2M)多肽可為人類 β2M 多肽、非人靈長類動物 β2M 多肽、鼠類 β2M 多肽及類似物。在一些情況下，β2M 多肽包

含與圖 6 中描繪之 β2M 多肽胺基酸序列具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，β2M 多肽包含與圖 6 中描繪之 β2M 胺基酸序列之胺基酸 21 至 119 具有至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0097】 在一些情況下，適合的 β2M 多肽包含以下胺基酸序列：IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (SEQ ID NO:311)；且 HLA I 類重鏈多肽包含以下胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDL(aa1){C}(aa2)AGSHTVQRMYGCDVG SDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSW(aa3){C}(aa4))HKWEAAHVAEQL RAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALS FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTEL(aa5)(C)(aa6)QKWAAVVVPSGQEQRYTCHV QHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:309)，其中指示為{C}之半胱胺酸殘基在 α1 與 α2-1 螺旋之間形成二硫鍵且(C)殘基與位置 12 處之 β2M 多肽半胱胺酸形成二硫鍵。在以上序列中，「aa1」為「胺基酸簇 1」；「aa2」為「胺基酸簇 2」；「aa3」為「胺基酸簇 3」；「aa4」為「胺基酸簇 4」；「aa5」為「胺基酸簇 5」；且「aa6」為「胺基酸簇 6」；參見，例如圖 10。aa1、aa2、aa3、aa4、aa5 及 aa6 在每次出現時經選擇且經獨立地選擇為 1-5 個胺基酸殘基，其中胺基酸殘基 i)獨立地選自任何天然存在(例如編碼)之胺基酸或 ii)除了脯胺酸或甘胺酸以外的任何天然存在之胺基酸。

【0098】 在一些情況下，MHC 多肽相對於參考 MHC 多肽(其中參考 MHC 多肽可為野生型 MHC 多肽)包含單一胺基酸取代，其中單一胺基酸取代以半胱胺

酸(Cys)殘基取代一胺基酸。此等半胱胺酸殘基當存在於本發明之 TMMP 之第一多肽的 MHC 多肽中時，可以與存在於本發明之 TMMP 之第二多肽鏈中的半胱胺酸殘基形成二硫鍵。

【0099】 在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽中的第一 MHC 多肽及/或本發明之 TMMP 之第二多肽中的第二 MHC 多肽包括胺基酸取代以用半胱胺酸取代胺基酸，其中第一 MHC 多肽中之經取代半胱胺酸與第二 MHC 多肽中之半胱胺酸形成二硫鍵，其中第一 MHC 多肽中之半胱胺酸與第二 MHC 多肽中之經取代半胱胺酸形成二硫鍵，或其中第一 MHC 多肽中之經取代半胱胺酸與第二 MHC 多肽中之經取代半胱胺酸形成二硫鍵。

【0100】 舉例而言，在一些情況下，HLA β2-微球蛋白及 HLA I 類重鏈中之以下殘基對之一經半胱胺酸取代(其中殘基編號為成熟多肽之彼等)：1) β2M 殘基 12，HLA I 類重鏈殘基 236；2) β2M 殘基 12，HLA I 類重鏈殘基 237；3) β2M 殘基 8，HLA I 類重鏈殘基 234；4) β2M 殘基 10，HLA I 類重鏈殘基 235；5) β2M 殘基 24，HLA I 類重鏈殘基 236；6) β2M 殘基 28，HLA I 類重鏈殘基 232；7) β2M 殘基 98，HLA I 類重鏈殘基 192；8) β2M 殘基 99，HLA I 類重鏈殘基 234；9) β2M 殘基 3，HLA I 類重鏈殘基 120；10) β2M 殘基 31，HLA I 類重鏈殘基 96；11) β2M 殘基 53，HLA I 類重鏈殘基 35；12) β2M 殘基 60，HLA I 類重鏈殘基 96；13) β2M 殘基 60，HLA I 類重鏈殘基 122；14) β2M 殘基 63，HLA I 類重鏈殘基 27；15) β2M 殘基 Arg3，HLA I 類重鏈殘基 Gly120；16) β2M 殘基 His31，HLA I 類重鏈殘基 Gln96；17) β2M 殘基 Asp53，HLA I 類重鏈殘基 Arg35；18) β2M 殘基 Trp60，HLA I 類重鏈殘基 Gln96；19) β2M 殘基 Trp60，HLA I 類重鏈殘基 Asp122；20) β2M 殘基 Tyr63，HLA I 類重鏈殘基 Tyr27；21) β2M 殘基 Lys6，HLA I 類重鏈殘基 Glu232；22) β2M 殘基 Gln8，HLA I 類重鏈殘基 Arg234；23) β2M 殘基 Tyr10，HLA I 類重鏈殘基 Pro235；24) β2M 殘基 Ser11，HLA I 類重鏈殘基 Gln242；25)

β2M 殘基 Asn24，HLA I 類重鏈殘基 Ala236；26) β2M 殘基 Ser28，HLA I 類重鏈殘基 Glu232；27) β2M 殘基 Asp98，HLA I 類重鏈殘基 His192；及 28) β2M 殘基 Met99，HLA I 類重鏈殘基 Arg234。MHC/HLA I 類重鏈之胺基酸編號係參考成熟 MHC/HLA I 類重鏈，無信號肽。舉例而言，在一些情況下，成熟 HLA-A 胺基酸序列之殘基 236 經 Cys 取代。在一些情況下，成熟 HLA-B 胺基酸序列之殘基 236 經 Cys 取代。在一些情況下，成熟 HLA-C 胺基酸序列之殘基 236 經 Cys 取代。在一些情況下，圖 6 中描繪之胺基酸序列的殘基 32 (對應於成熟 β2M 之 Arg-12)經 Cys 取代。

【0101】 在一些情況下，β2M 多肽包含以下胺基酸序列：IQRTPKIQVY SRHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (SEQ ID NO:310)。在一些情況下，β2M 多肽包含以下胺基酸序列：IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (SEQ ID NO:311)。

【0102】 在一些情況下，HLA I 類重鏈多肽包含以下胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:297)。

【0103】 在一些情況下，HLA I 類重鏈多肽包含以下胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCD

VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:312)。

【0104】 在一些情況下，HLA I 類重鏈多肽包含以下胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:313)。

【0105】 在一些情況下，β2M 多肽包含以下胺基酸序列：IQRTPKIQVY SCHPAENGKS NFLNCYVSGF HPSDIEVDLLKNGERIEKVE HSDLSFSKDW SFYLLYYTEF TPTEKDEYAC RVNHVTLSQP KIVKWDRDM (SEQ ID NO:311)；且本發明之 TMMP 之 HLA I 類重鏈多肽包含以下胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWI EQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCD VGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAH VAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLR CWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQE QRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:312)，其中加下劃線且呈粗體之 Cys 殘基在 TMMP 中彼此形成二硫鍵。

【0106】 在一些情況下，β2M 多肽包含以下胺基酸序列：IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDL

SFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (SEQ ID NO:314)。

【0107】 在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽與第二多肽通過以下各物彼此經二硫鍵連接：i)存在於連接第一多肽鏈中之肽抗原決定基與 β2M 多肽之連接子中的 Cys 殘基；及 ii)存在於第二多肽鏈中之 I 類 MHC 重鏈中的 Cys 殘基。在一些情況下，存在於 I 類 MHC 重鏈中之 Cys 殘基為作為 Y84C 取代引入之 Cys。在一些情況下，連接第一多肽鏈中之肽抗原決定基與 β2M 多肽之連接子為 GCGGS(G4S)n (SEQ ID No:315)，其中 n 為 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9。舉例而言，在一些情況下，連接子包含胺基酸序列 GCGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:316)。作為另一實例，連接子包含胺基酸序列 GCGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:317)。本發明之 TMMP 之經二硫鍵連接的第一多肽與第二多肽之實例示意性描繪於圖 2A-2F 中。

經多個二硫鍵鍵合之 TMMP

【0108】 在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽與第二多肽藉由至少兩個二硫鍵(亦即，兩個鏈間二硫鍵)彼此連接。此類經多個二硫鍵連接之 TMMP 之實例示意性描繪於圖 17A 及 17B 以及圖 18A-18C 中。另外，在本發明之 TMMP 包含 IgFc 多肽時，異二聚體 TMMP 可經二聚化，使得二硫鍵連接兩個異二聚體 TMMP 中之 IgFc 多肽。此種排列示意性描繪於圖 17C 及 17D 中，其中二硫鍵由虛線表示。除非另外說明，否則在此部分中的經多個二硫鍵連接之 TMMPP 中所述之至少兩個二硫鍵並非指代連接經二聚化 TMMP 中之 IgFc 多肽的二硫鍵。

【0109】 如上文所述，在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽與第二多肽藉由至少兩個二硫鍵(亦即，兩個鏈間二硫鍵)彼此連接。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽與第二多肽藉由 2 個鏈間二硫鍵彼此連接。作為另一實例，在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽與第二多肽藉由 3

個鏈間二硫鍵彼此連接。作為另一實例，在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽與第二多肽藉由 4 個鏈間二硫鍵彼此連接。

【0110】 在一些情況下，在本發明之 TMMP 之第一多肽中的肽抗原決定基藉由包含 Cys 之連接子連接至 β2M 多肽時，至少兩個二硫鍵中之至少一者連接該連接子中之 Cys 與第二多肽之 I 類 MHC 重鏈中之 Cys。在一些情況下，在本發明之 TMMP 之第一多肽中的肽抗原決定基藉由連接子連接至 I 類 MHC 重鏈多肽時，至少兩個二硫鍵中之至少一者連接該連接子中之 Cys 與存在於第二多肽之 β2M 多肽中之 Cys。

【0111】 在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)與包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 相比呈現出增加的穩定性。在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)與包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 相比呈現出增加的*活體外*穩定性。舉例而言，在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)與包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 相比呈現出至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 50%、至少 2 倍、至少 5 倍或至少 10 倍更大之*活體外*穩定性。

【0112】 本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)與包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 相比是否呈現出增加的*活體外*穩定性，可藉由隨時間且/或在指定條件下且/或在 TMMP 純化期間量測存在於樣品中的經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 之量來判定。

【0113】 舉例而言，在一些情況下，當 TMMP 在 37°C下保存一段時間(例如，約 1 週至約 2 週、約 2 週至約 4 週、或約 4 週至約 2 個月之時間段)時，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)與包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 相比呈現出至少 5%、至少 10%、至少 15%、

至少 20%、至少 25%、至少 50%、至少 2 倍、至少 5 倍、或至少 10 倍更大之*活體外*穩定性。例如，在一些情況下，在 37℃下在*活體外*保存本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP(例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)達 28 日之後剩餘的經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 之量與在 37℃下在*活體外*保存對照 TMMP(包括存在於經多個二硫鍵連接之 TMMP 中的至少兩個二硫鍵中僅一者之 TMMP)達 28 日之後剩餘的經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 之量相比係至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 50%、至少 2 倍、至少 5 倍、或至少 10 倍更多。

【0114】 作為一實例，包含如圖 14A 及 14B 中所描繪之多肽 1715 及 2380 的經雙二硫鍵連接之 TMMP 與包含多肽 2405 及 2380 之 TMMP 相比呈現出更大的*活體外*穩定性，其中多肽 2405 描繪於圖 14D 中，其中此類 TMMP 包含僅一個二硫鍵聯，其中單一二硫鍵在以下各物之間形成：i)在抗原決定基與 β2M 之間的 G2C 連接子之 Cys；與 ii)藉由 I 類 MHC 重鏈中之 Y84C 取代提供之 Cys。作為另一實例，包含如圖 14A 及 14B 中所描繪之多肽 1715 及 2380 的經雙二硫鍵連接之 TMMP 與包含多肽 1380 及 2380 之 TMMP 相比呈現出更大的*活體外*穩定性，其中多肽 1380 描繪於圖 14E 中，其中此類 TMMP 包含僅一個二硫鍵聯，其中單一二硫鍵在以下各物之間形成：i)藉由 β2M 多肽中之 R12C 取代提供之 Cys；與 ii)藉由 I 類 MHC 重鏈中之 A236C 取代提供之 Cys。

【0115】 在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP 與包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 相比呈現出增加的*活體內*穩定性。舉例而言，在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP 與包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 相比呈現出至少 5%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 50%、至少 2 倍、至少 5 倍、或至少 10 倍更大之*活體內*穩定性。

【0116】 在一些情況下，在本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中存在兩個二硫鍵使得經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 之產生與在 TMMP 為包括該至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 時產生的經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 之量相比有所增加。舉例而言，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)可在*活體外*細胞培養之哺乳動物細胞中產生，其中哺乳動物細胞在液體細胞培養基中培養。TMMP 可分泌至細胞培養基中。細胞可裂解，從而生成細胞裂解物，且 TMMP 可存在於細胞裂解物中。TMMP 可自細胞培養基及/或細胞裂解物中純化。舉例而言，在 TMMP 包含 IgG1 Fc 多肽時，細胞培養基及/或細胞裂解物可與經固定之蛋白 A 接觸(例如，細胞培養基及/或細胞裂解物可施用至蛋白 A 管柱，其中蛋白 A 固定於珠粒上)。存在於細胞培養基及/或細胞裂解物中之 TMMP 結合至經固定之蛋白 A。在洗滌管柱以移除未結合之材料後，使結合之 TMMP 溶離，從而生成蛋白 A 溶離物。存在於蛋白 A 溶離物中的經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 之量與在 TMMP 為包括存在於經多個二硫鍵連接之 TMMP(例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中之至少兩個二硫鍵中僅一者之對照 TMMP 時存在於蛋白 A 溶離物中的經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 之量相比至少 0.5%、至少 1%、至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 5%、至少 6%、至少 7%、至少 8%、至少 9%或至少 10%更多。在一些情況下，溶離物中為非聚集之經二硫鍵連接之異二聚體 TMMP 的總 TMMP 蛋白之百分比為至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或至少 99%。蛋白 A 溶離物可經受尺寸排阻層析(SEC)及/或一或多個其他額外純化步驟。

【0117】 在一些情況下，本發明之 T 細胞調節多聚體多肽包含至少一種異二聚體，其包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT1 肽抗原決定基，其中該 WT1 肽之長度為至少 4 個胺基酸(例如，4 個胺基酸至 25 個胺基酸；例如 WT1

肽具有之長度為 4、5、6、7、8、9、10-15、15-20、或 20-25 個胺基酸)；及 ii)第一 MHC 多肽；b)第二多肽，該第二多肽包含第二 MHC 多肽，及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含免疫調節多肽，且其中該異二聚體在第一多肽與第二多肽之間包含 2 個二硫鍵(亦即，該異二聚體包含：i)連接第一多肽與第二多肽之第一二硫鍵；及 ii)連接第一多肽與第二多肽之第二二硫鍵)。換言之，第一多肽包含之第一 Cys 殘基與第二多肽中之第一 Cys 殘基形成二硫鍵(第一二硫鍵)；且第一多肽包含之第二 Cys 殘基與第二多肽中之第二 Cys 殘基形成二硫鍵(第二二硫鍵)。

【0118】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)肽抗原決定基；ii)肽連接子；及 iii) β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含 I 類 MHC 重鏈多肽，其中該第一多肽及該第二多肽中之一者或二者包含至少一種免疫調節多肽，其中該 TMMP 包含：a)以下各物之間的第一二硫鍵聯：i)存在於肽抗原決定基與 β2M 多肽之間的連接子中之 Cys；與 ii)引入至 I 類 MHC 重鏈多肽中之第一 Cys；及 b)第一多肽與第二多肽之間的至少一個第二二硫鍵聯，其中該至少一個第二二硫鍵聯係在以下各物之間：i)第一多肽中在存在於連接子中之 Cys 之 C 端的 Cys；與 ii)第二多肽中在引入至 I 類 MHC 重鏈多肽中之第一 Cys 之 C 端的 Cys。

【0119】 在一些情況下，在本發明之 TMMP 之第一多肽或第二多肽中的第一二硫鍵形成Cys殘基與第二二硫鍵形成Cys殘基彼此間隔約10個胺基酸至約200個胺基酸。例如，在一些情況下，在 TMMP 之第一多肽或第二多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基與第二二硫鍵形成 Cys 殘基間隔約 10 個胺基酸(aa)至約 15 aa、約 15 aa 至約 20 aa、約 20 aa 至約 25 aa、約 25 aa 至約 30 aa、約 30 aa 至約 40 aa、約 40 aa 至約 50 aa、約 50 aa 至約 60 aa、約 60 aa 至約 70 aa、約 70 aa 至約 80 aa、約 80 aa 至約 90 aa、約 90 aa 至約 100 aa、約 100 aa 至約 110 aa、約

110 aa 至約 120 aa、約 120 aa 至約 130 aa、約 130 aa 至約 140 aa、約 140 aa 至約 150 aa、約 150 aa 至約 160 aa、約 160 aa 至約 170 aa、約 170 aa 至約 180 aa、約 180 aa 至約 190 aa、或約 190 aa 至約 200 aa。

【0120】 作為一實例，在一些情況下，在本發明之 TMMP 之第一多肽中的第一二硫鍵形成 Cys 殘基與第二二硫鍵形成 Cys 殘基彼此間隔約 10 個胺基酸至約 80 個胺基酸殘基。舉例而言，在一些情況下，第一多肽中之第二二硫鍵形成 Cys 殘基在第一多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基之 C 端的約 10 個胺基酸至約 80 個胺基酸(例如，約 10 個胺基酸(aa)至約 15 aa、約 15 aa 至約 20 aa、約 20 aa 至約 25 aa、約 25 aa 至約 30 aa、約 30 aa 至約 40 aa、約 40 aa 至約 50 aa、約 50 aa 至約 60 aa、約 60 aa 至約 70 aa、或約 70 aa 至約 80 aa)處。在一些情況下，第一多肽中之第二二硫鍵形成 Cys 殘基在第一多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基之 C 端的 10 aa、11 aa、12 aa、13 aa、14 aa、15 aa、16 aa、17 aa、18 aa、19 aa、20 aa、21 aa、22 aa、23 aa、24 aa 或 25 aa 處。在一些情況下，第一多肽中之第二二硫鍵形成 Cys 殘基在第一多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基之 C 端的 15 aa 處。在一些情況下，第一多肽中之第二二硫鍵形成 Cys 殘基在第一多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基之 C 端的 20 aa 處。在一些情況下，第一多肽中之第二二硫鍵形成 Cys 殘基在第一多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基之 C 端的 25 aa 處。

【0121】 在一些情況下，在本發明之 TMMP 之第二多肽中的第一二硫鍵形成 Cys 殘基與第二二硫鍵形成 Cys 殘基彼此間隔約 140 個胺基酸至約 160 個胺基酸。舉例而言，在一些情況下，第二多肽中之第二二硫鍵形成 Cys 殘基在第二多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基之 C 端的約 140 個胺基酸至約 160 個胺基酸處。在一些情況下，第二多肽中之第二二硫鍵形成 Cys 殘基在第二多肽中之第一二硫鍵形成 Cys 殘基之 C 端的 140 個胺基酸(aa)、141 aa、142 aa、143 aa、144 aa、145 aa、146 aa、147 aa、148 aa、149 aa、150 aa、151 aa、152 aa、153 aa、

154 aa、155 aa、156 aa、157 aa、158 aa、159 aa或160 aa處。

【0122】 本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之TMMP)可包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT1 肽(例如，具有 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸之 WT1 肽)；及 ii)第一 MHC 多肽，其中該第一多肽包含介於 WT1 肽與第一 MHC 多肽之間的肽連接子，其中該肽連接子包含 Cys 殘基，且其中該第一 MHC 多肽為包含引入 Cys 殘基之胺基酸取代的 β2M 多肽；b)及第二多肽，該第二多肽包含第二 MHC 多肽，其中該第二 MHC 多肽為 I 類重鏈，其包含基於 HLA-A*0201 (圖 9A 中描繪)之胺基酸編號或在另一種 I 類重鏈對偶基因中之相應位置處的 Y84C 取代及 A236C 取代，其中該 TMMP 包含介於肽連接子中之 Cys 殘基與 I 類重鏈之胺基酸位置 84 或另一種 I 類重鏈對偶基因之相應位置處的 Cys 殘基之間的二硫鍵，且其中該 TMMP 包含介於 β2M 多肽中引入之 Cys 殘基與 I 類重鏈之胺基酸位置 236 或另一種 I 類重鏈對偶基因之相應位置處的 Cys 之間的二硫鍵；及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或第二多肽包含該至少一種免疫調節多肽。實例示意性地描繪於圖 17A 及圖 17B 中。

【0123】 在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS (SEQ ID NO:318)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:319)，其中 n 為 1 至 10 之整數。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:398)，其中 n 為 1。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:320)，其中 n 為 2。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:321)，其中 n 為 3。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:322)，其中 n 為 4。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:323)，其中 n 為 5。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ IDNO:324)，其中 n 為 6。在一些情況下，肽連接子包

含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:325)，其中 n 為 7。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:326)，其中 n 為 8。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:327)，其中 n 為 9。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:328)，其中 n 為 10。

【0124】 在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS (SEQ ID NO:329)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO: 330)，其中 n 為 1 至 10 之整數。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:331)，其中 n 為 1。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:332)，其中 n 為 2。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:333)，其中 n 為 3。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:334)，其中 n 為 4。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:335)，其中 n 為 5。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:336)，其中 n 為 6。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:337)，其中 n 為 7。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:338)，其中 n 為 8。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:339)，其中 n 為 9。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 CGGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:340)，其中 n 為 10。

【0125】 以下為包含基於 HLA-A*0201 (圖 9A 中描繪)之胺基酸編號或在另一種 I 類重鏈對偶基因之相應位置處之 Y84C 取代及 A236C 取代的 I 類 MHC 重鏈之非限制性實例。

HLA-A

【0126】 在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT1 肽(例如，具有 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸之 WT1 肽)；及 ii)第一 MHC 多肽，其中該第一多肽包含介於 WT1 肽與第一 MHC 多肽之間的肽連接子，其中該肽連接子包含 Cys 殘基，且其中該第一 MHC 多肽為包含引入 Cys 殘基之胺基酸取代的 β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含 HLA-A I 類 MHC 重鏈，該重鏈包含與以下胺基酸序列具有至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRG EPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKA HSQTHRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYD GKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLR RYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDG EDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLR WEP (SEQ ID NO:341)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys；及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含該至少一種免疫調節多肽。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS (SEQ ID NO:318)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:319)，其中 n 為 1 至 10 之整數。在一些情況下，β2M 多肽包含 R12C 取代。舉例而言，β2M 多肽可包含與以下胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNC YVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEY ACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (SEQ ID NO:314)，其中胺基酸 12 為 Cys。該至少一種免疫調節多肽可為對靶標 T 細胞發揮活化/刺激作用或對靶標 T 細胞發

揮抑制/抑制性(suppressing/inhibitory)作用的多肽。舉例而言，該至少一種免疫調節多肽可為細胞介素(例如，IL2 多肽、IL7 多肽、IL12 多肽、IL15 多肽、IL17 多肽、IL21 多肽、IL27 多肽、IL-23 多肽、TGFβ 多肽及類似物；且包括全部家族成員，例如 IL17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、IL-17E)、4-1BBL 多肽、ICOS-L 多肽、OX-40L 多肽、CD80 多肽、CD86 多肽(CD80 及 CD86 亦分別稱為 B7-1 及 B7-2)、CD40 多肽、CD70 多肽、JAG1 (CD339)多肽、ICAM (CD540 多肽、PD-L1 多肽、FasL 多肽、PD-L2 多肽、PD-1H (VISTA)多肽、ICOS-L (CD275)多肽、GITRL 多肽、HVEM 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽、及 CX3CL1 多肽、半乳糖凝集素-9 多肽、CD83 多肽、CD30L 多肽、HLA-G 多肽、MICA 多肽、MICB 多肽、HVEM (CD270)多肽、淋巴毒素 β 受體多肽、3/TR6 多肽、ILT3 多肽、ILT4 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽或 CX3CL1 多肽。該等免疫調節多肽可為野生型多肽或野生型多肽之變異體。在一些情況下，免疫調節多肽為活化(「刺激」)免疫調節多肽；例如，免疫調節多肽可對 T 細胞產生活化/刺激效應。活化免疫調節多肽之實例包括例如 CD80、CD86、4-1BBL、OX40L、CD70、ICOS-L、CD40、ICAM (CD54)、IL2、IL7、IL12、IL15、IL17、IL21、IL27、IL23、GITRL、TGFβ 及淋巴毒素 β 受體。在一些情況下，免疫調節多肽為抑制(「抑制性」)免疫調節多肽；例如，免疫調節多肽可對 T 細胞產生抑制/抑制性效應。抑制性免疫調節多肽之實例包括例如 PD-1H、PD-L1、PD-L2、TGFβ、FasL、HVEM、半乳糖凝集素-9、ILT3 及 ILT4。視情形而定，TGFβ 多肽可產生活化/刺激效應或抑制/抑制性效應。

【0127】　在一些情況下，該至少一種免疫調節多肽為親和力減小之變異體，如本文別處所述。在一些情況下，第一多肽或第二多肽包含 Ig Fc 多肽。

【0128】　在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二

硫鍵連接之 TMMP)包含 HLA-A I 類重鏈多肽。在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與圖 9A 中描繪之 HLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0202、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303 或 HLA-A*3401 胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%或至少 99%胺基酸序列一致性之胺基酸序列，其中 HLA-A 重鏈多肽包含 Y84C 及 A236C 取代。

HLA-A*0101 (Y84C；A236C)

【0129】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*0101 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQKMEPRAPWI EQEGPEYWDQETRNMKAHSQTDRANLGTLRGCYNQSEDGSHTIQIMYGCD VGPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAVHA AEQRRVYLEGRCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCW ALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQR YTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:343)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*0201 (Y84C；A236C)

【0130】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*0201 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGCYNQS

EAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAAD MAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKT HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDG TFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO:341)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*0202 (Y84C；A236C)

【0131】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*0202 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGCYNQS EAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAAD MAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKT HMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDG TFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:451)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*1101 (Y84C；A236C)

【0132】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*1101 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDQETRNVKAQSQTDRVDLGTLRGCYNQS EDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMA AQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGRCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKTHM

THHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQ KWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:344)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*2301 (Y84C；A236C)

【0133】　在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*2301 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSE AGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMA AQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMT HHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQ KWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:345)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*2402 (Y84C；A236C)

【0134】　在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*2402 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDS DAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSE AGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMA AQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMT HHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQ KWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:346)，其中胺基

酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*2407 (Y84C；A236C)

【0135】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*2407 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEETGKVKAQSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:347)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*3303 (Y84C；A236C)

【0136】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*3303 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:348)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-A*3401 (Y84C；A236C)

【0137】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-A 重鏈多肽包含與以下 HLA-A*3401 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDRNTRKVKAQSQTDRVDLGTLRGCYNQSEDGSHTIQRMYGCDVGPDGRFLRGYQQDAYDGKDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWETAHEAEQWRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:349)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B

【0138】 在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT1 肽(例如，具有 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸之 WT1 肽)；及 ii)第一 MHC 多肽，其中該第一多肽包含介於 WT1 肽與第一 MHC 多肽之間的肽連接子，其中該肽連接子包含 Cys 殘基，且其中該第一 MHC 多肽為包含引入 Cys 殘基之胺基酸取代的 β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含 HLA-B I 類 MHC 重鏈，該重鏈包含與以下胺基酸序列具有至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYWDRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGED

QTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE P (SEQ ID NO:350)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys；及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含該至少一個免疫調節多肽。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS (SEQ ID NO:318)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:342)，其中 n 為 1 至 10 之整數。在一些情況下，β2M 多肽包含 R12C 取代。舉例而言，β2M 多肽可包含與以下胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNC YVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEY ACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (SEQ ID NO:314)，其中胺基酸 12 為 Cys。該至少一種免疫調節多肽可為對靶標 T 細胞發揮活化/刺激作用或對靶標 T 細胞發揮抑制/抑制性(suppressing/inhibitory)作用的多肽。舉例而言，該至少一種免疫調節多肽可為細胞介素(例如，IL2 多肽、IL7 多肽、IL12 多肽、IL15 多肽、IL17 多肽、IL21 多肽、IL27 多肽、IL-23 多肽、TGFβ 多肽及類似物；且包括全部家族成員，例如 IL17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、IL-17E)、4-1BBL 多肽、ICOS-L 多肽、OX-40L 多肽、CD80 多肽、CD86 多肽(CD80 及 CD86 亦分別稱為 B7-1 及 B7-2)、CD40 多肽、CD70 多肽、JAG1 (CD339)多肽、ICAM (CD540 多肽、PD-L1 多肽、FasL 多肽、PD-L2 多肽、PD-1H (VISTA)多肽、ICOS-L (CD275)多肽、GITRL 多肽、HVEM 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽、及 CX3CL1 多肽、半乳糖凝集素-9 多肽、CD83 多肽、CD30L 多肽、HLA-G 多肽、MICA 多肽、MICB 多肽、HVEM (CD270)多肽、淋巴毒素 β 受體多肽、3/TR6 多肽、ILT3 多肽、ILT4 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽或 CX3CL1 多肽。該等免疫調節多肽可為野生型多肽或野生型多肽之變異體。在一些情況下，免疫調節多肽為活

化(「刺激」)免疫調節多肽；例如，免疫調節多肽可對 T 細胞產生活化/刺激效應。活化免疫調節多肽之實例包括例如 CD80、CD86、4-1BBL、OX40L、CD70、ICOS-L、CD40、ICAM (CD54)、IL2、IL7、IL12、IL15、IL17、IL21、IL27、IL23、GITRL、TGFβ 及淋巴毒素 β 受體。在一些情況下，免疫調節多肽為抑制(「抑制性」)免疫調節多肽；例如，免疫調節多肽可對 T 細胞產生抑制/抑制性效應。抑制性免疫調節多肽之實例包括例如 PD-1H、PD-L1、PD-L2、TGFβ、FasL、HVEM、半乳糖凝集素-9、ILT3 及 ILT4。視情形而定，TGFβ 多肽可產生活化/刺激效應或抑制/抑制性效應。

【0139】 在一些情況下，該至少一種免疫調節多肽為親和力減小之變異體，如本文別處所述。在一些情況下，第一多肽或第二多肽包含 Ig Fc 多肽。

【0140】 在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)包含 HLA-B I 類重鏈多肽。在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-B 重鏈多肽包含與圖 10A 中描繪之 HLA-B*0702、HLA-B*0801、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*4001、HLA-B*4601 或 HLA-B*5301 胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%或至少 99%胺基酸序列一致性之胺基酸序列，其中 HLA-B 重鏈多肽包含 Y84C 及 A236C 取代。

HLA-B*0702 (Y84C；A236C)

【0141】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-B 重鏈多肽包含與以下 HLA-B*0702 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIE
QEGPEYWDRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDV

GPDGRLLRGHDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAE
QRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWA
LGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRY
TCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:350)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B*0801 (Y84C；A236C)

【0142】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP) 中的 HLA-B 重鏈多肽包含與以下 HLA-B*0801 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFDTAMSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIE
QEGPEYWDRNTQIFKTNTQTDRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQSMYGCDVG
PDGRLLRGHNQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQ
DRAYLEGTCVEWLRRYLENGKDTLERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALG
FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:351)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B*1502 (Y84C；A236C)

【0143】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP) 中的 HLA-B 重鏈多肽包含與以下 HLA-B*1502 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMAPRAPWI
EQEGPEYWDRNTQISKTNTQTYRESLRNLRGCYNQSEAGSHIIQRMYGCDVG

PDGRLLRGYDQSAYDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQ
LRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQRADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALG
FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:352)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B*3802 (Y84C；A236C)

【0144】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-B 重鏈多肽包含與以下 HLA-B*3802 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIE
QEGPEYWDRNTQICKTNTQTYRENLRTALRCYNQSEAGSHTLQRMYGCDVG
PDGRLLRGHNQFAYDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQ
LRTYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALG
FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTC
HVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:353)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B*4001 (Y84C；A2346C)

【0145】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-B 重鏈多肽包含與以下 HLA-B*4001 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFHTAMSRPGRGEPRFITVGYVDDTLFVRFDSDATSPRKEPRAPWIE
QEGPEYWDRETQISKTNTQTYRESLRNLRGCYNQSEAGSHTLQRMYGCDVG

PDGRLLRGHNQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQISQRKLEAARVAEQ LRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLERADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALG FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTC HVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:354)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B*4601 (Y84C；A236C)

【0146】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-B 重鏈多肽包含與以下 HLA-B*4601 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMAPRAPWI EQEGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHTLQRMYGCD VGPDGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAAREA EQWRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQRADPPKTHVTHHPISDHEATLRCW ALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQR YTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:355)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-B*5301 (Y84C；A236C)

【0147】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-B 重鏈多肽包含與以下 HLA-B*5301 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRTEPRAPWIE QEGPEYWDRNTQIFKTNTQTYRENLRIALRCYNQSEAGSHIIQRMYGCDLGP

DGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQL RAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQRADPPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALG FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTC HVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO:356)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C

【0148】 在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT-1 肽(例如，具有 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸之 1 WT-1 肽)；及 ii)第一 MHC 多肽，其中該第一多肽包含介於 WT-1 肽與第一 MHC 多肽之間的肽連接子，其中該肽連接子包含 Cys 殘基，且其中該第一 MHC 多肽為包含引入 Cys 殘基之胺基酸取代的 β2M 多肽；及 b)第二多肽，其包含 HLA-C I 類 MHC 重鏈，該重鏈包含與以下胺基酸序列具有至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：CSHSMRYFDTAVSRP GRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYWDRETQN YKRQAQADRVSLRNLRGCYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQS AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEW LRRYLENGKETLQRAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQR DGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPL TLSWEP (SEQ ID NO:357)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys；及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含該至少一種免疫調節多肽。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS (SEQ ID NO:318)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:342)，其中 n 為 1 至 10 之整數。在一些情況下，β2M 多肽包含 R12C 取代。舉例而言，

β2M 多肽可包含與以下胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNF LNCYVSGFHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEK DEYACRVNHVTLSQPKIVKWDRDM (SEQ ID NO:314)，其中胺基酸 12 為 Cys。該至少一種免疫調節多肽可為對靶標 T 細胞發揮活化/刺激作用或對靶標 T 細胞發揮抑制/抑制性(suppressing/inhibitory)作用的多肽。舉例而言，該至少一種免疫調節多肽可為細胞介素(例如，IL2 多肽、IL7 多肽、IL12 多肽、IL15 多肽、IL17 多肽、IL21 多肽、IL27 多肽、IL-23 多肽、TGFβ 多肽及類似物；且包括全部家族成員，例如 IL17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、IL-17E)、4-1BBL 多肽、ICOS-L 多肽、OX-40L 多肽、CD80 多肽、CD86 多肽(CD80 及 CD86 亦分別稱為 B7-1 及 B7-2)、CD40 多肽、CD70 多肽、JAG1 (CD339)多肽、ICAM (CD540 多肽、PD-L1 多肽、FasL 多肽、PD-L2 多肽、PD-1H (VISTA)多肽、ICOS-L (CD275)多肽、GITRL 多肽、HVEM 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽、及 CX3CL1 多肽、半乳糖凝集素-9 多肽、CD83 多肽、CD30L 多肽、HLA-G 多肽、MICA 多肽、MICB 多肽、HVEM (CD270)多肽、淋巴毒素 β 受體多肽、3/TR6 多肽、ILT3 多肽、ILT4 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽或 CX3CL1 多肽。該等免疫調節多肽可為野生型多肽或野生型多肽之變異體。在一些情況下，免疫調節多肽為活化(「刺激」)免疫調節多肽；例如，免疫調節多肽可對 T 細胞產生活化/刺激效應。活化免疫調節多肽之實例包括例如 CD80、CD86、4-1BBL、OX40L、CD70、ICOS-L、CD40、ICAM (CD54)、IL2、IL7、IL12、IL15、IL17、IL21、IL27、IL23、GITRL、TGFβ 及淋巴毒素 β 受體。在一些情況下，免疫調節多肽為抑制(「抑制性」)免疫調節多肽；例如，免疫調節多肽可對 T 細胞產生抑制/抑制性效應。抑制性免疫調節多肽之實例包括例如 PD-1H、PD-L1、PD-L2、TGFβ、F

asL、HVEM、半乳糖凝集素-9、ILT3 及 ILT4。視情形而定，TGFβ 多肽可產生活化/刺激效應或抑制/抑制性效應。

【0149】 在一些情況下，該至少一種免疫調節多肽為親和力減小之變異體，如本文別處所述。在一些情況下，第一多肽或第二多肽包含 Ig Fc 多肽。

【0150】 在一些情況下，本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)包含 HLA-C I 類重鏈多肽。在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與圖 11A 中描繪之 HLA-C*0102、HLA-C*0303、HLA-C*0304、HLA-C*0401、HLA-C*0602、HLA-C*0701、HLA-C*0702、HLA-C*0801 或 HLA-C*1502 胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%或至少 99%胺基酸序列一致性之胺基酸序列，其中 HLA-C 重鏈多肽包含 Y84C 及 A236C 取代。

HLA-C*01:02 (Y84C；A236C)

【0151】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*01:02 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

CSHSMKYFFTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV
EQEGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHTLQWMCGCD
LGPDGRLLRGYDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREA
EQRRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCW
ALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVMVPSGEEQ
RYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (SEQ ID NO:358)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*0303 (Y84C；A236C)

【0152】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*03:03 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV EQEGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEARSHIIQRMYGCDV GPDGRLLRGYDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAE QLRAYLEGLCVEWLRRYLKNGKETLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWA LGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQR YTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (SEQ ID NO:359)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*0304 (Y84C；A236C)

【0153】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*03:04 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV EQEGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHIIQRMYGCDV GPDGRLLRGYDQYAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAE QLRAYLEGLCVEWLRRYLKNGKETLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWA LGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQR YTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (SEQ ID NO:360)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*0401 (Y84C；A236C)

【0154】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*04:01 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

GSHSMRYFSTSVSWPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPREPWV
EQEGPEYWDRETQKYKRQAQADRVNLRKLRGCYNQSEDGSHTLQRMFGCD
LGPDGRLLRGYNQFAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREA
EQRRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCW
ALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQ
RYTCHVQHEGLPEPLTLRWKP (SEQ ID NO:361)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*0602 (Y84C；A236C)

【0155】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*06:02 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV
EQEGPEYWDRETQKYKRQAQADRVNLRKLRGCYNQSEDGSHTLQWMYGC
DLGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAARE
AEQWRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRC
WALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEE
QRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP (SEQ ID NO:362)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*0701 (Y84C；A236C)

【0156】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*07:01 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV EQEGPEYWDRETQNYKRQAQADRVSLRNLRGCYNQSEDGSHTLQRMYGCD LGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAA EQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCW ALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQR YTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (SEQ ID NO:357)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*0702 (Y84C；A236C)

【0157】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*07:02 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV EQEGPEYWDRETQKYKRQAQADRVSLRNLRGCYNQSEDGSHTLQRMSGCD LGPDGRLLRGYDQSAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAA EQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCW ALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGQEQR YTCHMQHEGLQEPLTLSWEP (SEQ ID NO:404)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*0801 (Y84C；A236C)

【0158】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*08:01 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVQFDSDAASPRGEPRAPWV EQEGPEYWDRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGCYNQSEAGSHTLQRMYGCD LGPDGRLLRGYNQFAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAARTA EQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKKTLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCW ALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQR YTCHVQHEGLPEPLTLRWGP (SEQ ID NO:363)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

HLA-C*1502 (Y84C；A236C)

【0159】 在一些情況下，存在於本發明之經多個二硫鍵連接之 TMMP (例如，經雙二硫鍵連接之 TMMP)中的 HLA-C 重鏈多肽包含與以下 HLA-C*15:02 (Y84C；A236C)胺基酸序列具有至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWV EQEGPEYWDRETQNYKRQAQTDRVNLRKLRGCYNQSEAGSHIIQRMYGCDL GPDGRLLRGHDQLAYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAE QLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWA LGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRY TCHVQHEGLPEPLTLRWEP (SEQ ID NO:364)，其中胺基酸 84 為 Cys 且胺基酸 236 為 Cys。

支架多肽

【0160】 TMMP 可包含 Fc 多肽或可包含另一種適合的支架多肽。

【0161】 適合的支架多肽包括基於抗體之支架多肽及非基於抗體之支架。非基於抗體之支架包括例如白蛋白、XTEN (延長重組)多肽、運鐵蛋白、Fc 受體多肽、彈性蛋白樣多肽(參見，例如 Hassouneh 等人 (2012) *Methods Enzymol.*502:215；例如，包含五肽重複單元(Val-Pro-Gly-X-Gly；SEQ ID NO:59)之多肽，其中 X 為除了脯胺酸以外的任何胺基酸)、白蛋白結合多肽、絲樣多肽(參見，例如 Valluzzi 等人 (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 357:165)，絲-彈性蛋白-樣多肽(SELP；參見，例如 Megeed 等人 (2002) *Adv Drug Deliv Rev.* 54:1075)及類似物。適合的 XTEN 多肽包括例如 WO 2009/023270、WO 2010/091122、WO 2007/103515、US 2010/0189682 及 US 2009/0092582 中揭露之彼等；亦參見 Schellenberger 等人 (2009) *Nat Biotechnol.* 27:1186)。適合的白蛋白多肽包括例如人類血清白蛋白。

【0162】 適合的支架多肽在一些情況下將為半衰期延長之多肽。因此，在一些情況下，與缺乏支架多肽之對照 TMMP 相比，適合的支架多肽增加 TMMP 之*活體內*半衰期(例如，血清半衰期)。舉例而言，在一些情況下，與缺乏支架多肽之對照 TMMP 相比，支架多肽使 TMMP 之*活體內*半衰期(例如，血清半衰期)增加了至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 50%、至少約 2 倍、至少約 2.5 倍、至少約 5 倍、至少約 10 倍、至少約 25 倍、至少約 50 倍、至少約 100 倍、或大於 100 倍。作為一實例，在一些情況下，與缺乏 Fc 多肽之對照 TMMP 相比，Fc 多肽使 TMMP 之*活體內*半衰期(例如，血清半衰期)增加了至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 50%、至少約 2 倍、至少約 2.5 倍、至少約 5 倍、至少約 10 倍、至少約 25 倍、至少約 50 倍、至少約 100 倍、或大於 100 倍。

Fc多肽

【0163】 在一些情況下，本發明之 TMMP 之第一多肽鏈及/或第二多肽鏈包含 Fc 多肽。本發明之 TMMP 之 Fc 多肽可為人類 IgG1 Fc、人類 IgG2 Fc、人類 IgG3 Fc、人類 IgG4 Fc 等。在一些情況下，Fc 多肽包含與圖 5A-5G 中描繪之 Fc 區的胺基酸序列具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，Fc 區包含與圖 5A 中描繪之人類 IgG1 Fc 多肽具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，Fc 區包含與圖 5A 中描繪之人類 IgG1 Fc 多肽具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；且包含 N77 取代；例如，Fc 多肽包含 N77A 取代。在一些情況下，Fc 多肽包含與圖 5A 中描繪之人類 IgG2 Fc 多肽具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；例如，Fc 多肽包含與圖 5A 中描繪之人類 IgG2 Fc 多肽的胺基酸 99-325 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，Fc 多肽包含與圖 5A 中描繪之人類 IgG3 Fc 多肽具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；例如，Fc 多肽包含與圖 5A 中描繪之人類 IgG3 Fc 多肽的胺基酸 19-246 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，Fc 多肽包含與圖 5B 中描繪之人

類 IgM Fc 多肽具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；例如，Fc 多肽包含與圖 5B 中描繪之人類 IgM Fc 多肽的胺基酸 1-276 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，Fc 多肽包含與圖 5C 中描繪之人類 IgA Fc 多肽具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；例如，Fc 多肽包含與圖 5C 中描繪之人類 IgA Fc 多肽的胺基酸 1-234 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0164】 在一些情況下，Fc 多肽包含與圖 5C 中描繪之人類 IgG4 Fc 多肽具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，Fc 多肽包含與圖 5C 中描繪之人類 IgG4 Fc 多肽的胺基酸 100 至 327 具有至少約 70%、至少約 75%、至少約 80%、至少約 85%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 98%、至少約 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0165】 在一些情況下，IgG4 Fc 多肽包含以下胺基酸序列：PPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO:365)。

【0166】 在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5A 中描繪之胺基

酸序列(人類 IgG1 Fc)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5A 中描繪之胺基酸序列(人類 IgG1 Fc)，例外之處為以除天冬醯胺以外之胺基酸進行之 N297 取代(圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 N77)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5C 中描繪之胺基酸序列(包含 N297A 取代之人類 IgG1 Fc，該取代為圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 N77)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5A 中描繪之胺基酸序列(人類 IgG1 Fc)，例外之處為以除白胺酸以外之胺基酸進行之 L234 取代(圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 L14)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5A 中描繪之胺基酸序列(人類 IgG1 Fc)，例外之處為以除白胺酸以外之胺基酸進行之 L235 取代(圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 L15)。

【0167】 在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5E 中描繪之胺基酸序列。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5F 中描繪之胺基酸序列。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5G 中描繪之胺基酸序列(包含 L234A 取代及 L235A 取代之人類 IgG1 Fc，該等取代對應於圖 5G 中描繪之胺基酸序列之位置 14 及 15)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5A 中描繪之胺基酸序列(人類 IgG1 Fc)，例外之處為以除脯胺酸以外之胺基酸進行之 P331 取代(圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 P111)；在一些情況下，該取代為 P331S 取代。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5A 中描繪之胺基酸序列(人類 IgG1 Fc)，例外之處為以除白胺酸以外之胺基酸進行之 L234 及 L235 取代(圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 L14 及 L15)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5A 中描繪之胺基酸序列(人類 IgG1 Fc)，例外之處為以除白胺酸以外之胺基酸進行之 L234 及 L235 取代(圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 L14 及 L15)及以除脯胺酸以外之胺基酸進行之 P331 取代(圖 5A 中描繪之胺基酸序列之 P111)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽包含圖 5E 中描繪

之胺基酸序列(包含 L234F、L235E 及 P331S 取代(對應於圖 5E 中描繪之胺基酸序列之胺基酸位置 14、15 及 111)的人類 IgG1 Fc)。在一些情況下，存在於 TMMP 中之 Fc 多肽為包含 L234A 及 L235A 取代(以 Ala 對圖 5A 中描繪之胺基酸序列的 L14 及 L15 進行之取代)之 IgG1 Fc 多肽，如圖 5G 所描繪。

連接子

【0168】 本發明之 TMMP 可包括一或多個連接子，其中該一或多個連接子介於以下一或多者之間：i) I 類 MHC 多肽及 Ig Fc 多肽，其中此連接子在本文中稱為「L1」；ii)免疫調節多肽及 I 類 MHC 多肽，其中此連接子在本文中稱為「L2」；iii)第一免疫調節多肽及第二免疫調節多肽，其中此連接子在本文中稱為「L3」；iv)肽抗原(「抗原決定基」)及 I 類 MHC 多肽；v) I 類 MHC 多肽及二聚化多肽(例如，二聚化對之第一成員或第二成員)；以及 vi)二聚化多肽(例如，二聚化對之第一成員或第二成員)及 IgFc 多肽。

【0169】 適合的連接子(亦稱為「間隔子」)可容易選擇且可具有許多適合長度中之任一者，諸如 1 個胺基酸至 25 個胺基酸、3 個胺基酸至 20 個胺基酸、2 個胺基酸至 15 個胺基酸、3 個胺基酸至 12 個胺基酸，包括 4 個胺基酸至 10 個胺基酸、5 個胺基酸至 9 個胺基酸、6 個胺基酸至 8 個胺基酸、或 7 個胺基酸至 8 個胺基酸。適合的連接子長度可為 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24 或 25 個胺基酸。在一些情況下，連接子具有之長度為 25 個胺基酸至 50 個胺基酸，例如長度為 25 至 30、30 至 35、35 至 40、40 至 45、或 45 至 50 個胺基酸。

【0170】 示範性連接子包括甘胺酸聚合物(G)n、甘胺酸-絲胺酸聚合物(包括例如$(GS)_n$、$(GSGGS)_n$ (SEQ ID NO:366)及$(GGGS)_n$ (SEQ ID NO:367)，其中 n 為至少一之整數)、甘胺酸-丙胺酸聚合物、丙胺酸-絲胺酸聚合物、及此項技術中已知之其他可撓性連接子。可使用甘胺酸及甘胺酸-絲胺酸聚合物；Gly 及 Ser 皆相

對未結構化，且因此可充當組分之間的中性系鏈。可使用甘胺酸聚合物；甘胺酸甚至比丙胺酸顯著更易進入 phi-psi 空間，且比具有更長側鏈之殘基受限少得多(參見 Scheraga, *Rev. Computational Chem.* 11173-142 (1992))。示範性連接子可包含胺基酸序列，包括但不限於 GGSG (SEQ ID NO:368)、GGSGG (SEQ ID NO:369)、GSGSG (SEQ ID NO:370)、GSGGG (SEQ ID NO:371)、GGGSG (SEQ ID NO:372)、GSSSG (SEQ ID NO:373)及其類似序列。示範性連接子可包括例如 Gly(Ser$_4$)n (SEQ ID NO:374)，其中 n 為 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GSSSS)n (SEQ ID NO:375)，其中 n 為 4。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GSSSS)n (SEQ ID NO:376)，其中 n 為 5。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:377)，其中 n 為 1。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:378)，其中 n 為 2。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:379)，其中 n 為 3。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:380)，其中 n 為 4。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:381)，其中 n 為 5。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:382)，其中 n 為 6。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:383)，其中 n 為 7，在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:384)，其中 n 為 8，在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:385)，其中 n 為 9，在一些情況下，連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:386)，其中 n 為 10。在一些情況下，連接子包含胺基酸序列 AAAGG (SEQ ID NO:387)。

【0171】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 之第一多肽中的連接子多肽所包括的半胱胺酸殘基可與存在於本發明之 TMMP 之第二多肽中的半胱胺酸殘基形成二硫鍵。在一些情況下，舉例而言，適合的連接子包含胺基酸序列 GCGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:317)。作為另一實例，適合的連接子可包含

胺基酸序列 GCGGS(G4S)n (SEQ ID NO:315)，其中 n 為 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9。舉例而言，在一些情況下，連接子包含胺基酸序列 GCGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:316)。作為另一實例，連接子包含胺基酸序列 GCGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO:317)。

抗原決定基

【0172】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的抗原決定基(呈遞一或多個抗原決定基之肽)為 WT-1 肽，例如，連同 MHC 一起向 TCR 呈遞抗原決定基之 WT-1 肽。WT-1 同功型之胺基酸序列呈現於圖 3A-3E 中。呈遞一或多個抗原決定基之 WT-1 肽在本文中稱為「WT-1 肽」或「WT-1 抗原決定基」。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基可為與圖 3A-3E 中任一者描繪之 WT-1 胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 4 至 25 個連續胺基酸(例如，4 個胺基酸(aa)、5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa、10-15 aa、15-20 aa、或 20-25 aa)之肽。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基可為與圖 3A 中描繪之 WT-1 胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 4 至 25 個連續胺基酸(例如，4 個胺基酸(aa)、5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa、10-15 aa、15-20 aa、或 20-25 aa)之肽。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基可為與圖 3B 中描繪之 WT-1 胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 4 至 25 個連續胺基酸(例如，4 個胺基酸(aa)、5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa、10-15 aa、15-20 aa、或 20-25 aa)之肽。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基可為與圖 3C 中描繪之 WT-1 胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 4 至 25 個連續胺基酸(例如，4 個胺基酸(aa)、5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa、

10-15 aa、15-20 aa、或 20-25 aa)之肽。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基可為與圖 3D 中描繪之 WT-1 胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 4 至 25 個連續胺基酸(例如，4 個胺基酸(aa)、5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa、10-15 aa、15-20 aa、或 20-25 aa)之肽。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基可為與圖 3E 中描繪之 WT-1 胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列的 4 至 25 個連續胺基酸(例如，4 個胺基酸(aa)、5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa、10-15 aa、15-20 aa、或 20-25 aa)之肽。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 6 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 7 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 8 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 9 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 10 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 11 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 6 個胺基酸至 25 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 6 個胺基酸至 20 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 7 個胺基酸至 25 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為 7 個胺基酸至 20 個胺基酸。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基之長度為至少 4 個胺基酸，長度為至少 6 個胺基酸，或長度為至少 7 個胺基酸。

【0173】 存在於本發明之 TMMP 中的抗原決定基可具有之長度為約 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸，例如，抗原決定基可具有之長度為 4 個胺基酸(aa)至 10 aa、

10 aa 至 15 aa、15 aa 至 20 aa、或 20 aa 至 25 aa。舉例而言，存在於本發明之 TMMP 中的抗原決定基可具有之長度為 4 個胺基酸(aa)、5 aa、6 aa、7、aa、8 aa、9 aa、10 aa、11 aa、12 aa、13 aa、14 aa、15 aa、16 aa、17 aa、18 aa、19 aa、20 aa、21 aa、22 aa、23 aa、24 aa 或 25 aa。在一些情況下，存在於 TMMP 中之抗原決定基具有之長度為 5 個胺基酸至 10 個胺基酸，例如 5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa 或 10 aa。

【0174】 存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 抗原決定基為 T 細胞特異性結合之肽，亦即，抗原決定基由 WT-1 抗原決定基特異性 T 細胞特異性結合。抗原決定基特異性 T 細胞結合具有參考胺基酸序列之抗原決定基，但實質上不結合與參考胺基酸序列不同之抗原決定基。舉例而言，抗原決定基特異性 T 細胞結合具有參考胺基酸序列之抗原決定基，且結合與參考胺基酸序列不同之抗原決定基，若有的話，則其親和力小於 10^{-6} M、小於 10^{-5} M 或小於 10^{-4} M。抗原決定基特異性 T 細胞可結合對其具有特異性之抗原決定基，其親和力為至少 10^{-7} M、至少 10^{-8} M、至少 10^{-9} M 或至少 10^{-10} M。

【0175】 適於包含在本發明之 TMMP 中的 WT-1 肽之實例包括但不限於 CMTWNQMNLGATLKG (SEQ ID NO:223)、WNQMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:224)、CMTWNYMNLGATLKG (SEQ ID NO:225)、WNYMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:226)、MTWNQMNLGATLKGV (SEQ ID NO:227)、TWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:228)、CMTWNLMNLGATLKG (SEQ ID NO:229)、MTWNLMNLGATLKGV (SEQ ID NO:230)、TWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:231)、WNLMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:232)、MNLGATLK (SEQ ID NO:233)、MTWNYMNLGATLKGV (SEQ ID NO:234)、TWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:235)、CMTWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:236)、CMTWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:237)、CMTWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:238)、GYLRNPTA

C (SEQ ID NO:239)、GALRNPTAL (SEQ ID NO:240)、YALRNPTAC (SEQ ID NO:241)、GLLRNPTAC (SEQ ID NO:242)、RYRPHPGAL (SEQ ID NO:243)、YQRPHPGAL (SEQ ID NO:244)、RLRPHPGAL (SEQ ID NO:245)、RIRPHPGAL (SEQ ID NO:246)、QFPNHSFKHEDPMGQ (SEQ ID NO:247)、HSFKHEDPY (SEQ ID NO:248)、QFPNHSFKHEDPM (SEQ ID NO:249)、QFPNHSFKHEDPY (SEQ ID NO:250)、KRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:251)、KRPFMCAYPGCYK (SEQ ID NO:252)、FMCAYPGCY (SEQ ID NO:253)、FMCAYPGCK (SEQ ID NO:254)、KRPFMCAYPGCNKRY (SEQ ID NO:255)、SEKRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:256)、KRPFMCAYPGCYKRY (SEQ ID NO:257)、NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)；RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)；CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)；CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)；NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)；YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264)；SLGEQQYSV (SEQ ID NO:265)；CMTWNQMNL (SEQ ID NO:266)；及 NQMNLGATL (SEQ ID NO:267)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 肽為 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 肽為 CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)。

【0176】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 肽呈遞 HLA-A*2402 限制性抗原決定基。呈遞 HLA-A*2402 限制性抗原決定基之 WT-1 肽包括例如 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)；NYMNLGATL (SEQ ID NO:263) (WT-1 239-247；Q240Y)；CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269) (WT-1 235-243)；CMTWNQMNL (SEQ ID NO:266) (WT-1 235-243)；NQMNLGATL (SEQ ID NO:267) (WT-1 239-247)；及 NLMNLGATL (SEQ ID NO:258) (WT-1 239-247；Q240L)。

【0177】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的 WT-1 肽呈遞

HLA-A*0201 限制性抗原決定基。呈遞 HLA-A*0201 限制性抗原決定基之 WT-1 肽包括例如 VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259) (WT-1 37-45)；RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260) (WT-1 126-134)；YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264) (WT-1 126-134；R126Y)；SLGEQQYSV (SEQ ID NO:265) (WT-1 187-195)；及 NLMNLGATL (SEQ ID NO:258) (WT-1 239-247；Q240L)。

HLA/肽結合檢定

【0178】 給定肽(例如，WT-1 肽)是否結合 I 類 HLA (包含 HLA 重鏈及 β2M 多肽)及在結合至 HLA 複合物時是否可有效呈遞抗原決定基至 TCR 可使用許多熟知方法中之任一者來判定。檢定包括結合檢定及 T 細胞活化檢定。

基於細胞之結合檢定

【0179】 作為一實例，基於細胞之肽誘導穩定性檢定可用於判定肽-HLA I 類結合。在此檢定中，允許目標肽結合至 TAP 缺陷型細胞，亦即具有與抗原加工(TAP)機構相關之缺陷型轉運蛋白且因此具有更少表面 I 類分子之細胞。此類細胞包括例如人類 T2 細胞株(T2 (174 x CEM.T2；美國典型培養物保藏中心(ATCC)編號 CRL-1992)。Henderson 等人 (1992) *Science* 255:1264。在未將胞質肽缺陷型 TAP 介導轉運至內質網中之情況下，經組裝之 I 類複合物為結構上不穩定的，且在細胞表面上僅瞬時保留。然而，當 T2 細胞與能夠結合 I 類之外源肽一起溫育時，表面肽-HLA I 類複合物為穩定的且可藉由流動式細胞測量術，使用例如 pan 抗 I 類單株抗體來偵測。藉由添加肽使細胞表面上之肽-HLA 複合物具有穩定性及隨之而來的延長之壽命，由此驗證了其身份。分析可使用流動式細胞測量術進行，例如其中 pan-HLA I 類抗體包含螢光標記。肽與 HLA H 鏈之各種對偶基因形式之結合可藉由遺傳修飾 T2 細胞以表現目標對偶基因 HLA H 鏈來進行測試。

【0180】 以下為 T2 檢定評定肽與 HLA A*0201 之結合的用途之非限制性實

例。將 T2 細胞在細胞培養基中洗滌，且濃縮至 10^6 個細胞/ml。將目標肽在細胞培養基中製備且連續稀釋，從而提供濃度 200 μM、100 μM、20 μM 及 2 μM。將細胞與各肽稀釋液 1:1 混合以得到 200 μL 最終體積及 100 μM、50 μM、10 μM 及 1 μM 最終肽濃度。HLA A*0201 結合肽、GILGFVFTL (SEQ ID NO:395)及非-HLA A*0201-限制性肽、HPVGEADYF (SEQ ID NO: 396) (HLA-B*3501)分別作為陽性對照及陰性對照包括在內。將細胞/肽混合物保持在 37°C 5% CO_2 下十分鐘；接著在室溫下溫育隔夜。隨後將細胞在 37°C下溫育 2 小時且用經螢光標記之抗人類 HLA 抗體染色。接著將細胞用磷酸鹽緩衝鹽水洗滌兩次且使用流動式細胞測量術分析。使用抗-HLA 抗體染色之平均螢光強度(MFI)量測結合強度。

生物化學結合檢定

【0181】 可在無細胞之*活體外*檢定系統中對 HLA 多肽(HLA 重鏈多肽與 β2M 多肽之複合物)與目標肽之結合進行測試。舉例而言，使經標記之參考肽(例如，經螢光標記)結合至 HLA 多肽(HLA 重鏈多肽與 β2M 多肽之複合物)，以形成 HLA-參考肽複合物。對目標測試肽置換來自 HLA-參考肽複合物的經標記之參考肽之能力進行測試。相對結合親和力經計算為置換所結合之參考肽所需的測試肽之量。參見，例如 van der Burg 等人 (1995) *Human Immunol.* 44:189。

【0182】 作為另一實例，目標肽可與 HLA 分子(HLA 重鏈與 β2M 多肽之複合物)一起溫育，且可以免疫檢定形式量測 HLA/肽複合物之穩定性。將目標肽穩定化 HLA 分子之能力與呈遞已知 T 細胞抗原決定基之對照肽的能力相比較。穩定性之偵測係基於使用抗 HLA 抗體所偵測之 HLA/肽複合物的天然構象之存在或不存在。參見，例如 Westrop 等人 (2009) *J. Immunol. Methods* 341:76；Steinitz 等人 (2012) *Blood* 119:4073；及美國專利第 9,205,144 號。

T 細胞活化檢定

【0183】 給定肽是否結合 I 類 HLA (包含 HLA 重鏈及 β2M 多肽)及在結合至

HLA 複合物時是否可有效呈遞抗原決定基至 TCR 可藉由評定 T 細胞對肽-HLA 複合物之反應來判定。可量測之 T 細胞反應包括例如干擾素-γ (IFNγ)產生、細胞毒性活性及其類似反應。

ELISPOT 檢定

【0184】 適合的檢定包括例如酶聯免疫斑點(ELISPOT)檢定。在此檢定中，在呈遞目標肽與 HLA I 類之複合物的抗原呈遞細胞(APC)之後量測 $CD8^+$ T 細胞之 IFNγ 產生。將 IFNγ 之抗體固定在多孔板之孔上。將 APC 添加至孔中，且將其與目標肽一起溫育一段時間，使得該肽結合 APC 表面上之 HLA I 類。將對該肽具有特異性之 $CD8^+$ T 細胞添加至孔中，且將該板溫育約 24 小時。接著洗滌該等孔，且使用可偵測標記之抗 IFNγ 抗體偵測結合至經固定之抗 IFNγ 抗體之任何 IFNγ。可使用比色檢定。舉例而言，可偵測標記之抗 IFNγ 抗體可為生物素標記之抗 IFNγ 抗體，其可使用例如偶聯至鹼性磷酸酶之鏈親和素來偵測。添加 BCIP/NBT (5-溴-4-氯-3-吲哚基磷酸酯/硝基藍四唑鎓)溶液，以使檢定顯色。IFNγ 分泌 T 細胞之存在藉由色斑來鑑定。陰性對照包括未與該肽接觸之 APC。可使用表現各種 HLA H 鏈對偶基因之 APC 來判定目標肽是否有效結合至包含特定 HLA H 鏈之 HLA I 類分子。

細胞毒性檢定

【0185】 給定肽是否結合至特定 HLA I 類 H 鏈及在結合至包含 H 鏈之 HLA I 類複合物時是否可有效呈遞抗原決定基至 TCR 亦可使用細胞毒性檢定來判定。細胞毒性檢定涉及將靶細胞與細胞毒性 $CD8^+$ T 細胞一起溫育。靶細胞在其表面上展示出包含目標肽之肽/HLA I 類複合物及包含有待測試之 HLA H 鏈之 HLA I 類分子。靶細胞可經放射性標記，例如經 ^{51}Cr 放射性標記。靶細胞是否有效呈遞抗原決定基至細胞毒性 $CD8^+$ T 細胞上之 TCR，從而由 $CD8^+$ T 細胞誘導針對靶細胞之細胞毒性活性，係藉由量測 ^{51}Cr 自裂解之靶細胞之釋放來判定。特異

性細胞毒性可經計算為肽存在下細胞毒性活性之量減去肽不存在下細胞毒性活性之量。

用肽-HLA 四聚體偵測抗原特異性 T 細胞

【0186】 作為另一實例，使用螢光或重金屬標籤生成肽-HLA 複合物之多聚體(例如，四聚體)。接著可使用多聚體經由流動式細胞測量術(FACS)或質量細胞計數(CyTOF)鑑別及定量特異性 T 細胞。抗原決定基特異性 T 細胞之偵測提供肽結合之 HLA 分子能夠結合至抗原特異性 T 細胞子集上之特異性 TCR 的直接證據。參見，例如 Klenerman 等人 (2002) *Nature Reviews Immunol.* 2:263。

免疫調節多肽

【0187】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的免疫調節多肽為野生型免疫調節多肽。在其他情況下，存在於本發明之 TMMP 中的免疫調節多肽為對共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對共免疫調節多肽之親和力相比有所減小的變異體免疫調節多肽。呈現出對共免疫調節結構域之減小親和力的適合的免疫調節結構域可具有與野生型免疫調節結構域相比之 1 個胺基酸(aa)至 20 aa 差異。舉例而言，在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽之胺基酸序列與相應野生型免疫調節多肽相差 1 aa、2 aa、3 aa、4 aa、5 aa、6 aa、7 aa、8 aa、9 aa 或 10 aa。作為另一實例，在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽的胺基酸序列與相應野生型免疫調節多肽相差 11 aa、12 aa、13 aa、14 aa、15 aa、16 aa、17 aa、18 aa、19 aa 或 20 aa。作為一實例，在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸取代。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括單一胺基酸取代。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參

考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 2 個胺基酸取代(例如，不多於 2 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 3 個胺基酸取代(例如，不多於 3 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 4 個胺基酸取代(例如，不多於 4 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 5 個胺基酸取代(例如，不多於 5 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 6 個胺基酸取代(例如，不多於 6 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 7 個胺基酸取代(例如，不多於 7 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 8 個胺基酸取代(例如，不多於 8 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 9 個胺基酸取代(例如，不多於 9 個胺基酸取代)。在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 10 個胺基酸取代(例如，不多於 10 個胺基酸取代)。

【0188】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 11 個胺基酸取代(例如，不多於 11 個胺基酸取代)。

【0189】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 12 個胺基酸取代(例如，不多於 12 個胺基酸取代)。

【0190】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 13 個胺基酸取代(例如，不多於 13 個胺基酸取代)。

【0191】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 14 個胺基酸取代(例如，不多於 14 個胺基酸取代)。

【0192】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 15 個胺基酸取代(例如，不多於 15 個胺基酸取代)。

【0193】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 16 個胺基酸取代(例如，不多於 16 個胺基酸取代)。

【0194】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 17 個胺基酸取代(例如，不多於 17 個胺基酸取代)。

【0195】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 18 個胺基酸取代(例如，不多於 18 個胺基酸取代)。

【0196】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 19 個胺基酸取代(例如，不多於 19 個胺基酸取代)。

【0197】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽與相應參考(例如野生型)免疫調節多肽相比包括 20 個胺基酸取代(例如，不多於 20 個胺基酸取代)。

【0198】 如上文所討論，適於包含在本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽呈現出的對同源共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽之親和力相比有所減小。

【0199】 免疫調節多肽與同源共免疫調節多肽之示範性對包括但不限於：

a) 4-1BBL (免疫調節多肽)與 4-1BB (同源共免疫調節多肽)；

b) PD-L1 (免疫調節多肽)與 PD1 (同源共免疫調節多肽)；

c) IL-2 (免疫調節多肽)與 IL-2 受體(同源共免疫調節多肽)；

d) CD80 (免疫調節多肽)與 CD86 (同源共免疫調節多肽)；

e) CD86 (免疫調節多肽)與 CD28 (同源共免疫調節多肽)；

f) OX40L (CD252) (免疫調節多肽)與 OX40 (CD134) (同源共免疫調節多肽)；

g) Fas 配位體(免疫調節多肽)與 Fas (同源共免疫調節多肽)；

h) ICOS-L (免疫調節多肽)與 ICOS (同源共免疫調節多肽)；

i) ICAM (免疫調節多肽)與 LFA-1 (同源共免疫調節多肽)；

j) CD30L (免疫調節多肽)與 CD30 (同源共免疫調節多肽)；

k) CD40 (免疫調節多肽)與 CD40L (同源共免疫調節多肽)；

l) CD83 (免疫調節多肽)與 CD83L (同源共免疫調節多肽)；

m) HVEM (CD270) (免疫調節多肽)與 CD160 (同源共免疫調節多肽)；

n) JAG1 (CD339) (免疫調節多肽)與 Notch (同源共免疫調節多肽)；

o) JAG1 (免疫調節多肽)與 CD46 (同源共免疫調節多肽)；

p) CD80 (免疫調節多肽)與 CTLA4 (同源共免疫調節多肽)；

q) CD86 (免疫調節多肽)與 CTLA4 (同源共免疫調節多肽)；及

r) CD70 (免疫調節多肽)與 CD27 (同源共免疫調節多肽)。

【0200】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽具有之結合親和力為 100 nM 至 100 μM。舉例而言，在一

些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽對同源共免疫調節多肽具有之結合親和力為約 100 nM 至 150 nM、約 150 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 250 nM、約 250 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 350 nM、約 350 nM 至約 400 nM、約 400 nM 至約 500 nM、約 500 nM 至約 600 nM、約 600 nM 至約 700 nM、約 700 nM 至約 800 nM、約 800 nM 至約 900 nM、約 900 nM 至約 1 μM 至約 1 μM 至約 5 μM、約 5 μM 至約 10 μM、約 10 μM 至約 15 μM、約 15 μM 至約 20 μM、約 20 μM 至約 25 μM、約 25 μM 至約 50 μM、約 50 μM 至約 75 μM、或約 75 μM 至約 100 μM。

【0201】 存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽呈現出對同源共免疫調節多肽之減小的親和力。類似地，本發明之包含變異體免疫調節多肽之 TMMP 呈現出對同源共免疫調節多肽之減小的親和力。因此，舉例而言，本發明之包含變異體免疫調節多肽之 TMMP 對同源共免疫調節多肽具有之結合親和力為 100 nM 至 100 μM。舉例而言，在一些情況下，本發明之包含變異體免疫調節多肽之 TMMP 對同源共免疫調節多肽具有以下結合親和力：約 100 nM 至 150 nM、約 150 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 250 nM、約 250 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 350 nM、約 350 nM 至約 400 nM、約 400 nM 至約 500 nM、約 500 nM 至約 600 nM、約 600 nM 至約 700 nM、約 700 nM 至約 800 nM、約 800 nM 至約 900 nM、約 900 nM 至約 1 μM 至約 1 μM 至約 5 μM、約 5 μM 至約 10 μM、約 10 μM 至約 15 μM、約 15 μM 至約 20 μM、約 20 μM 至約 25 μM、約 25 μM 至約 50 μM、約 50 μM 至約 75 μM、或約 75 μM 至約 100 μM。

【0202】 如圖 19 示意性示出，免疫調節多肽(亦即，一或多種免疫調節多肽)可存在於本發明之 TMMP 的多個位置中之任一者處。圖 19 描繪變異體 IL-2 多肽之兩個副本之位置；然而，免疫調節多肽可為如本文所述之多種免疫調節多肽中之任一者。如圖 19 所描繪，免疫調節多肽可：1)在 I 類 MHC 重鏈之 N 端；

2) 在 I 類 MHC 重鏈之 C 端及 Ig Fc 多肽之 N 端；換言之，介於 I 類 MHC 重鏈與 Ig Fc 多肽之間；3) 在 Ig Fc 多肽之 C 端；4)在肽抗原決定基之 N 端；或 5)在 β2M 多肽之 C 端。

PD-L1 變異體

【0203】 作為一非限制性實例，在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽為變異體 PD-L1 多肽。野生型 PD-L1 結合至 PD1。

【0204】 野生型人類 PD-L1 多肽可包含以下胺基酸序列：MRIFAVFIFM TYWHLLNAFT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKICLT LSPST (SEQ ID NO:1)。

【0205】 野生型人類 PD-L1 胞外結構域可包含以下胺基酸序列：FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVHG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISYGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTSS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI (SEQ ID NO:2)。

【0206】 野生型 PD-1 多肽可包含以下胺基酸序列：PGWFLDSPDR PWNPPTFSPA LLVVTEGDNA TFTCSFSNTS ESFVLNWYRM SPSNQTDKLA AFPEDRSQPG QDCRFRVTQL PNGRDFHMSV VRARRNDSGT YLCGAISLAP KAQIKESLRA ELRVTERRAE VPTAHPSPSP RPAGQFQTLV VGVVGGLLGS LVLLVWVLAV ICSRAARGTI GARRTGQPLK EDPSAVPVFS VDYGELDFQW REKTPEPPVP CVPEQTEYAT IVFPSGMGTS SPARRGSADG PRSAQPLRPE

DGHCSWPL (SEQ ID NO:3)。在一些情況下，在本發明之 TMMP 包含變異體 PD-L1 多肽時，「同源共免疫調節多肽」為包含胺基酸序列 SEQ ID NO:3 之 PD-1 多肽。

【0207】 在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽呈現出與 PD-1 (例如，包含 SEQ ID NO:3 中列出之胺基酸序列的 PD-1 多肽)之結合親和力與包含 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之胺基酸序列的 PD-L1 多肽之結合親和力相比有所減小。舉例而言，在一些情況下，本發明之變異體 PD-L1 多肽結合 PD-1 (例如，包含 SEQ ID NO:3 中列出之胺基酸序列的 PD-1 多肽)之結合親和力比包含 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之胺基酸序列的 PD-L1 多肽之結合親和力小至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、小至少 50%、小至少 55%、小至少 60%、小至少 65%、小至少 70%、小至少 75%、小至少 80%、小至少 85%、小至少 90%、小至少 95%或小大於 95%。

【0208】 在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽對 PD-1 具有之結合親和力為 1 nM 至 1 mM。在一些情況下，本發明之變異體 PD-L1 多肽對 PD-1 具有之結合親和力為 100 nM 至 100 μM。作為另一實例，在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽對 PD1 (例如，包含 SEQ ID NO:3 中列出之胺基酸序列的 PD1 多肽)具有之結合親和力為約 100 nM 至 150 nM、約 150 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 250 nM、約 250 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 350 nM、約 350 nM 至約 400 nM、約 400 nM 至約 500 nM、約 500 nM 至約 600 nM、約 600 nM 至約 700 nM、約 700 nM 至約 800 nM、約 800 nM 至約 900 nM、約 900 nM 至約 1 μM 至約 1 μM 至約 5 μM、約 5 μM 至約 10 μM、約 10 μM 至約 15 μM、約 15 μM 至約 20 μM、約 20 μM 至約 25 μM、約 25 μM 至約 50 μM、約 50 μM 至約 75 μM、或約 75 μM 至約 100 μM。

【0209】 在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2

中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有單一胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 2 至 10 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 2 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 3 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 4 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 5 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 6 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 7 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 8 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 9 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 PD-L1 多肽與 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:2 中列出之 PD-L1 胺基酸序列相比具有 10 個胺基酸取代。

【0210】 適合的 PD-L1 變異體包括一種多肽，其包含與以下胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

FT VTVPKXLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVH G EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISY GG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTS S DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH T

AELVIPGNI LNVSIKI (SEQ ID NO: 52)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala。在一些情況下，X 為 Arg。

【0211】 適合的 PD-L1 變異體包括一種多肽，其包含與以下胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALXVYWEME DKNIIQFV HG EEDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMIS YGG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWT SS DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH TAELVIPGNI LNVSIKI (SEQ ID NO: 53)，其中 X 為除了 Ile 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Asp。

【0212】 適合的 PD-L1 變異體包括一種多肽，其包含與以下胺基酸序列具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

FT VTVPKDLYVV EYGSNMTIEC KFPVEKQLDL AALIVYWEME DKNIIQFVH G EXDLKVQHSS YRQRARLLKD QLSLGNAALQ ITDVKLQDAG VYRCMISY GG ADYKRITVKV NAPYNKINQR ILVVDPVTSE HELTCQAEGY PKAEVIWTS S DHQVLSGKTT TTNSKREEKL FNVTSTLRIN TTTNEIFYCT FRRLDPEENH T AELVIPGNI LNVSIKI (SEQ ID NO:54)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Arg。

CD80 變異體

【0213】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽為變異體 CD80 多肽。野生型 CD80 結合至 CD28。野生型 CD80 亦結合至 CD86。

【0214】 人類 CD80 之胞外結構域之野生型胺基酸序列可為如下：

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:4)。

【0215】 野生型 CD28 胺基酸序列可為如下：MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSC KYSYNLFSRE FRASLHKGLD SAVEVCVVYG NYSQQLQVYS KTGFNCDGKL GNESVTFYLQ NLYVNQTDIY FCKIEVMYPP PYLDNEKSNG TIIHVKGKHL CPSPLFPGPS KPFWVLVVVG GVLACYSLLV TVAFIIFWVR SKRSRLLHSD YMNMTPRRPG PTRKHYQPYA PPRDFAAYRS (SEQ ID NO:5)。在一些情況下，在本發明之 TMMP 包含變異體 CD80 多肽時，「同源共免疫調節多肽」為包含胺基酸序列 SEQ ID NO:5 之 CD28 多肽。

【0216】 野生型 CD28 胺基酸序列可為如下：MLRLLLALNL FPSIQVTGNK ILVKQSPMLV AYDNAVNLSW KHLCPSPLFP GPSKPFWVLV VVGGVLACYS LLVTVAFIIF WVRSKRSRLL HSDYMNMTPR RPGPTRKHYQ PYAPPRDFAA YRS (SEQ ID NO:6)

【0217】 野生型 CD28 胺基酸序列可為如下：MLRLLLALNL FPSIQVTGKH LCPSPLFPGP SKPFWVLVVV GGVLACYSLL VTVAFIIFWV RSKRSRLLHS DYMNMTPRRP GPTRKHYQPY APPRDFAAYR S (SEQ ID NO:7)。

【0218】 在一些情況下，變異體 CD80 多肽表現出對 CD28 之結合親和力與包含 SEQ ID NO:4 中列出之胺基酸序列之 CD80 多肽對 CD28 之結合親和力相比有所減小。舉例而言，在一些情況下，變異體 CD80 多肽結合 CD28 之結合親和力比包含 SEQ ID NO:4 中列出之胺基酸序列的 CD80 多肽對 CD28 (例如，包含 SEQ ID NO:5、6 或 7 中之一者列出之胺基酸序列的 CD28 多肽)之結合親和力小至少

10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、小至少 50%、小至少 55%、小至少 60%、小至少 65%、小至少 70%、小至少 75%、小至少 80%、小至少 85%、小至少 90%、小至少 95%或小大於 95%。

【0219】 在一些情況下，變異體 CD80 多肽對 CD28 具有之結合親和力為 100 nM 至 100 μM。作為另一實例，在一些情況下，本發明之變異體 CD80 多肽對 CD28 (例如，包含 SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6 或 SEQ ID NO:7 中列出之胺基酸序列的 CD28 多肽)具有之結合親和力為約 100 nM 至 150 nM、約 150 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 250 nM、約 250 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 350 nM、約 350 nM 至約 400 nM、約 400 nM 至約 500 nM、約 500 nM 至約 600 nM、約 600 nM 至約 700 nM、約 700 nM 至約 800 nM、約 800 nM 至約 900 nM、約 900 nM 至約 1 μM 至約 1 μM 至約 5 μM、約 5 μM 至約 10 μM、約 10 μM 至約 15 μM、約 15 μM 至約 20 μM、約 20 μM 至約 25 μM、約 25 μM 至約 50 μM、約 50 μM 至約 75 μM、或約 75 μM 至約 100 μM。

【0220】 在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有單一胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 2 至 10 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 2 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 3 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 4 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 5 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 6 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 7 個胺基酸取代。在一些情況下，變

異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 8 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 9 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD80 多肽與 SEQ ID NO:4 中列出之 CD80 胺基酸序列相比具有 10 個胺基酸取代。

【0221】 適合的 CD80 變異體包括一種多肽，其包含與以下胺基酸序列中之任一者具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

VIHVTK EVKEVATLSC GH**X**VSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO: 55)，其中 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDIT**X**NLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO: 56)，其中 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS **X**VILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:57)，其中 X 為除了 Ile 以外之任何胺基酸。在

一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLX YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:58)，其中 X 為除了 Lys 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS XDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:60)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QXPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:61)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEEXA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:62)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在

一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRI**X**WQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:63)，其中 X 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYW**X**KEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:64)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK K**X**VLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:65)，其中 X 為除了 Met 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KM**X**LTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:66)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在

一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MN**X**WPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:67)，其中 X 為除了 Ile 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPE**X**KNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:68)，其中 X 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIF**X**ITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:69)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA D**X**PTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:70)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在

一些情況下，X 為 Ala；

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTPSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVX QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:71)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；且

VIHVTK EVKEVATLSC GHNVSVEELA QTRIYWQKEK KMVLTMMSGD MNIWPEYKNR TIFDITNNLS IVILALRPSD EGTYECVVLK YEKDAFKREH LAEVTLSVKA DFPTXSISDF EIPTSNIRRI ICSTSGGFPE PHLSWLENGE ELNAINTTVS QDPETELYAV SSKLDFNMTT NHSFMCLIKY GHLRVNQTFN WNTTKQEHFP DN (SEQ ID NO:72)，其中 X 為除了 Pro 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala。

CD86 變異體

【0222】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽為變異體 CD86 多肽。野生型 CD86 結合至 CD28。在一些情況下，在本發明之 TMMP 包含變異體 CD86 多肽時，「同源共免疫調節多肽」為包含胺基酸序列 SEQ ID NO:5 之 CD28 多肽。

【0223】 野生型人類 CD86 之全胞外結構域之胺基酸序列可為如下：

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:8)。

【0224】 野生型人類 CD86 之 IgV 結構域之胺基酸序列可為如下：APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKFDSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNSELSVL (SEQ ID NO:9)。

【0225】 在一些情況下，變異體 CD86 多肽呈現出對 CD28 之結合親和力與包含 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:9 中列出之胺基酸序列之 CD86 多肽對 CD28 之結合親和力相比有所減小。舉例而言，在一些情況下，變異體 CD86 多肽結合 CD28 之結合親和力比包含 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:9 中列出之胺基酸序列的 CD86 多肽對 CD28 (例如，包含 SEQ ID NO:5、6 或 7 中之一者列出之胺基酸序列的 CD28 多肽)之結合親和力小至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、小至少 50%、小至少 55%、小至少 60%、小至少 65%、小至少 70%、小至少 75%、小至少 80%、小至少 85%、小至少 90%、小至少 95%或小大於 95%。

【0226】 在一些情況下，變異體 CD86 多肽對 CD28 具有之結合親和力為 100 nM 至 100 μM。作為另一實例，在一些情況下，本發明之變異體 CD86 多肽對 CD28 (例如，包含 SEQ ID NO:5、6 或 7 中之一者列出之胺基酸序列的 CD28 多肽)具有之結合親和力為約 100 nM 至 150 nM、約 150 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 250 nM、約 250 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 350 nM、約 350 nM 至約 400 nM、約 400 nM 至約 500 nM、約 500 nM 至約 600 nM、約 600 nM 至約 700 nM、約 700 nM 至約 800 nM、約 800 nM 至約 900 nM、約 900 nM 至約 1 μM 至約 1 μM 至約 5 μM、約 5 μM 至約 10 μM、約 10 μM 至約 15 μM、約 15 μM 至約 20 μM、約 20 μM 至約 25 μM、約 25 μM 至約 50 μM、約 50 μM 至約 75 μM、或約 75 μM 至約 100 μM。

【0227】 在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86

胺基酸序列相比具有單一胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 2 至 10 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 2 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 3 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 4 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 5 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 6 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 7 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 8 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 9 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:8 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 10 個胺基酸取代。

【0228】　在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有單一胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 2 至 10 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 2 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 3 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 4 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 5 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 6 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID

NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 7 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 8 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 9 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 CD86 多肽與 SEQ ID NO:9 中列出之 CD86 胺基酸序列相比具有 10 個胺基酸取代。

【0229】 適合的 CD86 變異體包括一種多肽，其包含與以下胺基酸序列中之任一者具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMXRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:73)，其中 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFXSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:74)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSXTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNS ELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED

PQPPPDHIP (SEQ ID NO:75)，其中 X 為除了 Trp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHXKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:76)，其中 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMXRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:77)，其中 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFXSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:78)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSXTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMNS ELSVL (SEQ ID NO:79)，其中 X 為除了 Trp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHXKKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:80)，其中 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENL**X**LNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:81)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENL**X**LNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:82)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFW**X**DQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:83)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFW**X**DQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:84)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVV**X**WQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED

PQPPPDHIP (SEQ ID NO:85)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVV**X**WQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:86)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWT**X**RLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:87)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSFDSDSWT**X**RLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:88)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSK**X**MNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:89)，其中 X 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSK**X**MNRTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIHHKKPTGMIRIHQMN

SELSVL (SEQ ID NO:90)，其中 X 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYM**X**RTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X**KKPTGMIRIHQMN SELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEYD GIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELED PQPPPDHIP (SEQ ID NO:91)，其中第一 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸且第二 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，第一 X 及第二 X 兩者均為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYM**X**RTSFDSDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X**KKPTGMIRIHQMN SELSVL (SEQ ID NO:92)，其中第一 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸且第二 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，第一 X 及第二 X 兩者均為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSF**X_1**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X_2**KKPTGMIRIHQM NSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEY DGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELE DPQPPPDHIP (SEQ ID NO:93)，其中 X_1 為除了 Asp 以外之任何胺基酸且 X_2 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala 且 X_2 為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYMNRTSF**X_1**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X_2**KKPTGMIRIHQM NSELSVL (SEQ ID NO:94)，其中第一 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸且第二 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，第一 X 及第二 X 兩者均為 Ala；

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYM**X_1**RTSF**X_2**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X_3**KKPTGMIRIHQM

NSELSVLANFSQPEIVPISNITENVYINLTCSSIHGYPEPKKMSVLLRTKNSTIEY DGIMQKSQDNVTELYDVSISLSVSFPDVTSNMTIFCILETDKTRLLSSPFSIELE DPQPPPDHIP (SEQ ID NO:95)，其中 X_1 為除了 Asn 以外之任何胺基酸，X_2 為除了 Asp 以外之任何胺基酸，且 X_3 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala，X_2 為 Ala，且 X_3 為 Ala；且

APLKIQAYFNETADLPCQFANSQNQSLSELVVFWQDQENLVLNEVYLGKEKF DSVHSKYM**X1**RTSF**X2**SDSWTLRLHNLQIKDKGLYQCIIH**X3**KKPTGMIRIHQM NSELSVL (SEQ ID NO:96)，其中 X_1 為除了 Asn 以外之任何胺基酸，X_2 為除了 Asp 以外之任何胺基酸，且 X_3 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala，X_2 為 Ala，且 X_3 為 Ala。

4-1BBL 變異體

【0230】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽為變異體 4-1BBL 多肽。野生型 4-1BBL 結合至 4-1BB (CD137)。

【0231】 野生型 4-1BBL 胺基酸序列可為如下：MEYASDASLD PEAPWPPAPR ARACRVLPWALVAGLLLLLL LAAACAVFLA CPWAVSGARA SPGSAASPRL REGPELSPDD PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:10)。

【0232】 在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽為人類 4-1BBL 之腫瘤壞死因子(TNF)同源結構域(THD)的變異體。

【0233】 人類 4-1BBL 之 THD 的野生型胺基酸序列可為例如如下 SEQ ID NO:11-13 中之一者：

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:11)。

D PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKED T KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAAL A LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLT Q GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:12)。

D PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKED T KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAAL A LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLT Q GATVLGLFRV TPEIPA (SEQ ID NO:13)。

【0234】 野生型 4-1BB 胺基酸序列可為如下：MGNSCYNIVA TLLLVLNFER TRSLQDPCSN CPAGTFCDNN RNQICSPCPP NSFSSAGGQR TCDICRQCKG VFRTRKECSS TSNAECDCTP GFHCLGAGCS MCEQDCKQGQ ELTKKGCKDC CFGTFNDQKR GICRPWTNCS LDGKSVLVNG TKERDVVCGP SPADLSPGAS SVTPPAPARE PGHSPQIISF FLALTSTALL FLLFFLTLRF SVVKRGRKKL LYIFKQPFMR PVQTTQEEDG CSCRFPEEEE GGCEL (SEQ ID NO:14)。在一些情況下，在本發明之 TMMP 包含變異體 4-1BBL 多肽時，「同源共免疫調節多肽」為包含胺基酸序列 SEQ ID NO:14 之 4-1BB 多肽。

【0235】 在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽呈現出對 4-1BB 之結合親和力與包含 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之胺基酸序列之 4-1BBL 多肽之結合親和力相比有所減小。舉例而言，在一些情況下，當在相同條件下測定時，本發明之變異體 4-1BBL 多肽結合 4-1BB 之結合親和力比包含 SEQ ID NO:10-13 中之一

者列出之胺基酸序列的 4-1BBL 多肽對 4-1BB 多肽(例如，包含 SEQ ID NO:14 中列出之胺基酸序列的 4-1BB 多肽)之結合親和力小至少 10%、小至少 15%、小至少 20%、小至少 25%、小至少 30%、小至少 35%、小至少 40%、小至少 45%、小至少 50%、小至少 55%、小至少 60%、小至少 65%、小至少 70%、小至少 75%、小至少 80%、小至少 85%、小至少 90%、小至少 95%或小大於 95%。

【0236】 在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽對 4-1BB 具有之結合親和力為 100 nM 至 100 μM。作為另一實例，在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽對 4-1BB (例如，包含 SEQ ID NO:14 中列出之胺基酸序列的 4-1BB 多肽)具有之結合親和力為約 100 nM 至 150 nM、約 150 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 250 nM、約 250 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 350 nM、約 350 nM 至約 400 nM、約 400 nM 至約 500 nM、約 500 nM 至約 600 nM、約 600 nM 至約 700 nM、約 700 nM 至約 800 nM、約 800 nM 至約 900 nM、約 900 nM 至約 1 μM 至約 1 μM 至約 5 μM、約 5 μM 至約 10 μM、約 10 μM 至約 15 μM、約 15 μM 至約 20 μM、約 20 μM 至約 25 μM、約 25 μM 至約 50 μM、約 50 μM 至約 75 μM、或約 75 μM 至約 100 μM。

【0237】 在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有單一胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 2 至 10 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 2 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 3 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 4 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相

比具有 5 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 6 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 7 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 8 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 9 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 4-1BBL 多肽與 SEQ ID NO:10-13 中之一者列出之 4-1BBL 胺基酸序列相比具有 10 個胺基酸取代。

【0238】 適合的 4-1BBL 變異體包括一種多肽，其包含與以下胺基酸序列中之任一者具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSY**X**EDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO: 97)，其中 X 為除了 Lys 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAW**X**LTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO: 98)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG **X**FAQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO: 99)，其中 X 為除了 Met 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG M**X**AQLVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO: 100)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFA**X**LVAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:101)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQ**X**VAQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:102)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQL**X**AQNV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:103)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVA**X**NV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:104)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQXV LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:105)，其中 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNX LLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:106)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV XLIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:107)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LXIDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:108)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLXDGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT

KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:109)，其中 X 為除了 Ile 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIXGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:110)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIDXPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:111)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGXLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:112)，其中 X 為除了 Pro 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPXSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:113)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPL**X**WY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:114)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLS**X**Y SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:115)，其中 X 為除了 Trp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSW**X** SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:116)，其中 X 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY **X**DPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:117)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY S**X**PGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:118)，其中 X 為除了 Asp 以外之

任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDXGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:119)，其中 X 為除了 Pro 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPXLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:120)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGXAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:121)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAXVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:122)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGXSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:123)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGV**X**L TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:124)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVS**X** TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:125)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL **X**GGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:126)，其中 X 為除了 Thr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL T**X**GLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:127)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TG**X**LSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:128)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGG**X**SYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:129)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGL**X**YKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:130)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLS**X**KEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:131)，其中 X 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYK**X**DT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:132)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKE**X**T

KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:133)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKED**X** KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:134)，其中 X 為除了 Thr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT **X**ELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:135)，其中 X 為除了 Lys 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT K**X**LVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:136)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYV**X**FQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:137)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVF**X**QLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:138)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFF**X**LELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:139)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQ**X**ELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:140)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQL**X**LR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:141)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLE**X**R RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:142)，其中 X 為除了 Leu 以外之

任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELX RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:143)，其中 X 為除了 Arg 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR XVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:144)，其中 X 為除了 Arg 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RXVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:145)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVXAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:146)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAXEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:147)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGXGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:148)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEXSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:149)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGXGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:150)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVXLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:151)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

LTVD**X**PPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:152)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDL**X**PASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:153)，其中 X 為除了 Pro 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPA**X**S EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:154)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPAS**X** EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:155)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS **X**ARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:156)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT

KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EAXNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:157)，其中 X 為除了 Arg 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARXSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:158)，其中 X 為除了 Asn 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNXAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:159)，其中 X 為除了 Ser 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAXGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:160)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGX RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:161)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ XLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:162)，其中 X 為除了 Arg 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RXGVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:163)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLXVHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:164)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGXHLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:165)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVXLHTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:166)，其中 X 為除了 His 以外之

任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVH**X**HTEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:167)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHL**X**TEA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:168)，其中 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLH**X**EA RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:169)，其中 X 為除了 Thr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHT**X**A RARHAWQLTQ GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:170)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA **X**ARHAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:171)，其中 X 為除了 Arg 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RA**X**HAWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:172)，其中 X 為除了 Arg 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RAR**X**AWQLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:173)，其中 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHA**X**QLTQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:174)，其中 X 為除了 Trp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQ**X**TQ

GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:175)，其中 X 為除了 Leu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA

LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQL**X**Q GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:176)，其中 X 為除了 Thr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLT**X** GATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:177)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ **X**ATVLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:178)，其中 X 為除了 Gly 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GA**X**VLGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:179)，其中 X 為除了 Thr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；且

PAGLLDLRQG MFAQLVAQNV LLIGGPLSWY SDPGLAGVSL TGGLSYKEDT KELVVAKAGV YYVFFQLELR RVVAGEGSGS VSLALHLQPL RSAAGAAALA LTVDLPPASS EARNSAFGFQ GRLLHLSAGQ RLGVHLHTEA RARHAWQLTQ GAT**X**LGLFRV TPEIPAGLPS PRSE (SEQ ID NO:180)，其中 X 為除了 Val 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala。

IL-2 變異體

【0239】 在一些情況下，存在於本發明之 TMMP 中的變異體免疫調節多肽為變異體 IL-2 多肽。野生型 IL-2 結合至 IL-2 受體(IL-2R)，亦即包含 IL-2Rα、IL-2Rβ 及 IL-2Rγ 之異三聚體多肽。

【0240】 野生型 IL-2 胺基酸序列可為如下：APTSSSTKKT QLQL**EH**LLL**D** L QMILNGINN YKNPKLTRML T**F**KF**Y**MPKKA TELKHLQCLEEELKPLEEVL NL AQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNRWITFC **Q**SIIS TLT (SEQ ID NO:15)。

【0241】 野生型 IL2 結合至細胞表面上之 IL2 受體(IL2R)。在一些情況下，IL2 受體為包含 α 鏈(IL-2Rα；亦稱為 CD25)、β 鏈(IL-2Rβ；亦稱為 CD122:及 γ 鏈(IL-2Rγ；亦稱為 CD132)之異三聚體多肽。人類 IL-2Rα、IL2Rβ 及 IL-2Rγ 之胺基酸序列可為如下。

【0242】 人類 IL-2Rα：ELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE CKRGFRRIKS GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE QKERKTTEMQ SPMQPVDQAS LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY QCVQGYRALH RGPAESVCKM THGKTRWTQP QLICTGEMET SQFPGEEKPQ ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ VAVAGCVFLL ISVLLLSGLT WQRRQRKSRR TI (SEQ ID NO:16)。

【0243】 人類 IL-2Rβ：VNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ DGALQDTSCQ VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT VDIVTLRVLC REGVRWRVMA IQDFKPFENL RLMAPISLQV VHVETHRCNI SWEISQASHY FERHLEFEAR TLSPGHTWEE APLLTLKQKQ EWICLETLTP DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT IPWLGHLLVG LSGAFGFIIL VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV QKWLSSPFPS

SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS SNHSLTSCFT NQGYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP TGSSPQPLQP LSGEDDAYCT FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA GEERMPPSLQ ERVPRDWDPQ PLGPPTPGVP DLVDFQPPPE LVLREAGEEV PDAGPREGVS FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ ELQGQDPTHL V (SEQ ID NO:17)。

【0244】 人類 IL-2Rγ：LNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL SVSTLPLPEV QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNNRFLN HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWSEW SHPIHWGSNT SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV TEYHGNFSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP CNQHSPYWAP PCYTLKPET (SEQ ID NO:18)。

【0245】 在一些情況下，在本發明之 TMMP 包含變異體 IL-2 多肽時，「同源共免疫調節多肽」為包含有包含胺基酸序列 SEQ ID NO:16、17 及 18 之多肽的 IL-2R。

【0246】 在一些情況下，變異體 IL-2 多肽呈現出對 IL-2R 之結合親和力與包含 SEQ ID NO:15 中列出之胺基酸序列之 IL-2 多肽之結合親和力相比有所減小。舉例而言，在一些情況下，當在相同條件下測定時，變異體 IL-2 多肽結合 IL-2R 之結合親和力比包含 SEQ ID NO:15 中列出之胺基酸序列的 IL-2 多肽對 IL-2R 多肽(例如，包含有包含 SEQ ID NO:16-18 中列出之胺基酸序列之多肽的 IL-2R)之結合親和力小至少 10%、小至少 15%、小至少 20%、小至少 25%、小至少 30%、小至少 35%、小至少 40%、小至少 45%、小至少 50%、小至少 55%、小至少 60%、

小至少 65%、小至少 70%、小至少 75%、小至少 80%、小至少 85%、小至少 90%、小至少 95%或小大於 95%。

【0247】 在一些情況下，變異體 IL-2 多肽對 IL-2R 具有之結合親和力為 100 nM 至 100 μM。作為另一實例，在一些情況下，變異體 IL-2 多肽對 IL-2R (例如，包含有包含 SEQ ID NO:16-18 中列出之胺基酸序列之多肽的 IL-2R)具有之結合親和力為約 100 nM 至 150 nM、約 150 nM 至約 200 nM、約 200 nM 至約 250 nM、約 250 nM 至約 300 nM、約 300 nM 至約 350 nM、約 350 nM 至約 400 nM、約 400 nM 至約 500 nM、約 500 nM 至約 600 nM、約 600 nM 至約 700 nM、約 700 nM 至約 800 nM、約 800 nM 至約 900 nM、約 900 nM 至約 1 μM 至約 1 μM 至約 5 μM、約 5 μM 至約 10 μM、約 10 μM 至約 15 μM、約 15 μM 至約 20 μM、約 20 μM 至約 25 μM、約 25 μM 至約 50 μM、約 50 μM 至約 75 μM、或約 75 μM 至約 100 μM。

【0248】 在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有單一胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 2 至 10 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 2 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 3 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 4 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 5 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 6 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 7 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 8 個胺基酸取代。在一

些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 9 個胺基酸取代。在一些情況下，變異體 IL-2 多肽與 SEQ ID NO:15 中列出之 IL-2 胺基酸序列相比具有 10 個胺基酸取代。

【0249】 適合的 IL-2 變異體包括一種多肽，其包含與以下胺基酸序列中之任一者具有至少 90%、至少 95%、至少 98%、至少 99%或 100%胺基酸序列一致性之胺基酸序列：

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TXKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:181)，其中 X 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala。在一些情況下，X 為 Met。在一些情況下，X 為 Pro。在一些情況下，X 為 Ser。在一些情況下，X 為 Thr。在一些情況下，X 為 Trp。在一些情況下，X 為 Tyr。在一些情況下，X 為 Val。在一些情況下，X 為 His；

APTSSSTKKT QLQLEHLLLX LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:182)，其中 X 為除了 Asp 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLXHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:183)，其中 X 為除了 Glu 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala。

【0250】 APTSSSTKKT QLQLEXLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID

NO:184)，其中 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala。在一些情況下，X 為 Thr。在一些情況下，X 為 Asn。在一些情況下，X 為 Cys。在一些情況下，X 為 Gln。在一些情況下，X 為 Met。在一些情況下，X 為 Val。在一些情況下，X 為 Trp；

APTSSSTKKT QLQLE**X**LLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:185)，其中 X 為除了 His 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala。在一些情況下，X 為 Arg。在一些情況下，X 為 Asn。在一些情況下，X 為 Asp。在一些情況下，X 為 Cys。在一些情況下，X 為 Glu。在一些情況下，X 為 Gln。在一些情況下，X 為 Gly。在一些情況下，X 為 Ile。在一些情況下，X 為 Lys。在一些情況下，X 為 Leu。在一些情況下，X 為 Met。在一些情況下，X 為 Phe。在一些情況下，X 為 Pro。在一些情況下，X 為 Ser。在一些情況下，X 為 Thr。在一些情況下，X 為 Tyr。在一些情況下，X 為 Trp。在一些情況下，X 為 Val；

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKF**X**MPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:186)，其中 X 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC**X**SIIS TLT (SEQ ID NO:187)，其中 X 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE

TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:188)，其中 X_1 為除了 His 以外之任何胺基酸，且其中 X_2 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；且 X_2 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Thr；且 X_2 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X_1** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:189)，其中 X_1 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；且其中 X_2 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；且 X_2 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQL**X_1**HLLL**X_2** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_3**KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:190)，其中 X_1 為除了 Glu 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；且其中 X_3 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；且 X_3 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLL**X_2** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_3**KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:191)，其中 X_1 為除了 His 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；且其中 X_3 為除了 Phe 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；且 X_3 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X_1** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC**X_3**SIIS TLT (SEQ ID NO:192)，其中 X_1 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Phe 以外之任何胺基酸；且其中 X_3 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；且 X_3 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X_1** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KF**X_3**MPKK A TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE T TFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:193)，其中 X_1 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Phe 以外之任何胺基酸；且其中 X_3 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；且 X_3 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLL**X_2** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_3**KF**X_4**MPKK A TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE T TFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS TLT (SEQ ID NO:194)，其中 X_1 為除了 His 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；其中 X_3 為除了 Phe 以外之任何胺基酸；且其中 X_4 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_4 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；X_3 為 Ala；且 X_4 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLEHLLL**X_1** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KF**X_3**MPKK A TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE T

TFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC**X_4**SIIS TLT (SEQ ID NO:195)，其中 X_1 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Phe 以外之任何胺基酸；其中 X_3 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸；且其中 X_4 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_4 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；X_3 為 Ala；且 X_4 為 Ala；

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLL**X_2** LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_3**KF**X_4**MPKK A TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE T TFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC**X_5**SIIS TLT (SEQ ID NO:196)，其中 X_1 為除了 His 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Asp 以外之任何胺基酸；其中 X_3 為除了 Phe 以外之任何胺基酸；其中 X_4 為除了 Tyr 以外之任何胺基酸；且其中 X_5 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_4 為 Ala。在一些情況下，X_5 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；X_3 為 Ala；X_4 為 Ala；X_5 為 Ala；且

APTSSSTKKT QLQLE**X_1**LLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML T**X_2**KFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFC**X_3**SIIS TLT (SEQ ID NO:197)，其中 X_1 為除了 His 以外之任何胺基酸；其中 X_2 為除了 Phe 以外之任何胺基酸；且其中 X_3 為除了 Gln 以外之任何胺基酸。在一些情況下，X_1 為 Ala。在一些情況下，X_2 為 Ala。在一些情況下，X_3 為 Ala。在一些情況下，X_1 為 Ala；X_2 為 Ala；且 X_3 為 Ala。

額外多肽

【0251】 除了上文所述之彼等多肽之外，本發明之 TMMP 之多肽亦可包括一或多種多肽。適合的額外多肽包括抗原決定基標籤及親和力結構域。該一或多

種額外多肽可包括在 TMMP 之多肽鏈之 N 端、在 TMMP 之多肽鏈之 C 端、或在 TMMP 之多肽鏈內部。

抗原決定基標籤

【0252】 適合的抗原決定基標籤包括但不限於血球凝集素(HA；例如，YPYDVPDYA (SEQ ID NO:271)；FLAG (例如，DYKDDDDK (SEQ ID NO:272)；c-myc (例如，EQKLISEEDL；SEQ ID NO:273)及類似物。

親和力結構域

【0253】 親和力結構域包括可與結合配偶體，諸如固定在固體支撐物上可用於鑑別或純化之結合配偶體相互作用之肽序列。編碼多個連續單一胺基酸諸如組胺酸之 DNA 序列當融合至經表現之蛋白時可用於藉由與樹脂管柱諸如鎳瓊脂糖之高親和力結合來一步純化重組蛋白。示範性親和力結構域包括 His5 (HHHHH) (SEQ ID NO:271)、HisX6 (HHHHHH) (SEQ ID NO:275)、C-myc (EQKLISEEDL) (SEQ ID NO:276)、Flag (DYKDDDDK) (SEQ ID NO:277)、StrepTag (WSHPQFEK) (SEQ ID NO:278)、血球凝集素例如 HA Tag(YPYDVPDYA) (SEQ ID NO:279)、麩胱甘肽 S-轉移酶(GST)、硫氧化還原蛋白、纖維素結合結構域、RYIRS (SEQ ID NO:280)、Phe-His-His-Thr (SEQ ID NO:281)、甲殼素結合結構域、S-肽、T7 肽、SH2 域、C 端 RNA 標籤、WEAAAREACCRECCARA (SEQ ID NO:282)、金屬結合結構域，例如鋅結合結構域或鈣結合結構域，諸如來自鈣結合蛋白之彼等，例如鈣調蛋白、肌鈣蛋白 C、鈣調磷酸酶 B、肌凝蛋白輕鏈、恢復蛋白、S-調控蛋白、視錐蛋白、VILIP、神經鈣蛋白、海馬鈣結合蛋白、神經元鈣傳感蛋白(frequenin)、鈣牽蛋白(caltractin)、鈣蛋白酶次單元、S100 蛋白、小清蛋白、鈣結合蛋白 D9K、鈣結合蛋白 D28K、及鈣網膜蛋白、內含肽、生物素、鏈親和素、MyoD、Id、白胺酸拉鍊序列、及麥芽糖結合蛋白。

藥物偶聯物

【0254】 本發明之 TMMP 之多肽鏈可包含連接(例如，共價附接)至多肽鏈之小分子藥物。舉例而言，在本發明之 TMMP 包含 Fc 多肽時，Fc 多肽可包含共價連接之小分子藥物。在一些情況下，小分子藥物為癌症化學治療劑，例如細胞毒性劑。本發明之 TMMP 之多肽鏈可包含連接(例如，共價附接)至多肽鏈之細胞毒性劑。舉例而言，在本發明之 TMMP 包含 Fc 多肽時，Fc 多肽可包含共價連接之細胞毒性劑。細胞毒性劑包括前藥。

【0255】 藥物(例如，癌症化學治療劑)可直接或間接連接至本發明之 TMMP 的多肽鏈。舉例而言，在本發明之 TMMP 包含 Fc 多肽時，藥物(例如，癌症化學治療劑)可直接或間接連接至 Fc 多肽。直接鍵聯可涉及直接鍵聯至胺基酸側鏈。間接鍵聯可為經由連接子之鍵聯。藥物(例如，癌症化學治療劑)可經由硫醚鍵、醯胺鍵、胺基甲酸酯鍵、二硫鍵或醚鍵來連接至本發明之 TMMP 之多肽鏈(例如，Fc 多肽)。

【0256】 連接子包括可裂解連接子及不可裂解連接子。在一些情況下，連接子為蛋白酶可裂解之連接子。適合的連接子包括例如肽(例如，長度為 2 至 10 個胺基酸；例如，長度為 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 個胺基酸)、烷基鏈、聚(乙二醇)、二硫化物基團、硫醚基團、酸不穩定基團、光不穩定基團、肽酶不穩定基團及酯酶不穩定基團。適合的連接子之非限制性實例為：i) N-琥珀醯亞胺基-[(N-順丁烯二醯亞胺基丙醯胺基)-四乙二醇]酯(NHS-PEG4-順丁烯二醯亞胺)；ii) 4-(2-吡啶基二硫代)丁酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPDB)；4-(2-吡啶基二硫代)2-磺基丁酸 N-琥珀醯亞胺酯(磺基-SPDB)；4-(2-吡啶基二硫代)戊酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPP)；N-琥珀醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)-環己烷-1-羧基-(6-醯胺基己酸酯) (LC-SMCC)；κ-順丁烯二醯亞胺基十一烷酸 N-琥珀醯亞胺酯(KMUA)；γ-順丁烯二醯亞胺丁酸 N-琥珀醯亞胺酯(GMBS)；ε-順丁烯二醯亞胺基己酸 N-

羥基琥珀醯亞胺酯(EMCS)；m-順丁烯二醯亞胺苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯(MBS)；N-(α-順丁烯二醯亞胺基乙醯氧基)-琥珀醯亞胺酯(AMAS)；琥珀醯亞胺基-6-(β-順丁烯二醯亞胺基丙醯胺)己酸酯(SMPH)；4-(p-順丁烯二醯亞胺基苯基)丁酸 N-琥珀醯亞胺酯(SMPB)；N-(p-順丁烯二醯亞胺基苯基)異氰酸酯(PMPI)；4(2-吡啶基硫代)戊酸 N-琥珀醯亞胺酯(SPP)；N-琥珀醯亞胺基(4-碘-乙醯基)胺基苯甲酸酯(SIAB)；6-順丁烯二醯亞胺基己醯基(MC)；順丁烯二醯亞胺基丙醯基(MP)；對胺基苯甲氧基羰基(PAB)；4-(順丁烯二醯亞胺基甲基)環己烷甲酸 N-琥珀醯亞胺酯(SMCC)；N-琥珀醯亞胺基-4-(N-順丁烯二醯亞胺基甲基)-環己烷-1-羧基-(6-醯胺基己酸酯)，SMCC 之「長鏈」類似物(LC-SMCC)；3-順丁烯二醯亞胺基丙酸 N-琥珀醯亞胺酯(BMPS)；碘乙酸 N-琥珀醯亞胺酯(SIA)；溴乙酸 N-琥珀醯亞胺酯(SBA)；及 3-(溴乙醯胺基)丙酸 N-琥珀醯亞胺酯(SBAP)。

【0257】　多肽(例如，Fc 多肽)可經交聯試劑修飾，以引入 1-10 個反應基團，該等交聯試劑諸如 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)、磺基-SMCC、順丁烯二醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯(MBS)、磺基-MBS 或琥珀醯亞胺基-碘乙酸酯，如文獻中所述。接著使經修飾之 Fc 多肽與含硫醇之細胞毒性劑反應以產生偶聯物。

【0258】　舉例而言，在本發明之 TMMP 包含 Fc 多肽時，包含 Fc 多肽之多肽鏈可具有式(A)-(L)-(C)，其中(A)為包含 Fc 多肽之多肽鏈；其中(L)若存在，則為連接子；且其中(C)為細胞毒性劑。(L)若存在，則將(A)連接至(C)。在一些情況下，包含 Fc 多肽之多肽鏈可包含多於一種細胞毒性劑(例如，2、3、4 或 5 種或多於 5 種細胞毒性劑)。

【0259】　適合的藥物包括例如雷帕黴素。適合的藥物包括例如類視色素，諸如全反式視黃酸(ATRA)；維生素 D3；維生素 D3 類似物；及其類似物。如上文所述，在一些情況下，藥物為細胞毒性劑。細胞毒性劑為此項技術中已知的。

適合的細胞毒性劑可爲導致細胞死亡、或誘導細胞死亡、或以某種方式降低細胞活力之任何化合物，且包括例如美登木素及美登木素類似物、苯二氮呯、類紫杉醇、CC-1065 及 CC-1065 類似物、倍癌黴素(duocarmycin)及倍癌黴素類似物、烯二炔諸如卡奇黴素(calicheamicin)、尾海兔素及尾海兔素類似物(包括澳瑞他汀(auristatin))、茅屋黴素(tomaymycin)衍生物、細黴素(leptomycin)衍生物、胺甲喋呤、順鉑、卡鉑、道諾黴素、阿黴素、長春新鹼、長春鹼、美法侖、絲裂黴素 C、氮芥苯丁酸及 N-嗎啉基阿黴素。

【0260】 例如，在一些情況下，細胞毒性劑為抑制真核細胞中之微管形成的化合物。此類試劑包括例如美登木素、苯二氮呯、類紫杉醇、CC-1065、倍癌黴素、倍癌黴素類似物、卡奇黴素、尾海兔素、尾海兔素類似物、澳瑞他汀、茅屋黴素、及細黴素、或前述任一者之前藥。美登木素化合物包括例如 N(2')-脫乙醯基-N(2')-(3-巰基-1-側氧基丙基)-美登素(DM1)；N(2')-脫乙醯基-N(2')-(4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素(DM3)；及 N(2')-脫乙醯基-N2-(4-巰基-4-甲基-1-側氧基戊基)-美登素(DM4)。苯二氮呯包括例如吲哚啉幷苯二氮呯及噁唑啶并并苯二氮呯。

【0261】 細胞毒性劑包括紫杉醇；細胞遲緩素 B；短桿菌肽 D；溴化乙錠；依米丁；絲裂黴素；依託泊苷；替尼泊苷；長春新鹼；長春花鹼；秋水仙鹼；多柔比星；道諾黴素；二羥基炭疽菌素二酮；美登素或其類似物或衍生物；澳瑞他汀或其功能肽類似物或衍生物；尾海兔素 10 或 15 或其類似物；依立替康或其類似物；米托蒽醌；光神黴素；放線菌素 D；1-去氫睾酮；糖皮質激素；普魯卡因；丁卡因；利多卡因；普萘洛爾；嘌呤黴素；卡奇黴素或其類似物或衍生物；抗代謝物；6-巰嘌呤；6-硫鳥嘌呤；阿糖胞苷；氟達拉濱；5-氟尿嘧啶；達卡巴嗪；羥基脲；天冬醯胺酶；吉西他濱；克拉屈濱；烷基化劑；鉑衍生物；倍癌黴素 A；倍癌黴素 SA；拉奇黴素(rachelmycin，CC-1065)或其類似物或衍生

物；抗生素；吡咯并[2,1-c][1,4]-苯二氮呯(PDB)；白喉毒素；蓖麻毒素；霍亂毒素；志賀樣毒素；LT 毒素；C3 毒素；志賀毒素；百日咳毒素；破傷風毒素；大豆 Bowman-Birk 蛋白酶抑制劑；假單胞菌外毒素；alorin；皂素；莫迪素(modeccin)；gelanin；相思子毒素(abrin)A 鏈；莫迪素 A 鏈；α-帚麴菌素；*油桐(Aleurites fordii)*蛋白；石竹素(dianthin)蛋白；*美洲商陸(Phytolacca americana)*蛋白；苦瓜(momordica charantia)抑制劑；麻瘋樹毒蛋白（curcin）；巴豆毒素；肥皂草(sapaonaria officinalis)抑制劑；白樹毒素(gelonin)；絲裂吉菌素(mitogellin)；局限麴菌素(restrictocin)；酚黴素(phenomycin)；伊諾黴素(enomycin)毒素；核糖核酸酶(RNA 酶)；DNA 酶 I；葡萄球菌腸毒素 A；美洲商陸抗病毒蛋白；白喉毒素；及假單胞菌外毒素。

示範性 TMMP

【0262】 本發明之 TMMP 包含至少一種異二聚體，其包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT-1 肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；b)第二多肽，該第二多肽包含第二 MHC 多肽；及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含免疫調節多肽。因此，在一些情況下，本發明之 TMMP 包含至少一種異二聚體，其包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT-1 肽抗原決定基；ii)第一 MHC 多肽；及 iii)至少一種免疫調節多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含第二 MHC 多肽。在其他情況下，本發明之 TMMP 包含至少一種異二聚體，其包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT-1 肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)至少一種免疫調節多肽。在一些情況下，本發明之 TMMP 包含至少一種異二聚體，其包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i) WT-1 肽抗原決定基；ii)第一 MHC 多肽；及 iii)至少一種免疫調節多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)至少一種免疫調節多肽。在一些情況下，該至少一種免疫調節多肽

為野生型免疫調節多肽。在其他情況下，該至少一種免疫調節多肽為呈現出與共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對共免疫調節多肽之親和力相比有所減小的變異體免疫調節多肽。在一些情況下，本發明之 TMMP 包含兩種免疫調節多肽，其中該兩種免疫調節多肽具有相同胺基酸序列。

【0263】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) WT-1 肽抗原決定基；ii)第一 MHC 多肽；及 iii)至少一種免疫調節多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii) Ig Fc 多肽。在一些情況下，第一 MHC 多肽為 β2M 多肽；且第二 MHC 多肽為 HLA 重鏈多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為 HLA-A24 多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為具有 A236C 取代之 HLA-A24 多肽。在一些情況下，第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) WT-1 肽抗原決定基；ii)第一 MHC 多肽；及 iii)兩種免疫調節多肽，其中該兩種免疫調節多肽具有相同胺基酸序列。在一些情況下，Ig Fc 多肽為人類 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為包含 L234A 及 L235A 取代之 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，第一多肽與第二多肽兩者彼此間以二硫鍵連接。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16A 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16T 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，肽連接子介於以下中之一或多者之間：i)第二 MHC 多肽與 Ig Fc 多肽；ii)抗原決定基與第一 MHC 多肽；iii)第一 MHC 多肽與免疫調節多肽；及(當 TMMP 在第一多肽鏈上包含兩種免疫調節多肽時) iv)介於兩種免疫調節多肽之間。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 AAAGG (SEQ ID NO: 283)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO: 284)，其中 n 為 1 至 10 之整數(例如，其中 n 為 2、3 或 4)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 286)。

【0264】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) WT-1 肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)至少一種免疫調節多肽；ii)第二 MHC 多肽；及 iii) Ig Fc 多肽。在一些情況下，第一 MHC 多肽為 β2M 多肽；且第二 MHC 多肽為 HLA 重鏈多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為 HLA-A24 多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為具有 A236C 取代之 HLA-A24 多肽。在一些情況下，第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)兩種免疫調節多肽，其中該兩種免疫調節多肽具有相同胺基酸序列；ii)第二 MHC 多肽；及 iii) Ig Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為人類 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為包含 L234A 及 L235A 取代之 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，第一多肽與第二多肽兩者彼此間以二硫鍵連接。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16A 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16T 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，肽連接子介於以下中之一或多者之間：i)第二 MHC 多肽與 Ig Fc 多肽；ii)抗原決定基與第一 MHC 多肽；iii)第一 MHC 多肽與免疫調節多肽；及(當 TMMP 在第二多肽鏈上包含兩種免疫調節多肽時) iv)介於兩種免疫調節多肽之間。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 AAAGG (SEQ ID NO: 283)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO: 284)，其中 n 為 1 至 10 之整數(例如，其中 n 為 2、3 或 4)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 286)。

【0265】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) WT-1 肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；ii) Ig Fc 多肽；及 iii)至少一種免疫調節多肽。在一些情況下，第一 MHC 多肽為 β2M 多

肽；且第二 MHC 多肽為 HLA 重鏈多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為 HLA-A24 多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為具有 A236C 取代之 HLA-A24 多肽。在一些情況下，第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；ii) Ig Fc 多肽；及 iii)兩種免疫調節多肽，其中該兩種免疫調節多肽具有相同胺基酸序列。在一些情況下，Ig Fc 多肽為人類 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為包含 L234A 及 L235A 取代之 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，第一多肽與第二多肽兩者彼此間以二硫鍵連接。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16A 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16T 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，肽連接子介於以下中之一或多者之間：i)第二 MHC 多肽與 Ig Fc 多肽；ii)抗原決定基與第一 MHC 多肽；iii) Ig Fc 多肽與免疫調節多肽；及(當 TMMP 在第二多肽鏈上包含兩種免疫調節多肽時) iv)介於該兩種免疫調節多肽之間。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 AAAGG (SEQ ID NO: 283)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO: 284)，其中 n 為 1 至 10 之整數(例如，其中 n 為 2、3 或 4)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 286)。

【0266】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) WT-1 肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)至少一種免疫調節多肽；ii)第二 MHC 多肽；及 iii) Ig Fc 多肽。在一些情況下，第一 MHC 多肽為 β2M 多肽；且第二 MHC 多肽為 HLA 重鏈多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為 HLA-A24 多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為具有 A236C 取代之 HLA-A24 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為人類 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為包含 L234A 及 L235A 取代之 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，第一多肽與第

二多肽兩者彼此間以二硫鍵連接。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16A 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16T 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 286)。

【0267】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)至少一種免疫調節多肽；ii) WT-1 肽抗原決定基；及 iii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii) Ig Fc 多肽。在一些情況下，第一 MHC 多肽為 β2M 多肽；且第二 MHC 多肽為 HLA 重鏈多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為 HLA-A24 多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為具有 A236C 取代之 HLA-A24 多肽。在一些情況下，第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)兩種免疫調節多肽，其中該兩種免疫調節多肽具有相同胺基酸序列；ii) WT-1 肽抗原決定基；及 iii)第一 MHC 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為人類 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為包含 L234A 及 L235A 取代之 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，第一多肽與第二多肽兩者彼此間以二硫鍵連接。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16A 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16T 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，肽連接子介於以下中之一或多者之間：i)第二 MHC 多肽與 Ig Fc 多肽；ii)抗原決定基與第一 MHC 多肽；iii)免疫調節多肽與抗原決定基；及(當 TMMP 在第一多肽鏈上包含兩種免疫調節多肽時) iv)介於兩種免疫調節多肽之間。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 AAAGG (SEQ ID NO: 283)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 (GGGGS)n (SEQ ID NO: 284)，其中 n 為 1 至 10 之整數(例如，其中 n 為 2、3 或 4)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)。在

一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 286)。

【0268】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) WT-1 肽抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；ii)至少一種免疫調節多肽；及 iii) Ig Fc 多肽。在一些情況下，第一 MHC 多肽為 β2M 多肽；且第二 MHC 多肽為 HLA 重鏈多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為 HLA-A24 多肽。在一些情況下，HLA 重鏈多肽為具有 A236C 取代之 HLA-A24 多肽。在一些情況下，第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)第二 MHC 多肽；ii)兩種免疫調節多肽，其中該兩種免疫調節多肽具有相同胺基酸序列；及 iii) Ig Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為人類 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽為包含 L234A 及 L235A 取代之 IgG1 Fc 多肽。在一些情況下，第一多肽與第二多肽兩者彼此間以二硫鍵連接。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16A 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，免疫調節多肽為包含 H16T 及 F42A 取代之變異體 IL-2 多肽。在一些情況下，肽連接子介於以下中之一或多者之間：i)第二 MHC 多肽與免疫調節多肽；ii)免疫調節多肽與 Ig Fc 多肽；iii)抗原決定基與第一 MHC 多肽；iii)第一 MHC 多肽與免疫調節多肽；及(當 TMMP 在第二多肽鏈上包含兩種免疫調節多肽時) iv)介於該兩種免疫調節多肽之間。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列 AAAGG (SEQ ID NO: 283)。在一些情況下，肽連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO: 284)，其中 n 為 1 至 10 之整數(例如，其中 n 為 2、3 或 4)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)。在一些情況下，WT-1 肽抗原決定基為 CYTWNQMNL (SEQ ID NO: 286)。

【0269】 如上文所述且如圖 19 示意性示出，免疫調節多肽(亦即，一或多種免疫調節多肽)可存在於本發明之 TMMP 的多個位置中之任一者處。圖 19 描繪

變異體 IL-2 多肽之兩個副本之位置；然而，免疫調節多肽可為如本文所述之多種免疫調節多肽中之任一者。如圖 19 所描繪，免疫調節多肽可：1)在 I 類 MHC 重鏈之 N 端(位置 1)；2) 在 I 類 MHC 重鏈之 C 端及 Ig Fc 多肽之 N 端；換言之，介於 I 類 MHC 重鏈與 Ig Fc 多肽之間(位置 2)；3) 在 Ig Fc 多肽之 C 端(位置 3)；4) 在肽抗原決定基之 N 端(位置 4)；或 5) 在 β2M 多肽之 C 端(位置 5)。「位置 1」係指免疫調節多肽在與 I 類 MHC 重鏈相同之多肽鏈上且在 I 類 MHC 重鏈之 N 端的位置；例如，其中 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)肽抗原決定基(例如，WT-1 肽)；及 ii) β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)一或多種免疫調節多肽；及 ii) I 類 MHC 重鏈多肽。「位置 2」係指免疫調節多肽在與 I 類 MHC 重鏈相同之多肽鏈上且在 I 類 MHC 重鏈之 C 端而非多肽鏈之 C 端的位置；例如，其中 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)肽抗原決定基(例如，WT-1 肽)；及 ii) β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) I 類 MHC 重鏈多肽；ii)一或多種免疫調節多肽；及 iii) Ig Fc 多肽。「位置 3」係指免疫調節多肽在與 I 類 MHC 重鏈相同之多肽鏈上且在多肽鏈之 C 端的位置；例如，其中 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)肽抗原決定基(例如，WT-1 肽)；及 ii) β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) I 類 MHC 重鏈多肽；ii) Ig Fc 多肽；及 iii)一或多種免疫調節多肽。「位置 4」係指免疫調節多肽在與 β2M 多肽相同之多肽鏈上且在肽抗原決定基及 β2M 多肽之 N 端的位置；例如，其中 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)一或多種免疫調節多肽；ii)肽抗原決定基(例如，WT-1 肽)；及 iii) β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含 I 類 MHC 重鏈多肽(例如，第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) I 類 MHC 重鏈多肽；及 ii) Ig Fc 多肽。「位置 5」係指

免疫調節多肽在與 β2M 多肽相同之多肽鏈上且在 β2M 多肽之 C 端(例如，多肽鏈之 C 端)的位置；例如，其中 TMMP 包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)肽抗原決定基(例如，WT-1 肽)；及 ii) β2M 多肽；及 iii)一或多種免疫調節多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含 I 類 MHC 重鏈多肽(例如，第二多肽，該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i) I 類 MHC 重鏈多肽；及 ii) Ig Fc 多肽。

【0270】 另外，如上文所討論且如圖 18A-18C 示意性描繪，本發明之 TMMP 之第一多肽鏈及第二多肽鏈可由一或多個二硫鍵連接。舉例而言，本發明之 TMMMP 可包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含具有 R12C 取代之 β2M 多肽；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含具有 A236C 取代之 I 類 MHC 重鏈多肽，使得二硫鍵在第一多肽鏈中 β2M 多肽之位置 12 處的 Cys 與第二多肽鏈中 I 類 MHC 重鏈多肽之位置 236 處的 Cys 之間形成。作為另一實例，本發明之 TMMMP 可包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)肽抗原決定基；ii)肽連接子，該肽連接子包含 $GCGG(G4S)_n$(SEQ ID NO:393)序列，其中 n 為 1、2 或 3；及 iii) β2M 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含具有 Y84C 取代之 I 類 MHC 重鏈多肽，使得二硫鍵在第一多肽鏈之肽連接子中的 Cys 與第二多肽鏈之 I 類 MHC 重鏈多肽之位置 84 處的 Cys 之間形成。在其他實例中，本發明之 TMMP 可包含：a)第一多肽，該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)肽抗原決定基；ii)肽連接子，該肽連接子包含 $GCGG(G4S)_n$ (SEQ ID NO:393)序列，其中 n 為 1、2 或 3；及 iii) β2M 多肽，該多肽具有 R12C 取代；及 b)第二多肽，該第二多肽包含具有 Y84C 取代及 A236C 取代之 I 類 MHC 重鏈多肽，使得：i)第一二硫鍵在第一多肽鏈之肽連接子中的 Cys 與第二多肽鏈之 I 類 MHC 重鏈多肽之位置 84 處的 Cys 之間形成；且 ii)第二二硫鍵在第一多肽鏈之 β2M 多肽之位置 12 處的 Cys 與第二多肽鏈之 I 類 MHC 重鏈多肽之位置 236 處的 Cys

之間形成。為簡明起見，第一二硫鍵稱為「G2C/Y84C」；且第二二硫鍵稱為「R12C/A236C」。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵而無 R12C/A236C 二硫鍵；b) R12C/A236C 二硫鍵而無 G2C/Y84C 二硫鍵；或 c) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵。

【0271】 本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵而無 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)在位置 1 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵而無 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)在位置 2 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵而無 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)在位置 3 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵而無 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)在位置 4 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵而無 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)在位置 5 處之至少一種免疫調節多肽。

【0272】 本發明之 TMMP 可包括：a) R12C/A236C 二硫鍵而無 G2C/Y84C 二硫鍵；及在位置 1 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) R12C/A236C 二硫鍵而無 G2C/Y84C 二硫鍵；及 b)在位置 2 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) R12C/A236C 二硫鍵而無 G2C/Y84C 二硫鍵；及 b)在位置 3 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) R12C/A236C 二硫鍵而無 G2C/Y84C 二硫鍵；及 b)在位置 4 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) R12C/A236C 二硫鍵而無 G2C/Y84C 二硫鍵；及 b)在位置 5 處之至少一種免疫調節多肽。

【0273】 本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)及在位置 1 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)及在位置 2 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵；

及 b)及在位置 3 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)及在位置 4 處之至少一種免疫調節多肽。本發明之 TMMP 可包括：a) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵；及 b)及在位置 5 處之至少一種免疫調節多肽。

【0274】 本發明之 TMMP 之第一多肽鏈及第二多肽鏈的胺基酸序列之非限制性實例提供於圖 4A-4K 及圖 20A-20R 中。

【0275】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4D 所描繪之指示為「2752」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 4C 所描繪之指示為「3159」的胺基酸序列。

【0276】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4E 所描繪之指示為「2753」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 4C 所描繪之指示為「3159」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)。

【0277】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4D 所描繪之指示為「2752」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 4B 所描繪之指示為「2750」的胺基酸序列。

【0278】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4E 所描繪之指示為「2753」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 4B 所描繪之指示為「2750」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 1 處的免疫調節多肽；及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)。

【0279】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4D 所描繪之指示為「2752」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第

二多肽鏈包含如圖 4A 所描繪之指示為「3158」的胺基酸序列。

【0280】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4E 所描繪之指示為「2753」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 4A 所描繪之指示為「3158」的胺基酸序列。

【0281】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 14B 所描繪之指示為「2380」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 14A 所描繪之指示為「1715」的胺基酸序列。

【0282】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 14B 所描繪之指示為「2381」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 14A 所描繪之指示為「1715」的胺基酸序列。

【0283】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 14B 所描繪之指示為「2380」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 14D 所描繪之指示為「2405」的胺基酸序列。

【0284】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 14B 所描繪之指示為「2381」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 14D 所描繪之指示為「2405」的胺基酸序列。在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 14F 所描繪之指示為「2762」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 14D 所描繪之指示為「2405」的胺基酸序列。

【0285】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 14B 所描繪之指示為「2380」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 14E 所描繪之指示為「1380」的胺基酸序列。

【0286】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 14B 所描繪之指示為「2381」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該

第二多肽鏈包含如圖 14E 所描繪之指示為「1380」的胺基酸序列。

【0287】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20A 所描繪之指示為「3592」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20H 所描繪之指示為「3188」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 1 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵兩者。

【0288】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20B 所描繪之指示為「3425」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20H 所描繪之指示為「3188」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵兩者。

【0289】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20C 所描繪之指示為「3196」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20I 所描繪之指示為「3604」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 5 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵兩者。

【0290】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20D 所描繪之指示為「2764」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20J 所描繪之指示為「3603」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 5 處的免疫調節多肽；及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)。

【0291】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20E 所描繪之指示為「3593」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20K 所描繪之指示為「3192」的胺基酸序列。此種 TMMP

包含：a)如圖 19 描繪之在位置 1 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)。

【0292】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20F 所描繪之指示為「3426」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20K 所描繪之指示為「3192」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)。

【0293】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20G 所描繪之指示為「3197」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20L 所描繪之指示為「3605」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 5 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)。

【0294】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20A 所描繪之指示為「3592」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20M 所描繪之指示為「3529」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 1 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵兩者。

【0295】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20B 所描繪之指示為「3425」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20M 所描繪之指示為「3529」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵兩者；且亦包含 WT1 239-247 (Q240Y)抗原決定基。

【0296】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20C 所描繪之指示為「3196」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該

第二多肽鏈包含如圖 20N 所描繪之指示為「3709」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵及 R12C/A236C 二硫鍵兩者。

【0297】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4B 所描繪之指示為「2750」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20O 所描繪之指示為「3528」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 1 處的免疫調節多肽；及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)。

【0298】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4C 所描繪之指示為「3159」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20O 所描繪之指示為「3528」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)。

【0299】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20D 所描繪之指示為「2764」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20P 所描繪之指示為「3708」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含:a)如圖 19 描繪之在位置 5 處的免疫調節多肽;及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)。

【0300】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20E 所描繪之指示為「3593」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20Q 所描繪之指示為「3530」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 1 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)。

【0301】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽

鏈包含如圖 20F 所描繪之指示為「3426」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20Q 所描繪之指示為「3530」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)。

【0302】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20G 所描繪之指示為「3197」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20R 所描繪之指示為「3710」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 5 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)。

【0303】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20F 所描繪之指示為「3426」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20M 所描繪之指示為「3529」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)；且亦包括 WT1 239-247 (Q240Y)抗原決定基。

【0304】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20B 所描繪之指示為「3425」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20O 所描繪之指示為「3528」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含:a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽;及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)；且亦包括 WT1 239-247 (Q240Y)抗原決定基。

【0305】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 20B 所描繪之指示為「3425」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20Q 所描繪之指示為「3530」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) G2C/Y84C 二硫鍵(而非 R12C/A236C 二硫鍵)；且亦包括 WT1 239-247 (Q240Y)抗原決定基。

【0306】 在一些情況下，本發明之 TMMP 包含：a)第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含如圖 4C 所描繪之指示為「3159」的胺基酸序列；及 b)第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含如圖 20H 所描繪之指示為「3188」的胺基酸序列。此種 TMMP 包含：a)如圖 19 描繪之在位置 3 處的免疫調節多肽；及 b) R12C/A236C 二硫鍵(而非 G2C/Y84C 二硫鍵)；且亦包括 WT1 235-243 (M236Y)抗原決定基。

生成多聚體 T 細胞調節多肽之方法

【0307】 本發明提供一種獲得包含一或多種變異體免疫調節多肽之 TMMP 的方法，該一或多種變異體免疫調節多肽呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應親本野生型免疫調節多肽對共免疫調節多肽之親和力相比更低，該方法包括：A)生成包含複數個成員之 TMMP 文庫，其中各成員包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)抗原決定基；及 ii)第一主要 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)視情況選用之 Ig Fc 多肽或非 Ig 支架，其中各成員在第一多肽、第二多肽、或第一多肽及第二多肽兩者上包含不同變異體免疫調節多肽；B)判定該文庫之各成員對同源共免疫調節多肽之親和力；以及 C)選擇呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力有所減小的成員。在一些情況下，親和力係藉由生物層干涉術(BLI)，使用經純化之 TMMP 文庫成員及同源共免疫調節多肽來判定。BLI 方法為熟習此項技術者所熟知。BLI 檢定係上文所述。參見，例如 Lad 等人 (2015) J. Biomol. Screen. 20(4): 498-507；以及 Shah 及 Duncan (2014) *J. Vis. Exp.* 18:e51383。

【0308】 本發明提供一種獲得呈現出與 T 細胞之選擇性結合的 TMMP 的方法，該方法包括：A)生成包含複數個成員之 TMMP 文庫，其中各成員包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)視情況選用之免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽或非 Ig 支架，其中各成員在第一多肽、第二多肽、或第一多肽及第二多肽

兩者上包含不同變異體免疫調節多肽，其中該變異體免疫調節多肽之胺基酸序列與親本野生型免疫調節多肽相差 1 個胺基酸至 10 個胺基酸；B)使 TMMP 文庫成員與在其表面上表現以下各物之靶標 T 細胞接觸：i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至抗原決定基之 T 細胞受體，其中該 TMMP 文庫成員包含抗原決定基標籤，使得 TMMP 文庫成員結合至靶標 T 細胞；C)使結合至靶標 T 細胞之 TMMP 文庫成員與結合至抗原決定基標籤的經螢光標記之結合劑接觸，從而生成 TMMP 文庫成員/靶標 T 細胞/結合劑複合物；D)使用流動式細胞測量術量測 TMMP 文庫成員/靶標 T 細胞/結合劑複合物之平均螢光強度(MFI)，其中在 TMMP 文庫成員之濃度範圍上量測之 MFI 提供親和力及表觀親合力之量度；以及 E)選擇 TMMP 文庫成員，與 TMMP 文庫成員與對照 T 細胞之結合相比，該 TMMP 文庫成員選擇性結合靶標 T 細胞，該對照 T 細胞包含 i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至除了存在於 TMMP 文庫成員中之抗原決定基以外的抗原決定基之 T 細胞受體。在一些情況下，將經鑑別為選擇性結合至靶標 T 細胞之 TMMP 文庫成員自該文庫中分離。

【0309】　在一些情況下，親本野生型免疫調節多肽及同源免疫調節多肽對係選自：

IL-2 與 IL-2 受體；

4-1BBL 與 4-1BB；

PD-L1 與 PD-1；

CD70 與 CD27；

TGFβ 與 TGFβ 受體；

CD80 與 CD28；

CD86 與 CD28；

OX40L 與 OX40；

FasL 與 Fas；

ICOS-L 與 ICOS；

ICAM 與 LFA-1；

JAG1 與 Notch；

JAG1 與 CD46；

CD80 與 CTLA4；及

CD86 與 CTLA4。

【0310】 本發明提供一種獲得包含一或多種變異體免疫調節多肽之 TMMP 的方法，該變異體免疫調節多肽呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應親本野生型免疫調節多肽對共免疫調節多肽之親和力相比有所減小，該方法包括自包含複數個成員之 TMMP 文庫中選擇呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力有所減小之成員，其中該複數個成員包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)視情況選用之 Ig Fc 多肽或非 Ig 支架，其中該文庫之成員包含存在於第一多肽、第二多肽、或第一多肽及第二多肽兩者中之複數個變異體免疫調節多肽。在一些情況下，選擇步驟包含使用生物層干涉術判定 TMMP 文庫成員與同源共免疫調節多肽之間的結合親和力。在一些情況下，TMMP 係如上文所述。

【0311】 在一些情況下，該方法進一步包含：a)使經選擇之 TMMP 文庫成員與在其表面上表現以下各物之靶標 T 細胞接觸：i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至抗原決定基之 T 細胞受體，其中 TMMP 文庫成員包含抗原決定基標籤，使得該 TMMP 文庫成員結合至靶標 T 細胞；b)使結合至靶標 T 細胞的經選擇之 TMMP 文庫成員與結合至抗原決定基標籤的經螢

光標記之結合劑接觸，從而生成經選擇之 TMMP 文庫成員/靶標 T 細胞/結合劑複合物；以及 c)使用流動式細胞測量術量測經選擇之 TMMP 文庫成員/靶標 T 細胞/結合劑複合物之平均螢光強度(MFI)，其中在經選擇之 TMMP 文庫成員之濃度範圍上量測之 MFI 提供親和力及表觀親合力之量度。與 TMMP 文庫成員與包含以下之對照 T 細胞之結合相比，選擇性結合靶標 T 細胞之經選擇之 TMMP 文庫成員經鑑別為選擇性結合至靶標 T 細胞：i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至除了 TMMP 文庫成員中存在之抗原決定基以外的抗原決定基的 T 細胞受體。在一些情況下，結合劑為對抗原決定基標籤具有特異性之抗體。在一些情況下，變異體免疫調節多肽與相應親本野生型免疫調節多肽相比包含 1 至 20 個胺基酸取代(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸取代)。在一些情況下，TMMP 包含兩種變異體免疫調節多肽。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽包含相同胺基酸序列。在一些情況下，第一多肽包含該兩種變異體免疫調節多肽中之一者且其中第二多肽包含該兩種變異體免疫調節多肽中之第二者。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽處於 TMMP 之相同多肽鏈上。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽處於 TMMP 之第一多肽上。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽處於 TMMP 之第二多肽上。

【0312】　在一些情況下，該方法進一步包含自文庫中分離經選擇之 TMMP 文庫成員。在一些情況下，該方法進一步包含提供包含編碼經選擇之 TMMP 文庫成員之核苷酸序列的核酸。在一些情況下，該核酸存在於重組表現載體中。在一些情況下，核苷酸序列可操作連接至在真核細胞中起作用之轉錄控制元件。在一些情況下，該方法進一步包含將核酸引入真核宿主細胞中及在液體培養基中培養細胞以在細胞中合成所編碼的經選擇之 TMMP 文庫成員。在一些情況下，該方法進一步包含自細胞或自包含該細胞之液體培養基中分離所合成的經

選擇之 TMMP 文庫成員。在一些情況下，所選擇之 TMMP 文庫成員包含 Ig Fc 多肽。在一些情況下，該方法進一步包含將藥物偶聯至 Ig Fc 多肽。在一些情況下，藥物為選自以下之細胞毒性劑：美登木素、苯二氮呯、類紫杉醇、CC-1065、倍癌黴素、倍癌黴素類似物、卡奇黴素、尾海兔素、尾海兔素類似物、澳瑞他汀、茅屋黴素、及細黴素、或前述任一者之前藥。在一些情況下，藥物為類視色素。在一些情況下，親本野生型免疫調節多肽及同源免疫調節多肽係選自：IL-2 及 IL-2 受體；4-1BBL 及 4-1BB；PD-L1 及 PD-1；CD70 及 CD27；TGFβ 及 TGFβ 受體；CD80 及 CD28；CD86 及 CD28；OX40L 及 OX40；FasL 及 Fas；ICOS-L 及 ICOS；ICAM 及 LFA-1；JAG1 及 Notch；JAG1 及 CD46；CD80 及 CTLA4；以及 CD86 及 CTLA4。

【0313】 本發明提供一種獲得包含一或多種變異體免疫調節多肽之 TMMP 的方法，該一或多種變異體免疫調節多肽呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應親本野生型免疫調節多肽對共免疫調節多肽之親和力相比有所減小，該方法包括：A)提供包含複數個成員之 TMMP 文庫，其中該複數個成員包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)抗原決定基；及 ii)第一 MHC 多肽；及 b)第二多肽，該第二多肽包含：i)第二 MHC 多肽；及 ii)視情況選用之 Ig Fc 多肽或非 Ig 支架，其中該文庫之成員包含存在於第一多肽、第二多肽、或第一多肽及第二多肽兩者中之複數個變異體免疫調節多肽；以及 B)自文庫中選擇呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力有所減小的成員。在一些情況下，選擇步驟包含使用生物層干涉術判定 TMMP 文庫成員與同源共免疫調節多肽之間的結合親和力。在一些情況下，TMMP 係如上文所述。

【0314】 在一些情況下，該方法進一步包含：a)使經選擇之 TMMP 文庫成員與在其表面上表現以下各物之靶標 T 細胞接觸：i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至抗原決定基之 T 細胞受體，其中 TMMP 文

庫成員包含抗原決定基標籤，使得該 TMMP 文庫成員結合至靶標 T 細胞；b)使結合至靶標 T 細胞的經選擇之 TMMP 文庫成員與結合至抗原決定基標籤的經螢光標記之結合劑接觸，從而生成經選擇之 TMMP 文庫成員/靶標 T 細胞/結合劑複合物；以及 c)使用流動式細胞測量術量測經選擇之 TMMP 文庫成員/靶標 T 細胞/結合劑複合物之平均螢光強度(MFI)，其中在經選擇之 TMMP 文庫成員之濃度範圍上量測之 MFI 提供親和力及表觀親合力之量度。同 TMMP 文庫成員與包含以下之對照 T 細胞之結合相比，選擇性結合靶標 T 細胞之經選擇之 TMMP 文庫成員經鑑別為選擇性結合至靶標 T 細胞：i)結合親本野生型免疫調節多肽之同源共免疫調節多肽；及 ii)結合至除了 TMMP 文庫成員中存在之抗原決定基以外的抗原決定基的 T 細胞受體。在一些情況下，結合劑為對抗原決定基標籤具有特異性之抗體。在一些情況下，變異體免疫調節多肽與相應親本野生型免疫調節多肽相比包含 1 至 20 個胺基酸取代(例如，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 個胺基酸取代)。在一些情況下，TMMP 包含兩種變異體免疫調節多肽。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽包含相同胺基酸序列。在一些情況下，第一多肽包含該兩種變異體免疫調節多肽中之一者且其中第二多肽包含該兩種變異體免疫調節多肽中之第二者。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽處於 TMMP 之相同多肽鏈上。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽處於 TMMP 之第一多肽上。在一些情況下，該兩種變異體免疫調節多肽處於 TMMP 之第二多肽上。

【0315】 在一些情況下，該方法進一步包含自文庫中分離經選擇之 TMMP 文庫成員。在一些情況下，該方法進一步包含提供包含編碼經選擇之 TMMP 文庫成員之核苷酸序列的核酸。在一些情況下，該核酸存在於重組表現載體中。在一些情況下，核苷酸序列可操作連接至在真核細胞中起作用之轉錄控制元件。在一些情況下，該方法進一步包含將核酸引入真核宿主細胞中及在液體培養基

中培養細胞以在細胞中合成所編碼的經選擇之 TMMP 文庫成員。在一些情況下，該方法進一步包含自細胞或自包含該細胞之液體培養基中分離所合成的經選擇之 TMMP 文庫成員。在一些情況下，所選擇之 TMMP 文庫成員包含 Ig Fc 多肽。在一些情況下，該方法進一步包含將藥物偶聯至 Ig Fc 多肽。在一些情況下，藥物為選自以下之細胞毒性劑：美登木素、苯二氮呯、類紫杉醇、CC-1065、倍癌黴素、倍癌黴素類似物、卡奇黴素、尾海兔素、尾海兔素類似物、澳瑞他汀、茅屋黴素、及細黴素、或前述任一者之前藥。在一些情況下，藥物為類視色素。在一些情況下，親本野生型免疫調節多肽及同源免疫調節多肽係選自 IL-2 及 IL-2 受體；4-1BBL 及 4-1BB；PD-L1 及 PD-1；TGFβ 及 TGFβ 受體；CD80 及 CD28；CD86 及 CD28；OX40L 及 OX40；FasL 及 Fas；ICOS-L 及 ICOS；CD70 及 CD27；ICAM 及 LFA-1；JAG1 及 Notch；JAG1 及 CD46；CD80 及 CTLA4；以及 CD86 及 CTLA4。

核酸

【0316】　本發明提供一種核酸，其包含編碼本發明之 TMMP 的核苷酸序列。本發明提供一種核酸，其包含編碼本發明之 TMMP 的核苷酸序列。

【0317】　本發明提供包含編碼本發明之 TMMP 之核苷酸序列的核酸。在一些情況下，本發明之 TMMP 之個別多肽鏈係在單獨的核酸中編碼。在一些情況下，本發明之 TMMP 之全部多肽鏈均在單一核酸中編碼。在一些情況下，第一核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第一多肽的核苷酸序列；且第二核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第二多肽的核苷酸序列。在一些情況下，單一核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第一多肽及本發明之 TMMP 之第二多肽的核苷酸序列。

編碼多聚體多肽之個別多肽鏈的單獨核酸

【0318】　本發明提供包含編碼本發明之 TMMP 之核苷酸序列的核酸。如上文所述，在一些情況下，本發明之 TMMP 之個別多肽鏈係在單獨的核酸中編碼。

在一些情況下，編碼本發明之 TMMP 之單獨多肽鏈的核苷酸序列可操作地連接至轉錄控制元件，例如啟動子，諸如在真核細胞中起作用之啟動子，其中該啟動子可為組成型啟動子或誘導型啟動子。

【0319】 本發明提供第一核酸及第二核酸，其中第一核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第一多肽的核苷酸序列，其中第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：a)抗原決定基(例如，T 細胞抗原決定基)；b)第一 MHC 多肽；及 c)免疫調節多肽(例如，如上文所述之親和力減小的變異體)；且其中第二核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第二多肽的核苷酸序列，其中第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：a)第二 MHC 多肽；及 b) Ig Fc 多肽。適合的 T 細胞抗原決定基、MHC 多肽、免疫調節多肽及 Ig Fc 多肽如上文所述。在一些情況下，編碼第一多肽及第二多肽之核苷酸序列可操作地連接至轉錄控制元件。在一些情況下，轉錄控制元件為在真核細胞中起作用之啟動子。在一些情況下，核酸存在於單獨的表現載體中。

【0320】 本發明提供第一核酸及第二核酸，其中第一核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第一多肽的核苷酸序列，其中第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：a)抗原決定基(例如，T 細胞抗原決定基)；及 b)第一 MHC 多肽；且其中第二核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第二多肽的核苷酸序列，其中第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：a)免疫調節多肽(例如，如上文所述之親和力減小的變異體)；b)第二 MHC 多肽；及 c) Ig Fc 多肽。適合的 T 細胞抗原決定基、MHC 多肽、免疫調節多肽及 Ig Fc 多肽如上文所述。在一些情況下，編碼第一多肽及第二多肽之核苷酸序列可操作地連接至轉錄控制元件。在一些情況下，轉錄控制元件為在真核細胞中起作用之啟動子。在一些情況下，核酸存在於單獨的表現載體中。

編碼存在於多聚體多肽中之兩種或兩種以上多肽的核酸

【0321】 本發明提供一種核酸，其包含至少編碼本發明之 TMMP 之第一多肽及第二多肽的核苷酸序列。在一些情況下，在本發明之 TMMP 包括第一多肽、

第二多肽及第三多肽時，核酸包括編碼第一多肽、第二多肽及第三多肽之核苷酸序列。在一些情況下，編碼本發明之 TMMP 之第一多肽及第二多肽之核苷酸序列包括插入編碼第一多肽之核苷酸序列與編碼第二多肽之核苷酸序列之間的蛋白水解可裂解之連接子。在一些情況下，編碼本發明之 TMMP 之第一多肽及第二多肽之核苷酸序列包括插入編碼第一多肽之核苷酸序列與編碼第二多肽之核苷酸序列之間的內部核糖體進入位點(IRES)。在一些情況下，編碼本發明之 TMMP 之第一多肽及第二多肽之核苷酸序列包括插入編碼第一多肽之核苷酸序列與編碼第二多肽之核苷酸序列之間的核糖體跳躍信號(或*順式*作用水解酶元件，CHYSEL (SEQ ID NO: 394))。核酸之實例在下文中描述，在蛋白水解可裂解之連接子提供於編碼本發明之 TMMP 之第一多肽與第二多肽的核苷酸序列之間；在該等實施例之任一者中，IRES 或核糖體跳躍信號可用於代替編碼蛋白水解可裂解之連接子的核苷酸序列。

【0322】　在一些情況下，第一核酸(例如，重組表現載體、mRNA、病毒 RNA 等)包含編碼本發明之 TMMP 之第一多肽鏈的核苷酸序列；且第二核酸(例如，重組表現載體、mRNA、病毒 RNA 等)包含編碼本發明之 TMMP 之第二多肽鏈的核苷酸序列。在一些情況下，編碼第一多肽之核苷酸序列及編碼第二多肽之第二核苷酸序列各自可操作地連接至轉錄控制元件，例如啟動子，諸如在真核細胞中起作用之啟動子，其中該啟動子可為組成型啟動子或誘導型啟動子。

【0323】　本發明提供一種核酸，該核酸包含編碼重組多肽之核苷酸序列，其中該重組多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：a)抗原決定基(例如，T 細胞抗原決定基)；b)第一 MHC 多肽；c)免疫調節多肽(例如，如上文所述之親和力減小的變異體)；d)蛋白水解可裂解之連接子；e)第二 MHC 多肽；及 f)免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽。本發明提供一種核酸，該核酸包含編碼重組多肽之核苷酸序列，其中該重組多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：a)第一前導肽；b)抗原決定基；c)第一

MHC 多肽；d)免疫調節多肽(例如，如上文所述之親和力減小的變異體)；e)蛋白水解可裂解之連接子；f)第二前導肽；g)第二 MHC 多肽；及 h) Ig Fc 多肽。本發明提供一種核酸，該核酸包含編碼重組多肽之核苷酸序列，其中該重組多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：a)抗原決定基；b)第一 MHC 多肽；c)蛋白水解可裂解之連接子；d)免疫調節多肽(例如，如上文所述之親和力減小的變異體)；e)第二 MHC 多肽；及 f) Ig Fc 多肽。在一些情況下，第一前導肽及第二前導肽為 β2-M 前導肽。在一些情況下，核苷酸序列可操作地連接至轉錄控制元件。在一些情況下，轉錄控制元件為在真核細胞中起作用之啟動子。

【0324】 適合的 MHC 多肽四上文所述。在一些情況下，第一 MHC 多肽為 β2-微球蛋白多肽；且其中第二 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽。在一些情況下，β2-微球蛋白多肽包含與圖 6 中描繪之 β2M 胺基酸序列具有至少 85%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽為 HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-E、HLA-F、HLA-G、HLA-K 或 HLA-L 重鏈。在一些情況下，I 類 MHC 重鏈多肽包含與圖 3A-3C 中任一者所描繪之胺基酸序列具有至少 85%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0325】 適合的 Fc 多肽係上文所述。在一些情況下，Ig Fc 多肽為 IgG1 Fc 多肽、IgG2 Fc 多肽、IgG3 Fc 多肽、IgG4 Fc 多肽、IgA Fc 多肽或 IgM Fc 多肽。在一些情況下，Ig Fc 多肽包含與圖 5A-5G 中描繪之胺基酸序列具有至少 85%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0326】 適合的免疫調節多肽係上文所述。

【0327】 適合的蛋白水解可裂解之連接子係上文所述。在一些情況下，蛋白水解可裂解之連接子包含選自以下之胺基酸序列：a) LEVLFQGP (SEQ ID NO:388)；b) ENLYTQS (SEQ ID NO:389)；c) DDDDK (SEQ ID NO:390)；d) LVPR (SEQ ID NO:391)；及 e) GSGATNFSLLKQAGDVEENPGP (SEQ ID NO:392)。

【0328】 在一些情況下，介於抗原決定基與第一 MHC 多肽之間的連接子包含第一 Cys 殘基，且第二 MHC 多肽包含提供第二 Cys 殘基之胺基酸取代，使得第一 Cys 殘基及第二 Cys 殘基提供連接子與第二 MHC 多肽之間的二硫鍵聯。在一些情況下，第一 MHC 多肽包含提供第一 Cys 殘基之胺基酸取代，且第二 MHC 多肽包含提供第二 Cys 殘基之胺基酸取代，使得第一 Cys 殘基及第二 Cys 殘基提供第一 MHC 多肽與第二 MHC 多肽之間的二硫鍵聯。

重組表現載體

【0329】 本發明提供包含本發明之核酸的重組表現載體。在一些情況下，重組表現載體為非病毒載體。在一些情況下，重組表現載體為病毒構築體，例如重組腺相關病毒構築體(參見，例如美國專利第 7,078,387 號)、重組腺病毒構築體、重組慢病毒構築體、重組逆轉錄病毒構築體、非整合病毒載體等。

【0330】 適合的表現載體包括但不限於病毒載體(例如，基於以下之病毒載體：牛痘病毒；脊髓灰質炎病毒；腺病毒(參見，例如 Li 等人, Invest Opthalmol Vis Sci 35:2543 2549, 1994；Borras 等人, Gene Ther 6:515 524, 1999；Li 及 Davidson, PNAS 92:7700 7704, 1995；Sakamoto 等人, H Gene Ther 5:1088 1097, 1999；WO 94/12649、WO 93/03769；WO 93/19191；WO 94/28938；WO 95/11984 及 WO 95/00655)；腺相關病毒(參見，例如 Ali 等人, Hum Gene Ther 9:81 86, 1998, Flannery 等人, PNAS 94:6916 6921, 1997；Bennett 等人, Invest Opthalmol Vis Sci 38:2857 2863, 1997；Jomary 等人, Gene Ther 4:683 690, 1997, Rolling 等人, Hum Gene Ther 10:641 648, 1999；Ali 等人, Hum Mol Genet 5:591 594, 1996；Srivastava in WO 93/09239, Samulski 等人, J. Vir.(1989) 63:3822-3828；Mendelson 等人, Virol.(1988) 166:154-165；以及 Flotte 等人, PNAS (1993) 90:10613-10617)；SV40；單純皰疹病毒；人類免疫缺陷病毒(參見，例如 Miyoshi 等人, PNAS 94:10319 23, 1997；Takahashi 等人, J Virol 73:7812 7816, 1999)；逆轉錄病毒載體(例如，鼠類

白血病病毒、脾壞死病毒、及源自逆轉錄病毒諸如勞斯肉瘤病毒(Rous Sarcoma Virus)、哈維肉瘤病毒(Harvey Sarcoma Virus)、禽白血病病毒、慢病毒、人類免疫缺陷病毒、骨髓增殖性肉瘤病毒及乳腺腫瘤病毒之載體)；及其類似物。

【0331】 大量適合的表現載體為熟習此項技術者所知，且許多表現載體為市售的。以下載體作為實例提供；對於真核宿主細胞：pXT1、pSG5 (Stratagene)、pSVK3、pBPV、pMSG 及 pSVLSV40 (Pharmacia)。然而，可使用任何其他載體，只要其與宿主細胞相容。

【0332】 視所利用之宿主/載體系統而定，在表現載體中可使用許多適合的轉錄及轉譯控制元件中之任一者，包括組成型及誘導型啟動子、轉錄增強子元件、轉錄終止子等(參見，例如 Bitter 等人 (1987) *Methods in Enzymology*, 153:516-544)。

【0333】 在一些情況下，編碼 DNA 靶向 RNA 及/或定點修飾多肽之核苷酸序列可操作地連接至控制元件，例如轉錄控制元件，諸如啟動子。轉錄控制元件可在真核細胞例如哺乳動物細胞；或原核細胞(例如細菌或古細菌細胞)中起作用。在一些情況下，編碼 DNA 靶向 RNA 及/或定點修飾多肽之核苷酸序列可操作地連接至允許編碼 DNA 靶向 RNA 及/或定點修飾多肽之核苷酸序列在原核細胞及真核細胞中表現之多個控制元件。

【0334】 適合的真核細胞啟動子(在真核細胞中起作用之啟動子)之非限制性實例包括來自以下之彼等啟動子：巨細胞病毒(CMV)即刻早期、單純皰疹病毒(HSV)胸苷激酶、早期及晚期 SV40、來自逆轉錄病毒之長末端重複序列(LTR)、及小鼠金屬硫蛋白-I。適當載體及啟動子之選擇正處於一般熟習此項技術者之水準內。表現載體亦可含有用於轉譯起始之核糖體結合位點及轉錄終止子。表現載體亦可包括用於擴增表現之適當序列。

遺傳修飾之宿主細胞

【0335】 本發明提供一種遺傳修飾之宿主細胞，其中該宿主細胞經本發明之

核酸遺傳修飾。

【0336】 適合的宿主細胞包括真核細胞，諸如酵母細胞、昆蟲細胞及哺乳動物細胞。在一些情況下，宿主細胞為哺乳動物細胞株之細胞。適合的哺乳動物細胞株包括人類細胞株、非人靈長類動物細胞株、齧齒動物(例如小鼠、大鼠)細胞株等。適合的哺乳動物細胞株包括但不限於 HeLa 細胞(例如，美國典型培養物保藏中心(ATCC)號 CCL-2)、CHO 細胞(例如，ATCC 號 CRL9618、CCL61、CRL9096)、293 細胞(例如，ATCC 號 CRL-1573)、Vero 細胞、NIH 3T3 細胞(例如，ATCC 號 CRL-1658)、Huh-7 細胞、BHK 細胞(例如，ATCC 號 CCL10)、PC12 細胞(ATCC 號 CRL1721)、COS 細胞、COS-7 細胞(ATCC 號 CRL1651)、RAT1 細胞、小鼠 L 細胞(ATCC 號 CCLI.3)、人類胚胎腎(HEK)細胞(ATCC 號 CRL1573)、HLHepG2 細胞及其類似物。

【0337】 在一些情況下，宿主細胞為已經遺傳修飾使得其並未合成內源性 MHC β2-M 之哺乳動物細胞。

【0338】 在一些情況下，宿主細胞為已經遺傳修飾使得其並未合成內源性 I 類 MHC 重鏈之哺乳動物細胞。在一些情況下，宿主細胞為已經遺傳修飾使得其並未合成內源性 MHC β2-M 且使得其並未合成內源性 I 類 MHC 重鏈之哺乳動物細胞。

組成物

【0339】 本發明提供包含本發明之 TMMP (synTac)的組成物，包括醫藥組成物。本發明提供包含本發明之 TMMP 的組成物，包括醫藥組成物。本發明提供包含本發明之核酸或重組表現載體的組成物，包括醫藥組成物。

包含多聚體多肽之組成物

【0340】 除了本發明之 TMMP 以外，本發明之組成物亦可包含以下中之一或多者：鹽，例如 NaCl、$MgCl_2$、KCl、$MgSO_4$ 等；緩衝劑，例如 Tris 緩衝液、

N-(2-羥乙基)哌嗪-N'-(2-乙烷磺酸) (HEPES)、2-(N-嗎啉基)乙烷磺酸(MES)、2-(N-嗎啉基)乙烷磺酸鈉鹽(MES)、3-(N-嗎啉基)丙烷磺酸(MOPS)、N-參[羥乙基]甲基-3-胺基丙烷磺酸(TAPS)等；增溶劑；清潔劑，例如非離子性清潔劑，諸如 Tween-20 等；蛋白酶抑制劑；甘油；及其類似物。

【0341】 組成物可包含醫藥學上可接受之賦形劑，多種賦形劑為此項技術中已知的且不必在本文中詳細論述。醫藥學上可接受之賦形劑已充分描述於多個出版物中，包括例如「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」，第 19 版(1995)或最新版本, Mack Publishing Co; A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy"，第 20 版, Lippincott, Williams, & Wilkins; Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H.C.Ansel 等人編，第 7 版, Lippincott, Williams, & Wilkins；及 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A.H.Kibbe 等人編，第 3 版. Amer.Pharmaceutical Assoc。

【0342】 醫藥組成物可包含本發明之 TMMP 及醫藥學上可接受之賦形劑。在一些情況下，本醫藥組成物將適用於向受試者投與，例如將為無菌的。例如，在一些情況下，本醫藥組成物將適用於向人類受試者投與，例如其中組成物為無菌的且不含可偵測之熱原及/或其他毒素。

【0343】 蛋白質組成物可包含其他組分，諸如醫藥級之甘露醇、乳糖、澱粉、硬脂酸鎂、糖精鈉、滑石、纖維素、葡萄糖、蔗糖、鎂、碳酸鹽及其類似物。組成物可含有接近生理條件所需之醫藥學上可接受之輔助物質，諸如 pH 調節劑及緩衝劑、毒性調節劑及其類似物，例如乙酸鈉、氯化鈉、氯化鉀、氯化鈣、乳酸鈉、鹽酸鹽、硫酸鹽、溶劑合物(例如，混合型離子鹽、水、有機物)、水合物(例如，水)及其類似物。

【0344】 舉例而言，組成物可包括水溶液、粉末形式、顆粒、錠劑、丸劑、栓劑、膠囊劑、懸浮劑、噴霧劑及其類似物。組成物可根據下文所述之各種投

與途徑調配。

【0345】 在本發明之 TMMP 作為可注射物(例如，皮下、腹膜內、肌肉內及/或靜脈內)直接投與至組織中時，調配物可以即用劑型或以非水性形式(例如，可重構之保存穩定的粉末)或水性形式(諸如，由醫藥學上可接受之載劑及賦形劑構成之液體)提供。亦可提供含蛋白質之調配物以便在投與後延長 TMMP 之血清半衰期。舉例而言，TMMP 可提供於脂質體調配物中，製備為膠體，或使用用於延長血清半衰期之其他習知技術。多種方法可用於製備脂質體，如例如 Szoka 等人 1980 *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 9:467，美國專利第 4,235,871 號、第 4,501,728 號及第 4,837,028 號中所述。製劑亦可以受控釋放或緩慢釋放形式提供。

【0346】 適用於非經腸投與之調配物之其他實例包括等張無菌注射溶液、抗氧化劑、抑菌劑、及使調配物與預定接受者之血液等張的溶質、懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑及防腐劑。舉例而言，本醫藥組成物可存在於容器，例如無菌容器，諸如注射器中。調配物可於單位劑量或多劑量密封容器(諸如安瓿及小瓶)中提供，且可儲存於冷凍乾燥(凍乾)條件下，其僅需要在臨使用前添加無菌液體賦形劑，例如注射用水。臨時注射溶液及懸浮液可自無菌散劑、顆粒及錠劑製備。

【0347】 本發明之 TMMP 在調配物中之濃度可廣泛變化(例如，自小於約 0.1 重量%(通常為或至少約 2 重量%)至多達 20 重量%至 50 重量%或更大)且通常將主要基於流體體積、黏度、及基於患者之因素，根據所選之特定投與模式及患者需求而選擇。

【0348】 本發明提供包含本發明之組成物(例如液體組成物)之容器。容器可為例如注射器、安瓿及其類似物。在一些情況下，容器為無菌的。在一些情況下，容器及組成物二者均為無菌的。

【0349】 本發明提供包含本發明之 TMMP 的組成物，包括醫藥組成物。組成

物可包含：a)本發明之 TMMP；及 b)如上文所述之賦形劑。在一些情況下，賦形劑為醫藥學上可接受之賦形劑。

【0350】 在一些情況下，本發明之 TMMP 存在於液體組成物中。因此，本發明提供包含本發明之 TMMP 的組成物(例如液體組成物，包括醫藥組成物)。在一些情況下，本發明之組成物包含：a)本發明之 TMMP；及 b)鹽水(例如，0.9% NaCl)。在一些情況下，組成物為無菌的。在一些情況下，組成物適用於向人類受試者投與，例如其中組成物為無菌的且不含可偵測之熱原及/或其他毒素。因此，本發明提供一種組成物，其包含：a)本發明之 TMMP；及 b)鹽水(例如，0.9% NaCl)，其中該組成物為無菌的且不含可偵測之熱原及/或其他毒素。

包含核酸或重組表現載體之組成物

【0351】 本發明提供包含本發明之核酸或重組表現載體的組成物，例如醫藥組成物。多種醫藥學上可接受之賦形劑為此項技術中已知且不必在本文中詳細論述。醫藥學上可接受之賦形劑已充分描述於多個出版物中，包括例如 A. Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy"，第 20 版, Lippincott, Williams, & Wilkins；Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (1999) H. C. Ansel 等人編，第 7 版, Lippincott, Williams, & Wilkins；及 Handbook of Pharmaceutical Excipients (2000) A. H. Kibbe 等人編，第 3 版. Amer.Pharmaceutical Assoc。

【0352】 本發明之組成物可包括：a)一或多種核酸或一或多種重組表現載體，其包含編碼 TMMP 之核苷酸序列；及 b)以下中之一或多者：緩衝劑、界面活性劑、抗氧化劑、親水性聚合物、糊精、螯合劑、懸浮劑、增溶劑、增稠劑、穩定劑、抑菌劑、潤濕劑及防腐劑。適合的緩衝劑包括但不限於(諸如 N,N-雙(2-羥乙基)-2-胺基乙烷磺酸(BES)、雙(2-羥乙基)胺基-參(羥甲基)甲烷(BIS-Tris)、N-(2-羥乙基)哌嗪-N'3-丙烷磺酸(EPPS 或 HEPPS)、甘胺醯甘胺酸、N-2-羥乙基哌

嗪-N'-2-乙烷磺酸(HEPES)、3-(N-嗎啉基)丙烷磺酸(MOPS)、哌嗪-N,N'-雙(2-乙烷磺酸) (PIPES)、碳酸氫鈉、3-(N-參(羥甲基)-甲基-胺基)-2-羥基-丙烷磺酸) TAPSO、(N-參(羥甲基)甲基-2-胺基乙烷磺酸(TES)、N-參(羥甲基)甲基-甘胺酸(Tricine)、參(羥甲基)-胺基甲烷(Tris)等)。適合的鹽包括例如 NaCl、$MgCl_2$、KCl、$MgSO_4$等。

【0353】 本發明之醫藥調配物可包括約 0.001%至約 90% (w/w)之量的本發明之核酸或重組表現載體。在調配物之以下描述中，「本核酸或重組表現載體」應理解為包括本發明之核酸或重組表現載體。舉例而言，在一些情況下，本調配物包含本發明之核酸或重組表現載體。

【0354】 本核酸或重組表現載體可與其他化合物或化合物混合物摻合，以其他化合物或化合物混合物包封，與其他化合物或化合物混合物偶聯，或以其他方式與其他化合物或化合物混合物締合；此類化合物可包括例如脂質體或受體靶向分子。本核酸或重組表現載體可與幫助攝取、分佈及/或吸收之一或多種組分一起組合於調配物中。

【0355】 本核酸或重組表現載體組成物可經調配成許多可能劑型中之任一者，諸如但不限於錠劑、膠囊、凝膠膠囊、液體糖漿、軟凝膠、栓劑及灌腸劑。本核酸或重組表現載體組成物亦可經調配成水性、非水性或混合介質中之懸浮液。水性懸浮液可進一步含有增加懸浮液黏度之物質，包括例如羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇及/或葡聚糖。懸浮液亦可含有穩定劑。

【0356】 包含本核酸或重組表現載體之調配物可為脂質體調配物。如本文所用，術語「脂質體」意指由以一個或多個球形雙層排列之兩親性脂質構成的囊泡。脂質體為單層或多層囊泡，其具有由親脂性材料形成之膜及含有待遞送之組成物的水性內腔。陽性脂質體為帶正電脂質體，其可與帶負電 DNA 分子相互作用以形成穩定複合物。咸信 pH 敏感性或帶負電之脂質體截留 DNA，而非與

其複合。陽離子及非陽離子脂質體皆可用於遞送本核酸或重組表現載體。

【0357】 脂質體亦包括「空間上穩定之」脂質體，如本文所用，該術語係指包含一或多種特化脂質之脂質體，該特化脂質當併入脂質體中時導致其循環壽命相對於缺乏此類特化脂質之脂質體有所增加。空間上穩定之脂質體之實例為如下之彼等，其中脂質體之囊泡形成脂質之一部分包含一或多種醣脂或以一或多種親水性聚合物諸如聚乙二醇(PEG)部分衍生化。脂質體及其用途進一步描述於美國專利第 6,287,860 號中，其以全文引用方式併入本文。

【0358】 本發明之調配物及組成物亦可包括界面活性劑。界面活性劑於藥物產品、調配物及乳液中之用途為此項技術中所熟知。界面活性劑及其用途進一步描述於美國專利第 6,287,860 號中。

【0359】 在一實施例中，包括各種滲透增強劑以實現核酸之有效遞送。除了幫助非親脂性藥物擴散穿過細胞膜以外，滲透增強劑亦增強親脂性藥物之滲透性。滲透增強劑可經分類為屬五大類別之一者，亦即界面活性劑、脂肪酸、膽鹽、螯合劑及非螯合非界面活性劑。滲透增強劑及其用途進一步描述於美國專利第 6,287,860 號中，其以全文引用方式併入本文。

【0360】 用於經口投與之組成物及調配物包括散劑或顆粒、微粒、奈米微粒、水或非水性介質中之懸浮液或溶液、膠囊、凝膠膠囊、小藥囊、錠劑或微型錠劑。可期望增稠劑、調味劑、稀釋劑、乳化劑、分散助劑或黏合劑。適合的口服調配物包含如下之彼等，其中本反義核酸與滲透增強劑界面活性劑及螯合劑中之一或多者一起投與。適合的界面活性劑包括但不限於脂肪酸及/或其酯或鹽、膽酸及/或其鹽。適合的膽酸/鹽及脂肪酸及其用途進一步描述於美國專利第 6,287,860 號中。滲透增強劑，例如脂肪酸/鹽與膽酸/鹽組合之組合亦為適合的。示範性適合組合為月桂酸、癸酸及 UDCA 之鈉鹽。其他滲透增強劑包括但不限於聚氧乙烯-9-月桂基醚及聚氧乙烯-20-十六烷基醚。適合的滲透增強劑亦包括丙

二醇、二甲亞碸、三乙醇胺、N,N-二甲基乙醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、2-吡咯啶酮及其衍生物、四氫糠醇及 AZONE™。

調節 T 細胞活性之方法

【0361】 本發明提供一種選擇性調節抗原決定基特異性 T 細胞之活性的方法，該方法包括使 T 細胞與本發明之 TMMP 接觸，其中使 T 細胞與本發明之 TMMP 接觸選擇性調節抗原決定基特異性 T 細胞之活性。在一些情況下，該接觸在*活體外*發生。在一些情況下，該接觸在*活體內*發生。在一些情況下，該接觸*離體*發生。

【0362】 在一些情況下，例如，在靶標 T 細胞為 $CD8^+$ T 細胞時，TMMP 包含 I 類 MHC 多肽(例如，β2-微球蛋白及 I 類 MHC 重鏈)。

【0363】 在本發明之 TMMP 包括作為活化多肽之免疫調節多肽時，T 細胞與 TMMP 之接觸激活抗原決定基特異性 T 細胞。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞為對存在於癌細胞上之抗原決定基有特異性之 T 細胞，且抗原決定基特異性 T 細胞與 TMMP 之接觸提高 T 細胞對癌細胞之細胞毒性活性。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞為對存在於癌細胞上之抗原決定基有特異性之 T 細胞，且抗原決定基特異性 T 細胞與 TMMP 之接觸增加抗原決定基特異性 T 細胞之數目。

【0364】 在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞為對存在於病毒感染細胞上之抗原決定基有特異性之 T 細胞，且抗原決定基特異性 T 細胞與 TMMP 之接觸提高 T 細胞對病毒感染細胞之細胞毒性活性。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞為對存在於病毒感染細胞上之抗原決定基有特異性之 T 細胞，且抗原決定基特異性 T 細胞與 TMMP 之接觸增加抗原決定基特異性 T 細胞之數目。

【0365】 在本發明之 TMMP 包括作為抑制性多肽之免疫調節多肽時，T 細胞與 TMMP 之接觸抑制抗原決定基特異性 T 細胞。在一些情況下，抗原決定基特

異性 T 細胞為對存在於自體抗原上之抗原決定基有特異性之自體反應性 T 細胞，且該接觸減少自體反應性 T 細胞之數目。

【0366】 本發明提供一種調節個體中之免疫反應的方法，該方法包括向該個體投與有效量的本發明之 TMMP。投與 TMMP 誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應(例如，WT-1 抗原決定基特異性 T-細胞反應)及抗原決定基非特異性 T 細胞反應，其中抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 2:1。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 5:1。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 10:1。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 25:1。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 50:1。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 100:1。在一些情況下，個體為人類。在一些情況下，該調節增加對癌細胞(例如表現 WT-1 之癌細胞)之細胞毒性 T 細胞反應。在一些情況下，該投與為靜脈內、皮下、肌肉內、全身性、淋巴管內、治療部位遠端、局部、或治療部位處或附近之投與。

【0367】 本發明提供一種選擇性遞送共刺激(亦即，免疫調節)多肽至靶標 T 細胞之方法，該方法包括使混合 T 細胞群與本發明之 TMMP 接觸，其中該混合 T 細胞群包含靶標 T 細胞及非靶標 T 細胞，其中靶標 T 細胞對存在於 TMMP 內之抗原決定基有特異性(例如，其中靶標 T 細胞對存在於 TMMP 內之 WT-1 抗原決定基有特異性)，且其中該接觸步驟遞送存在於 TMMP 內之一或多種共刺激多肽(免疫調節多肽)至靶標 T 細胞。在一些情況下，該 T 細胞群在*活體外*。在一些情況下，該 T 細胞群在個體*活體內*。在一些情況下，該方法包括向個體投與 TMMP。在一些情況下，T 細胞為細胞毒性 T 細胞。在一些情況下，混合 T 細胞

群為自個體獲得之*活體外*混合 T 細胞群，且接觸步驟導致靶標 T 細胞之活化及/或增殖，從而生成經活化及/或增殖之靶標 T 細胞群；在該等情況之一些下，該方法進一步包含向個體投與經活化及/或增殖之靶標 T 細胞群。

【0368】 本發明提供一種偵測自個體獲得之混合 T 細胞群中結合目標抗原決定基(例如，WT-1 抗原決定基)之靶標 T 細胞之存在的方法，該方法包括：a)使混合 T 細胞群與本發明之 TMMP 在*活體外*接觸，其中 TMMP 包含目標抗原決定基(例如，WT-1 抗原決定基)；及 b)偵測 T 細胞響應於該接觸之活化及/或增殖，其中經活化及/或增殖之 T 細胞指示靶標 T 細胞之存在。

治療方法

【0369】 本發明提供一種治療個體之方法，該方法包括向個體投與有效治療個體之量的本發明之 TMMP 或一或多種編碼 TMMP 之核酸。亦提供本發明之 TMMP，其係用於治療人類或動物體之方法中。在一些情況下，本發明之治療方法包括向有需要之個體投與包含編碼本發明之 TMMP 的核苷酸序列之一或多種重組表現載體。在一些情況下，本發明之治療方法包括向有需要之個體投與包含編碼本發明之 TMMP 的核苷酸序列之一或多種 mRNA 分子。在一些情況下，本發明之治療方法包括向有需要之個體投與本發明之 TMMP。可治療之病狀包括例如如下文所述之癌症及自體免疫病症。

【0370】 在一些情況下，本發明之 TMMP 當向有需要之個體投與時誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應及抗原決定基非特異性 T 細胞反應。換言之，在一些情況下，本發明之 TMMP 當向有需要之個體投與時藉由調節第一 T 細胞之活性來誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應，該第一 T 細胞呈現出：i)對存在於 TMMP 中之抗原決定基有特異性之 TCR；ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽；且藉由調節第二 T 細胞之活性來誘導抗原決定基非特異性 T 細胞反應，該第二 T 細胞呈現出：i)對除了存在於 TMMP 中之抗原決定基以外

的抗原決定基有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽。抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 2:1、至少 5:1、至少 10:1、至少 15:1、至少 20:1、至少 25:1、至少 50:1、或至少 100:1。抗原決定基特異性 T 細胞反應與抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為約 2:1 至約 5:1、約 5:1 至約 10:1、約 10:1 至約 15:1、約 15:1 至約 20:1、約 20:1 至約 25:1、約 25:1 至約 50:1、或約 50:1 至約 100:1、或大於 100:1。「調節 T 細胞之活性」可包括以下各項中之一或多者：i)激活細胞毒性(例如 $CD8^+$) T 細胞；ii)誘導細胞毒性(例如 $CD8^+$) T 細胞之細胞毒性活性；iii)誘導細胞毒性(例如 $CD8^+$) T 細胞對細胞毒素(例如穿孔蛋白；顆粒酶；粒溶蛋白)之產生及釋放；iv)抑制自體反應性 T 細胞之活性；及其類似效應。

【0371】 免疫調節多肽對其同源共免疫調節多肽之減小的親和力與抗原決定基對 TCR 之親和力的組合提供了本發明之 TMMP 的提高的選擇性。因此，舉例而言，本發明之 TMMP 與其結合至第二 T 細胞之親合力相比以更高親合力結合至第一 T 細胞，該第一 T 細胞呈現出：i)對存在於 TMMP 中之抗原決定基具有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽，該第二 T 細胞呈現出：i)對除了存在於 TMMP 中之抗原決定基以外的抗原決定基具有特異性之 TCR；及 ii)結合至存在於 TMMP 中之免疫調節多肽的共免疫調節多肽。

【0372】 本發明提供一種選擇性調節個體中抗原決定基特異性 T 細胞之活性的方法，該方法包括向該個體投與有效量的本發明之 TMMP 或一或多種包含編碼 TMMP 之核苷酸序列的核酸(例如，表現載體；mRNA；等)，其中 TMMP 選擇性調節個體中抗原決定基特異性 T 細胞之活性。選擇性調節抗原決定基特異性 T 細胞之活性可治療個體之疾病或病症。因此，本發明提供一種治療方法，其包含向有需要之個體投與有效量的本發明之 TMMP。

【0373】 在一些情況下，免疫調節多肽(「MOD」)為活化多肽，且 TMMP 激活抗原決定基特異性 T 細胞。在一些情況下，抗原決定基為癌症相關抗原決定基，且 TMMP 提高對於癌症相關抗原決定基有特異性之 T 細胞之活性。在一些情況下，MOD 為活化多肽，且 TMMP 激活 WT-1 抗原決定基特異性 T 細胞。在一些情況下，T 細胞為 T 輔助細胞($CD4^+$細胞)、細胞毒性 T 細胞($CD8^+$細胞)、或 NK-T-細胞。在一些情況下，抗原決定基為 WT-1 抗原決定基，且 TMMP 提高對表現 WT-1 抗原決定基之癌細胞有特異性之 T 細胞(例如，T 輔助細胞($CD4^+$細胞)、細胞毒性 T 細胞($CD8^+$細胞)、及/或 NK-T-細胞)之活性。$CD4^+$ T 細胞之活化可包括增加 $CD4^+$ T 細胞之增殖及/或誘導或增加由 $CD4^+$ T 細胞釋放之細胞介素。NK-T 細胞及/或 CD8+細胞之活化可包括：增加 NK-T-細胞及/或 CD8+細胞之增殖；及/或誘導由 NK-T-細胞及/或 CD8+細胞釋放細胞介素諸如干擾素 γ。在一些情況下，本發明之 TMMP 減少調節性 T (Treg)細胞之增殖及/或活性。Treg 為 $FoxP3^+$、$CD4^+$ T 細胞。在一些情況下，例如，在本發明之 TMMP 包含抑制性免疫調節多肽(例如，PD-L1、FasL 及其類似物)時，TMMP 減少 Treg 之增殖及/或活性。

【0374】 在一些情況下，免疫調節多肽為活化多肽，且 TMMP 激活抗原決定基特異性 T 細胞。在一些情況下，抗原決定基為癌症相關抗原決定基，且 TMMP 提高對於癌症相關抗原決定基有特異性之 T 細胞之活性。

【0375】 在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向患有表現 WT-1 之癌症的個體投與 TMMP。表現 WT1 之癌症包括白血病、結締組織增生性小圓細胞腫瘤、胃癌、結腸癌、肺癌、乳癌、生殖細胞腫瘤、卵巢癌、子宮癌、甲狀腺癌、肝癌、腎癌、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、肉瘤、肝細胞癌、韋爾姆斯氏瘤、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓增生異常症候群(MDS)、非小細胞肺癌(NSCLC)、骨髓瘤、胰臟癌、結腸直腸癌、間皮瘤、軟組織肉瘤、神經胚細胞

瘤及腎胚細胞瘤。

【0376】 在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之急性骨髓性白血病(AML)。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之骨髓瘤。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之卵巢癌。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之胰臟癌。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之非小細胞肺癌(NSCLC)。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之結腸直腸癌(CRC)。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之乳癌。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之韋爾姆斯氏瘤。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之間皮瘤。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之軟組織肉瘤。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之神經胚細胞瘤。在本發明之 TMMP 包含 WT-1 肽抗原決定基時，可向有需要之個體投與 TMMP 以治療個體之腎胚細胞瘤。

【0377】 本發明提供一種治療個體之癌症的方法，該方法包括向該個體投與有效量的本發明之 TMMP 或一或多種包含編碼 TMMP 之核苷酸序列的核酸(例如，表現載體；mRNA；等)，其中 TMMP 包含作為癌症抗原決定基之 T 細胞抗原決定基，且其中 TMMP 包含刺激性免疫調節多肽。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中癌細胞之數目之量。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為

以下之量：當以一或多個劑量向有需要之個體投與時，與在投與 TMMP 之前或在未以 TMMP 投與時個體中癌細胞之數目相比使個體中癌細胞之數目減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中癌細胞之數目至不可偵測水準之量。

【0378】 在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中之腫瘤質量之量。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為以下之量：當以一或多個劑量向有需要之個體(患有腫瘤之個體)投與時，與在投與 TMMP 之前或在未以 TMMP 投與時個體中之腫瘤質量相比使個體中之腫瘤質量減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體(患有腫瘤之個體)投與時減小個體中之腫瘤體積之量。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為以下之量：當以一或多個劑量向有需要之個體(患有腫瘤之個體)投與時，與在投與 TMMP 之前或在未以 TMMP 投與時個體中之腫瘤體積相比使個體中之腫瘤體積減小至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時增加個體之存活時間之量。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為以下之量：當以一或多個劑量向有需要之個體投與時，與在未以 TMMP 投與時個體之預期存活時間相比使個體之存活時間增加至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、3 個月至 6 個月、6 個月至 1 年、1 年至 2 年、2 年至 5 年、5 年至 10 年或

大於 10 年。

【0379】 在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞為對存在於病毒感染細胞上之抗原決定基有特異性之 T 細胞，且抗原決定基特異性 T 細胞與 TMMP 之接觸提高 T 細胞對病毒感染細胞之細胞毒性活性。在一些情況下，抗原決定基特異性 T 細胞為對存在於病毒感染細胞上之抗原決定基有特異性之 T 細胞，且抗原決定基特異性 T 細胞與 TMMP 之接觸增加抗原決定基特異性 T 細胞之數目。

【0380】 因此，本發明提供一種治療個體之病毒感染的方法，該方法包括向該個體投與有效量的本發明之 TMMP 或一或多種包含編碼 TMMP 之核苷酸序列的核酸，其中 TMMP 包含作為病毒抗原決定基之 T 細胞抗原決定基，且其中 TMMP 包含刺激性免疫調節多肽。在一些情況下，TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中病毒感染細胞之數目之量。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為以下之量：當以一或多個劑量向有需要之個體投與時，與在投與 TMMP 之前或在未以 TMMP 投與時個體中病毒感染細胞之數目相比使個體中病毒感染細胞之數目減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中病毒感染細胞之數目至不可偵測水準之量。

【0381】 因此，本發明提供一種治療個體之感染的方法，該方法包括向該個體投與有效量的本發明之 TMMP 或一或多種包含編碼 TMMP 之核苷酸序列的核酸，其中 TMMP 包含作為病原體相關抗原決定基之 T 細胞抗原決定基，且其中 TMMP 包含刺激性免疫調節多肽。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中病原體之數目之量。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為以下之量：當以一或

多個劑量向有需要之個體投與時，與在投與 TMMP 之前或在未以 TMMP 投與時個體中病原體之數目相比使個體中病原體之數目減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中病原體之數目至不可偵測水準之量。病原體包括病毒、細菌、原蟲及其類似物。

【0382】 在一些情況下，免疫調節多肽為抑制性多肽，且 TMMP 抑制抗原決定基特異性 T 細胞之活性。在一些情況下，抗原決定基為自體抗原決定基，且 TMMP 選擇性抑制對自體抗原決定基有特異性之 T 細胞的活性。

【0383】 本發明提供一種治療個體之自體免疫病症的方法，該方法包括向該個體投與有效量的本發明之 TMMP 或一或多種包含編碼 TMMP 之核苷酸序列的核酸，其中 TMMP 包含作為自體抗原決定基之 T 細胞抗原決定基，且其中 TMMP 包含抑制性免疫調節多肽。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為以下之量：當以一或多個劑量向有需要之個體投與時，與在投與 TMMP 之前或在未以 TMMP 投與時個體中自體反應性 T 細胞之數目相比使個體中自體反應性 T 細胞之數目減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 40%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、至少 80%、至少 90%或至少 95%。在一些情況下，TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減少個體中 Th2 細胞介素之產生的量。在一些情況下，本發明之 TMMP 之「有效量」為當以一或多個劑量向有需要之個體投與時減輕個體中的一或多種與自體免疫疾病相關之症狀的量。

【0384】 如上文所述，在一些情況下，在進行本治療方法時，作為 TMMP *本身*向有需要之個體投與本發明之 TMMP。在其他情況下，在進行本治療方法時，向有需要之個體投與一或多種包含編碼本發明之 TMMP 的核苷酸序列之核酸。

因此，在其他情況下，向有需要之個體投與本發明之一或多種核酸，例如，本發明之一或多種重組表現載體。

調配物

【0385】 適合的調配物係上文所述，其中適合的調配物包括醫藥學上可接受之賦形劑。在一些情況下，適合的調配物包含：a)本發明之 TMMP；及 b)醫藥學上可接受之賦形劑。在一些情況下，適合的調配物包含：a)包含編碼本發明之 TMMP 的核苷酸序列之核酸；及 b)醫藥學上可接受之賦形劑；在一些情況下，核酸為 mRNA。在一些情況下，適合的調配物包含：a)第一核酸，該第一核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第一多肽的核苷酸序列；b)第二核酸，該第二核酸包含編碼本發明之 TMMP 之第二多肽的核苷酸序列；及 c)醫藥學上可接受之賦形劑。在一些情況下，適合的調配物包含：a)包含編碼本發明之 TMMP 的核苷酸序列之重組表現載體；及 b)醫藥學上可接受之賦形劑。在一些情況下，適合的調配物包含：a)第一重組表現載體，其包含編碼本發明之 TMMP 之第一多肽的核苷酸序列；b)第二重組表現載體，其包含編碼本發明之 TMMP 之第二多肽的核苷酸序列；及 c)醫藥學上可接受之賦形劑。

【0386】 適合的醫藥學上可接受之賦形劑係上文所述。

劑量

【0387】 適合的劑量可由主治醫師或其他合格醫務人員基於各種臨床因素來判定。如醫學技術中所熟知，用於任一患者之劑量視許多因素而定，包括患者之體型、身體表面積、年齡、待投與之特定多肽或核酸、患者之性別、投與時間及途徑、一般健康狀況、及同時投與之其他藥物。本發明之 TMMP 可投與之量介於 1 ng/kg 體重與 20 mg/kg 體重/劑量之間，例如在 0.1 mg/kg 體重至 10 mg/kg 體重之間，例如在 0.5 mg/kg 體重至 5 mg/kg 體重之間；然而，設想低於或高於此示範性範圍之劑量，特別是考慮到上述因素。若方案為連續輸注，則其亦可

處於 1 μg 至 10 mg/kg 體重/min 之範圍內。本發明之 TMMP 可投與之量為約 1 mg/kg 體重至 50 mg/kg 體重，例如約 1 mg/kg 體重至約 5 mg/kg 體重、約 5 mg/kg 體重至約 10 mg/kg 體重、約 10 mg/kg 體重至約 15 mg/kg 體重、約 15 mg/kg 體重至約 20 mg/kg 體重、約 20 mg/kg 體重至約 25 mg/kg 體重、約 25 mg/kg 體重至約 30 mg/kg 體重、約 30 mg/kg 體重至約 35 mg/kg 體重、約 35 mg/kg 體重至約 40 mg/kg 體重、或約 40 mg/kg 體重至約 50 mg/kg 體重。

【0388】 在一些情況下，本發明之 TMMP 之適合劑量為 0.01 μg 至 100 g/kg 體重、0.1 μg 至 10 g/kg 體重、1 μg 至 1 g/kg 體重、10 μg 至 100 mg/kg 體重、100 μg 至 10 mg/kg 體重、或 100 μg 至 1 mg/kg 體重。一般熟習此項技術者可容易基於所量測之滯留時間及所投與之藥劑在體液或組織中之濃度來估計給藥之重複率。在成功治療之後，可能期望使患者經歷維持療法以預防疾病狀態之復發，其中本發明之 TMMP 的經投與之維持劑量的範圍為 0.01 μg 至 100 g/kg 體重、0.1 μg 至 10 g/kg 體重、1 μg 至 1 g/kg 體重、10 μg 至 100 mg/kg 體重、100 μg 至 10 mg/kg 體重、或 100 μg 至 1 mg/kg 體重。

【0389】 熟習此項技術者將易於瞭解，劑量水準可隨特定 TMMP、症狀嚴重程度及受試者對副作用之易感性而變化。給定化合物之較佳劑量可容易由熟習此項技術者藉由多種方式判定。

【0390】 在一些情況下，投與多個劑量的本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體之投與頻率可根據多種因素中之任一者而變化，該等因素為例如症狀之嚴重性等。舉例而言，在一些情況下，本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體每月一次、每月兩次、每月三次、每隔一週一次(qow)、每週一次(qw)、每週兩次(biw)、每週三次(tiw)、每週四次、每週五次、每週六次、每隔一天一次(qod)、每日一次(qd)、每日兩次(qid)、或每日三次(tid)投與。

【0391】 本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體的投與持續時間，例如投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體的時間段，可根據多種因素中之任一者而變化，該等因素為例如患者反應等。舉例而言，本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體可投與之時間段的範圍為約一日至約一週、約兩週至約四週、約一個月至約兩個月、約兩個月至約四個月、約四個月至約六個月、約六個月至約八個月、約八個月至約 1 年、約 1 年至約 2 年、或約 2 年至約 4 年、或更長時間。

投與途徑

【0392】 活性劑(本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體)係使用任何可用之方法及適用於藥物遞送之途徑(包括*活體內*及*離體*方法以及全身性及局部投與途徑)向個體投與。

【0393】 習知及醫藥學上可接受之投與途徑包括腫瘤內、腫瘤周圍、肌肉內、淋巴管內、氣管內、顱內、皮下、皮內、局部施用、靜脈內、動脈內、經直腸、經鼻、經口、以及其他經腸及非經腸投與途徑。投與途徑在需要時可經組合或根據 TMMP 及/或所要效果而調整。本發明之 TMMP 或本發明之核酸或重組表現載體可以單一劑量或以多個劑量投與。

【0394】 在一些情況下，靜脈內投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。在一些情況下，肌肉內投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。在一些情況下，淋巴管內投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。在一些情況下，局部投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。在一些情況下，腫瘤內投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。在一些情況下，腫瘤周圍投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。在一些情況下，顱內投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明

之重組表現載體。在一些情況下，皮下投與本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體。

【0395】 在一些情況下，靜脈內投與本發明之 TMMP。在一些情況下，肌肉內投與本發明之 TMMP。在一些情況下，局部投與本發明之 TMMP。在一些情況下，腫瘤內投與本發明之 TMMP。在一些情況下，腫瘤周圍投與本發明之 TMMP。在一些情況下，顱內投與本發明之 TMMP。在一些情況下，皮下投與 TMMP。在一些情況下，淋巴管內投與本發明之 TMMP。

【0396】 本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體可使用任何可用之習知方法及適用於遞送習知藥物之途徑(包括全身性或局部途徑)向宿主投與。一般而言，預期用於本發明之方法中的投與途徑包括但不一定限於經腸、非經腸及吸入途徑。

【0397】 除了吸入投與以外的非經腸投與途徑包括但不一定限於局部、經皮、皮下、肌肉內、眼眶內、囊內、脊柱內、胸骨內、腫瘤內、淋巴管內、腫瘤周圍及靜脈內途徑，亦*即*除通過消化道以外的任何投與途徑。可進行非經腸投與以實現本發明之 TMMP、本發明之核酸、或本發明之重組表現載體的全身性或局部遞送。在需要全身性遞送時，遞送通常涉及醫藥製劑之侵襲性或全身性吸附性局部或黏膜投與。

組合療法

【0398】 在一些情況下，本發明之用於治療個體之癌症的方法包括：a)投與本發明之 TMMP；及 b)投與至少一種額外治療劑或治療性治療。適合的額外治療劑包括但不限於小分子癌症化學治療劑及免疫檢查點抑制劑。適合的額外治療性治療包括例如輻射、手術(例如，手術切除腫瘤)及其類似操作。

【0399】 本發明之治療方法可包含共投與本發明之 TMMP 及至少一種額外治療劑。「共投與」意指向個體投與本發明之 TMMP 及至少一種額外治療劑兩者，

但不一定在同一時間投與，以便實現治療作用，該治療作用為已投與 TMMP 及至少一種額外治療劑之結果。TMMP 及至少一種額外治療劑之投與可為實質上同時的，例如，可在投與至少一種額外治療劑之約 1 分鐘至約 24 小時內(例如，在約 1 分鐘內、在約 5 分鐘內、在約 15 分鐘內、在約 30 分鐘內、在約 1 小時內、在約 4 小時內、在約 8 小時內、在約 12 小時內、或在約 24 小時內)向個體投與 TMMP。在一些情況下，向正經歷使用至少一種額外治療劑之治療或已經歷使用至少一種額外治療劑之治療的個體投與本發明之 TMMP。TMMP 之投與可在不同時間且/或以不同頻率發生。

【0400】 作為一實例，本發明之治療方法可包含共投與本發明之 TMMP 及免疫檢查點抑制劑，諸如對免疫檢查點有特異性之抗體。「共投與」意指向個體投與本發明之 TMMP 及免疫檢查點抑制劑(例如，對免疫檢查點多肽有特異性之抗體)兩者，但不一定在同一時間投與，以便實現治療作用，該治療作用為已投與 TMMP 及免疫檢查點抑制劑(例如，對免疫檢查點多肽有特異性之抗體)之結果。TMMP 及免疫檢查點抑制劑(例如，對免疫檢查點多肽有特異性之抗體)之投與可為實質上同時的，例如，可在投與免疫檢查點抑制劑(例如，對免疫檢查點多肽有特異性之抗體)之約 1 分鐘至約 24 小時內(例如，在約 1 分鐘內、在約 5 分鐘內、在約 15 分鐘內、在約 30 分鐘內、在約 1 小時內、在約 4 小時內、在約 8 小時內、在約 12 小時內、或在約 24 小時內)向個體投與 TMMP。在一些情況下，向正經歷使用免疫檢查點抑制劑(例如，對免疫檢查點多肽有特異性之抗體)之治療或已經歷使用該免疫檢查點抑制劑之治療的個體投與本發明之 TMMP。TMMP 及免疫檢查點抑制劑(例如，對免疫檢查點多肽有特異性之抗體)之投與可在不同時間且/或以不同頻率發生。

【0401】 示範性免疫檢查點抑制劑包括靶向以下免疫檢查點多肽之抑制劑：諸如 CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、

JAK、PI3K δ、PI3K γ、TAM、精胺酸酶、CD137 (亦稱為 4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、CD122、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。在一些情況下，免疫檢查點多肽為選自以下之刺激性檢查點分子：CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、CD122 及 CD137。在一些情況下，免疫檢查點多肽為選自以下之抑制性檢查點分子：A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、CD96、TIGIT 及 VISTA。

【0402】 在一些情況下，免疫檢查點抑制劑為對免疫檢查點多肽有特異性之抗體。在一些情況下，抗免疫檢查點抗體為單株抗體。在一些情況下，抗免疫檢查點抗體經人源化或去人源化，使得抗體實質上未在人類中引發免疫反應。在一些情況下，抗免疫檢查點抗體為人源化單株抗體。在一些情況下，抗免疫檢查點抗體為去人源化單株抗體。在一些情況下，抗免疫檢查點抗體為全人類單株抗體。在一些情況下，抗免疫檢查點抗體抑制免疫檢查點多肽與免疫檢查點多肽之配位體的結合。在一些情況下，抗免疫檢查點抗體抑制免疫檢查點多肽與免疫檢查點多肽之受體的結合。

【0403】 適合的抗免疫檢查點抗體包括但不限於納武單抗(nivolumab)(Bristol-Myers Squibb)、派姆單抗(pembrolizumab)(Merck)、披地單抗(pidilizumab)(Curetech)、AMP-224 (GlaxoSmithKline/Amplimmune)、MPDL3280A (Roche)、MDX-1105 (Medarex, Inc./Bristol Myer Squibb)、MEDI-4736 (Medimmune/AstraZeneca)、阿維魯單抗(arelumab)(Merck Serono)、伊匹珠單抗(ipilimumab)(YERVOY, (Bristol-Myers Squibb)、曲利木單抗(tremelimumab)(Pfizer)、披地單抗(CureTech, Ltd.)、IMP321 (Immutep S.A.)、MGA271 (Macrogenics)、BMS-986016 (Bristol-Meyers Squibb)、利魯單抗(lirilumab)(Bristol-Myers Squibb)、烏瑞魯單抗(urelumab)(Bristol-Meyers Squibb)、

PF-05082566 (Pfizer)、IPH2101 (Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)、MEDI-6469 (MedImmune/AZ)、CP-870,893 (Genentech)、莫木利珠單抗 (Mogamulizumab)(Kyowa Hakko Kirin)、瓦利魯單抗 (Varlilumab)(CellDex Therapeutics)、阿維單抗(Avelumab)(EMD Serono)、加利昔單抗(Galiximab)(Biogen Idec)、AMP-514 (Amplimmune/AZ)、AUNP 12 (Aurigene 及 Pierre Fabre)、伊多莫德(Indoximod)(NewLink Genetics)、NLG-919 (NewLink Genetics)、INCB024360 (Incyte); KN035；及其組合。舉例而言，在一些情況下，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。適合的抗 PD-1 抗體包括例如納武單抗、派姆單抗(亦稱為 MK-3475)、披地單抗、SHR-1210、PDR001 及 AMP-224。在一些情況下，抗 PD-1 單株抗體為納武單抗、派姆單抗或 PDR001。適合的抗 PD1 抗體描述於美國專利公佈第 2017/0044259 號中。關於披地單抗，參見，例如 Rosenblatt 等人 (2011) *J. Immunother.* 34:409-18。在一些情況下，免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。在一些情況下，抗 CTLA-4 抗體為伊匹珠單抗或曲利木單抗。關於曲利木單抗，參見，例如 Ribas 等人 (2013) *J. Clin. Oncol.* 31:616-22。在一些情況下，免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。在一些情況下，抗 PD-L1 單株抗體為 BMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A (亦稱為 RG7446)、KN035 或 MSB0010718C。在一些實施例中，抗 PD-L1 單株抗體為 MPDL3280A (阿特珠單抗)或 MEDI4736 (德瓦魯單抗)。關於德瓦魯單抗，參見，例如 WO 2011/066389。關於阿特珠單抗，參見，例如美國專利第 8,217,149 號。

適於治療之受試者

【0404】 適於以本發明之方法進行治療之受試者包括患有癌症之個體，包括已經診斷為患有癌症之個體、已對癌症進行治療但未能響應於該治療之個體、及已對癌症進行治療且最初響應於該治療但隨後變成該治療難治之個體。適於以本發明之方法進行治療之受試者包括患有感染(例如，病原體諸如細菌、病毒、

原蟲等之感染)之個體，包括已經診斷為患有感染之個體及已對感染進行治療但未能響應於該治療之個體。適於以本發明之方法進行治療之受試者包括患有細菌感染之個體，包括已經診斷為患有細菌感染之個體及已對細菌感染進行治療但未能響應於該治療之個體。適於以本發明之方法進行治療之受試者包括患有病毒感染之個體，包括已經診斷為患有病毒感染之個體及已對病毒感染進行治療但未能響應於該治療之個體。適於以本發明之方法進行治療之受試者包括患有自體免疫疾病之個體，包括已經診斷為患有自體免疫疾病之個體及已對自體免疫疾病進行治療但未能響應於該治療之個體。

本發明之非限制性態樣之實例

態樣組 A

【0405】 上文所述之本發明主題之態樣(包括實施例)單獨或在與一或多個其他態樣或實施例組合時可為有益的。不限於以上描述，下文提供本發明之編號 1-95 的某些非限制性態樣。如熟習此項技術者在閱讀本發明之後將顯而易知，可使用個別編號之態樣中之各者或將其與前述或以下個別編號之態樣中之任一者組合。此旨在提供全部此等態樣組合之支持且不限於下文明確提供之態樣之組合：

【0406】 態樣 1. 一種 T 細胞調節多聚體多肽，其包含：至少一種異二聚體，該異二聚體包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)肽抗原決定基；及 ii)第一主要組織相容性複合物(MHC)多肽；b)第二多肽，該第二多肽包含第二 MHC 多肽；及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含該免疫調節多肽。

【0407】 態樣 2. 如態樣 1 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中一或多個免疫調節結構域中之至少一者為變異體免疫調節多肽，其呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對該同源共免疫調節多肽之親和力相比有

所減小，且其中該抗原決定基以至少 10^{-7} M 之親和力結合至 T 細胞上之 T 細胞受體(TCR)，使得：i)該 T 細胞調節多聚體多肽結合至第一 T 細胞之親和力比該 T 細胞調節多聚體多肽結合第二 T 細胞之親和力高至少 25%，其中該第一 T 細胞在其表面上表現該同源共免疫調節多肽及以至少 10^{-7} M 之親和力結合該抗原決定基之 TCR，且其中該第二 T 細胞在其表面上表現該同源共免疫調節多肽，但在其表面上不表現以至少 10^{-7} M 之親和力結合該抗原決定基之 TCR；且/或 ii)當藉由生物層干涉術量測時，對照 T 細胞調節多聚體多肽與同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽變異體之該 T 細胞調節多聚體多肽與該同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率範圍為 1.5:1 至 10^6:1，其中該對照包含該野生型免疫調節多肽。

【0408】 態樣 3. 如態樣 2 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：a)該 T 細胞調節多聚體多肽結合至該第一 T 細胞之親和力比其結合該第二 T 細胞之親和力高至少 50%、至少 2 倍、至少 5 倍或至少 10 倍；且/或 b)該變異體免疫調節多肽結合該共免疫調節多肽之親和力為約 10^{-4} M 至約 10^{-7} M、約 10^{-4} M 至約 10^{-6} M、約 10^{-4} M 至約 10^{-5} M；且/或 c)其中當藉由生物層干涉術量測時，對照 T 細胞調節多聚體多肽與同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽之變異體的該 T 細胞調節多聚體多肽與該同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率為至少 10:1、至少 50:1、至少 10^2:1 或至少 10^3:1，其中該對照包含該野生型免疫調節多肽。

【0409】 態樣 4. 如態樣 1-3 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一多肽或該第二多肽包含免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽。

【0410】 態樣 5. 如態樣 4 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 Ig Fc 多肽為 IgG1 Fc 多肽。

【0411】 態樣 6. 如態樣 5 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中 IgG1 Fc 多肽包含

選自以下之一或多個胺基酸取代：N297A、L234A、L235A、L234F、L235E 及 P331S。

【0412】 態樣 7. 如態樣 1-6 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：a1)該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該 WT-1 肽抗原決定基；ii)該第一 MHC 多肽；及 iii)至少一種免疫調節多肽；且 b2)該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該第二 MHC 多肽；及 ii)免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽；或 a2)該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該 WT-1 肽抗原決定基；及 ii)該第一 MHC 多肽；且 b2)該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)至少一種免疫調節多肽；ii)該第二 MHC 多肽；及 iii) Ig Fc 多肽；或 a3)該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該 WT-1 肽抗原決定基；及 ii)該第一 MHC 多肽；且 b3)該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該第二 MHC 多肽；及 ii) Ig Fc 多肽；及 iii)至少一種免疫調節多肽；或 a4)該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該 WT-1 肽抗原決定基；及 ii)該第一 MHC 多肽；且 b4)該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該第二 MHC 多肽；及 ii)至少一種免疫調節多肽；或 a5)該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該 WT-1 肽抗原決定基；及 ii)該第一 MHC 多肽；且 b5)第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)至少一種免疫調節多肽；及 ii)該第二 MHC 多肽；或 a6)該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：i)該 WT-1 肽抗原決定基；ii)該第一 MHC 多肽；及 iii)至少一種免疫調節多肽；且 b6)該第二多肽包含：i)該第二 MHC 多肽。

【0413】 態樣 8. 如態樣 1-7 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一多肽包含介於該 WT-1 抗原決定基與該第一 MHC 多肽之間的肽連接子且/或其中該第二多肽包含介於該免疫調節多肽與該第二 MHC 多肽之間的肽連接子。

【0414】 態樣 9. 如態樣 8 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該肽連接子包含胺基酸序列(GGGGS)n (SEQ ID NO:284)，其中 n 為 1 至 10 之整數。

【0415】 態樣 10. 如態樣 1-9 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2-微球蛋白多肽；且其中該第二 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽。

【0416】 態樣 11. 如態樣 1-10 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽係選自由以下組成之群：細胞介素(例如，IL2 多肽、IL7 多肽、IL12 多肽、IL15 多肽、IL17 多肽、IL21 多肽、IL27 多肽、IL-23 多肽、TGFβ 多肽及其類似物；且包括全部家族成員，例如 IL17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、IL-17E)、4-1BBL 多肽、ICOS-L 多肽、OX-40L 多肽、CD80 多肽、CD86 多肽(CD80 及 CD86 亦分別稱為 B7-1 及 B7-2)、CD40 多肽、CD70 多肽、JAG1 (CD339)多肽、ICAM (CD540 多肽、PD-L1 多肽、FasL 多肽、PD-L2 多肽、PD-1H (VISTA)多肽、ICOS-L (CD275)多肽、GITRL 多肽、HVEM 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽、及 CX3CL1 多肽、半乳糖凝集素-9 多肽、CD83 多肽、CD30L 多肽、HLA-G 多肽、MICA 多肽、MICB 多肽、HVEM (CD270)多肽、淋巴毒素 β 受體多肽、3/TR6 多肽、ILT3 多肽、ILT4 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽、及 CX3CL1 多肽、及其組合。

【0417】 態樣 12. 如態樣 1-11 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽為 IL-2 多肽。

【0418】 態樣 13. 如態樣 1-12 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含至少兩種免疫調節多肽，且其中該等免疫調節多肽中之至少兩者為相同的。

【0419】 態樣 14. 如態樣 13 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該兩種或更多種免疫調節多肽係串聯在一起。

【0420】 態樣 15. 如態樣 1-14 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一多肽與該第二多肽彼此共價連接。

【0421】 態樣 16. 如態樣 15 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該共價鍵係經由二硫鍵。

【0422】 態樣 17. 如態樣 1-16 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽或介於該抗原決定基與該第一 MHC 多肽之間的連接子包含提供第一 Cys 殘基之胺基酸取代，其中該第二 MHC 多肽包含提供第二 Cys 殘基之胺基酸取代，且其中該二硫鍵聯係在該第一 Cys 殘基與該第二 Cys 殘基之間。

【0423】 態樣 18. 如態樣 1-17 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽抗原決定基具有之長度為約 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸。

【0424】 態樣 19. 如態樣 1-18 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽抗原決定基包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、CMTWNQMNLGATLKG (SEQ ID NO:223)、WNQMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:224)、CMTWNYMNLGATLKG (SEQ ID NO:225)、WNYMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:226)、MTWNQMNLGATLKGV (SEQ ID NO:227)、TWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:228)、CMTWNLMNLGATLKG (SEQ ID NO:229)、MTWNLMNLGATLKGV (SEQ ID NO:230)、TWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:231)、WNLMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:232)、MNLGATLK (SEQ ID NO:233)、MTWNYMNLGATLKGV SEQ ID NO:234)、TWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:235)、CMTWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:236)、CMTWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:237)、CMTWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:238)、GYLRNPTAC (SEQ ID NO:239)、GALRNPTAL (SEQ ID NO:240)、YALRNPTAC (SEQ ID NO:241)、GLLRNPTAC (SEQ ID NO:242)、RYRPHPGAL (SEQ ID NO:243)、YQRPHPGAL (SEQ ID NO:244)、RLRPHPGAL (SEQ ID NO:245)、RIRPHPGAL (SEQ ID NO:246)、QFPNHSFKHEDPMGQ (SEQ ID NO:247)、HSFKHEDPY (SEQ ID NO:248)、QFPNHSFKHED

PM (SEQ ID NO:249)、QFPNHSFKHEDPY (SEQ ID NO:250)、KRPFMCAYPGC NK (SEQ ID NO:251)、KRPFMCAYPGCYK (SEQ ID NO:252)、FMCAYPGCY (S EQ ID NO:253)、FMCAYPGCK (SEQ ID NO:254)、KRPFMCAYPGCNKRY (SE Q ID NO:255)、SEKRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:256)、KRPFMCAYPGCYK RY (SEQ ID NO:257)、NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)、RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)、CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)、C YTWNQMNL (SEQ ID NO:269)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、YMFPNAP YL (SEQ ID NO:264)、SLGEQQYSV (SEQ ID NO:265)、CMTWNQMNL (SEQ I D NO:266)及 NQMNLGATL (SEQ ID NO:267)。

【0425】 態樣 20. 如態樣 1-18 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽包含胺基酸序列 CMTWNQMNL (SEQ ID NO:266)或 CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)。

【0426】 態樣 21. 如態樣 1-20 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽或該第二 MHC 多肽包含：a)與圖 9A 中描繪屬於 SEQ ID NO:198 之 HLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0201、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303 或 HLA-A*3401 胺基酸序列具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；或 b)與圖 10A 中描繪屬於 SEQ ID NO:207 之 HLA-B*0702、HLA-B*0801、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*4001、HLA-B*4601 或 HLA-B*5301 胺基酸序列具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；或 c)與圖 11A 中描繪屬於 SEQ ID NO:214 之 HLA-C*0102、HLA-C*0303、HLA-C*0304、HLA-C*0401、HLA-C*0602、HLA-C*0701、HLA-C*0702、HLA-C*0801 或 HLA-C*1502 胺基酸序列具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0427】 態樣 22. 如態樣 1-20 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第

一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*2402 多肽具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0428】 態樣 23. 如態樣 1-20 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽為 HLA-A*1101 多肽。

【0429】 態樣 24. 如態樣 1-20 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*3303 多肽具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0430】 態樣 25. 如態樣 1-20 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*0201 多肽具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0431】 態樣 26. 如態樣 21-25 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 MHC 重鏈多肽包含在位置 236 處之 Cys。

【0432】 態樣 27. 如態樣 21-26 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 β2M 多肽包含在位置 12 處之 Cys。

【0433】 態樣 28. 如態樣 1-27 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該免疫調節多肽為包含以下之變異體 IL-2 多肽：i) H16A 取代及 F42A 取代；或 ii) H16T 取代及 F42A 取代。

【0434】 態樣 29. 如態樣 4-28 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含第一異二聚體及第二異二聚體，且其中該第一異二聚體與該第二異二聚體藉由介於該第一異二聚體與該第二異二聚體之 Ig Fc 多肽之間的一或多個二硫鍵來共價結合。

【0435】 態樣 30. 一種核酸，其包含編碼根據態樣 1-28 中任一項之第一多肽或第二多肽的核苷酸序列，其中該第一多肽或該第二多肽包含至少一個免疫調節結構域。

【0436】 態樣 31. 一種表現載體，其包含如態樣 30 之核酸。

【0437】 態樣 32. 一種選擇性調節對於韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)抗原決定基具有特異性之 T 細胞之活性的方法，該方法包括使該 T 細胞與根據態樣 1-29 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽接觸，其中該接觸選擇性調節該 WT-1 抗原決定基特異性 T 細胞之活性。

【0438】 態樣 22. 一種治療患有癌症之患者的方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含根據態樣 1-29 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽之醫藥組成物。

【0439】 態樣 34. 如態樣 33 之方法，其中該癌症為肝細胞癌、胰臟癌、胃癌、結腸直腸癌、肝胚細胞瘤或卵巢卵黃囊瘤。

【0440】 態樣 35. 如態樣 33 或態樣 34 之方法，其中該投與係肌肉內投與。

【0441】 態樣 36. 如態樣 33 或態樣 34 之方法，其中該投與係靜脈內投與。

【0442】 態樣 37. 一種調節個體之免疫反應的方法，該方法包括向該個體投與有效量的如態樣 1-29 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽(TMMP)，其中該投與誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應(例如，對於存在於該 TMMP 中之該 WT-1 抗原決定基有特異性之 T 細胞反應)及抗原決定基非特異性 T 細胞反應，其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 2:1。

【0443】 態樣 38 如態樣 37 之方法，其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 5:1。

【0444】 態樣 39. 如態樣 37 之方法，其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 10:1。

【0445】 態樣 40. 如態樣 37 之方法，其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 25:1。

【0446】 態樣 41. 如態樣 37 之方法，其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與

該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 50:1。

【0447】 態樣 42. 如態樣 37 之方法，其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 100:1。

【0448】 態樣 43. 如態樣 37-42 中任一項之方法，其中該個體為人類。

【0449】 態樣 44. 如態樣 37-43 中任一項之方法，其中該調節包含增強對癌細胞(例如表現 WT-1 之癌細胞)之細胞毒性 T 細胞反應。

【0450】 態樣 45. 如態樣 37-44 中任一項之方法，其中該投與為靜脈內、皮下、肌肉內、全身性、淋巴管內、治療部位遠端、局部、或治療部位處或附近之投與。

【0451】 態樣 46. 如態樣 37-45 中任一項之方法，其中該抗原決定基非特異性 T 細胞反應小於由包含相應野生型免疫調節多肽之對照 T 細胞調節多聚體多肽誘導之抗原決定基非特異性 T 細胞反應。

【0452】 態樣 47. 一種選擇性遞送共刺激(亦即，免疫調節)多肽至靶標 T 細胞之方法，該方法包括使混合 T 細胞群與如態樣 1-29 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽(TMMP)接觸，其中該混合 T 細胞群包含該靶標 T 細胞及非靶標 T 細胞，其中該靶標 T 細胞對存在於該 TMMP 內之該抗原決定基有特異性(例如，其中該靶標 T 細胞對存在於該 TMMP 內之該 WT-1 抗原決定基有特異性)，且其中該接觸遞送存在於該 TMMP 內之該一或多種共刺激多肽至該靶標 T 細胞。

【0453】 態樣 48. 如態樣 47 之方法，其中該 T 細胞群在*活體外*。

【0454】 態樣 49. 如態樣 47 之方法，其中該 T 細胞群在個體*活體內*。

【0455】 態樣 50. 如態樣 49 之方法，其包含向該個體投與該多聚體多肽。

【0456】 態樣 51. 如態樣 47-50 中任一項之方法，其中該靶標 T 細胞為細胞毒性 T 細胞。

【0457】 態樣 52. 如態樣 47 之方法，其中該混合 T 細胞群為自個體獲得之*活*

*體外*混合 T 細胞群，且其中該接觸導致該靶標 T 細胞之活化及/或增殖，從而生成經活化及/或增殖之靶標 T 細胞群。

【0458】 態樣 53. 如態樣 52 之方法，其進一步包括向該個體投與該經活化及/或增殖之靶標 T 細胞群。

【0459】 態樣 54. 一種偵測自個體獲得之混合 T 細胞群中結合目標 WT-1 抗原決定基之靶標 T 細胞之存在的方法，該方法包括：a)使該混合 T 細胞群與如態樣 1-29 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽(TMMP)在*活體外*接觸，其中該 TMMP 包含目標 WT-1 抗原決定基；及 b)偵測 T 細胞響應於該接觸之活化及/或增殖，其中經活化及/或增殖之 T 細胞指示靶標 T 細胞之存在。

【0460】 態樣 55. 一種 T 細胞調節多聚體多肽，其包含：至少一種異二聚體，該異二聚體包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)肽抗原決定基，其中該 WT-1 肽具有之長度為約 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸；及 ii)第一主要組織相容性複合物(MHC) I 類多肽；b)第二多肽，該第二多肽包含第二 I 類 MHC 多肽，及 c)至少一種免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含該免疫調節多肽，且其中該第一多肽與該第二多肽經由至少 2 個二硫鍵彼此共價連接。

【0461】 態樣 56. 如態樣 55 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽中之至少一者為變異體免疫調節多肽，其呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對該同源共免疫調節多肽之親和力相比有所減小，且其中該抗原決定基以至少 10^{-7} M 之親和力結合至 T 細胞上之 T 細胞受體(TCR)，使得：i)該 T 細胞調節多聚體多肽結合至第一 T 細胞之親和力比該 T 細胞調節多聚體多肽結合第二 T 細胞之親和力高至少 25%，其中該第一 T 細胞在其表面上表現該同源共免疫調節多肽及以至少 10^{-7} M 之親和力結合該抗原決定基之 TCR，且其中該第二 T 細胞在其表面上表現該同源共免疫調節多肽，

但在其表面上不表現以至少 10^{-7} M 之親和力結合該抗原決定基之 TCR；且/或 ii)當藉由生物層干涉術量測時，對照 T 細胞調節多聚體多肽與同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽變異體之該 T 細胞調節多聚體多肽與該同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率範圍為 1.5:1 至 10^6:1，其中該對照包含該野生型免疫調節多肽。

【0462】 態樣 57. 如態樣 56 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：a)該 T 細胞調節多聚體多肽結合至該第一 T 細胞之親和力比其結合該第二 T 細胞之親和力高至少 50%、至少 2 倍、至少 5 倍或至少 10 倍；且/或 b)該變異體免疫調節多肽結合該共免疫調節多肽之親和力為約 10^{-4} M 至約 10^{-7} M、約 10^{-4} M 至約 10^{-6} M、約 10^{-4} M 至約 10^{-5} M；且/或 c)其中當藉由生物層干涉術量測時，對照 T 細胞調節多聚體多肽與同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽變異體之該 T 細胞調節多聚體多肽與該同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率為至少 10:1、至少 50:1、至少 10^2:1 或至少 10^3:1，其中該對照包含該野生型免疫調節多肽。

【0463】 態樣 58. 如態樣 55-57 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一多肽或該第二多肽包含免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽。

【0464】 態樣 59. 如態樣 58 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 Ig Fc 多肽為 IgG1 Fc 多肽。

【0465】 態樣 60. 如態樣 58 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 Ig Fc 多肽為 IgG4 Fc 多肽。

【0466】 態樣 61. 如態樣 59 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中 IgG1 Fc 多肽包含選自以下之一或多個胺基酸取代：N297A、L234A、L235A、L234F、L235E 及 P331S。

【0467】 態樣 62. 如態樣 55-61 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中

a1) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；

ii) 該第一 I 類 MHC 多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽；且

b1) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該第二 I 類 MHC 多肽；及

ii)免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽；或

a2) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 I 類 MHC 多肽；且

b2) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 至少一種免疫調節多肽；

ii) 該第二 I 類 MHC 多肽；及

iii) Ig Fc 多肽；或

a3) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 I 類 MHC 多肽；且

b3) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該第二 I 類 MHC 多肽；及

ii) Ig Fc 多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽；或

a4) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 I 類 MHC 多肽；且

b4) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該第二 I 類 MHC 多肽；及

ii) 至少一種免疫調節多肽；或

a5) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 I 類 MHC 多肽；且

b5) 第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 至少一種免疫調節多肽；及

ii) 該第二 I 類 MHC 多肽；或

a6) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；

ii) 該第一 I 類 MHC 多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽；且

b6) 該第二多肽包含：

i) 該第二 I 類 MHC 多肽。

【0468】 態樣 63. 如態樣 55-62 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2-微球蛋白多肽；且其中該第二 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽。

【0469】 態樣 64. 如態樣 55-63 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽係選自由以下組成之群：細胞介素(例如，IL2 多肽、IL7 多肽、IL12 多肽、IL15 多肽、IL17 多肽、IL21 多肽、IL27 多肽、IL-23 多肽、TGFβ 多肽及其類似物；且包括全部家族成員，例如 IL17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F、IL-17E)、4-1BBL 多肽、ICOS-L 多肽、OX-40L 多肽、CD80 多肽、CD86 多肽(CD80 及 CD86 亦分別稱為 B7-1 及 B7-2)、CD40 多肽、CD70

多肽、JAG1 (CD339)多肽、ICAM (CD540 多肽、PD-L1 多肽、FasL 多肽、PD-L2 多肽、PD-1H (VISTA)多肽、ICOS-L (CD275)多肽、GITRL 多肽、HVEM 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽、及 CX3CL1 多肽、半乳糖凝集素-9 多肽、CD83 多肽、CD30L 多肽、HLA-G 多肽、MICA 多肽、MICB 多肽、HVEM (CD270)多肽、淋巴毒素 β 受體多肽、3/TR6 多肽、ILT3 多肽、ILT4 多肽、CXCL10 多肽、CXCL9 多肽、CXCL11 多肽、CXCL13 多肽、及 CX3CL1 多肽、及其組合。

【0470】 態樣 65. 如態樣 55-63 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽為 IL-2 多肽。

【0471】 態樣 66. 如態樣 55-65 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含至少兩種免疫調節多肽，且其中該等免疫調節多肽中之至少兩者為相同的。

【0472】 態樣 67. 如態樣 66 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該兩種或更多種免疫調節多肽係串聯在一起。

【0473】 態樣 68. 如態樣 55-67 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：a)第一二硫鍵係在以下各物之間：i)存在於該 WT-1 肽抗原決定基與該第一 I 類 MHC 多肽之間的連接子中之 Cys，其中該第一 I 類 MHC 多肽為 β2M 多肽；與 ii)經由 Y84C 取代引入該第二 I 類 MHC 多肽中之 Cys 殘基，其中該第二 I 類 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽；且 b)第二二硫鍵係在以下各物之間：i)經由 R12C 取代引入該 β2M 多肽中之 Cys 殘基；與 ii)經由 A236C 取代引入該 I 類 MHC 重鏈多肽中之 Cys 殘基。

【0474】 態樣 69. 如態樣 68 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該連接子包含胺基酸序列 GCGGS (SEQ ID NO:318)。

【0475】 態樣 70. 如態樣 69 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該連接子包含胺

基酸序列 GCGGS(GGGGS)n (SEQ ID NO:342)，其中 n 為 1 至 10 之整數。

【0476】 態樣 71. 如態樣 55-70 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽抗原決定基具有之長度為約 4 個胺基酸至約 15 個胺基酸。

【0477】 態樣 72. 如態樣 55-71 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽抗原決定基包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、CMTWNQMNLGATLKG (SEQ ID NO:223)、WNQMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:224)、CMTWNYMNLGATLKG (SEQ ID NO:225)、WNYMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:226)、MTWNQMNLGATLKGV (SEQ ID NO:227)、TWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:228)、CMTWNLMNLGATLKG (SEQ ID NO:229)、MTWNLMNLGATLKGV (SEQ ID NO:230)、TWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:231)、WNLMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:232)、MNLGATLK (SEQ ID NO:233)、MTWNYMNLGATLKGV SEQ ID NO:234)、TWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:235)、CMTWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:236)、CMTWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:237)、CMTWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:238)、GYLRNPTAC (SEQ ID NO:239)、GALRNPTAL (SEQ ID NO:240)、YALRNPTAC (SEQ ID NO:241)、GLLRNPTAC (SEQ ID NO:242)、RYRPHPGAL (SEQ ID NO:243)、YQRPHPGAL (SEQ ID NO:244)、RLRPHPGAL (SEQ ID NO:245)、RIRPHPGAL (SEQ ID NO:246)、QFPNHSFKHEDPMGQ (SEQ ID NO:247)、HSFKHEDPY (SEQ ID NO:248)、QFPNHSFKHEDPM (SEQ ID NO:249)、QFPNHSFKHEDPY (SEQ ID NO:250)、KRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:251)、KRPFMCAYPGCYK (SEQ ID NO:252)、FMCAYPGCY (SEQ ID NO:253)、FMCAYPGCK (SEQ ID NO:254)、KRPFMCAYPGCNKRY (SEQ ID NO:255)、SEKRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:256)、KRPFMCAYPGCYKRY (SEQ ID NO:257)、NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、VLDFAPPGA (SEQ ID

NO:259)、RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)、CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)、CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264)、SLGEQQYSV (SEQ ID NO:265)、CMTWNQMNL (SEQ ID NO:266)及 NQMNLGATL (SEQ ID NO:267)。

【0478】 態樣 73. 如態樣 55-71 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽包含胺基酸序列 VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)或 RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)。

【0479】 態樣 74. 如態樣 55-73 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 I 類 MHC 多肽或該第二 I 類 MHC 多肽包含：a)與圖 9A 中描繪之 HLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0201、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303 或 HLA-A*3401 胺基酸序列具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；b)與圖 10A 中描繪之 HLA-B*0702、HLA-B*0801、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*4001、HLA-B*4601 或 HLA-B*5301 胺基酸序列具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；或 c)與圖 11A 中描繪之 HLA-C*0102、HLA-C*0303、HLA-C*0304、HLA-C*0401、HLA-C*0602、HLA-C*0701、HLA-C*0702、HLA-C*0801 或 HLA-C*1502 具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0480】 態樣 75. 如態樣 55-74 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*2402 多肽具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0481】 態樣 76. 如態樣 55-74 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽為 HLA-A*1101 多肽。

【0482】 態樣 77. 如態樣 55-74 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*3303 多肽具

有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0483】 態樣 78. 如態樣 55-74 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*0201 多肽具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0484】 態樣 79. 如態樣 55-78 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽為包含以下之變異體 IL-2 多肽：i) H16A 取代及 F42A 取代；或 ii) H16T 取代及 F42A 取代。

【0485】 態樣 80. 如態樣 55-79 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含第一異二聚體及第二異二聚體。

【0486】 態樣 81. 一種核酸，其包含編碼根據態樣 55-80 中任一項之第一多肽或第二多肽的核苷酸序列，其中該第一多肽或該第二多肽包含至少一個免疫調節結構域。

【0487】 態樣 82. 一種表現載體，其包含如態樣 81 之核酸。

【0488】 態樣 83. 一種選擇性調節對於韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)抗原決定基具有特異性之 T 細胞之活性的方法，該方法包括使該 T 細胞與根據態樣 55-80 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽接觸，其中該接觸選擇性調節該 WT-1 抗原決定基特異性 T 細胞之活性。

【0489】 態樣 84. 一種治療患有癌症之患者的方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含根據態樣 55-80 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽之醫藥組成物。

【0490】 態樣 85. 如態樣 84 之方法，其中該癌症表現 WT-1 蛋白。

【0491】 態樣 86. 如態樣 84 或態樣 85 之方法，其中該癌症為急性骨髓性白血病、骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、乳癌、韋爾姆斯氏瘤、間皮瘤、軟組織肉瘤、神經胚細胞瘤或腎胚細胞瘤。

【0492】 態樣 87. 如態樣 84-86 中任一項之方法，其中該投與係肌肉內投與。

【0493】 態樣 88. 如態樣 84-86 中任一項之方法，其中該投與係靜脈內投與。

【0494】 態樣 89. 如態樣 84-88 中任一項之方法，其進一步包括向該個體投與一或多種檢查點抑制劑。

【0495】 態樣 90. 如態樣 89 之方法，其中該檢查點抑制劑為結合至選自由以下組成之群之多肽的抗體：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ、PI3K γ、TAM、精胺酸酶、CD137、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、CD122、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。

【0496】 態樣 91. 如態樣 90 之方法，其中該檢查點抑制劑為對 PD-1、PD-L1 或 CTLA4 有特異性之抗體。

【0497】 態樣 92. 如態樣 89 之方法，其中該一或多種檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：納武單抗、派姆單抗、披地單抗、AMP-224、MPDL3280A、MDX-1105、MEDI-4736、阿維魯單抗、伊匹珠單抗、曲利木單抗、披地單抗、IMP321、MGA271、BMS-986016、利魯單抗、烏瑞魯單抗、PF-05082566、IPH2101、MEDI-6469、CP-870,893、莫木利珠單抗、瓦利魯單抗、阿維單抗、加利昔單抗、AMP-514、AUNP 12、伊多莫德、NLG-919、INCB024360、KN035、及其組合。

【0498】 態樣 93. 一種調節個體之免疫反應的方法，該方法包括向該個體投與有效量的如態樣 55-80 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該投與誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應及抗原決定基非特異性 T 細胞反應，其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 2:1。

【0499】 態樣 94. 一種選擇性遞送免疫調節多肽至靶標 T 細胞之方法，該方法包括使混合 T 細胞群與如態樣 55-80 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽接觸，其中該混合 T 細胞群包含該靶標 T 細胞及非靶標 T 細胞，其中該靶標 T 細胞對

存在於該 T 細胞調節多聚體多肽內之該 WT-1 抗原決定基具有特異性，且其中該接觸遞送存在於該 T 細胞調節多聚體多肽內之該一或多種免疫調節多肽至該靶標 T 細胞。

【0500】 態樣 95. 一種偵測自個體獲得之混合 T 細胞群中結合韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)抗原決定基之靶標 T 細胞之存在的方法，該方法包括：a)使該混合 T 細胞群與如態樣 55-80 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽在*活體外*接觸，其中該 T 細胞調節多聚體多肽包含該 WT-1 抗原決定基；及 b)偵測 T 細胞響應於該接觸之活化及/或增殖，其中經活化及/或增殖之 T 細胞指示該靶標 T 細胞之存在。

態樣組 B

【0501】 上文所述之本發明主題之態樣(包括實施例)單獨或在與一或多個其他態樣或實施例組合時可為有益的。不限於以上描述，下文提供本發明之編號 1-36 的某些非限制性態樣。如熟習此項技術者在閱讀本發明之後將顯而易知，可使用個別編號之態樣中之各者或將其與前述或以下個別編號之態樣中之任一者組合。此旨在提供全部此等態樣組合之支持且不限於下文明確提供之態樣之組合：

【0502】 態樣 1. 一種 T 細胞調節多聚體多肽，其包含：至少一種異二聚體，該異二聚體包含：a)第一多肽，該第一多肽包含：i)韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)肽抗原決定基，其中該 WT-1 肽之長度為至少 4 個胺基酸；及 ii)第一 I 類主要組織相容性複合物(MHC)多肽；b)第二多肽，該第二多肽包含第二 I 類 MHC 多肽，及 c)至少一種活化免疫調節多肽，其中該第一多肽及/或該第二多肽包含該免疫調節多肽，且其中該 WT-1 肽抗原決定基包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、CMTWNQMNLGATLKG (SEQ ID NO:223)、WNQMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:224)、CMTWNYMNLGATLKG (SEQ ID NO:225)、WNYMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:

226)、MTWNQMNLGATLKGV (SEQ ID NO:227)、TWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:228)、CMTWNLMNLGATLKG (SEQ ID NO:229)、MTWNLMNLGATLKGV (SEQ ID NO:230)、TWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:231)、WNLMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:232)、MNLGATLK (SEQ ID NO:233)、MTWNYMNLGATLKGV SEQ ID NO:234)、TWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:235)、CMTWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:236)、CMTWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:237)、CMTWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:238)、GYLRNPTAC (SEQ ID NO:239)、GALRNPTAL (SEQ ID NO:240)、YALRNPTAC (SEQ ID NO:241)、GLLRNPTAC (SEQ ID NO:242)、RYRPHPGAL (SEQ ID NO:243)、YQRPHPGAL (SEQ ID NO:244)、RLRPHPGAL (SEQ ID NO:245)、RIRPHPGAL (SEQ ID NO:246)、QFPNHSFKHEDPMGQ (SEQ ID NO:247)、HSFKHEDPY (SEQ ID NO:248)、QFPNHSFKHEDPM (SEQ ID NO:249)、QFPNHSFKHEDPY (SEQ ID NO:250)、KRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:251)、KRPFMCAYPGCYK (SEQ ID NO:252)、FMCAYPGCY (SEQ ID NO:253)、FMCAYPGCK (SEQ ID NO:254)、KRPFMCAYPGCNKRY (SEQ ID NO:255)、SEKRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:256)、KRPFMCAYPGCYKRY (SEQ ID NO:257)、NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)、RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)、CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)、CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264)、SLGEQQYSV (SEQ ID NO:265)、CMTWNQMNL (SEQ ID NO:266)及 NQMNLGATL (SEQ ID NO:267)，視情況其中該第一多肽或該第二多肽包含免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽。

【0503】 態樣 2. 如態樣 1 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該一或多個免疫調節結構域中之至少一者為變異體免疫調節多肽，其呈現出對同源共免疫調節多肽之親和力與相應野生型免疫調節多肽對該同源共免疫調節多肽之親和力相比

有所減小，且其中該抗原決定基以至少 10^{-7} M 之親和力結合至 T 細胞上之 T 細胞受體(TCR)，使得：

i) 該 T 細胞調節多聚體多肽結合至第一 T 細胞之親和力比該 T 細胞調節多聚體多肽結合第二 T 細胞之親和力高至少 25%，其中該第一 T 細胞在其表面上表現該同源共免疫調節多肽及以至少 10^{-7} M 之親和力結合該抗原決定基之 TCR，且其中該第二 T 細胞在其表面上表現該同源共免疫調節多肽但在其表面上不表現以至少 10^{-7} M 之親和力結合該抗原決定基之 TCR；且/或

ii) 當藉由生物層干涉術量測時，對照 T 細胞調節多聚體多肽對同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽之變異體的該 T 細胞調節多聚體多肽對該同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率範圍為 1.5:1 至 10^6:1，其中該對照包含該野生型免疫調節多肽。

【0504】 態樣 3. 如態樣 2 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該 T 細胞調節多聚體多肽結合至該第一 T 細胞之親和力比其結合該第二 T 細胞之親和力高至少 50%、至少 2 倍、至少 5 倍或至少 10 倍；且/或

b) 該變異體免疫調節多肽結合該共免疫調節多肽之親和力為約 10^{-4} M 至約 10^{-7} M、約 10^{-4} M 至約 10^{-6} M、約 10^{-4} M 至約 10^{-5} M；且/或

c) 其中當藉由生物層干涉術量測時，對照 T 細胞調節多聚體多肽對同源共免疫調節多肽之結合親和力與包含野生型免疫調節多肽之變異體的該 T 細胞調節多聚體多肽對該同源共免疫調節多肽之結合親和力的比率為至少 10:1、至少 50:1、至少 10^2:1 或至少 10^3:1，其中該對照包含該野生型免疫調節多肽。

【0505】 態樣 4. 如態樣 1-3 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中

a1) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；

ii) 該第一 MHC 多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽；且

b1) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該第二 MHC 多肽；及

ii) 免疫球蛋白(Ig) Fc 多肽；或

a2) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 MHC 多肽；且

b2) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 至少一種免疫調節多肽；

ii) 該第二 MHC 多肽；及

iii) Ig Fc 多肽；或

a3) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 MHC 多肽；且

b3) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該第二 MHC 多肽；及

ii) Ig Fc 多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽；或

a4) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 MHC 多肽；且

b4) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該第二 MHC 多肽；及

ii) 至少一種免疫調節多肽；或

a5) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該第一 MHC 多肽；且

b5)第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 至少一種免疫調節多肽；及

ii) 該第二 MHC 多肽；或

a6) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；

ii) 該第一 MHC 多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽；且

b6) 該第二多肽包含：

i) 該第二 MHC 多肽。

【0506】 態樣 5. 如態樣 1-4 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該第一 MHC 多肽為 β2-微球蛋白多肽；且該第二 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽；或

b) 該第一 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽；且該第二 MHC 多肽為 β2-微球蛋白多肽。

【0507】 態樣 6. 如態樣 5 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該 β2-微球蛋白多肽；且

b) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 至少一種免疫調節多肽；

ii) 該 I 類 MHC 重鏈多肽；及

iii) Ig Fc 多肽。

【0508】 態樣 7. 如態樣 5 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該第一多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 WT-1 肽抗原決定基；及

ii) 該 β2-微球蛋白多肽；且

b) 該第二多肽以自 N 端至 C 端之次序包含：

i) 該 I 類 MHC 重鏈多肽；及

ii) Ig Fc 多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽。

【0509】 態樣 8. 如態樣 1-7 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽係選自由以下組成之群：細胞介素、4-1BBL 多肽、ICOS-L 多肽、OX-40L 多肽、CD80 多肽、CD86 多肽、CD40 多肽、CD70 多肽及其組合。

【0510】 態樣 9. 如態樣 1-8 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該至少一種免疫調節多肽為 IL-2 多肽。

【0511】 態樣 10. 如態樣 1-9 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含至少兩種免疫調節多肽，且其中該等免疫調節多肽中之至少兩者為相同的，視情況其中該兩種或更多種免疫調節多肽係串聯在一起。

【0512】 態樣 11. 如態樣 1-10 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該免疫調節多肽為變異體 IL-2 多肽，其呈現出對 IL-2 受體之親和力與野生型 IL-2 多肽對該 IL-2 受體之親和力相比有所減小。

【0513】 態樣 12. 如態樣 11 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該變異體 IL-2 多肽包含：i) H16A 取代及 F42A 取代；或 ii) H16T 取代及 F42A 取代。

【0514】 態樣 13. 如態樣 1-12 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第

一多肽與該第二多肽彼此共價連接，視情況其中該共價鍵聯係經由二硫鍵。

【0515】 態樣 14. 如態樣 1-13 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽或介於該抗原決定基與該第一 MHC 多肽之間的連接子包含提供第一 Cys 殘基之胺基酸取代，其中該第二 MHC 多肽包含提供第二 Cys 殘基之胺基酸取代，且其中該二硫鍵聯係在該第一 Cys 殘基與該第二 Cys 殘基之間。

【0516】 態樣 15. 如態樣 1-14 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多肽包含在以下各物之間的二硫鍵：i)存在於該 WT-1 肽抗原決定基與該第一 I 類 MHC 多肽之間的連接子中之 Cys，其中該第一 I 類 MHC 多肽為 β2M 多肽；與 ii)經由 Y84C 取代引入該第二 I 類 MHC 多肽中之 Cys 殘基，其中該第二 I 類 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽。

【0517】 態樣 16. 如態樣 1-14 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多肽包含在以下各物之間的二硫鍵：i)經由 R12C 取代引入該第一 I 類 MHC 多肽中之 Cys 殘基，其中該第一 I 類 MHC 多肽為 β2M 多肽；與 ii)經由 A236C 取代引入該第二 I 類 MHC 多肽中之 Cys 殘基，其中第二 I 類 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽。

【0518】 態樣 17. 如態樣 1-14 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多肽包含在以下各物之間的第一二硫鍵：i)存在於該 WT-1 肽抗原決定基與該第一 I 類 MHC 多肽之間的連接子中之 Cys，其中該第一 I 類 MHC 多肽為 β2M 多肽；與 ii)經由 Y84C 取代引入該第二 I 類 MHC 多肽中之 Cys 殘基，其中該第二 I 類 MHC 多肽為 I 類 MHC 重鏈多肽；及在以下各物之間的第二二硫鍵：i)經由 R12C 取代引入該 β2M 多肽中之 Cys 殘基；與 ii)經由 A236C 取代引入該 I 類 MHC 重鏈多肽中之 Cys 殘基。

【0519】 態樣 18. 如態樣 15 或態樣 17 之 T 細胞調節多聚體多肽，其中介於該 WT-1 肽抗原決定基與該第一 MHC 之間的該連接子為 GCGGS(G4S)n (SEQ ID

NO:315)，其中 n 為 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9。

【0520】 態樣 19. 如態樣 1-18 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽抗原決定基之長度為約 4 個胺基酸至約 25 個胺基酸。

【0521】 態樣 20. 如態樣 1-19 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該 WT-1 肽包含胺基酸序列 CMTWNQMNL (SEQ ID NO: 266)、CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)、YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264)、SLGEQQYSV (SEQ ID NO:265)、RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)及 NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)。

【0522】 態樣 21. 如態樣 1-20 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽或該第二 MHC 多肽包含：

a) 與圖 9A 中描繪之 HLA-A*0101、HLA-A*0201、HLA-A*0201、HLA-A*1101、HLA-A*2301、HLA-A*2402、HLA-A*2407、HLA-A*3303 或 HLA-A*3401 胺基酸序列具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；或

b) 與圖 10A 中描繪之 HLA-B*0702、HLA-B*0801、HLA-B*1502、HLA-B*3802、HLA-B*4001、HLA-B*4601 或 HLA-B*5301 胺基酸序列具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列；或

c) 與圖 11A 中描繪之 HLA-C*0102、HLA-C*0303、HLA-C*0304、HLA-C*0401、HLA-C*0602、HLA-C*0701、HLA-C*0702、HLA-C*0801 或 HLA-C*1502 具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【0523】 態樣 22. 如態樣 1-21 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*2402 多肽具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列，且其中該抗原決定基係選自由以下組成之群：RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)、CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)及 NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)。

【0524】 態樣 23. 如態樣 1-21 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該第一 MHC 多肽為 β2M 多肽，且其中該第二 MHC 多肽包含與 HLA-A*0201 多肽具有至少 95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列，且其中該抗原決定基係選自由以下組成之群：VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)、RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260) 及 YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264)。

【0525】 態樣 24. 如態樣 1-23 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含第一異二聚體及第二異二聚體，且其中該第一異二聚體與該第二異二聚體藉由介於該第一異二聚體與該第二異二聚體之 Ig Fc 多肽之間的一或多個二硫鍵來共價結合。

【0526】 態樣 25. 一種核酸，其包含編碼如態樣 1-24 中任一項之第一多肽或第二多肽的核苷酸序列。

【0527】 態樣 26. 一種表現載體，其包含如態樣 25 之核酸。

【0528】 態樣 27. 一種選擇性調節對於韋爾姆斯氏瘤-1 (WT-1)抗原決定基具有特異性之 T 細胞之活性的方法，該方法包括使該 T 細胞與根據態樣 1-24 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽接觸，其中該接觸選擇性調節該 WT-1 抗原決定基特異性 T 細胞之活性。

【0529】 態樣 28. 一種治療患有癌症之患者的方法，該方法包括向該患者投與有效量的包含根據態樣 1-24 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽之醫藥組成物。

【0530】 態樣 29. 如態樣 28 之方法，其中該癌症為急性骨髓性白血病、骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、乳癌、韋爾姆斯氏瘤、間皮瘤、軟組織肉瘤、神經胚細胞瘤或腎胚細胞瘤。

【0531】 態樣 30. 如態樣 28 或態樣 29 之方法，其進一步包括向該個體投與一或多種檢查點抑制劑。

【0532】 態樣 31. 如態樣 30 之方法，其中該檢查點抑制劑為結合至選自由以

下組成之群之多肽的抗體：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ、PI3K γ、TAM、精胺酸酶、CD137、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、CD122、PD-1、PD-L1 及 PD-L2。

【0533】 態樣 32. 如態樣 31 之方法，其中該檢查點抑制劑為對 PD-1、PD-L1 或 CTLA4 有特異性之抗體。

【0534】 態樣 33. 如態樣 30 之方法，其中該一或多種檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：納武單抗、派姆單抗、披地單抗、AMP-224、MPDL3280A、MDX-1105、MEDI-4736、阿維魯單抗、伊匹珠單抗、曲利木單抗、披地單抗、IMP321、MGA271、BMS-986016、利魯單抗、烏瑞魯單抗、PF-05082566、IPH2101、MEDI-6469、CP-870,893、莫木利珠單抗、瓦利魯單抗、阿維單抗、加利昔單抗、AMP-514、AUNP 12、伊多莫德、NLG-919、INCB024360、KN035、及其組合。

【0535】 態樣 34. 一種調節個體之免疫反應的方法，該方法包括向該個體投與有效量的如態樣 1-24 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽，其中該投與誘導抗原決定基特異性 T 細胞反應及抗原決定基非特異性 T 細胞反應，且其中該抗原決定基特異性 T 細胞反應與該抗原決定基非特異性 T 細胞反應之比率為至少 2:1。

【0536】 態樣 35. 一種選擇性遞送免疫調節多肽至靶標 T 細胞之方法，該方法包括使混合 T 細胞群與如態樣 1-24 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽接觸，其中該混合 T 細胞群包含該靶標 T 細胞及非靶標 T 細胞，其中該靶標 T 細胞對存在於該 T 細胞調節多聚體多肽內之該 WT-1 抗原決定基有特異性，且其中該接觸遞送存在於該 T 細胞調節多聚體多肽內之該一或多種免疫調節多肽至該靶標 T 細胞。

【0537】 態樣 36. 一種偵測自個體獲得之混合 T 細胞群中結合 WT-1 抗原決定

基之靶標 T 細胞之存在的方法，該方法包括：a)使該混合 T 細胞群與如態樣 1-24 中任一項之 T 細胞調節多聚體多肽在*活體外*接觸，其中該 T 細胞調節多聚體多肽包含該 WT-1 抗原決定基；及 b)偵測 T 細胞響應於該接觸之活化及/或增殖，其中經活化及/或增殖之 T 細胞指示該靶標 T 細胞之存在。

實例

【0538】 提出以下實例以便向一般技藝人士提供如何製備及使用本發明之完全揭露及描述，且以下實例不欲限制發明者視為其發明之事物的範疇，亦不欲表示以下實驗為進行之所有或僅有實驗。已努力確保關於所用數值(例如，量、溫度等)之準確性，但應慮及一些實驗誤差及偏差。除非另外指示，否則份為重量份，分子量為重量平均分子量，溫度以攝氏度表示，且壓力為大氣壓或接近大氣壓。可使用標準縮寫，例如，bp，鹼基對；kb，千鹼基；pl，皮升；s 或 sec，秒；min，分鐘；h 或 hr，小時；aa，胺基酸；kb，千鹼基；bp，鹼基對；nt，核苷酸；i.m.，肌肉內；i.p.，腹膜內；s.c.，皮下；及其類似縮寫。

實例 1

【0539】 測試經由兩個二硫鍵連接 TMMP 異二聚體之兩個多肽鏈對穩定性及產生之影響。

【0540】 生成以下 TMMP：a)包含 1715 + 2380 多肽之 TMMP；及 b)包含 1715 多肽及 2381 多肽之 TMMP。多肽鏈之胺基酸序列提供於圖 14A-14C 中。如圖 15 及圖 16 所示，TMMP 包括：i) A02:01 對偶基因之 I 類 HLA-A 重鏈多肽；及 ii) IL2 (H16A；F42A)免疫調節(「MOD」)多肽之兩個拷貝。2380 多肽包含 WT1 肽 WT1(37-45)，而 2381 多肽包含 WT1 肽 WT1(126-134)。1715-2380 TMMP 為包含 1715 多肽及 2380 多肽之異二聚體的同二聚體。同樣，1715-2381 TMMP 為包含 1715 多肽及 2381 多肽之異二聚體的同二聚體。因此，TMMP 包括：i) 1715 + 2380 異二聚體之 2 個拷貝，由存在於 1715 多肽中之 IgFc 多肽之間的 2 個二硫

鍵連接；或 ii) 1715 + 2381 異二聚體之 2 個拷貝，由存在於 1715 多肽中之 IgFc 多肽之間的 2 個二硫鍵連接。此排列示意性描繪於圖 17C 中。

【0541】 TMMP 1715 + 2380 為經雙二硫鍵連接之異二聚體：a)第一二硫鍵聯係在以下各物之間：i)存在於 WT1 肽與 2380 多肽之 β2M 鏈之間的連接子中之 Cys；與 ii)藉由 Y84C 取代引入存在於 1715 多肽中之 I 類重鏈中的 Cys；且 b)第二二硫鍵聯係在以下各物之間：i)藉由 R12C 取代引入存在於 2380 多肽中之 β2M 多肽中的 Cys；與 ii)藉由 A236C 取代引入存在於 1715 多肽中之 I 類重鏈中的 Cys。

【0542】 TMMP 1715 + 2381 為經二硫鍵連接之異二聚體：a)第一二硫鍵聯係在以下各物之間：i)存在於 WT1 肽與 2381 多肽之 β2M 鏈之間的連接子中之 Cys；與 ii)藉由 Y84C 取代引入存在於 1715 多肽中之 I 類重鏈中的 Cys；且 b)第二二硫鍵聯係在以下各物之間：i)藉由 R12C 取代引入存在於 2381 多肽中之 β2M 多肽中的 Cys；與 ii)藉由 A236C 取代引入存在於 1715 多肽中之 I 類重鏈中的 Cys。

【0543】 在 ExpiCHO 細胞(其係改自中國倉鼠卵巢(CHO)細胞；ThermoFisher；參見例如 Jain 等人 (2017) *Protein Expr. Purif.* 134:38)中產生 TMMP 且將其自該等細胞生長之細胞培養基中純化。進行兩個純化步驟。在第一步驟中，使細胞培養基變澄清，且使澄清之細胞培養基經歷蛋白 A 管柱純化。在第二純化步驟中，使來自蛋白 A 管柱之溶離物經歷尺寸排阻層析。

【0544】 對經純化之 TMMP 之穩定性進行測試。在將經純化之 TMMP 保存於液體溶液(含有 365 mM NaCl 之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)，pH 7.4)中在 37°C下達 28 日或在 42°C下達 28 日之後，判定所存在的異二聚體 TMMP 之量。

【0545】 另外，使經純化之 TMMP 經歷 3 次冷凍/解凍循環。

【0546】 結果描繪於圖 15 及圖 16 中。

【0547】 如圖 15 所示，1715-2380 異二聚體(在圖 15 中亦稱為「單體」)之同

二聚體佔來自蛋白 A 管柱之溶離物的 80%。如圖 16 所示，1715-2381 異二聚體(在圖 16 中亦稱為「單體」)之同二聚體佔來自蛋白 A 管柱之溶離物的 79%。

【0548】 發現異二聚體 1715-2380 及 1715-2381 之同二聚體對於 3 次冷凍/解凍循環係穩定的。

【0549】 各種 TMMP 之肽/HLA、IL-2 及 Fc 結構域的解折疊溫度錶示為 T_m (℃)，其提供於圖 15 及圖 16 中。另外，發生聚集之溫度(T_m℃)提供於圖 15 及圖 16 中。

實例 2：包含 WT1 抗原決定基、HLA-A*02 重鏈、異二聚體之 2 個多肽鏈之間的一個或兩個二硫鍵、及位置 1 處之變異體 IL-2 免疫調節多肽的 TMMP 之生物化學表徵

【0550】 此項研究中所用之構築體匯總於表 2 中。

表 2

構築體	抗原決定基	S-S 鍵	IL-2 位置
2405 + 2762	WT-1 (37-45)	G2C	1
1715 + 2380	WT-1 (37-45)	G2C + R12C	1
2405 + 2763	WT-1 (126-134)	G2C	1
1715 + 2381	WT-1 (126-134)	G2C + R12C	1
2405 + 3626	WT-1 (126-134 (R126Y))	G2C	1
1715 + 3625	WT-1 (126-134 (R126Y))	G2C + R12C	1

【0551】 該等構築體之多肽鏈之胺基酸序列提供於圖 14A-14I 中。

【0552】 「G2C」指示 TMMP 包括以下各物之間的二硫鍵：i)在肽抗原決定基與 β2M 多肽之間的肽連接子中之 Cys；與 ii)在 I 類 MHC 重鏈之位置 84 處的 Cys，其中 I 類 MHC 重鏈具有 Y84C 取代。

【0553】 「R12C」指示 TMMP 包括以下各物之間的二硫鍵：i)在 β2M 多肽之位置 12 處之 Cys，其中 β2M 多肽具有 R12C 取代；與 ii)在 I 類 MHC 重鏈之位置 236 處的 Cys，其中 I 類 MHC 重鏈具有 A236C 取代。

【0554】 「G2C + R12C」指示 TMMP 包括「G2C」二硫鍵及「R12C」二硫

鍵。

【0555】 WT-1 (37-45)為 VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)。

【0556】 WT-1 (126-134)為 RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)。

【0557】 WT-1 (126-134 (R126Y))為 YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264)且亦稱為「126-134 模擬抗原決定基」。

【0558】 IL-2「位置 1」示意性描繪於圖 19 中。

結果

【0559】 測試 TMMP 模擬 $CD8^+$ T 細胞之抗原特異性增殖的能力。TMMP 包括以下各物作為抗原決定基：i) WT1 37-45；ii) WT1 126-134；或 iii) WT1 126-134 (R126Y)。全部 TMMP 包括 A02 對偶基因 I 類 MHC 重鏈。

【0560】 將自人類供體獲得之外周血單核細胞(PBMC)在*活體外*與不同濃度(0 nM、10 nM、100 nM、300 nM 或 1000 nM)之 TMMP 一起溫育 10 日。在 10 日溫育期之後，判定對抗原決定基有特異性之細胞的數目。來自兩個供體(「Leukopak 7 及 Leukopak 12」)之 PBMC 的資料展示於**圖 21** 中。

【0561】 圖 21 中呈現之資料表明在兩個供體中，WT1 特異性 TMMP 可在 10 日刺激培養期間誘導來自總 PBMC 之 WT1 特異性 CD8+ T 細胞的擴增。此擴增在具有低或不可偵測之 WT1 特異性 T 細胞前軀體之 PBMC 中達成，表明 TMMP 能夠在來自未促發或純真庫之供體中誘導抗原特異性反應。資料表明對 3 個經選擇之 WT1 肽(37-45、126-134 及 126-134 R126Y)中之任一者有特異性且在兩個經測試之二硫鍵構架(G2C 及 R12C/G2C)之任一者上的 TMMP 誘導來自總 PBMC 之 WT1 特異性 CD8+ T 細胞的擴增。

【0562】 在*活體外*在重組人類 IL-2 存在下以所指示之 WT1 肽刺激來自不同人類供體(L7、L10 及 L12)之 PBMC 達 10 日且接著以含有相同肽且含有 G2C 二硫鍵或 R12C 及 G2C 二硫鍵兩者之 TMMP 再刺激 8 日。資料描繪於**圖 22** 中。

【0563】 圖 22 中呈現之資料表明在來自三個供體之 PBMC 中，含有 WT1 之 TMMP 可在 10 日促發培養之後的 8 日再刺激培養期間自總 PBMC 擴增 WT1 特異性 CD8+ T 細胞。此擴增自具有可偵測數目之 WT1 特異性 T 細胞前驅體之細胞發生，表明 TMMP 能夠在具有經促發/預先存在的 WT-1 特異性 T 細胞庫之供體中擴增抗原特異性 T 細胞。資料表明對 3 種 WT1 肽(37-45、126-134 及 126-134 R126Y)中之任一者有特異性且在兩個經測試之二硫鍵構架(G2C 及 R12C/G2C)之任一者上的 TMMP 誘導此類擴增。

【0564】 測試藉由與含有 WT1 37-45 肽且含有 G2C 二硫鍵或 R12C 及 G2C 二硫鍵兩者之 TMMP 接觸來進行擴增之 $CD8^+$ T 細胞響應於呈遞 WT1-37-45 肽或不相關肽(SL9)之靶細胞(T2 細胞)而產生 TNF-α 及 IFN-γ 之能力。使用佛波醇 12-肉豆蔻酸鹽 13-乙酸鹽(PMA)及離子黴素(ionomycin)(「iono」)作為陽性對照。使用以培養基處理之 $CD8^+$ T 細胞作為陰性對照。將藉由 TMMP 擴增之 $CD8^+$ T 細胞與以 WT1 肽或不相關肽(來自 HIV 之 SL9 肽)裝載之『靶細胞』(T2 細胞)一起溫育。將 CD8+ T 細胞對以 WT 37-45 肽脈衝處理之 T2 細胞的反應(如藉由 IFN-γ 及 TNF-α 之產生所指示)與對以 SL9 肽脈衝處理之 T2 細胞的反應相比較。資料展示於**圖 23** 中。

【0565】 圖 23 中呈現之資料證明以含有具有 G2C 或 R12C/G2C 構架之 TMMP 的 WT1 37-45 擴增之 WT1 37-45-特異性 CD8+ T 細胞的選擇性多官能性。僅在識別呈遞 WT1 37-45 肽而非 SL9 肽之靶細胞時觀測到所量測之反應(TNF-α 及 IFN-γ 產生)。陽性及陰性對照孔顯示在不存在刺激時(如在僅有培養基之孔中所見)CD8+ T 細胞不存在基線活性且抗原特異性細胞及非抗原特異性細胞能夠在強抗原非特異性刺激(PMA +離子黴素)後顯示功能性反應。

【0566】 使用相同檢定，測試藉由含有 WT1 126-134 肽(「WT1 126」)且含有 R12C 及 G2C 二硫鍵之 TMMP 擴增之 CD8 T 細胞響應於呈遞 WT1-126-134 肽、

WT1-126-134 R126Y 肽或不相關肽(SL9)之靶細胞(T2 細胞)而產生 TNF-α 及 IFN-γ 之能力。資料展示於**圖 24** 中。

【0567】 圖 24 中呈現之資料證明以 R12C/G2C 構架上之 WT1 126-134 特異性 Immuno-STAT 擴增之 WT1 126-134 特異性 CD8+ T 細胞的選擇性多官能性。僅在識別呈遞 WT1 126-134 肽或 WT1 126-134 R126Y 肽而非 SL9 肽之靶細胞時觀測到所量測的反應(TNF-α 及 IFN-γ 產生)。陽性及陰性對照孔顯示在不存在刺激時(如在僅有培養基之孔中所見)CD8+ T 細胞不存在基線活性且抗原特異性細胞及非抗原特異性細胞能夠在強抗原非特異性刺激(PMA +離子黴素)後顯示功能性反應。

【0568】 測試二硫鍵對經 IL-2 驅動之免疫細胞活化的作用。CD69 為大部分淋巴細胞及一些其他免疫細胞上之早期活化標記物。在不同類型之刺激條件(包括 IL-2 刺激)下，細胞上調 CD69。評定在 NK 細胞、$CD4^+$ T 細胞及 $CD8^+$ T 細胞上之 CD69 上調。CD69 上調表明存在於 TMMP 中之 IL-2 多肽為有活性的且其功能與對照(重組人類 IL-2)相比有所減弱。將來自不同人類供體之 PBMC 與表中列出之各種 TMMP (「IST」)一起溫育。包括包含 CMV 抗原決定基或 MART-1 抗原決定基之 TMMP 作為對照。展示來自一人類供體(Leukopak 6)之資料。資料展示於**圖 25** 中。圖 25 展示作為容易響應於 IL-2 而上調 CD69 的細胞之相關及代表性實例的 NK 細胞上之 CD69 上調。在 CD8+ T 細胞閘(cell gate)及 CD4+ T 細胞閘上觀測到類似資料。

【0569】 圖 25 中呈現之資料表明在位置 1 上經工程化至在各種二硫鍵構架(R12C、G2C 及 R12C/G2C)上建立之 HLA-A02 特異性 Immuno-STAT 中的 IL-2 免疫調節多肽為功能性的(如藉由在相關免疫細胞表面上誘導 CD69 所觀測到的)且與野生型重組人類 IL-2 相比有所減弱。

【0570】 為了評價存在於 TMMP 中之變異體 IL-2 免疫調節多肽之效力，進行

CTLL-2 增殖檢定。CTLL-2 細胞依賴於 IL-2 進行生長；因此，CTLL-2 增殖為存在於培養基中之 IL-2 之量及/或功效的量度(例如，其中 IL-2 由與 TMMP 接觸之 T 細胞產生)。Gillis 等人 (1978) *J. Immunol.* 120:2027。

【0571】 資料展示於**圖 26** 中。圖 26 中呈現之資料表明在位置 1 上經工程化至在各種二硫鍵構架(R12C、G2C 及 R12C/G2C)上建立之 HLA-A02 特異性 Immuno-STAT (TMMP)中的 IL-2 免疫調節多肽為功能性的(如藉由 CTLL-2 增殖之誘導所觀測到的)且與普留淨相比有所減弱。

【0572】 測試該等實驗中所用之 TMMP 結合至 FcRn 之能力。TMMP 包括可結合至 FcRn 之 Ig Fc 區。結合至 FcRn 為*活體內*半衰期延長之指示。Souders 等人 (2015) *MAbs* 7:912。「1715 + 2380」 TMPP 之資料展示於**圖 27** 中。

【0573】 測試「1715 + 2380」TMPP 結合至其他 Fc 受體之能力。「1715 + 2380」TMPP 包括具有 LALA 取代之 Ig Fc 區，其減少 Ig Fc 與 FcRI、RIIA、IIB、IIIA-F 及 IIIB 之結合，從而減弱經 Ig Fc 介導之效應物功能。資料展示於**圖 27** 中。

材料及方法

圖 21

【0574】 使用分離術儀器獲得來自兩個健康供體之 Leukopak。將 Leukopak 以等體積之室溫磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)稀釋。藉由如下密度梯度離心自經稀釋之 leukopak 分離 PBMC。在 50 mL 錐形管中以 13 mL Ficoll-Paque 使 30 mL 經稀釋之 leukopak 處於下層，且在 400 g 下在室溫下在無制動器之擺動桶式轉子中離心 30 分鐘。自血漿-Ficoll 界面收集單核細胞層(淋巴細胞、單核細胞及血小板)，將其轉移至新的 50 mL 錐形管中且藉由在室溫下在 300 g 下離心 10 分鐘來以 3 倍過量 PBS 洗滌。在小心移除上清液後，使細胞再懸浮且藉由在室溫下在 200 g 下離心 10 分鐘來以 50 mL PBS 洗滌以移除血小板。在洗滌及血小板移除後，將所獲得之 PBMC 自 50 mL 管中彙集，在 PBS 中再懸浮，計數，藉由在 300 g 下

離心 10 分鐘來沉澱，且使其以 $50x10^6$ 個細胞/ml 之最終濃度再懸浮於細胞冷凍培養基中。

【0575】 由如上文所述之兩個 leukopak 製備人類健康供體 PBMC。在實驗當日，在 37°C水浴中使細胞解凍且在溫熱的 ImmunoCult™-XF Cell Expansion Media (Stemcell Technologies)中藉由在 350 x g 下離心 6 分鐘來洗滌。移除上清液，且使細胞再懸浮於 ImmunoCult™ 培養基中。使用 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)來評定活細胞計數。調整培養基體積以使細胞濃度為 $5x10^6$ 個細胞/ml 且在 6 孔板中每孔接種 2 mL 細胞(等同於 $10x10^6$ 個細胞)。在 4 ml 培養基之總體積中，將 PBMC 以指定量之 Immuno-STAT 或僅以培養基刺激。將細胞在 37°C、5% CO_2 下刺激 10 日，其中在第 5 日及第 7 日藉由自孔中抽吸 2 mL 培養上清液且再添加 2 mL 新鮮培養基來更換培養基。

【0576】 在培養後，收穫細胞且藉由在 350 x g 下離心 5 分鐘來沉澱，藉由 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)判定活細胞計數，且藉由用以下各物染色來處理細胞以用於流動式細胞測量術：生存力染劑、適當的 WT1 肽特異性 HLA-A*0201 四聚體(MBL International)及針對 CD69、CD3、CD14、CD19、CD127、CD56、CD4 (Biolegend)、CD8、CD25 (BD Biosciences)之抗體。洗滌經染色之細胞且藉由流動式細胞測量術進行分析。

【0577】 使用 Attune NxT 流動式細胞測量儀(Invitrogen)進行資料採集。將所採集之資料輸出為 fcs 文檔且使用 Flowjo 軟體(Tree Star, OR)進行分析。

【0578】 基於藉由流動式細胞測量術分析之抗原特異性 T 細胞之頻率、體積及事件及在培養結束時收穫之細胞的總體積及數目，計算每孔抗原特異性 T 細胞之數目且繪製為所示曲線圖。

圖 22

【0579】 將來自兩個供體之 PBMC 用 10 μg/ml 指定肽及 50U/ml 重組人類 IL-2

擴增 10 日。在 6 孔板中在每孔 4 ml Immunocult 培養基中以總計 1 千萬個細胞進行擴增。將細胞在 37°C、5% CO_2 下刺激 10 日，其中在第 5 日及第 7 日藉由自孔中抽吸 2 mL 培養上清液且再添加具有 50 U/ml 重組人類 IL-2 之 2 mL 新鮮培養基來更換培養基。在培養後，收穫細胞且藉由在 350 g 下離心 5 分鐘來沉澱，藉由 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)判定活細胞計數。在六孔板之至少 3 個孔中進行每種刺激條件。使用來自一個孔之 PBMC 來在用以下各物染色後藉由流動式細胞測量術評估培養物中 WT1 特異性 CD8+ T 細胞之頻率/量：生存力染劑、適當的 WT1 肽特異性 HLA-A*0201 四聚體(MBL International)及針對 CD69、CD3、CD14、CD19、CD127、CD56、CD4 (Biolegend)、CD8、CD25 (BD Biosciences)之抗體。洗滌經染色之細胞且藉由流動式細胞測量術進行分析。使用至少兩個孔，使用來自 Stem Cell Technologies 之 CD8+ T 細胞陰性選擇套組富集 CD8+ T 細胞。在先前用絲裂黴素 C 以 1:2 比率處理之自體 PBMC 存在下，將經純化之 CD8+ T 細胞用指定 TMMP 再刺激 8 日，其中在每孔 4 ml 體積之 Immunocult 培養基中具有最終 5 百萬-1 千萬個細胞。以先前確定對於供體與特定 TMMP 之組合而言最佳的濃度使用 TMMP。

【0580】 在培養時，收穫細胞且藉由在 350 g 下離心 5 分鐘來沉澱，藉由 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)判定活細胞計數，且藉由用以下各物染色來處理以用於流動式細胞測量術：生存力染劑、適當的 WT1 肽特異性 HLA-A*0201 四聚體(MBL International)及針對 CD69、CD3、CD14、CD19、CD127、CD56、CD4 (Biolegend)、CD8、CD25 (BD Biosciences)之抗體。洗滌經染色之細胞且藉由流動式細胞測量術進行分析。

【0581】 使用 Attune NxT 流動式細胞測量儀(Invitrogen)進行資料採集。將所採集之資料輸出為 fcs 文檔且使用 Flowjo 軟體(Tree Star, OR)進行分析。

【0582】 基於藉由流動式細胞測量術分析之抗原特異性 T 細胞之頻率、體積

及事件及在培養結束時收穫之細胞的總體積及數目，計算每孔抗原特異性 T 細胞之數目且繪製為所示曲線圖。

圖 23

【0583】 將來自兩個供體之 PBMC 用 10 μg/ml WT1 37-45 肽及 50U/ml 重組人類 IL-2 擴增 10 日。在 6 孔板中在每孔 4 ml Immunocult 培養基中以總計 1 千萬個細胞進行擴增。將細胞在 37°C、5% CO_2 下刺激 10 日，其中在第 5 日及第 7 日藉由自孔中抽吸 2 mL 培養上清液且再添加具有 50 U/ml 重組人類 IL-2 之 2 mL 新鮮培養基來更換培養基。在培養後，收穫細胞且藉由在 350 g 下離心 5 分鐘來沉澱，藉由 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)判定活細胞計數。在六孔板之至少 3 個孔中進行該刺激。使用來自一個孔之 PBMC 來在用以下各物染色後藉由流動式細胞測量術評估培養物中 WT1 37-45 肽特異性 CD8+ T 細胞之頻率/量：生存力染劑、適當的 WT1 37-45 肽特異性 HLA-A*0201 四聚體(MBL International)及針對 CD69、CD3、CD14、CD19、CD127、CD56、CD4 (Biolegend)、CD8、CD25 (BD Biosciences)之抗體。洗滌經染色之細胞且藉由流動式細胞測量術進行分析。使用 Attune NxT 流動式細胞測量儀(Invitrogen)進行資料採集。將所採集之資料輸出為 fcs 文檔且使用 Flowjo 軟體(Tree Star, OR)進行分析。

【0584】 使用至少兩個孔，使用來自 Stem Cell Technologies 之 CD8+ T 細胞陰性選擇套組富集 CD8+ T 細胞。在先前用絲裂黴素 C 以 1:2 比率處理之自體 PBMC 存在下，將經純化之 CD8+ T 細胞用 G2C 或 R12C/G2C 構架上之指定 WT1 37-45 特異性 Immuno-STAT 再刺激 8 日，其中在每孔 4 ml 體積之 Immunocult 培養基中具有最終 5 百萬-1 千萬個細胞。以先前確定對於該供體而言最佳之濃度使用 G2C 或 R12C/G2C 構架上之 WT1 37-45 特異性 Immuno-STAT。

【0585】 在培養後，收穫細胞且藉由在 350 g 下離心 5 分鐘來沉澱，藉由 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)判定活細胞計數，且使用來自 Stem

Cell Technologies 之 CD8+ T 細胞陰性選擇套組富集 CD8+ T 細胞。

【0586】 將靶細胞 T2 細胞(ATCC)在 37°C、5% CO_2 下用 5 μg/mL WT1 37-45 肽或人類免疫缺陷病毒-1 (HIV-1) Gag_{77-85} SL9 肽脈衝處理 2 小時。在肽裝載後，將 T2 細胞洗滌兩次且將其再懸浮於 ImmunoCult™-XF Cell Expansion Media (Stemcell Technologies)中。

【0587】 將經富集之 $CD8^+$ T 細胞及經肽裝載之 T2 細胞以 1:1 比率(各自 $1x10^6$ 個細胞)混合於 96 孔板中，每孔 200 μL 之總體積。將培養基及佛波醇 12-肉豆蔻酸鹽 13-乙酸鹽(PMA)/離子黴素分別作為陰性對照及陽性對照添加至對照孔中。在刺激後 0.5 至 1 小時，將針對 CD107a 之染色抗體直接添加至孔中。將細胞刺激 5 小時，用 PBS 洗滌且在冰上使用 FVS780 針對生存力進行染色 10 分鐘。將細胞洗滌，在室溫下用 WT1 37-45 肽特異性四聚體(以 APC 及 PE 標記)染色 15 分鐘。隨後，將細胞洗滌，且在冰上用針對 CD3 及 CD8 之抗體染色 30 分鐘。將經染色之細胞洗滌兩次且在 4°C下再懸浮於細胞內(IC)固定緩衝液中隔夜。次日，將細胞洗滌且再懸浮於滲透緩衝液中且在室溫下溫育 5 分鐘。將經滲透之細胞洗滌且用針對干擾素-γ (IFN-γ)、腫瘤壞死因子-α (TNF-α)之抗體染色，在室溫下再懸浮於滲透緩衝液中達 30 分鐘。將經染色之細胞洗滌，再懸浮於 2 mL FACS 緩衝液中，且將其轉移至 96 孔深板中。使用 Attune NxT 流動式細胞測量儀(Thermofisher Scientific, MA)進行資料採集。將所採集之資料輸出為 fcs 文檔且使用 Flowjo 軟體(Tree Star, OR)進行分析。

圖 24

【0588】 將來自兩個供體之 PBMC 用 10 μg/ml WT1 126-134 肽及 50U/ml 重組人類 IL-2 擴增 10 日。在 6 孔板中在每孔 4 ml Immunocult 培養基中以總計 1 千萬個細胞進行擴增。將細胞在 37°C、5% CO_2 下刺激 10 日，其中在第 5 日及第 7 日藉由自孔中抽吸 2 mL 培養上清液且再添加具有 50 U/ml 重組人類 IL-2 之 2 mL

新鮮培養基來更換培養基。在培養後，收穫細胞且藉由在 350 g 下離心 5 分鐘來沉澱，藉由 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)判定活細胞計數。在六孔板之至少 3 個孔中進行該刺激。使用來自一個孔之 PBMC 來在用以下各物染色後藉由流動式細胞測量術評估培養物中 WT1 126-134 肽特異性 CD8+ T 細胞之頻率/量：生存力染劑、適當的 WT1 126-134 肽特異性 HLA-A*0201 四聚體(MBL International)及針對 CD69、CD3、CD14、CD19、CD127、CD56、CD4 (Biolegend)、CD8、CD25 (BD Biosciences)之抗體。洗滌經染色之細胞且藉由流動式細胞測量術進行分析。使用 Attune NxT 流動式細胞測量儀(Invitrogen)進行資料採集。將所採集之資料輸出為 fcs 文檔且使用 Flowjo 軟體(Tree Star, OR)進行分析。

【0589】 使用至少兩個孔，使用來自 Stem Cell Technologies 之 CD8+ T 細胞陰性選擇套組富集 CD8+ T 細胞。在先前用絲裂黴素 C 以 1:2 比率處理之自體 PBMC 存在下，將經純化之 CD8+ T 細胞用 R12C/G2C 構架上之 WT1 126-134 特異性 Immuno-STAT 再刺激 8 日，其中在每孔 4 ml 體積之 Immunocult 培養基中有最終 5 百萬-1 千萬個細胞。以先前確定對於該供體而言最佳之濃度使用 R12C/G2C 構架上之 WT1 126-134 特異性 Immuno-STAT。

【0590】 在培養後，收穫細胞且藉由在 350 g 下離心 5 分鐘來沉澱，藉由 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)判定活細胞計數，且使用來自 Stem Cell Technologies 之 CD8+ T 細胞陰性選擇套組富集 CD8+ T 細胞。

【0591】 將靶細胞 T2 細胞(ATCC)在 37°C、5% CO_2 下用 5 μg/mL WT1 126-134 肽、WT1 126-134 R126Y 肽或人類免疫缺陷病毒-1 (HIV-1) Gag_{77-85} SL9 肽脈衝處理 2 小時。在肽裝載後，將 T2 細胞洗滌兩次且再懸浮於 ImmunoCult™-XF Cell Expansion Media (Stemcell Technologies)中。

【0592】 將經富集之 $CD8^+$ T 細胞及經肽裝載之 T2 細胞以 1:1 比率(各自 $1x10^6$ 個細胞)混合於 96 孔板中，每孔 200 μL 之總體積。將培養基及佛波醇 12-肉豆蔻

酸鹽 13-乙酸鹽(PMA)/離子黴素分別作為陰性對照及陽性對照添加至對照孔中。在刺激後 0.5 至 1 小時，將針對 CD107a 之染色抗體直接添加至孔中。將細胞刺激 5 小時，用 PBS 洗滌且在冰上使用 FVS780 針對生存力進行染色 10 分鐘。將細胞洗滌，在室溫下用 WT1 126-134 肽特異性四聚體(以 APC 及 PE 標記)染色 15 分鐘。隨後，將細胞洗滌，且在冰上用針對 CD3 及 CD8 之抗體染色 30 分鐘。將經染色之細胞洗滌兩次且在 4℃下再懸浮於細胞內(IC)固定緩衝液中隔夜。次日，將細胞洗滌且再懸浮於滲透緩衝液中且在室溫下溫育 5 分鐘。將經滲透之細胞洗滌且用針對干擾素-γ (IFN-γ)、腫瘤壞死因子-α (TNF-α)之抗體染色，在室溫下再懸浮於滲透緩衝液中達 30 分鐘。將經染色之細胞洗滌，再懸浮於 2 mL FACS 緩衝液中，且將其轉移至 96 孔深板中。使用 Attune NxT 流動式細胞測量儀(Thermofisher Scientific, MA)進行資料採集。將所採集之資料輸出為 fcs 文檔且使用 Flowjo 軟體(Tree Star, OR)進行分析。

圖 25

【0593】 由自 Hemacare (Northridge, CA)獲得之 leukopak 製備人類健康供體 PBMC 且在-150°C下保持低溫保存，直至實驗當日。

【0594】 在實驗當日在水浴中解凍細胞 1 分鐘，將其用 10 mL 溫熱的 ImmunoCult™-XF Cell Expansion Media (Stemcell Technologies, Vancouver, Canada)洗滌，藉由離心(350 g，5 分鐘)沉澱，且使其再懸浮於 10 mL 培養基中。使用 Countess 自動化細胞計數器(Invitrogen, CA)計數細胞，調整培養基體積以使細胞濃度達 $3.8x10^6$ 個細胞/mL 且將 237.5 uL 細胞懸浮液添加至圓底 96 孔板中。

【0595】 於 Immunocult 培養基中製備指定 Immuno-STAT 及 rh-IL-2 之 20X 稀釋液系列。為了刺激 PBMC，將 12.5 μL 20X 稀釋液系列添加至含有細胞之孔中且混合以獲得最終檢定藥物濃度。將 PBMC 在 37°C、5% CO_2 下溫育 20 至 24 小時。

【0596】 在刺激後，藉由在 350 g 下離心 5 分鐘來使細胞沉澱。收集上清液，將其冷凍並保存在-20°C下，直至進一步分析。將經沉澱之 PBMC 用 PBS 洗滌兩次且在 4°C下在 50 μL 可固定之活細胞/死細胞 FVS780 染劑中染色 10 分鐘。用 200 μL 染色緩衝液淬滅染色且藉由離心(350 x g，5 分鐘)來使細胞沉澱。將細胞在 4°C下用 50 μL 體積中針對 CD3、CD4、CD8、CD14、CD19、CD56 及 CD69 之抗體染色 30 分鐘。在染色後，將細胞用染色緩衝液洗滌，藉由離心(350 x g，5 分鐘)沉澱，使其再懸浮於 130 μL 染色緩衝液中且藉由流動式細胞測量術，使用 Attune®流動式細胞測量儀進行分析。將所採集之資料輸出為 fcs 文檔且使用 Flowjo 軟體(Tree Star, OR)進行分析。

【0597】 對在 IL-2 刺激後上調 CD69 敏感的不同細胞子集評定 CD69 上調。基於染色中所用之表面標記物的表現水準，形成閘門以鑑別 NK 細胞、CD8+ T 細胞、CD4+ T 細胞。

圖 26

【0598】 在檢定前一日，將 CTLL-2 細胞用培養基洗滌且以 $1x10^5$ 個細胞/ml 在 75-T 燒瓶中在 37C、5% CO_2 下培養 24 小時以用於 IL-2 饑餓。在 24 小時饑餓培養後，將細胞以 5000 個細胞/孔接種在 100 微升/孔的具有蓋之 96 孔細胞培養簇平底板(Costar corning，目錄號 3599)中。在刺激前使用 Vi 細胞生存力分析儀(Beckman-Coulter)檢查細胞生存力及計數。

【0599】 於補充有 10% HI FBS 之完全 RPMI 中製備經指定之 Immuno-STAT (TMMP)或普留淨(Prometheus Therapeutics)之稀釋液系列(10 點；3 倍稀釋步驟)作為最終檢定濃度之 2X 儲備液。將 100 μL 此 2X 稀釋液系列添加至先前接種在 96 孔板中之細胞中且經混合以獲得最終檢定藥物濃度。重複三次測試各濃度。在 37C、5% CO_2 下將細胞溫育三日。

【0600】 在培養三日後，將來自各孔之 100 μL 細胞轉移至平底白色經組織培

養物處理之 96 孔板中。根據由製造商提供之說明書，使用 CellTiter-Glo Luminescent 細胞生存力檢定套組(Promega 目錄號 G7571)來製備 100 μL CellTiter-Glo®試劑，且將其添加至細胞中。藉由將板置於回轉式振盪器上 2 分鐘來混合細胞與 CellTiter-Glo®試劑以誘導細胞裂解。接著在室溫下將板溫育 10 分鐘以使發光信號穩定。量測發光且在 Biotek synergy neo2 多模式讀取器軟體 Gen5 3.04 上記錄。

圖 27

【0601】 在 Octet HTX 系統(ForteBio)上進行所有實驗。在檢定緩衝液中使 Anti-penta-his (HIS1K)動力學級別生物感測器(ForteBio, #18-5122)水合且在 pH 1.7 甘胺酸中預調節。對除了 FcRn 以外的全部檢定使用檢定緩衝液。用於 FcRn 之緩衝液為 PBS、0.1%牛血清白蛋白(BSA)、0.02% Tween-20 pH 7.2。用於 FcRn 試劑之檢定緩衝液為 PBS、0.1% BSA、0.02% Tween-20 pH 6。

【0602】 將各經 His 標記之受體以 5 μg/mL (FcRI 例外：10 ug/mL)之濃度固定於 HIS1K 生物感測器上 120 秒。接著將經抗原裝載之 HIS1K 生物感測器浸入各個別抗體以 300 nM 開始之 7 點 1:3 稀釋液系列中。使用僅含有檢定緩衝液之孔來測試緩衝液與經裝載之生物感測器之間的非特異性結合。觀測締合達 60 秒，隨後觀測解離 60 秒。在 HIS1K 裝載後，使用解離緩衝液建立短基線(60 秒)。

【0603】 儘管本發明已關於其具體實施例加以描述，但熟習此項技術者應瞭解的是可在不脫離本發明之真實精神及範疇下進行各種變化且可用等效物進行替代。此外，可進行許多修改以使特定情況、材料、物質組成、方法、一或多個方法步驟適合於本發明之目標、精神及範疇。所有此等修改皆意欲在隨附於此之申請專利範圍之範疇內。

序列表

<110>　美商信號生物製藥公司(Cue Biopharma, Inc.)

<120>　多聚體 T 細胞調節多肽及其使用方法

<140>　TW 108146526
<141>　2019-12-18

<150>　US 62/782,167
<151>　2018-12-19

<150>　US 62/814,684
<151>　2019-03-06

<160>　451

<170>　PatentIn 3.5 版

<210>　1
<211>　245
<212>　PRT
<213>　智人

<400>　1

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1　　5　　10　　15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20　　25　　30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35　　40　　45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50　　55　　60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65　　70　　75　　80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85　　90　　95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100　　105　　110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val

115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile Cys Leu Thr
225 230 235 240

Leu Ser Pro Ser Thr
245

<210> 2
<211> 219
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg

50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
210 215

<210> 3
<211> 268
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr
1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr
35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu
50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu
65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95

Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110

Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125

Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140

Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160

Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175

Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190

Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205

Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220

Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240

Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265

<210> 4
<211> 208
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 5
<211> 220
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Cys Lys Tyr Ser Tyr Asn Leu Phe Ser
35 40 45

Arg Glu Phe Arg Ala Ser Leu His Lys Gly Leu Asp Ser Ala Val Glu
50 55 60

Val Cys Val Val Tyr Gly Asn Tyr Ser Gln Gln Leu Gln Val Tyr Ser
65 70 75 80

Lys Thr Gly Phe Asn Cys Asp Gly Lys Leu Gly Asn Glu Ser Val Thr
85 90 95

Phe Tyr Leu Gln Asn Leu Tyr Val Asn Gln Thr Asp Ile Tyr Phe Cys
100 105 110

Lys Ile Glu Val Met Tyr Pro Pro Pro Tyr Leu Asp Asn Glu Lys Ser
115 120 125

Asn Gly Thr Ile Ile His Val Lys Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro
130 135 140

Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly
145 150 155 160

Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile
165 170 175

Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met
180 185 190

Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro
195 200 205

Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
210 215 220

<210> 6
<211> 123
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15

Thr Gly Asn Lys Ile Leu Val Lys Gln Ser Pro Met Leu Val Ala Tyr
20 25 30

Asp Asn Ala Val Asn Leu Ser Trp Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu
35 40 45

Phe Pro Gly Pro Ser Lys Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly
50 55 60

Val Leu Ala Cys Tyr Ser Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe
65 70 75 80

Trp Val Arg Ser Lys Arg Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn
85 90 95

Met Thr Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr
100 105 110

Ala Pro Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
115 120

<210> 7
<211> 101
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

Met Leu Arg Leu Leu Leu Ala Leu Asn Leu Phe Pro Ser Ile Gln Val
1 5 10 15

Thr Gly Lys His Leu Cys Pro Ser Pro Leu Phe Pro Gly Pro Ser Lys
20 25 30

Pro Phe Trp Val Leu Val Val Val Gly Gly Val Leu Ala Cys Tyr Ser
35 40 45

Leu Leu Val Thr Val Ala Phe Ile Ile Phe Trp Val Arg Ser Lys Arg
50 55 60

Ser Arg Leu Leu His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr Pro Arg Arg Pro
65 70 75 80

Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro Pro Arg Asp Phe
85 90 95

Ala Ala Tyr Arg Ser
100

<210> 8
<211> 224
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly

35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 9
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 10
<211> 254
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Met Glu Tyr Ala Ser Asp Ala Ser Leu Asp Pro Glu Ala Pro Trp Pro
1 5 10 15

Pro Ala Pro Arg Ala Arg Ala Cys Arg Val Leu Pro Trp Ala Leu Val
20 25 30

Ala Gly Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Ala Cys Ala Val Phe
35 40 45

Leu Ala Cys Pro Trp Ala Val Ser Gly Ala Arg Ala Ser Pro Gly Ser
50 55 60

Ala Ala Ser Pro Arg Leu Arg Glu Gly Pro Glu Leu Ser Pro Asp Asp
65 70 75 80

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

85 90 95

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
100 105 110

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

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
130 135 140

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
145 150 155 160

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
165 170 175

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
180 185 190

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
195 200 205

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
210 215 220

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
225 230 235 240

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
245 250

<210> 11
<211> 174
<212> PRT
<213> 智人

<400> 11

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp

20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 12
<211> 175
<212> PRT
<213> 智人

<400> 12

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys

35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val
50 55 60

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
145 150 155 160

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170 175

<210> 13
<211> 167
<212> PRT
<213> 智人

<400> 13

Asp Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15

Val Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser
20 25 30

Asp Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys
35 40 45

Glu Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val

50 55 60

Phe Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ser Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly
85 90 95

Ala Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu
100 105 110

Ala Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser
115 120 125

Ala Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg
130 135 140

His Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg
145 150 155 160

Val Thr Pro Glu Ile Pro Ala
165

<210> 14
<211> 255
<212> PRT
<213> 智人

<400> 14

Met Gly Asn Ser Cys Tyr Asn Ile Val Ala Thr Leu Leu Leu Val Leu
1 5 10 15

Asn Phe Glu Arg Thr Arg Ser Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro
20 25 30

Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys
35 40 45

Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile
50 55 60

Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser

65 70 75 80

Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly
85 90 95

Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu
100 105 110

Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln
115 120 125

Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys
130 135 140

Ser Val Leu Val Asn Gly Thr Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro
145 150 155 160

Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala
165 170 175

Pro Ala Arg Glu Pro Gly His Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu
180 185 190

Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu
195 200 205

Arg Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
210 215 220

Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
225 230 235 240

Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
245 250 255

<210> 15
<211> 133
<212> PRT
<213> 智人

<400> 15

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 16
<211> 251
<212> PRT
<213> 智人

<400> 16

Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys
1 5 10 15

Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg
20 25 30

Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly
35 40 45

Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser

50 55 60

Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln
65 70 75 80

Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp
85 90 95

Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn
100 105 110

Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr
115 120 125

Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu
130 135 140

Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln
145 150 155 160

Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu
165 170 175

Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys
180 185 190

Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr
195 200 205

Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln Val Ala Val Ala Gly
210 215 220

Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu Ser Gly Leu Thr Trp
225 230 235 240

Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
245 250

<210> 17
<211> 524
<212> PRT
<213> 智人

<400> 17

Val Asn Gly Thr Ser Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn
1 5 10 15

Ile Ser Cys Val Trp Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys
20 25 30

Gln Val His Ala Trp Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu
35 40 45

Leu Leu Pro Val Ser Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly
50 55 60

Ala Pro Asp Ser Gln Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu Arg
65 70 75 80

Val Leu Cys Arg Glu Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp
85 90 95

Phe Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln
100 105 110

Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser
115 120 125

Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr
130 135 140

Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys
145 150 155 160

Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln
165 170 175

Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr
180 185 190

Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala
195 200 205

Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu
210 215 220

Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys
225 230 235 240

Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro
245 250 255

Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp
260 265 270

Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro
275 280 285

Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp
290 295 300

Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala
305 310 315 320

Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly
325 330 335

Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln
340 345 350

Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly
355 360 365

Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu
370 375 380

Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu
385 390 395 400

Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr
405 410 415

Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu
420 425 430

Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro
435 440 445

Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu
450 455 460

Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu
465 470 475 480

Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg
485 490 495

Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu
500 505 510

Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
515 520

<210> 18
<211> 347
<212> PRT
<213> 智人

<400> 18

Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala
1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr
20 25 30

Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met
35 40 45

Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr
50 55 60

Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys
65 70 75 80

Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln
85 90 95

Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp
100 105 110

Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn
115 120 125

Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser
130 135 140

Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys
145 150 155 160

Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr
165 170 175

Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp
180 185 190

Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu
195 200 205

Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp
210 215 220

Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala
225 230 235 240

Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys
245 250 255

Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys
260 265 270

Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp
275 280 285

Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser
290 295 300

Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
305 310 315 320

Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
325 330 335

Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
340 345

<210> 19
<211> 119
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp
85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile
100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 20
<211> 119
<212> PRT
<213> 恆河獼猴

<400> 20

Met Ser Arg Ser Val Ala Leu Ala Val Leu Ala Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Glu Ala Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser
35 40 45

Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Lys Met Gly Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Asn Glu Lys Asp
85 90 95

Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gly Pro Arg Thr
100 105 110

Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 21
<211> 118
<212> PRT
<213> 家牛

<400> 21

Met Ala Arg Phe Val Ala Leu Val Leu Leu Gly Leu Leu Ser Leu Ser
1 5 10 15

Gly Leu Asp Ala Ile Gln Arg Pro Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Pro Glu Asp Gly Lys Pro Asn Tyr Leu Asn Cys Tyr Val Tyr
35 40 45

Gly Phe His Pro Pro Gln Ile Glu Ile Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu
50 55 60

Lys Ile Lys Ser Glu Gln Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser
65 70 75 80

Phe Tyr Leu Leu Ser His Ala Glu Phe Thr Pro Asn Ser Lys Asp Gln
85 90 95

Tyr Ser Cys Arg Val Lys His Val Thr Leu Glu Gln Pro Arg Ile Val
100 105 110

Lys Trp Asp Arg Asp Leu
115

<210> 22
<211> 119
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 22

Met Ala Arg Ser Val Thr Leu Val Phe Leu Val Leu Val Ser Leu Thr
1 5 10 15

Gly Leu Tyr Ala Ile Gln Lys Thr Pro Gln Ile Gln Val Tyr Ser Arg
20 25 30

His Pro Pro Glu Asn Gly Lys Pro Asn Ile Leu Asn Cys Tyr Val Thr
35 40 45

Gln Phe His Pro Pro His Ile Glu Ile Gln Met Leu Lys Asn Gly Lys
50 55 60

Lys Ile Pro Lys Val Glu Met Ser Asp Met Ser Phe Ser Lys Asp Trp
65 70 75 80

Ser Phe Tyr Ile Leu Ala His Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Thr Asp
85 90 95

Thr Tyr Ala Cys Arg Val Lys His Ala Ser Met Ala Glu Pro Lys Thr
100 105 110

Val Tyr Trp Asp Arg Asp Met
115

<210> 23
<211> 365
<212> PRT
<213> 智人

<400> 23

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

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
            20                  25                  30

Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
        35                  40                  45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
    50                  55                  60

Ala Ser Gln Lys Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly
65                  70                  75                  80

Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln
                85                  90                  95

Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
            100                 105                 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly
        115                 120                 125

Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly
    130                 135                 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145                 150                 155                 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala
                165                 170                 175

Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu
            180                 185                 190
```

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Leu Ser Ser Gln Pro
290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala
305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser
325 330 335

Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Thr Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val
355 360 365

<210> 24
<211> 365
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
50 55 60

Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln
85 90 95

Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly
115 120 125

Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala
165 170 175

Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Leu Ser Ser Gln Pro
290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala
305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Lys Ser
325 330 335

Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Thr Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val
355 360 365

<210> 25
<211> 365
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Val Leu Leu Leu Ser Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
50 55 60

Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln
85 90 95

Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly
115 120 125

Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val
165 170 175

Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu

275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro
290 295 300

Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala
305 310 315 320

Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Trp Arg Arg Asn Ser
325 330 335

Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val
355 360 365

<210> 26
<211> 365
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Met Ala Val Met Ala Pro Arg Thr Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Gln Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala
35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
50 55 60

Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln
85 90 95

Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser

100 105 110

Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly
115 120 125

Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val
165 170 175

Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Met Thr His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro
290 295 300

Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile Ala Gly Leu Val Leu Phe Gly Ala
305 310 315 320

Val Phe Ala Gly Ala Val Val Ala Ala Val Arg Trp Arg Arg Lys Ser
325 330 335

Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser
340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Met Ser Leu Thr Ala Cys Lys Val
355 360 365

<210> 27
<211> 362
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Met Leu Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser
35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln
85 90 95

Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly
115 120 125

Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu
165 170 175

Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Ser
290 295 300

Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Val Ala Gly Leu Ala Val Leu Ala Val
305 310 315 320

Val Val Ile Gly Ala Val Val Ala Ala Val Met Cys Arg Arg Lys Ser
325 330 335

Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Tyr Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asp Ser
340 345 350

Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu Thr Ala
355 360

<210> 28
<211> 366
<212> PRT
<213> 智人

<400> 28

Met Arg Val Met Ala Pro Arg Ala Leu Leu Leu Leu Ser Gly Gly
1 5 10 15

Leu Ala Leu Thr Glu Thr Trp Ala Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe
20 25 30

Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser
35 40 45

Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala
50 55 60

Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly
65 70 75 80

Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln
85 90 95

Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser
100 105 110

Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly
115 120 125

Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly
130 135 140

Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala
145 150 155 160

Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala
165 170 175

Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu
180 185 190

Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro
195 200 205

Pro Lys Thr His Val Thr His His Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr
210 215 220

Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr
225 230 235 240

Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu
245 250 255

Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val
260 265 270

Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu
275 280 285

Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu Ser Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro
290 295 300

Thr Ile Pro Ile Met Gly Ile Val Ala Gly Leu Ala Val Leu Val Val
305 310 315 320

Leu Ala Val Leu Gly Ala Val Val Thr Ala Met Met Cys Arg Arg Lys
325 330 335

Ser Ser Gly Gly Lys Gly Gly Ser Cys Ser Gln Ala Ala Cys Ser Asn
340 345 350

Ser Ala Gln Gly Ser Asp Glu Ser Leu Ile Thr Cys Lys Ala
355 360 365

<210> 29
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>

<221> 位置
<222> (9)..(9)
<223> X 係苯丙胺酸、酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (44)..(44)
<223> X 係離胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (62)..(62)
<223> X 係麩醯胺酸、甘胺酸、麩胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (63)..(63)
<223> X 係天冬醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (65)..(65)
<223> X 係精胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (67)..(67)
<223> X 係甲硫胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (70)..(70)
<223> X 係組胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (73)..(73)
<223> X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (74)..(74)
<223> X 係天冬胺酸或組胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (76)..(76)
<223> X 係丙胺酸、纈胺酸或麩胺酸

<220>

<221> 位置
<222> (77)..(77)
<223> X 係天冬醯胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (79)..(79)
<223> X 係甘胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (80)..(80)
<223> X 係蘇胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (81)..(81)
<223> X 係白胺酸或丙胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (82)..(82)
<223> X 係精胺酸或白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (83)..(83)
<223> X 係甘胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (90)..(90)
<223> X 係丙胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (95)..(95)
<223> X 係異白胺酸、白胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (97)..(97)
<223> X 係異白胺酸、精胺酸或甲硫胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (99)..(99)
<223> X 係苯丙胺酸或酪胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (105)..(105)
<223> X 係絲胺酸或脯胺酸

<220>

<221> 位置
<222> (107)..(107)
<223> X 係色胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (114)..(114)
<223> X 係精胺酸、組胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (116)..(116)
<223> X 係天冬胺酸或酪胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (127)..(127)
<223> X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (142)..(142)
<223> X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (144)..(144)
<223> X 係離胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (145)..(145)
<223> X 係精胺酸或組胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (149)..(149)
<223> X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (150)..(150)
<223> X 係丙胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (151)..(151)
<223> X 係組胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (156)..(156)
<223> X 係精胺酸、白胺酸、麩醯胺酸或色胺酸

<220>

<221> 位置
<222> (158)..(158)
<223> X 係纈胺酸或丙胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (161)..(161)
<223> X 係天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (163)..(163)
<223> X 係精胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (166)..(166)
<223> X 係天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (167)..(167)
<223> X 係色胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (184)..(184)
<223> X 係脯胺酸或丙胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (193)..(193)
<223> X 係脯胺酸或丙胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (194)..(194)
<223> X 係纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (207)..(207)
<223> X 係絲胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (246)..(246)
<223> X 係丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (253)..(253)
<223> X 係麩醯胺酸或麩胺酸

<220>

<221> 位置
<222> (276)..(276)
<223> X 係脯胺酸或白胺酸

<400> 29

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Xaa Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Xaa Xaa Thr
50 55 60

Xaa Xaa Xaa Lys Ala Xaa Ser Gln Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Gly Ser His Thr Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Val Gly Xaa Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Xaa Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Xaa Thr Xaa
130 135 140

Xaa Lys Trp Glu Xaa Xaa Xaa Glu Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Xaa Gly Xaa Cys Val Xaa Xaa Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Xaa Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Xaa Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Xaa Phe

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Xaa Val Val Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Xaa
275

<210> 30
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (9)..(9)
<223> X 係組胺酸、酪胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (11)..(11)
<223> X 係丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (12)..(12)
<223> X 係甲硫胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (24)..(24)
<223> X 係丙胺酸、絲胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (32)..(32)

<223>　X 係麩醯胺酸或白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(41)..(41)
<223>　X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(45)..(45)
<223>　X 係麩胺酸、甲硫胺酸、離胺酸或蘇胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(46)..(46)
<223>　X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(63)..(63)
<223>　X 係麩胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(66)..(66)
<223>　X 係異白胺酸或離胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(67)..(67)
<223>　X 係酪胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸或胱胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(70)..(70)
<223>　X 係天冬醯胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(71)..(71)
<223>　X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(74)..(74)
<223>　X 係天冬胺酸或酪胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(76)..(76)
<223>　X 係麩胺酸或纈胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(77)..(77)

<223>　X 係絲胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(80)..(80)
<223>　X 係蘇胺酸、天冬醯胺酸或異白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(81)..(81)
<223>　X 係丙胺酸或白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(82)..(82)
<223>　X 係白胺酸或精胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(83)..(83)
<223>　X 係精胺酸或甘胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(94)..(94)
<223>　X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(95)..(95)
<223>　X 係白胺酸或異白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(97)..(97)
<223>　X 係精胺酸或絲胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(131)..(131)
<223>　X 係精胺酸或絲胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(143)..(143)
<223>　X 係 S 或 T

<220>
<221>　位置
<222>　(147)..(147)
<223>　X 係 L 或 W

<220>
<221>　位置
<222>　(152)..(152)

<223> Xaa 係 E 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (156)..(156)
<223> Xaa 係 R、D 或 L

<220>
<221> 位置
<222> (158)..(158)
<223> Xaa 係 A 或 T

<220>
<221> 位置
<222> (163)..(163)
<223> X 係白胺酸、麩胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (177)..(177)
<223> X 係麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (178)..(178)
<223> X 係離胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (180)..(180)
<223> X 係麩胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (194)..(194)
<223> X 係異白胺酸或纈胺酸

<400> 30

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Xaa Xaa Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Xaa
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Xaa Ser Pro Arg Xaa Xaa Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Xaa Thr
    50                  55                  60
```

Gln Xaa Xaa Lys Thr Xaa Xaa Thr Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Asn Leu Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Xaa Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Xaa Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Xaa Gln
130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Xaa Xaa Leu Xaa Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 31
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (1)..(1)
<223> X 係胱胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (6)..(6)
<223> X 係精胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (9)..(9)
<223> X 係苯丙胺酸、酪胺酸、絲胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (14)..(14)
<223> X 係精胺酸或色胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (21)..(21)
<223> X 係組胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (24)..(24)
<223> X 係丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (35)..(35)
<223> X 係麩醯胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (49)..(49)
<223> X 係丙胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (73)..(73)
<223> X 係蘇胺酸或丙胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (77)..(77)
<223> X 係絲胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (80)..(80)
<223> X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (90)..(90)
<223> X 係丙胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> X 係甘胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (94)..(94)
<223> X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (95)..(95)
<223> X 係白胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (97)..(97)
<223> X 係色胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (99)..(99)
<223> X 係胱胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (103)..(103)
<223> X 係白胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (113)..(113)
<223> X 係酪胺酸或組胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (114)..(114)
<223> X 係天冬胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (116)..(116)
<223> X 係酪胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸或白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (147)..(147)
<223> X 係白胺酸或色胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (152)..(152)
<223> X 係麩胺酸、丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (156)..(156)
<223> X 係精胺酸、白胺酸或色胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (163)..(163)
<223> X 係白胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (173)..(173)
<223> X 係麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (177)..(177)
<223> X 係麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (184)..(184)
<223> X 係組胺酸或脯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (194)..(194)
<223> X 係精胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (219)..(219)
<223> X 係色胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (248)..(248)
<223> X 係纈胺酸或甲硫胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (253)..(253)
<223> X 係麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (261)..(261)
<223> X 係甲硫胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (267)..(267)
<223> X 係脯胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (273)..(273)
<223> X 係精胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (275)..(275)
<223> X 係脯胺酸或甘胺酸

<400> 31

Xaa Ser His Ser Met Xaa Tyr Phe Xaa Thr Ala Val Ser Xaa Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Xaa Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Xaa Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Xaa Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Xaa Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Xaa Asp Arg Val Xaa Leu Arg Xaa
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Xaa Ser His Xaa Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Xaa Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Xaa Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Xaa Asn Gly Lys
165 170 175

Xaa Thr Leu Gln Arg Ala Glu Xaa Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Xaa Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Xaa Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Xaa Trp Xaa Pro
275

<210> 32
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (89)..(89)
<223> Xaa 係 K 或 E

<220>
<221> 位置
<222> (107)..(107)
<223> Xaa 係 R 或 G

<220>
<221> 位置
<222> (157)..(157)
<223> Xaa 係 R 或 G

<220>
<221> 位置
<222> (158)..(158)
<223> Xaa 係 A 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (255)..(255)
<223> Xaa 係 Q 或 P

<220>
<221> 位置
<222> (267)..(267)
<223> Xaa 係 P 或 S

<400> 32

```
Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Val Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg Val Asn Leu Arg Thr
65                  70                  75                  80
```

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Xaa Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu
130 135 140

Gln Lys Ser Asn Asp Ala Ser Glu Ala Glu His Gln Xaa Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Asp Thr Cys Val Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Leu His Leu Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Xaa Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Val Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 33
<211> 284
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Y 或 F

<220>
<221> 位置
<222> (50)..(50)
<223> Xaa 係 P 或 Q

<220>
<221> 位置
<222> (251)..(251)
<223> Xaa 係 S 或 P

<220>
<221> 位置
<222> (278)..(278)
<223> Xaa 係 P 或 L

<400> 33

```
Gly Ser His Ser Leu Arg Xaa Phe Ser Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Tyr Ile Ala Val Glu Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ile Pro Arg Met Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Glu Xaa Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Gln Tyr Trp Glu Trp Thr Thr
    50                  55                  60

Gly Tyr Ala Lys Ala Asn Ala Gln Thr Asp Arg Val Ala Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Leu Arg Arg Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Gly Met Asn Gly Cys Asp Met Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110
```

Tyr His Gln His Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ser Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Val Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Phe Tyr Glu Ala Glu Glu Tyr Ala Glu Glu Phe Arg Thr Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Leu Glu Leu Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Ala His Val Ala His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Glu Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Xaa Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Gln Pro Leu Ile Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Gln Ser Xaa Gln Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 34
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>

<221> 位置
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 係 S 或 F

<220>
<221> 位置
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 係 Y 或 H

<220>
<221> 位置
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 係 T、S 或 M

<220>
<221> 位置
<222> (34)..(34)
<223> Xaa 係 L 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (54)..(54)
<223> Xaa 係 Q 或 R

<220>
<221> 位置
<222> (81)..(81)
<223> Xaa 係 P 或 L

<220>
<221> 位置
<222> (100)..(100)
<223> Xaa 係 G 或 D

<220>
<221> 位置
<222> (104)..(104)
<223> Xaa 係 G 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (105)..(105)
<223> Xaa 係 S 或 C

<220>
<221> 位置
<222> (110)..(110)
<223> Xaa 係 L 或 I

<220>
<221> 位置
<222> (159)..(159)
<223> Xaa 係 Y 或 H

<220>

<221> 位置
<222> (169)..(169)
<223> Xaa 係 H 或 R

<220>
<221> 位置
<222> (171)..(171)
<223> Xaa 係 Y 或 H

<220>
<221> 位置
<222> (178)..(178)
<223> Xaa 係 M 或 T

<220>
<221> 位置
<222> (185)..(185)
<223> Xaa 係 P 或 A

<220>
<221> 位置
<222> (219)..(219)
<223> Xaa 係 R、W 或 Q

<220>
<221> 位置
<222> (258)..(258)
<223> Xaa 係 T 或 M

<220>
<221> 位置
<222> (275)..(275)
<223> Xaa 係 K 或 E

<400> 34

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Ala Ala Val Xaa Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Met Gly Xaa Val Asp Asp Xaa Gln
            20                  25                  30

Phe Xaa Arg Phe Asp Ser Asp Ser Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Val Glu Xaa Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr
    50                  55                  60

Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr
65                  70                  75                  80
```

Xaa Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Ile Xaa Cys Asp Leu Xaa Xaa Asp Gly Arg Leu Xaa Arg Gly
100 105 110

Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys
130 135 140

Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val Ala Glu Gln Arg Arg Ala Xaa Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Xaa Arg Xaa Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Xaa Leu Gln Arg Ala Asp Pro Xaa Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Xaa Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu
260 265 270

Arg Trp Xaa Gln Ser Ser Leu Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 35
<211> 276

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (9)..(9)
<223> X 係苯丙胺酸、酪胺酸、絲胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (44)..(44)
<223> X 係離胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (62)..(62)
<223> X 係麩醯胺酸、甘胺酸、麩胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (63)..(63)
<223> X 係天冬醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (65)..(65)
<223> X 係精胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (67)..(67)
<223> X 係甲硫胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (70)..(70)
<223> X 係組胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (73)..(73)
<223> X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (74)..(74)

<223>　X 係天冬胺酸或組胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(76)..(76)
<223>　X 係丙胺酸、纈胺酸或麩胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(77)..(77)
<223>　X 係天冬醯胺酸或天冬胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(79)..(79)
<223>　X 係甘胺酸或精胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(80)..(80)
<223>　X 係蘇胺酸或精胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(81)..(81)
<223>　X 係白胺酸或丙胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(82)..(82)
<223>　X 係精胺酸或白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(83)..(83)
<223>　X 係甘胺酸或精胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(90)..(90)
<223>　X 係丙胺酸或天冬胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(95)..(95)
<223>　X 係異白胺酸、白胺酸或纈胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(97)..(97)
<223>　X 係異白胺酸、精胺酸或甲硫胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(99)..(99)

<223>　X 係苯丙胺酸或酪胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(105)..(105)
<223>　X 係絲胺酸或脯胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(107)..(107)
<223>　X 係色胺酸或甘胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(114)..(114)
<223>　X 係精胺酸、組胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(116)..(116)
<223>　X 係天冬胺酸或酪胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(127)..(127)
<223>　X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(142)..(142)
<223>　X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(144)..(144)
<223>　X 係離胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(145)..(145)
<223>　X 係精胺酸或組胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(149)..(149)
<223>　X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(150)..(150)
<223>　X 係丙胺酸或纈胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(151)..(151)

<223>　X 係組胺酸或精胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(156)..(156)
<223>　X 係精胺酸、白胺酸、麩醯胺酸或色胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(158)..(158)
<223>　X 係纈胺酸或丙胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(161)..(161)
<223>　X 係天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(163)..(163)
<223>　X 係精胺酸或蘇胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(166)..(166)
<223>　X 係天冬胺酸或麩胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(167)..(167)
<223>　X 係色胺酸或甘胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(184)..(184)
<223>　X 係脯胺酸或丙胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(193)..(193)
<223>　X 係脯胺酸或丙胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(194)..(194)
<223>　X 係纈胺酸或異白胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(207)..(207)
<223>　X 係絲胺酸或甘胺酸

<220>
<221>　位置
<222>　(246)..(246)

<223> X 係丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (253)..(253)
<223> X 係麩醯胺酸或麩胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (276)..(276)
<223> X 係脯胺酸或白胺酸

<400> 35

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Xaa Met Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Xaa Xaa Thr
    50                  55                  60

Xaa Xaa Xaa Lys Ala Xaa Ser Gln Xaa Xaa Arg Xaa Xaa Leu Xaa Xaa
65                  70                  75                  80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Gly Ser His Thr Xaa Gln
                85                  90                  95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Val Gly Xaa Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Xaa Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Xaa Thr Xaa
    130                 135                 140

Xaa Lys Trp Glu Xaa Xaa Xaa Glu Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Xaa Gly Xaa Cys Val Xaa Xaa Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
```

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Xaa Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Xaa Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Xaa Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Xaa Val Val Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Xaa
275

<210> 36
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (9)..(9)
<223> X 係組胺酸、酪胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (11)..(11)
<223> X 係丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (12)..(12)
<223> X 係甲硫胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (24)..(24)
<223> X 係丙胺酸、絲胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (32)..(32)
<223> X 係麩醯胺酸或白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (41)..(41)
<223> X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (45)..(45)
<223> X 係麩胺酸、甲硫胺酸、離胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (46)..(46)
<223> X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (63)..(63)
<223> X 係麩胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> X 係異白胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (67)..(67)
<223> X 係酪胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸或胱胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (70)..(70)
<223> X 係天冬醯胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (71)..(71)
<223> X 係丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (74)..(74)
<223> X 係天冬胺酸或酪胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (76)..(76)
<223> X 係麩胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (77)..(77)
<223> X 係絲胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (80)..(80)
<223> X 係蘇胺酸、天冬醯胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (81)..(81)
<223> X 係丙胺酸或白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (82)..(82)
<223> X 係白胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (83)..(83)
<223> X 係精胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (94)..(94)
<223> X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (95)..(95)
<223> X 係白胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (97)..(97)
<223> X 係精胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (131)..(131)
<223> X 係精胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (143)..(143)
<223> X 係 S 或 T

<220>
<221> 位置
<222> (147)..(147)
<223> X 係 L 或 W

<220>
<221> 位置
<222> (152)..(152)
<223> Xaa 係 E 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (156)..(156)
<223> Xaa 係 R、D 或 L

<220>
<221> 位置
<222> (158)..(158)
<223> Xaa 係 A 或 T

<220>
<221> 位置
<222> (163)..(163)
<223> X 係白胺酸、麩胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (177)..(177)
<223> X 係麩胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (178)..(178)
<223> X 係離胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (180)..(180)
<223> X 係麩胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (194)..(194)
<223> X 係異白胺酸或纈胺酸

<400> 36

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Xaa Thr Xaa Xaa Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Xaa
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Xaa Ser Pro Arg Xaa Xaa Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Xaa Thr
50 55 60

Gln Xaa Xaa Lys Thr Xaa Xaa Thr Gln Xaa Tyr Xaa Xaa Asn Leu Xaa
65 70 75 80

Xaa Xaa Xaa Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Xaa Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Xaa Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Xaa Gln
130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Xaa Xaa Leu Xaa Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 37
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (1)..(1)
<223> X 係胱胺酸或甘胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (6)..(6)
<223> X 係精胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (9)..(9)
<223> X 係苯丙胺酸、酪胺酸、絲胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (14)..(14)
<223> X 係精胺酸或色胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (21)..(21)
<223> X 係組胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (24)..(24)
<223> X 係丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (35)..(35)
<223> X 係麩醯胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置

<222> (49)..(49)
<223> X 係丙胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (73)..(73)
<223> X 係蘇胺酸或丙胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (77)..(77)
<223> X 係絲胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (80)..(80)
<223> X 係天冬醯胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (90)..(90)
<223> X 係丙胺酸或天冬胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> X 係甘胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (94)..(94)
<223> X 係蘇胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (95)..(95)
<223> X 係白胺酸或異白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (97)..(97)
<223> X 係色胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (99)..(99)
<223> X 係胱胺酸、酪胺酸、苯丙胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置

<222> (103)..(103)
<223> X 係白胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (113)..(113)
<223> X 係酪胺酸或組胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (114)..(114)
<223> X 係天冬胺酸或天冬醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (116)..(116)
<223> X 係酪胺酸、苯丙胺酸、絲胺酸或白胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (147)..(147)
<223> X 係白胺酸或色胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (152)..(152)
<223> X 係麩胺酸、丙胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (156)..(156)
<223> X 係精胺酸、白胺酸或色胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (163)..(163)
<223> X 係白胺酸或蘇胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (173)..(173)
<223> X 係麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (177)..(177)
<223> X 係麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (184)..(184)
<223> X 係組胺酸或脯胺酸

<220>
<221> 位置

<222> (194)..(194)
<223> X 係精胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (219)..(219)
<223> X 係色胺酸或精胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (248)..(248)
<223> X 係纈胺酸或甲硫胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (253)..(253)
<223> X 係麩胺酸或離胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (261)..(261)
<223> X 係甲硫胺酸或纈胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (267)..(267)
<223> X 係脯胺酸或麩醯胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (273)..(273)
<223> X 係精胺酸或絲胺酸

<220>
<221> 位置
<222> (275)..(275)
<223> X 係脯胺酸或甘胺酸

<400> 37

Xaa Ser His Ser Met Xaa Tyr Phe Xaa Thr Ala Val Ser Xaa Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Xaa Phe Ile Xaa Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Xaa Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Xaa Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Xaa Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Xaa Asp Arg Val Xaa Leu Arg Xaa
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Xaa Xaa Ser His Xaa Xaa Gln
85 90 95

Xaa Met Xaa Gly Cys Asp Xaa Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Xaa Xaa Gln Xaa Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Xaa Glu Ala Ala Arg Xaa Ala Glu Gln Xaa Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Xaa Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Xaa Asn Gly Lys
165 170 175

Xaa Thr Leu Gln Arg Ala Glu Xaa Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Xaa Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Xaa Val Pro Ser Gly Xaa Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Xaa Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Xaa Trp Xaa Pro
275

<210> 38
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (89)..(89)
<223> Xaa 係 K 或 E

<220>
<221> 位置
<222> (107)..(107)
<223> Xaa 係 R 或 G

<220>
<221> 位置
<222> (157)..(157)
<223> Xaa 係 R 或 G

<220>
<221> 位置
<222> (158)..(158)
<223> Xaa 係 A 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (255)..(255)
<223> Xaa 係 Q 或 P

<220>
<221> 位置
<222> (267)..(267)
<223> Xaa 係 P 或 S

<400> 38

```
Gly Ser His Ser Leu Lys Tyr Phe His Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Asn Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Val Pro Arg
        35                  40                  45
```

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Ser Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Arg Ser Ala Arg Asp Thr Ala Gln Ile Phe Arg Val Asn Leu Arg Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Xaa Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met His Gly Cys Glu Leu Gly Pro Asp Xaa Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Glu Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Thr Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Val Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Glu
130 135 140

Gln Lys Ser Asn Asp Ala Ser Glu Ala Glu His Gln Xaa Xaa Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Asp Thr Cys Val Glu Trp Leu His Lys Tyr Leu Glu Lys Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Leu His Leu Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Gln Asp Gly Glu Gly His
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Xaa Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Xaa Glu Pro Val Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Lys Pro Ala Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 39
<211> 284
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (7)..(7)
<223> Xaa 係 Y 或 F

<220>
<221> 位置
<222> (50)..(50)
<223> Xaa 係 P 或 Q

<220>
<221> 位置
<222> (251)..(251)
<223> Xaa 係 S 或 P

<220>
<221> 位置
<222> (278)..(278)
<223> Xaa 係 P 或 L

<400> 39

Gly Ser His Ser Leu Arg Xaa Phe Ser Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Tyr Ile Ala Val Glu Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Leu Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ile Pro Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Glu Xaa Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Gln Tyr Trp Glu Trp Thr Thr
50 55 60

Gly Tyr Ala Lys Ala Asn Ala Gln Thr Asp Arg Val Ala Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Leu Arg Arg Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Gly Met Asn Gly Cys Asp Met Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln His Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ser Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Val Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Phe Tyr Glu Ala Glu Glu Tyr Ala Glu Glu Phe Arg Thr Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Leu Glu Leu Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Ala His Val Ala His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Glu Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Xaa Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Gln Pro Leu Ile Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Gln Ser Xaa Gln Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 40
<211> 284

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (13)..(13)
<223> Xaa 係 S 或 F

<220>
<221> 位置
<222> (27)..(27)
<223> Xaa 係 Y 或 H

<220>
<221> 位置
<222> (31)..(31)
<223> Xaa 係 T、S 或 M

<220>
<221> 位置
<222> (34)..(34)
<223> Xaa 係 L 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (54)..(54)
<223> Xaa 係 Q 或 R

<220>
<221> 位置
<222> (81)..(81)
<223> Xaa 係 P 或 L

<220>
<221> 位置
<222> (100)..(100)
<223> Xaa 係 G 或 D

<220>
<221> 位置
<222> (104)..(104)
<223> Xaa 係 G 或 V

<220>
<221> 位置
<222> (105)..(105)
<223> Xaa 係 S 或 C

<220>
<221> 位置
<222> (110)..(110)

<223> Xaa 係 L 或 I

<220>
<221> 位置
<222> (159)..(159)
<223> Xaa 係 Y 或 H

<220>
<221> 位置
<222> (169)..(169)
<223> Xaa 係 H 或 R

<220>
<221> 位置
<222> (171)..(171)
<223> Xaa 係 Y 或 H

<220>
<221> 位置
<222> (178)..(178)
<223> Xaa 係 M 或 T

<220>
<221> 位置
<222> (185)..(185)
<223> Xaa 係 P 或 A

<220>
<221> 位置
<222> (219)..(219)
<223> Xaa 係 R、W 或 Q

<220>
<221> 位置
<222> (258)..(258)
<223> Xaa 係 T 或 M

<220>
<221> 位置
<222> (275)..(275)
<223> Xaa 係 K 或 E

<400> 40

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Ala Ala Val Xaa Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Met Gly Xaa Val Asp Asp Xaa Gln
            20                  25                  30

Phe Xaa Arg Phe Asp Ser Asp Ser Ala Cys Pro Arg Met Glu Pro Arg
        35                  40                  45
```

Ala Pro Trp Val Glu Xaa Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Thr Lys Ala His Ala Gln Thr Asp Arg Met Asn Leu Gln Thr
65 70 75 80

Xaa Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Ser Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Ile Xaa Cys Asp Leu Xaa Xaa Asp Gly Arg Leu Xaa Arg Gly
100 105 110

Tyr Glu Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Leu Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Lys
130 135 140

Arg Lys Cys Glu Ala Ala Asn Val Ala Glu Gln Arg Arg Ala Xaa Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Xaa Arg Xaa Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Xaa Leu Gln Arg Ala Asp Pro Xaa Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Phe Asp Tyr Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Ile Leu Thr Trp Gln Xaa Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Val Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Xaa Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Met Leu
260 265 270

Arg Trp Xaa Gln Ser Ser Leu Pro Thr Ile Pro Ile
275 280

<210> 41
<211> 275
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Lys Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 42
<211> 275
<212> PRT
<213> 智人

<400> 42

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 43

<211> 275
<212> PRT
<213> 智人

<400> 43

```
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190

Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
```

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu
275

<210> 44
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 44

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 45
<211> 274
<212> PRT
<213> 小鼠

<400> 45

Gly Pro His Ser Leu Arg Tyr Phe Val Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly

1 5 10 15

Leu Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Asp Asn Pro Arg Phe Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Met Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Glu Glu Gln Thr
50 55 60

Gln Arg Ala Lys Ser Asp Glu Gln Trp Phe Arg Val Ser Leu Arg Thr
65 70 75 80

Ala Gln Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Lys Gly Gly Ser His Thr Phe Gln
85 90 95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Arg Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Lys Thr Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Leu Ile Thr Arg
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Gln Ala Gly Asp Ala Glu Tyr Tyr Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Leu Gly Asn
165 170 175

Glu Thr Leu Leu Arg Thr Asp Ser Pro Lys Ala His Val Thr Tyr His
180 185 190

Pro Arg Ser Gln Val Asp Val Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Asp Ile Thr Leu Thr Trp Gln Leu Asn Gly Glu Asp Leu
210 215 220

Thr Gln Asp Met Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Leu Gly Lys Glu Gln Asn
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val His His Lys Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp

<210> 46
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 46

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu

115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 47
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 47

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Cys Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 48
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 48

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 49
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 49

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Leu
275

<210> 50
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu

145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 51
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr

50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 52
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (8)..(8)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 52

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Xaa Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
210 215

<210> 53
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (36)..(36)
<223> 非異白胺酸之任何胺基酸

<400> 53

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Xaa Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

```
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
                85                  90                  95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
            100                 105                 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
        115                 120                 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
    130                 135                 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145                 150                 155                 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
                165                 170                 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
            180                 185                 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
        195                 200                 205

Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
    210                 215
```

<210> 54
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (54)..(54)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 54

```
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
```

1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Xaa Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Gly Asn Ile Leu Asn Val Ser Ile Lys Ile
210 215

<210> 55
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (19)..(19)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<400> 55

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Xaa Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 56
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (63)..(63)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<400> 56

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Xaa Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 57
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (67)..(67)
<223> 非異白胺酸之任何胺基酸

<400> 57

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn

50 55 60

Leu Ser Xaa Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 58
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (86)..(86)
<223> 非離胺酸之任何胺基酸

<400> 58

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Xaa Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 59
<211> 5
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (4)..(4)
<223> 非脯胺酸之任何胺基酸

<400> 59

Val Pro Gly Xaa Gly
1 5

<210> 60
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (157)..(157)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 60

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Xaa Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 61
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (158)..(158)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 61

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn

35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Xaa Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 62
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (25)..(25)

<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 62

```
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1               5                  10                  15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Xaa Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
            20                  25                  30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
        35                  40                  45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
    50                  55                  60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
                85                  90                  95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
        115                 120                 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
    130                 135                 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145                 150                 155                 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
                165                 170                 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
            180                 185                 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
        195                 200                 205
```

<210> 63
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (31)..(31)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 63

```
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1               5                  10                  15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Xaa Trp
            20                  25                  30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
        35                  40                  45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
    50                  55                  60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
                85                  90                  95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
        115                 120                 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
    130                 135                 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145                 150                 155                 160
```

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 64
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (33)..(33)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 64

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Xaa Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser

100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 65
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (38)..(38)
<223> 非甲硫胺酸之任何胺基酸

<400> 65

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Xaa Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 66
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (39)..(39)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 66

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Xaa Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 67
<211> 208

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (49)..(49)
<223> 非異白胺酸之任何胺基酸

<400> 67

```
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1               5                  10                  15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
            20                  25                  30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
        35                  40                  45

Xaa Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
    50                  55                  60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
                85                  90                  95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
        115                 120                 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
    130                 135                 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145                 150                 155                 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
```

165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 68
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (53)..(53)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 68

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Xaa Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 69
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (60)..(60)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 69

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Xaa Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 70
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (108)..(108)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 70

Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1 5 10 15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
20 25 30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
35 40 45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
50 55 60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65 70 75 80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
85 90 95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Xaa Pro Thr Pro Ser
100 105 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
115 120 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 71
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (156)..(156)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 71

```
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1               5                  10                  15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
            20                  25                  30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
        35                  40                  45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
    50                  55                  60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
                85                  90                  95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Pro Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
        115                 120                 125

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
    130                 135                 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Xaa Gln Asp Pro Glu
145                 150                 155                 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
                165                 170                 175
```

```
Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
            180                 185                 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
        195                 200                 205
```

<210> 72
<211> 208
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (111)..(111)
<223> 非脯胺酸之任何胺基酸

<400> 72

```
Val Ile His Val Thr Lys Glu Val Lys Glu Val Ala Thr Leu Ser Cys
1               5                   10                  15

Gly His Asn Val Ser Val Glu Glu Leu Ala Gln Thr Arg Ile Tyr Trp
            20                  25                  30

Gln Lys Glu Lys Lys Met Val Leu Thr Met Met Ser Gly Asp Met Asn
        35                  40                  45

Ile Trp Pro Glu Tyr Lys Asn Arg Thr Ile Phe Asp Ile Thr Asn Asn
    50                  55                  60

Leu Ser Ile Val Ile Leu Ala Leu Arg Pro Ser Asp Glu Gly Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Glu Cys Val Val Leu Lys Tyr Glu Lys Asp Ala Phe Lys Arg Glu His
                85                  90                  95

Leu Ala Glu Val Thr Leu Ser Val Lys Ala Asp Phe Pro Thr Xaa Ser
            100                 105                 110

Ile Ser Asp Phe Glu Ile Pro Thr Ser Asn Ile Arg Arg Ile Ile Cys
        115                 120                 125
```

Ser Thr Ser Gly Gly Phe Pro Glu Pro His Leu Ser Trp Leu Glu Asn
130 135 140

Gly Glu Glu Leu Asn Ala Ile Asn Thr Thr Val Ser Gln Asp Pro Glu
145 150 155 160

Thr Glu Leu Tyr Ala Val Ser Ser Lys Leu Asp Phe Asn Met Thr Thr
165 170 175

Asn His Ser Phe Met Cys Leu Ile Lys Tyr Gly His Leu Arg Val Asn
180 185 190

Gln Thr Phe Asn Trp Asn Thr Thr Lys Gln Glu His Phe Pro Asp Asn
195 200 205

<210> 73
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (61)..(61)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<400> 73

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 74
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 74

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro

1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 75
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (70)..(70)
<223> 非色胺酸之任何胺基酸

<400> 75

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Xaa Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 76
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 76

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 77
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (61)..(61)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<400> 77

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 78
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 78

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 79
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (70)..(70)
<223> 非色胺酸之任何胺基酸

<400> 79

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Xaa Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 80
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 80

```
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1               5                  10                  15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
            20                  25                  30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
        35                  40                  45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
    50                  55                  60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65                  70                  75                  80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
                85                  90                  95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
            100                 105                 110
```

<210> 81
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>

<221> 位置
<222> (41)..(41)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 81

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Xaa Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro

195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 82
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (41)..(41)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 82

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Xaa Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 83
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (35)..(35)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 83

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Xaa Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 84
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (35)..(35)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 84

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Xaa Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 85
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (33)..(33)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 85

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Xaa Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp

145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 86
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (33)..(33)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 86

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Xaa Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 87
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (72)..(72)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 87

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Xaa Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 88
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (72)..(72)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 88

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Xaa Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 89
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (59)..(59)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 89

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Xaa Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn

100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 90
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (59)..(59)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 90

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Xaa Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His His Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 91
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (61)..(61)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 91

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
100 105 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
115 120 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 92
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (61)..(61)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 92

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Asp Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 93
<211> 224
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 93

```
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1               5                  10                  15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
            20                  25                  30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
        35                  40                  45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
    50                  55                  60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65                  70                  75                  80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
                85                  90                  95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
            100                 105                 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
        115                 120                 125

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
    130                 135                 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145                 150                 155                 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
                165                 170                 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
            180                 185                 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
        195                 200                 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
```

210 215 220

<210> 94
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> Xaa 可為非 His 之任何胺基酸

<400> 94

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Asn Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 95
<211> 224
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (61)..(61)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 95

```
Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1               5                  10                  15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val
            20                  25                  30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
        35                  40                  45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
    50                  55                  60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65                  70                  75                  80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
                85                  90                  95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu Ala Asn
            100                 105                 110

Phe Ser Gln Pro Glu Ile Val Pro Ile Ser Asn Ile Thr Glu Asn Val
        115                 120                 125
```

Tyr Ile Asn Leu Thr Cys Ser Ser Ile His Gly Tyr Pro Glu Pro Lys
130 135 140

Lys Met Ser Val Leu Leu Arg Thr Lys Asn Ser Thr Ile Glu Tyr Asp
145 150 155 160

Gly Ile Met Gln Lys Ser Gln Asp Asn Val Thr Glu Leu Tyr Asp Val
165 170 175

Ser Ile Ser Leu Ser Val Ser Phe Pro Asp Val Thr Ser Asn Met Thr
180 185 190

Ile Phe Cys Ile Leu Glu Thr Asp Lys Thr Arg Leu Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Phe Ser Ile Glu Leu Glu Asp Pro Gln Pro Pro Pro Asp His Ile Pro
210 215 220

<210> 96
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (61)..(61)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (91)..(91)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 96

Ala Pro Leu Lys Ile Gln Ala Tyr Phe Asn Glu Thr Ala Asp Leu Pro
1 5 10 15

Cys Gln Phe Ala Asn Ser Gln Asn Gln Ser Leu Ser Glu Leu Val Val

20 25 30

Phe Trp Gln Asp Gln Glu Asn Leu Val Leu Asn Glu Val Tyr Leu Gly
35 40 45

Lys Glu Lys Phe Asp Ser Val His Ser Lys Tyr Met Xaa Arg Thr Ser
50 55 60

Phe Xaa Ser Asp Ser Trp Thr Leu Arg Leu His Asn Leu Gln Ile Lys
65 70 75 80

Asp Lys Gly Leu Tyr Gln Cys Ile Ile His Xaa Lys Lys Pro Thr Gly
85 90 95

Met Ile Arg Ile His Gln Met Asn Ser Glu Leu Ser Val Leu
100 105 110

<210> 97
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (47)..(47)
<223> 非離胺酸之任何胺基酸

<400> 97

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Xaa Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 98
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (147)..(147)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 98

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Xaa Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 99
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (11)..(11)
<223> 非甲硫胺酸之任何胺基酸

<400> 99

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Xaa Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 100
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (12)..(12)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 100

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Xaa Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 101
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (14)..(14)

<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 101

```
Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Xaa Leu Val
1               5                  10                  15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
            20                  25                  30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
        35                  40                  45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
    50                  55                  60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65                  70                  75                  80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
                85                  90                  95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
            100                 105                 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
        115                 120                 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
    130                 135                 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145                 150                 155                 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
                165                 170
```

<210> 102
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (15)..(15)
<223> 非自胺酸之任何胺基酸

<400> 102

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Xaa Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 103
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 103

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Xaa
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 104
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (18)..(18)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 104

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Xaa Asn Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 105
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (19)..(19)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<400> 105

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Xaa Val Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 106
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 106

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Xaa Leu Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 107
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (21)..(21)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 107

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Xaa Leu Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 108
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (22)..(22)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 108

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Xaa Ile Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 109
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (23)..(23)
<223> 非異白胺酸之任何胺基酸

<400> 109

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Xaa Asp Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 110
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (24)..(24)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 110

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Xaa Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 111
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (25)..(25)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 111

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Asp Xaa Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 112
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (26)..(26)

<223> 非脯胺酸之任何胺基酸

<400> 112

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Xaa Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 113
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (27)..(27)
<223> 非自胺酸之任何胺基酸

<400> 113

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Xaa Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 114
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (28)..(28)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 114

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Xaa Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 115
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (29)..(29)
<223> 非色胺酸之任何胺基酸

<400> 115

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Xaa Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 116
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (30)..(30)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 116

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Xaa Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 117
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (31)..(31)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 117

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Xaa Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 118
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (32)..(32)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 118

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Xaa
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 119
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (33)..(33)
<223> 非脯胺酸之任何胺基酸

<400> 119

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Xaa Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 120
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (34)..(34)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 120

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Xaa Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 121
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (35)..(35)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 121

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Xaa Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 122
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (37)..(37)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 122

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Xaa Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 123
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (38)..(38)

<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 123

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Xaa Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 124
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (39)..(39)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 124

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Xaa Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 125
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (40)..(40)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 125

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Xaa Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 126
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (41)..(41)
<223> 非蘇胺酸之任何胺基酸

<400> 126

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Xaa Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 127
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 127

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Xaa Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 128
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (43)..(43)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 128

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Xaa Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 129
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (44)..(44)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 129

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Xaa Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 130
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (45)..(45)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 130

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Xaa Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 131
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (46)..(46)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 131

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Xaa Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 132
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (48)..(48)
<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<400> 132

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Xaa
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 133
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (49)..(49)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 133

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Xaa Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 134
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (50)..(50)

<223> 非蘇胺酸之任何胺基酸

<400> 134

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Xaa Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 135
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (51)..(51)
<223> 非離胺酸之任何胺基酸

<400> 135

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Xaa Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 136
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (52)..(52)
<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<400> 136

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Xaa Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 137
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (64)..(64)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 137

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Xaa
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 138
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (65)..(65)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 138

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Xaa Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 139
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (66)..(66)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 139

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Xaa Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 140
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (67)..(67)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 140

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Xaa Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 141
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (68)..(68)
<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<400> 141

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Xaa Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 142
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (69)..(69)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 142

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Xaa Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 143
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (70)..(70)
<223> 非精胺酸之任何胺基酸

<400> 143

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Xaa Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 144
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (71)..(71)
<223> 非精胺酸之任何胺基酸

<400> 144

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Xaa Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 145
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (72)..(72)

<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 145

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Xaa Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 146
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (73)..(73)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 146

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Xaa Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 147
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (75)..(75)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 147

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

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
            20                  25                  30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
        35                  40                  45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
    50                  55                  60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Xaa Glu Gly Ser Gly Ser
65                  70                  75                  80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
                85                  90                  95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
            100                 105                 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
        115                 120                 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
    130                 135                 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145                 150                 155                 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
```

165 170

<210> 148
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (76)..(76)
<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<400> 148

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Xaa Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 149
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (77)..(77)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 149

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Xaa Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 150
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (78)..(78)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 150

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Xaa Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 151
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (104)..(104)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 151

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Xaa Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 152
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (105)..(105)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 152

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Xaa Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 153
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (106)..(106)
<223> 非脯胺酸之任何胺基酸

<400> 153

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Xaa Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 154
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (109)..(109)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 154

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Xaa Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 155
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (110)..(110)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 155

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Xaa Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 156
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (111)..(111)

<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<400> 156

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Xaa Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 157
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (113)..(113)
<223> 非精胺酸之任何胺基酸

<400> 157

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Xaa Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 158
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (114)..(114)
<223> 非天冬醯胺酸之任何胺基酸

<400> 158

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Xaa Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 159
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (115)..(115)
<223> 非絲胺酸之任何胺基酸

<400> 159

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Xaa Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 160
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (117)..(117)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 160

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Xaa Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 161
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (130)..(130)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 161

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Xaa Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 162
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (131)..(131)
<223> 非精胺酸之任何胺基酸

<400> 162

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Xaa Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 163
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (132)..(132)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 163

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Xaa Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 164
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (133)..(133)
<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 164

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Xaa Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 165
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (134)..(134)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 165

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Xaa His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 166
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (135)..(135)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 166

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val Xaa Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 167
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (136)..(136)

<223> 非自胺酸之任何胺基酸

<400> 167

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

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
            20                  25                  30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
        35                  40                  45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
    50                  55                  60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65                  70                  75                  80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
                85                  90                  95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
            100                 105                 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
        115                 120                 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Xaa His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
    130                 135                 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145                 150                 155                 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
                165                 170
```

<210> 168
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (137)..(137)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 168

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu Xaa Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 169
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (138)..(138)
<223> 非蘇胺酸之任何胺基酸

<400> 169

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Xaa Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 170
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (139)..(139)
<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<400> 170

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Xaa Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 171
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (141)..(141)
<223> 非精胺酸之任何胺基酸

<400> 171

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Xaa Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 172
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (143)..(143)
<223> 非精胺酸之任何胺基酸

<400> 172

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Xaa His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 173
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (144)..(144)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 173

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala

85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg Xaa
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 174
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (146)..(146)
<223> 非色胺酸之任何胺基酸

<400> 174

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Xaa Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 175
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (148)..(148)
<223> 非白胺酸之任何胺基酸

<400> 175

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Xaa Thr Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 176
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (149)..(149)
<223> 非蘇胺酸之任何胺基酸

<400> 176

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Xaa Gln Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 177
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (150)..(150)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 177

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val

1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Xaa Gly Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 178
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (151)..(151)

<223> 非甘胺酸之任何胺基酸

<400> 178

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

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
            20                  25                  30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
        35                  40                  45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
    50                  55                  60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65                  70                  75                  80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
                85                  90                  95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
            100                 105                 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
        115                 120                 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
    130                 135                 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Xaa Ala Thr Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145                 150                 155                 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
                165                 170
```

<210> 179
<211> 174
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (153)..(153)
<223> 非蘇胺酸之任何胺基酸

<400> 179

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Xaa Val Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu
165 170

<210> 180
<211> 174

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (154)..(154)
<223> 非纈胺酸之任何胺基酸

<400> 180

Pro Ala Gly Leu Leu Asp Leu Arg Gln Gly Met Phe Ala Gln Leu Val
1 5 10 15

Ala Gln Asn Val Leu Leu Ile Gly Gly Pro Leu Ser Trp Tyr Ser Asp
20 25 30

Pro Gly Leu Ala Gly Val Ser Leu Thr Gly Gly Leu Ser Tyr Lys Glu
35 40 45

Asp Thr Lys Glu Leu Val Val Ala Lys Ala Gly Val Tyr Tyr Val Phe
50 55 60

Phe Gln Leu Glu Leu Arg Arg Val Val Ala Gly Glu Gly Ser Gly Ser
65 70 75 80

Val Ser Leu Ala Leu His Leu Gln Pro Leu Arg Ser Ala Ala Gly Ala
85 90 95

Ala Ala Leu Ala Leu Thr Val Asp Leu Pro Pro Ala Ser Ser Glu Ala
100 105 110

Arg Asn Ser Ala Phe Gly Phe Gln Gly Arg Leu Leu His Leu Ser Ala
115 120 125

Gly Gln Arg Leu Gly Val His Leu His Thr Glu Ala Arg Ala Arg His
130 135 140

Ala Trp Gln Leu Thr Gln Gly Ala Thr Xaa Leu Gly Leu Phe Arg Val
145 150 155 160

Thr Pro Glu Ile Pro Ala Gly Leu Pro Ser Pro Arg Ser Glu

165 170

<210> 181
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 181

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 182
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<400> 182

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 183
<211> 133
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (15)..(15)
<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<400> 183

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 184
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 184

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 185
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<400> 185

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 186
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (45)..(45)

<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 186

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Xaa Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 187
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (126)..(126)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 187

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 188
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 188

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 189
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置

<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 189

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 190
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (15)..(15)
<223> 非麩胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 190

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Xaa His
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 191
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<400> 191

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 192
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (126)..(126)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 192

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 193
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (45)..(45)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 193

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 194
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (45)..(45)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<400> 194

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1 5 10 15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 195
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)
<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (45)..(45)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (126)..(126)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 195

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 196
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (20)..(20)

<223> 非天冬胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (45)..(45)
<223> 非酪胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (126)..(126)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 196

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Xaa Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Xaa Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr
    130
```

<210> 197
<211> 133
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (16)..(16)
<223> 非組胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (42)..(42)
<223> 非苯丙胺酸之任何胺基酸

<220>
<221> 位置
<222> (126)..(126)
<223> 非麩醯胺酸之任何胺基酸

<400> 197

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Xaa
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Xaa Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Xaa Ser Ile
```

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr
130

<210> 198
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 198

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Lys Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Leu
275

<210> 199
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 199

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 200
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 200

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Asp Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Leu
275

<210> 201
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 201

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Leu
275

<210> 202
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 202

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 203
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 203

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr

50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 204
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 204

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 205
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 205

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 206
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 206

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Thr Ala His Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 207
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 207

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 208
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 208

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Phe Lys Thr Asn Thr Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Asp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 209
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 209

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 210
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 210

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Cys Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Thr
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Thr Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 211
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 211

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe His Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Thr Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Leu
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Thr Ser Pro Arg Lys Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Ile Ser Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Ser Leu Arg Asn

65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 212
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 212

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 213
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 213

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Thr Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Phe Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 214

<211>　276
<212>　PRT
<213>　人工序列

<220>
<223>　合成序列

<400>　214

```
Cys Ser His Ser Met Lys Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Trp Met Cys Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190
```

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Met Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 215
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 215

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Arg Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 216
<211> 276

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 216

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 217
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 217

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Trp Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Glu Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Asn Leu Arg Lys
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Lys Pro
275

<210> 218
<211> 276
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 218

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Asn Leu Arg Lys
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 219
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 219

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

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

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 220
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 220

```
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Arg Met Ser Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190

Pro Leu Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
```

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 221
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 221

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Gln Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Thr Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Lys Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Gly Pro
275

<210> 222
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 222

```
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Asn Leu Arg Lys
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
                85                  90                  95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

His Asp Gln Leu Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
        195                 200                 205
```

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 223
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 223

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 224
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 224

Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala
1 5 10 15

<210> 225
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 225

Cys Met Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 226
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 226

Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala
1 5 10 15

<210> 227
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 227

Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val
1 5 10 15

<210> 228
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 228

Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala
1 5 10 15

<210> 229
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 229

Cys Met Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly
1 5 10 15

<210> 230
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 230

Met Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val
1 5 10 15

<210> 231
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 231

Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala
1 5 10 15

<210> 232
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 232

Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala
1 5 10 15

<210> 233
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 233

Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys
1 5

<210> 234
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 234

Met Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val
1 5 10 15

<210> 235
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 235

Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala
1 5 10 15

<210> 236
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 236

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val
1 5 10 15

Ala

<210> 237
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 237

Cys Met Thr Trp Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val
1 5 10 15

Ala

<210> 238
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 238

Cys Met Thr Trp Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val
1 5 10 15

Ala

<210> 239
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 239

Gly Tyr Leu Arg Asn Pro Thr Ala Cys
1 5

<210> 240
<211> 9
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 240

Gly Ala Leu Arg Asn Pro Thr Ala Leu
1 5

<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 241

Tyr Ala Leu Arg Asn Pro Thr Ala Cys
1 5

<210> 242
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 242

Gly Leu Leu Arg Asn Pro Thr Ala Cys
1 5

<210> 243
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 243

Arg Tyr Arg Pro His Pro Gly Ala Leu
1 5

<210> 244
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 244

Tyr Gln Arg Pro His Pro Gly Ala Leu
1 5

<210> 245
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 245

Arg Leu Arg Pro His Pro Gly Ala Leu
1 5

<210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 246

Arg Ile Arg Pro His Pro Gly Ala Leu
1 5

<210> 247
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 247

Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln
1 5 10 15

<210> 248

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 248

His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Tyr
1 5

<210> 249
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 249

Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met
1 5 10

<210> 250
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 250

Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Tyr
1 5 10

<210> 251
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 251

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys
1 5 10

<210> 252
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 252

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Tyr Lys
1 5 10

<210> 253
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 253

Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Tyr
1 5

<210> 254
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 254

Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Lys
1 5

<210> 255
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 255

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 256

Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys
1 5 10 15

<210> 257
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 257

Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Tyr Lys Arg Tyr
1 5 10 15

<210> 258
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 258

Asn Leu Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
1 5

<210> 259
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 259

Val Leu Asp Phe Ala Pro Pro Gly Ala
1 5

<210> 260
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 260

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 261
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 261

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn
1 5

<210> 262
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 262

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 263
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 263

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu

1 5

<210> 264
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 264

Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu
1 5

<210> 265
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 265

Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val
1 5

<210> 266
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 266

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 267
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 267

Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
1 5

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 268

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn
1 5

<210> 269
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 269

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 270
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 270

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
1 5

<210> 271
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 271

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 272
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 272

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 273
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 273

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10

<210> 274
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 274

His His His His His
1 5

<210> 275
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 275

His His His His His His
1 5

<210> 276
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 276

Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu
1 5 10

<210> 277
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 277

Asp Tyr Lys Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 278
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 278

Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys
1 5

<210> 279
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 279

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
1 5

<210> 280
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 280

Arg Tyr Ile Arg Ser
1 5

<210> 281
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 281

Phe His His Thr
1

<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 282

Trp Glu Ala Ala Ala Arg Glu Ala Cys Cys Arg Glu Cys Cys Ala Arg
1 5 10 15

Ala

<210> 283
<211> 5

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 283

Ala Ala Ala Gly Gly
1 5

<210> 284
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (1)..(4)
<223> 位置 1 至 4 之殘基可重複 1 至 10 次

<400> 284

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 285
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 285

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn
1 5

<210> 286
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 286

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu
1 5

<210> 287
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 287

Gly Thr Leu Arg Gly
1 5

<210> 288
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 288

Tyr Asn Gln Ser Glu
1 5

<210> 289
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 289

Thr Ala Ala Asp Met
1 5

<210> 290
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 290

Ala Gln Thr Thr Lys
1 5

<210> 291
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 291

Val Glu Thr Arg Pro
1 5

<210> 292
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 292

Gly Asp Gly Thr Phe
1 5

<210> 293
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 293

Arg Asn Leu Arg Gly
1 5

<210> 294
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 294

Thr Ala Ala Asp Thr
1 5

<210> 295
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 295

Ala Gln Ile Thr Gln
1 5

<210> 296
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 296

Gly Asp Arg Thr Phe
1 5

<210> 297
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 297

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro

275

<210> 298
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 298

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 299
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 299

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Cys Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 300
<211> 275
<212> PRT
<213> 智人

<400> 300

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
    50                  55                  60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
                85                  90                  95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
            180                 185                 190
```

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 301
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 301

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 302
<211> 341

<212> PRT
<213> 智人

<400> 302

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
    50                  55                  60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65                  70                  75                  80

Ala Leu Arg Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
            180                 185                 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
        195                 200                 205
```

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro Thr Val Pro Ile Val Gly Ile Ile
275 280 285

Ala Gly Leu Val Leu Leu Gly Ala Val Ile Thr Gly Ala Val Val Ala
290 295 300

Ala Val Met Trp Arg Arg Asn Ser Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr
305 310 315 320

Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Asp Val Ser Leu
325 330 335

Thr Ala Cys Lys Val
340

<210> 303
<211> 341
<212> PRT
<213> 智人

<400> 303

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu

260 265 270

Arg Trp Glu Pro Ser Ser Gln Pro Thr Ile Pro Ile Val Gly Ile Ile
275 280 285

Ala Gly Leu Val Leu Phe Gly Ala Val Phe Ala Gly Ala Val Val Ala
290 295 300

Ala Val Arg Trp Arg Arg Lys Ser Ser Asp Arg Lys Gly Gly Ser Tyr
305 310 315 320

Ser Gln Ala Ala Ser Ser Asp Ser Ala Gln Gly Ser Asp Met Ser Leu
325 330 335

Thr Ala Cys Lys Val
340

<210> 304
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 304

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly

100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 305
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 305

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 306
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 306

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Cys Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 307
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 307

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

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

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr

225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 308
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 308

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln

130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

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

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 309
<211> 246
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (78)..(79)
<223> 胺基酸簇 1 係存在介於位置 78 與 79 之殘基之間

<220>
<221> 位置

<222>　(79)..(79)
<223>　胱胺酸殘基於 α 1 與 α 2-1 螺旋之間形成二硫鍵

<220>
<221>　位置
<222>　(79)..(80)
<223>　胺基酸簇 2 係存在介於位置 79 與 80 之殘基之間

<220>
<221>　位置
<222>　(123)..(124)
<223>　胺基酸簇 3 係存在介於位置 123 與 124 之殘基之間

<220>
<221>　位置
<222>　(124)..(124)
<223>　位置 124 之胱胺酸殘基於 α 1 與 α 2-1 螺旋之間形成二硫鍵

<220>
<221>　位置
<222>　(124)..(125)
<223>　胺基酸簇 4 係存在介於位置 124 與 125 之殘基之間

<220>
<221>　位置
<222>　(210)..(211)
<223>　胺基酸簇 5 係存在介於位置 210 與 211 之殘基之間

<220>
<221>　位置
<222>　(211)..(211)
<223>　胱胺酸殘基與 β 2M 多肽的位置 12 之胱胺酸形成二硫鍵

<220>
<221>　位置
<222>　(211)..(212)
<223>　胺基酸簇 6 係存在介於位置 211 與 212 之殘基之間

<220>
<221>　位置
<222>　(212)..(213)
<223>　胺基酸簇 7 係存在介於位置 212 與 213 之殘基之間

<400>　309

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
        35                  40                  45
```

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Cys Ala
65 70 75 80

Gly Ser His Thr Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp
85 90 95

Trp Arg Phe Leu Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp
100 105 110

Tyr Ile Ala Leu Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Cys His Lys Trp Glu
115 120 125

Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Thr Cys
130 135 140

Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys Glu Thr Leu Gln
145 150 155 160

Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His Ala Val Ser Asp
165 170 175

His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe Tyr Pro Ala Glu
180 185 190

Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln Thr Gln Asp Thr
195 200 205

Glu Leu Cys Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu
210 215 220

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
225 230 235 240

Thr Leu Arg Trp Glu Pro
245

<210> 310

<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 310

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met

<210> 311
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 311

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met

<210> 312
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 312

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly

100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 313
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 313

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln

210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 314
<211> 99
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 314

Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu
1 5 10 15

Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys
35 40 45

Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu
50 55 60

Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys
65 70 75 80

Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp
85 90 95

Arg Asp Met

<210> 315
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (6)..(10)
<223> 位置 6 至 10 之胺基酸可重複 1、2、3、4、5、6、7、8 或 9 次

<400> 315

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 316
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 316

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 317
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 317

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 318

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 318

Gly Cys Gly Gly Ser
1 5

<210> 319
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (6)..(10)
<223> 位置 6 至 10 之胺基酸可重複 1 至 10 次

<400> 319

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 320
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 320

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 321
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 321

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 322
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 322

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 323
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 323

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 324
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 324

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 325
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 325

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 326
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 326

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

<210> 327
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 327

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 328
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 328

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55

<210> 329

<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 329

Cys Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 330
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (6)..(10)
<223> 位置 6 至 10 之胺基酸可重複 1 至 10 次

<400> 330

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 331
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 331

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 332
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 332

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 333
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 333

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 334
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 334

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 335
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 335

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 336
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 336

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 337
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 337

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 338
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 338

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

<210> 339
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 339

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 340
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 340

Cys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
50 55

<210> 341
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 341

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

```
Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
    130                 135                 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
            180                 185                 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
        195                 200                 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
    210                 215                 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225                 230                 235                 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
                245                 250                 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
            260                 265                 270

Arg Trp Glu Pro
        275
```

<210> 342
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (6)..(10)
<223> 位置 6 至 10 之殘基可重複 1 至 10 次

<400> 342

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 343
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 343

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Lys Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr
50 55 60

Arg Asn Met Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Ala Asn Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Val His Ala Ala Glu Gln Arg Arg Val Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 344
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 344

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gln Glu Thr

50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Ile Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Arg Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Ala Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Arg Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 345
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 345

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 346
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 346

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu

275

<210> 347
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 347

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 348
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 348

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Thr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Arg Asn Val Lys Ala His Ser Gln Ile Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Met Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 349
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 349

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala Gln Ser Gln Thr Asp Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Gln Gln Asp Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Thr Ala His Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ser Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 350
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 350

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Tyr Lys Ala Gln Ala Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 351
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 351

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Phe Lys Thr Asn Thr Gln Thr Asp Arg Glu Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Ser Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Asp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Thr Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 352
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 352

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Ser Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Ser Leu Arg Asn

65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 353
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 353

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Glu Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Cys Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Thr
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Thr Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His

180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 354
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 354

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe His Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Thr Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Leu
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Thr Ser Pro Arg Lys Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

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

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asn Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Ser Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Glu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Asp Lys Leu Glu Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 355

<211>　275
<212>　PRT
<213>　人工序列

<220>
<223>　合成序列

<400>　355

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Met Ala Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190
```

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 356
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 356

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Met Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Thr Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Asn Thr
50 55 60

Gln Ile Phe Lys Thr Asn Thr Gln Thr Tyr Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Asp Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Arg Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 357
<211> 276

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 357

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

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

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 358
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 358

Cys Ser His Ser Met Lys Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Cys Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Met Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 359
<211> 276
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 359

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Arg Ser His Ile Ile Gln
                85                  90                  95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190
```

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 360
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 360

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln

85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Leu Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Lys Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 361
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 361

```
Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Trp Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Glu Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Asn Leu Arg Lys
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Arg Met Phe Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Arg Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
```

195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Trp Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Lys Pro
275

<210> 362
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 362

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Asn Leu Arg Lys
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Trp Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Trp Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 363
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 363

```
Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1               5                  10                  15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
            20                  25                  30

Phe Val Gln Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
        35                  40                  45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
    50                  55                  60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
                85                  90                  95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
            100                 105                 110

Tyr Asn Gln Phe Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
        115                 120                 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
    130                 135                 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Thr Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145                 150                 155                 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
                165                 170                 175

Lys Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
            180                 185                 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
        195                 200                 205
```

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Gly Pro
275

<210> 364
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 364

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Tyr Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro His Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Thr Asp Arg Val Asn Leu Arg Lys
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Ile Ile Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

His Asp Gln Leu Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala Arg Glu Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu His Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

Pro Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Pro
275

<210> 365
<211> 223
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 365

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

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

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
        35                  40                  45

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
    50                  55                  60

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
65                  70                  75                  80

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

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
            100                 105                 110

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

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
    130                 135                 140

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

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

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

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
        195                 200                 205
```

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

<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (1)..(2)
<223> 位置 1 至 2 之胺基酸可重複至少 1 次

<220>
<221> 位置
<222> (3)..(7)
<223> 位置 3 至 7 之胺基酸可重複至少 1 次

<400> 366

Gly Ser Gly Ser Gly Gly Ser
1 5

<210> 367
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (1)..(4)
<223> 位置 1 至 4 之胺基酸可重複至少 1 次

<400> 367

Gly Gly Gly Ser
1

<210> 368
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 368

Gly Gly Ser Gly
1

<210> 369
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 369

Gly Gly Ser Gly Gly
1 5

<210> 370
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 370

Gly Ser Gly Ser Gly
1 5

<210> 371
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 371

Gly Ser Gly Gly Gly
1 5

<210> 372
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 372

Gly Gly Gly Ser Gly
1 5

<210> 373
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 373

Gly Ser Ser Ser Gly
1 5

<210> 374
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 374

Gly Ser Ser Ser Ser
1 5

<210> 375
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 375

Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly
1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser
20

<210> 376
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 376

Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser Gly
1 5 10 15

Ser Ser Ser Ser Gly Ser Ser Ser Ser
20 25

<210> 377
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 377

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 378
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 378

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 379
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 379

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 380
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 380

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 381
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 381

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 382
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 382

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25 30

<210> 383
<211> 35
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 383

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser
35

<210> 384
<211> 40
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 384

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 385
<211> 45
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 385

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

<210> 386
<211> 50
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 386

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 387
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 387

Ala Ala Ala Gly Gly
1 5

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 388

Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro
1 5

<210> 389
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 389

Glu Asn Leu Tyr Thr Gln Ser
1 5

<210> 390
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 390

Asp Asp Asp Asp Lys
1 5

<210> 391
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 391

Leu Val Pro Arg
1

<210> 392
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 392

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> 位置
<222> (5)..(9)
<223> 位置 6 至 9 之胺基酸可重複 1、2 或 3 次

<400> 393

Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 394
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 394

Cys His Tyr Ser Glu Leu
1 5

<210> 395

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 395

Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu
1 5

<210> 396
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 396

His Pro Val Gly Glu Ala Asp Tyr Phe
1 5

<210> 397
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 397

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Asn Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Cys Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

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

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 398

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 398

Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 399
<211> 502
<212> PRT
<213> 智人

<400> 399

Met Asp Phe Leu Leu Leu Gln Asp Pro Ala Ser Thr Cys Val Pro Glu
1 5 10 15

Pro Ala Ser Gln His Thr Leu Arg Ser Gly Pro Gly Cys Leu Gln Gln
20 25 30

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

Gly Ala Ala Glu Ala Ser Ala Glu Arg Leu Gln Gly Arg Arg Ser Arg
50 55 60

Gly Ala Ser Gly Ser Glu Pro Gln Gln Met Gly Ser Asp Val Arg Asp
65 70 75 80

Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly
85 90 95

Cys Ala Leu Pro Val Ser Gly Ala Ala Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp
100 105 110

Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala
115 120 125

Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Ser Phe
130 135 140

Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly Ala Glu Pro His Glu Glu Gln
145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr
165 170 175

Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln
180 185 190

Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro
195 200 205

Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr
210 215 220

Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr Gly His Thr Pro Ser His His
225 230 235 240

Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly
245 250 255

Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val
260 265 270

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

Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser
290 295 300

Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
305 310 315 320

Lys Gly His Ser Thr Gly Tyr Glu Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile
325 330 335

Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg Gly
340 345 350

Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg
355 360 365

Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro
370 375 380

Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His Ser
385 390 395 400

Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys
405 410 415

Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg
420 425 430

His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe
435 440 445

Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His Thr Arg Thr His Thr Gly Glu
450 455 460

Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg
465 470 475 480

Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr
485 490 495

Lys Leu Gln Leu Ala Leu
500

<210> 400
<211> 519
<212> PRT
<213> 智人

<400> 400

Met Asp Phe Leu Leu Leu Gln Asp Pro Ala Ser Thr Cys Val Pro Glu
1 5 10 15

Pro Ala Ser Gln His Thr Leu Arg Ser Gly Pro Gly Cys Leu Gln Gln
20 25 30

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

Gly Ala Ala Glu Ala Ser Ala Glu Arg Leu Gln Gly Arg Arg Ser Arg
50 55 60

Gly Ala Ser Gly Ser Glu Pro Gln Gln Met Gly Ser Asp Val Arg Asp
65 70 75 80

Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly
85 90 95

Cys Ala Leu Pro Val Ser Gly Ala Ala Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp
100 105 110

Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala
115 120 125

Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Ser Phe
130 135 140

Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly Ala Glu Pro His Glu Glu Gln
145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr
165 170 175

Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln
180 185 190

Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro
195 200 205

Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr
210 215 220

Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr Gly His Thr Pro Ser His His
225 230 235 240

Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly
245 250 255

Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val

260 265 270

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

Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser
290 295 300

Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
305 310 315 320

Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly
325 330 335

Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu Ser Asp Asn His Thr Thr Pro
340 345 350

Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg
355 360 365

Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Val
370 375 380

Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr
385 390 395 400

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His
405 410 415

Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp
420 425 430

Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp Gln Leu Lys Arg His Gln Arg
435 440 445

Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys
450 455 460

Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His Thr Arg Thr His Thr Gly
465 470 475 480

Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala
485 490 495

Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln Arg Asn Met
500 505 510

Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu
515

<210> 401
<211> 522
<212> PRT
<213> 智人

<400> 401

Met Asp Phe Leu Leu Leu Gln Asp Pro Ala Ser Thr Cys Val Pro Glu
1 5 10 15

Pro Ala Ser Gln His Thr Leu Arg Ser Gly Pro Gly Cys Leu Gln Gln
20 25 30

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

Gly Ala Ala Glu Ala Ser Ala Glu Arg Leu Gln Gly Arg Arg Ser Arg
50 55 60

Gly Ala Ser Gly Ser Glu Pro Gln Gln Met Gly Ser Asp Val Arg Asp
65 70 75 80

Leu Asn Ala Leu Leu Pro Ala Val Pro Ser Leu Gly Gly Gly Gly Gly
85 90 95

Cys Ala Leu Pro Val Ser Gly Ala Ala Gln Trp Ala Pro Val Leu Asp
100 105 110

Phe Ala Pro Pro Gly Ala Ser Ala Tyr Gly Ser Leu Gly Gly Pro Ala
115 120 125

Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Ser Phe
130 135 140

Ile Lys Gln Glu Pro Ser Trp Gly Gly Ala Glu Pro His Glu Glu Gln
145 150 155 160

Cys Leu Ser Ala Phe Thr Val His Phe Ser Gly Gln Phe Thr Gly Thr
165 170 175

Ala Gly Ala Cys Arg Tyr Gly Pro Phe Gly Pro Pro Pro Pro Ser Gln
180 185 190

Ala Ser Ser Gly Gln Ala Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Pro
195 200 205

Ser Cys Leu Glu Ser Gln Pro Ala Ile Arg Asn Gln Gly Tyr Ser Thr
210 215 220

Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr Gly His Thr Pro Ser His His
225 230 235 240

Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe Lys His Glu Asp Pro Met Gly
245 250 255

Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val
260 265 270

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

Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser
290 295 300

Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu
305 310 315 320

Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly
325 330 335

Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu Ser Asp Asn His Thr Thr Pro
340 345 350

Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His Thr His Gly Val Phe Arg
355 360 365

Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly Val Ala Pro Thr Leu Val
370 375 380

Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr
385 390 395 400

Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu Ser His Leu Gln Met His
405 410 415

Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp
420 425 430

Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp Gln Leu Lys Arg His Gln Arg
435 440 445

Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys
450 455 460

Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His Thr Arg Thr His Thr Gly
465 470 475 480

Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro Ser Cys Gln Lys
485 490 495

Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His Asn Met His Gln
500 505 510

Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu
515 520

<210> 402
<211> 302
<212> PRT
<213> 智人

<400> 402

Met Glu Lys Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr
1 5 10 15

Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe
20 25 30

Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln
35 40 45

Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser
50 55 60

Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp
65 70 75 80

Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln
85 90 95

Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly Val Ala Ala Gly Ser Ser Ser
100 105 110

Ser Val Lys Trp Thr Glu Gly Gln Ser Asn His Ser Thr Gly Tyr Glu
115 120 125

Ser Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile
130 135 140

His Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro
145 150 155 160

Gly Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys
165 170 175

Arg Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys
180 185 190

Leu Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro
195 200 205

Tyr Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp
210 215 220

Gln Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln
225 230 235 240

Cys Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr
245 250 255

```
His Thr Arg Thr His Thr Gly Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg Trp Pro
            260                 265                 270

Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg His His
        275                 280                 285

Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu
    290                 295                 300
```

<210> 403
<211> 288
<212> PRT
<213> 智人

<400> 403

```
Met Glu Lys Gly Tyr Ser Thr Val Thr Phe Asp Gly Thr Pro Ser Tyr
1               5                   10                  15

Gly His Thr Pro Ser His His Ala Ala Gln Phe Pro Asn His Ser Phe
            20                  25                  30

Lys His Glu Asp Pro Met Gly Gln Gln Gly Ser Leu Gly Glu Gln Gln
        35                  40                  45

Tyr Ser Val Pro Pro Pro Val Tyr Gly Cys His Thr Pro Thr Asp Ser
    50                  55                  60

Cys Thr Gly Ser Gln Ala Leu Leu Leu Arg Thr Pro Tyr Ser Ser Asp
65                  70                  75                  80

Asn Leu Tyr Gln Met Thr Ser Gln Leu Glu Cys Met Thr Trp Asn Gln
                85                  90                  95

Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Lys Gly His Ser Thr Gly Tyr Glu Ser
            100                 105                 110

Asp Asn His Thr Thr Pro Ile Leu Cys Gly Ala Gln Tyr Arg Ile His
        115                 120                 125

Thr His Gly Val Phe Arg Gly Ile Gln Asp Val Arg Arg Val Pro Gly
    130                 135                 140
```

Val Ala Pro Thr Leu Val Arg Ser Ala Ser Glu Thr Ser Glu Lys Arg
145 150 155 160

Pro Phe Met Cys Ala Tyr Pro Gly Cys Asn Lys Arg Tyr Phe Lys Leu
165 170 175

Ser His Leu Gln Met His Ser Arg Lys His Thr Gly Glu Lys Pro Tyr
180 185 190

Gln Cys Asp Phe Lys Asp Cys Glu Arg Arg Phe Ser Arg Ser Asp Gln
195 200 205

Leu Lys Arg His Gln Arg Arg His Thr Gly Val Lys Pro Phe Gln Cys
210 215 220

Lys Thr Cys Gln Arg Lys Phe Ser Arg Ser Asp His Leu Lys Thr His
225 230 235 240

Thr Arg Thr His Thr Gly Lys Thr Ser Glu Lys Pro Phe Ser Cys Arg
245 250 255

Trp Pro Ser Cys Gln Lys Lys Phe Ala Arg Ser Asp Glu Leu Val Arg
260 265 270

His His Asn Met His Gln Arg Asn Met Thr Lys Leu Gln Leu Ala Leu
275 280 285

<210> 404
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 404

Cys Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Asp Thr Ala Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ser Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Pro Arg Gly Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Val Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Arg Glu Thr
50 55 60

Gln Lys Tyr Lys Arg Gln Ala Gln Ala Asp Arg Val Ser Leu Arg Asn
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Asp Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Arg Met Ser Gly Cys Asp Leu Gly Pro Asp Gly Arg Leu Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr Asp Gln Ser Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Asn Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr Ala Ala Gln Ile Thr Gln
130 135 140

Arg Lys Leu Glu Ala Ala Arg Ala Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Ala Glu Pro Pro Lys Thr His Val Thr His His
180 185 190

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

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Met Gln His Glu Gly Leu Gln Glu Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Ser Trp Glu Pro
275

<210> 405
<211> 817
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 405

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
275 280 285

Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
290 295 300

Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
305 310 315 320

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
325 330 335

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu
340 345 350

Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
355 360 365

His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
370 375 380

Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
385 390 395 400

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
405 410 415

Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
420 425 430

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser
435 440 445

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu
450 455 460

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
465 470 475 480

Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu
485 490 495

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val
500 505 510

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu
515 520 525

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
530 535 540

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe
545 550 555 560

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

580 585 590

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly
595 600 605

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
610 615 620

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
625 630 635 640

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
645 650 655

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
660 665 670

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
675 680 685

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
690 695 700

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
705 710 715 720

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
725 730 735

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
740 745 750

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
755 760 765

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
770 775 780

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
785 790 795 800

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
805 810 815

Gly

<210> 406
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 406

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu
355 360 365

Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu
370 375 380

Arg Ile Ala Leu Arg Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu
405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile
435 440 445

Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495

His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510

Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp
530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu
545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
805 810

<210> 407
<211> 807
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 407

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
515 520 525

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
530 535 540

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
545 550 555 560

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
565 570 575

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
580 585 590

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
595 600 605

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

610 615 620

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
625 630 635 640

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
645 650 655

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
660 665 670

Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
675 680 685

Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
690 695 700

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
705 710 715 720

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu
725 730 735

Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
740 745 750

His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
755 760 765

Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
770 775 780

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
785 790 795 800

Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
805

<210> 408
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 408

Cys Met Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 409
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 409

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 410
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人

<400> 410

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 411
<211> 325
<212> PRT
<213> 智人

<400> 411

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

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

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
130 135 140

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

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
165 170 175

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

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
195 200 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
210 215 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Pro Gly Lys
325

<210> 412
<211> 246
<212> PRT
<213> 智人

<400> 412

His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Leu Lys Thr
1 5 10 15

Pro Leu Gly Asp Thr Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
20 25 30

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
35 40 45

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
50 55 60

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
65 70 75 80

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
85 90 95

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
100 105 110

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
115 120 125

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
130 135 140

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
145 150 155 160

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
165 170 175

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
180 185 190

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
195 200 205

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
210 215 220

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
225 230 235 240

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
245

<210> 413
<211> 383
<212> PRT
<213> 智人

<400> 413

Pro Thr Lys Ala Pro Asp Val Phe Pro Ile Ile Ser Gly Cys Arg His
1 5 10 15

Pro Lys Asp Asn Ser Pro Val Val Leu Ala Cys Leu Ile Thr Gly Tyr
20 25 30

His Pro Thr Ser Val Thr Val Thr Trp Tyr Met Gly Thr Gln Ser Gln
35 40 45

Pro Gln Arg Thr Phe Pro Glu Ile Gln Arg Arg Asp Ser Tyr Tyr Met
50 55 60

Thr Ser Ser Gln Leu Ser Thr Pro Leu Gln Gln Trp Arg Gln Gly Glu
65 70 75 80

Tyr Lys Cys Val Val Gln His Thr Ala Ser Lys Ser Lys Lys Glu Ile
85 90 95

Phe Arg Trp Pro Glu Ser Pro Lys Ala Gln Ala Ser Ser Val Pro Thr
100 105 110

Ala Gln Pro Gln Ala Glu Gly Ser Leu Ala Lys Ala Thr Thr Ala Pro
115 120 125

Ala Thr Thr Arg Asn Thr Gly Arg Gly Gly Glu Glu Lys Lys Lys Glu
130 135 140

Lys Glu Lys Glu Glu Gln Glu Glu Arg Glu Thr Lys Thr Pro Glu Cys
145 150 155 160

Pro Ser His Thr Gln Pro Leu Gly Val Tyr Leu Leu Thr Pro Ala Val
165 170 175

Gln Asp Leu Trp Leu Arg Asp Lys Ala Thr Phe Thr Cys Phe Val Val
180 185 190

Gly Ser Asp Leu Lys Asp Ala His Leu Thr Trp Glu Val Ala Gly Lys
195 200 205

Val Pro Thr Gly Gly Val Glu Glu Gly Leu Leu Glu Arg His Ser Asn
210 215 220

Gly Ser Gln Ser Gln His Ser Arg Leu Thr Leu Pro Arg Ser Leu Trp
225 230 235 240

Asn Ala Gly Thr Ser Val Thr Cys Thr Leu Asn His Pro Ser Leu Pro
245 250 255

Pro Gln Arg Leu Met Ala Leu Arg Glu Pro Ala Ala Gln Ala Pro Val
260 265 270

Lys Leu Ser Leu Asn Leu Leu Ala Ser Ser Asp Pro Pro Glu Ala Ala

275 280 285

Ser Trp Leu Leu Cys Glu Val Ser Gly Phe Ser Pro Pro Asn Ile Leu
290 295 300

Leu Met Trp Leu Glu Asp Gln Arg Glu Val Asn Thr Ser Gly Phe Ala
305 310 315 320

Pro Ala Arg Pro Pro Pro Gln Pro Arg Ser Thr Thr Phe Trp Ala Trp
325 330 335

Ser Val Leu Arg Val Pro Ala Pro Pro Ser Pro Gln Pro Ala Thr Tyr
340 345 350

Thr Cys Val Val Ser His Glu Asp Ser Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser
355 360 365

Arg Ser Leu Glu Val Ser Tyr Val Thr Asp His Gly Pro Met Lys
370 375 380

<210> 414
<211> 276
<212> PRT
<213> 智人

<400> 414

Val Thr Ser Thr Leu Thr Ile Lys Glx Ser Asp Trp Leu Gly Glu Ser
1 5 10 15

Met Phe Thr Cys Arg Val Asp His Arg Gly Leu Thr Phe Gln Gln Asn
20 25 30

Ala Ser Ser Met Cys Val Pro Asp Gln Asp Thr Ala Ile Arg Val Phe
35 40 45

Ala Ile Pro Pro Ser Phe Ala Ser Ile Phe Leu Thr Lys Ser Thr Lys
50 55 60

Leu Thr Cys Leu Val Thr Asp Leu Thr Thr Tyr Asx Ser Val Thr Ile
65 70 75 80

Ser Trp Thr Arg Glu Glu Asn Gly Ala Val Lys Thr His Thr Asn Ile

85 90 95

Ser Glu Ser His Pro Asn Ala Thr Phe Ser Ala Val Gly Glu Ala Ser
100 105 110

Ile Cys Glu Asp Asx Asp Trp Ser Gly Glu Arg Phe Thr Cys Thr Val
115 120 125

Thr His Thr Asp Leu Pro Ser Pro Leu Lys Gln Thr Ile Ser Arg Pro
130 135 140

Lys Gly Val Ala Leu His Arg Pro Asx Val Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
145 150 155 160

Arg Glx Glx Leu Asn Leu Arg Glu Ser Ala Thr Ile Thr Cys Leu Val
165 170 175

Thr Gly Phe Ser Pro Ala Asp Val Phe Val Glu Trp Met Gln Arg Gly
180 185 190

Glu Pro Leu Ser Pro Gln Lys Tyr Val Thr Ser Ala Pro Met Pro Glu
195 200 205

Pro Gln Ala Pro Gly Arg Tyr Phe Ala His Ser Ile Leu Thr Val Ser
210 215 220

Glu Glu Glu Trp Asn Thr Gly Gly Thr Tyr Thr Cys Val Val Ala His
225 230 235 240

Glu Ala Leu Pro Asn Arg Val Thr Glu Arg Thr Val Asp Lys Ser Thr
245 250 255

Gly Lys Pro Thr Leu Tyr Asn Val Ser Leu Val Met Ser Asp Thr Ala
260 265 270

Gly Thr Cys Tyr
275

<210> 415
<211> 353
<212> PRT
<213> 智人

<400> 415

```
Ala Ser Pro Thr Ser Pro Lys Val Phe Pro Leu Ser Leu Cys Ser Thr
1               5                  10                  15

Gln Pro Asp Gly Asn Val Val Ile Ala Cys Leu Val Gln Gly Phe Phe
            20                  25                  30

Pro Gln Glu Pro Leu Ser Val Thr Trp Ser Glu Ser Gly Gln Gly Val
        35                  40                  45

Thr Ala Arg Asn Phe Pro Pro Ser Gln Asp Ala Ser Gly Asp Leu Tyr
    50                  55                  60

Thr Thr Ser Ser Gln Leu Thr Leu Pro Ala Thr Gln Cys Leu Ala Gly
65                  70                  75                  80

Lys Ser Val Thr Cys His Val Lys His Tyr Thr Asn Pro Ser Gln Asp
                85                  90                  95

Val Thr Val Pro Cys Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro
            100                 105                 110

Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Cys Cys His Pro Arg Leu Ser
        115                 120                 125

Leu His Arg Pro Ala Leu Glu Asp Leu Leu Leu Gly Ser Glu Ala Asn
    130                 135                 140

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

Thr Trp Thr Pro Ser Ser Gly Lys Ser Ala Val Gln Gly Pro Pro Glu
                165                 170                 175

Arg Asp Leu Cys Gly Cys Tyr Ser Val Ser Ser Val Leu Pro Gly Cys
            180                 185                 190

Ala Glu Pro Trp Asn His Gly Lys Thr Phe Thr Cys Thr Ala Ala Tyr
        195                 200                 205
```

Pro Glu Ser Lys Thr Pro Leu Thr Ala Thr Leu Ser Lys Ser Gly Asn
210 215 220

Thr Phe Arg Pro Glu Val His Leu Leu Pro Pro Pro Ser Glu Glu Leu
225 230 235 240

Ala Leu Asn Glu Leu Val Thr Leu Thr Cys Leu Ala Arg Gly Phe Ser
245 250 255

Pro Lys Asp Val Leu Val Arg Trp Leu Gln Gly Ser Gln Glu Leu Pro
260 265 270

Arg Glu Lys Tyr Leu Thr Trp Ala Ser Arg Gln Glu Pro Ser Gln Gly
275 280 285

Thr Thr Thr Phe Ala Val Thr Ser Ile Leu Arg Val Ala Ala Glu Asp
290 295 300

Trp Lys Lys Gly Asp Thr Phe Ser Cys Met Val Gly His Glu Ala Leu
305 310 315 320

Pro Leu Ala Phe Thr Gln Lys Thr Ile Asp Arg Leu Ala Gly Lys Pro
325 330 335

Thr His Val Asn Val Ser Val Val Met Ala Glu Val Asp Gly Thr Cys
340 345 350

Tyr

<210> 416
<211> 222
<212> PRT
<213> 智人

<400> 416

Ala Asp Pro Cys Asp Ser Asn Pro Arg Gly Val Ser Ala Tyr Leu Ser
1 5 10 15

Arg Pro Ser Pro Phe Asp Leu Phe Ile Arg Lys Ser Pro Thr Ile Thr
20 25 30

Cys Leu Val Val Asp Leu Ala Pro Ser Lys Gly Thr Val Asn Leu Thr
35 40 45

Trp Ser Arg Ala Ser Gly Lys Pro Val Asn His Ser Thr Arg Lys Glu
50 55 60

Glu Lys Gln Arg Asn Gly Thr Leu Thr Val Thr Ser Thr Leu Pro Val
65 70 75 80

Gly Thr Arg Asp Trp Ile Glu Gly Glu Thr Tyr Gln Cys Arg Val Thr
85 90 95

His Pro His Leu Pro Arg Ala Leu Met Arg Ser Thr Thr Lys Thr Ser
100 105 110

Gly Pro Arg Ala Ala Pro Glu Val Tyr Ala Phe Ala Thr Pro Glu Trp
115 120 125

Pro Gly Ser Arg Asp Lys Arg Thr Leu Ala Cys Leu Ile Gln Asn Phe
130 135 140

Met Pro Glu Asp Ile Ser Val Gln Trp Leu His Asn Glu Val Gln Leu
145 150 155 160

Pro Asp Ala Arg His Ser Thr Thr Gln Pro Arg Lys Thr Lys Gly Ser
165 170 175

Gly Phe Phe Val Phe Ser Arg Leu Glu Val Thr Arg Ala Glu Trp Glu
180 185 190

Gln Lys Asp Glu Phe Ile Cys Arg Ala Val His Glu Ala Ala Ser Pro
195 200 205

Ser Gln Thr Val Gln Arg Ala Val Ser Val Asn Pro Gly Lys
210 215 220

<210> 417
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 417

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> 418
<211> 227
<212> PRT
<213> 智人

<400> 418

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 419
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 419

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 420
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 420

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1               5                  10                  15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
            100                 105                 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
        115                 120                 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175
```

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 421
<211> 227
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 421

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

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

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys
225

<210> 422
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 422

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly

275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly
355 360 365

Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu
370 375 380

Gly Thr Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu
405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr
435 440 445

Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495

```
His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
            500                 505                 510

Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
        515                 520                 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp
    530                 535                 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu
545                 550                 555                 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
                565                 570                 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
            580                 585                 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
        595                 600                 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
    610                 615                 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625                 630                 635                 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
                645                 650                 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
            660                 665                 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
        675                 680                 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
    690                 695                 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705                 710                 715                 720
```

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
805 810

<210> 423
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 423

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 424
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 424

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 425

<211> 812
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 425

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
145                 150                 155                 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
                165                 170                 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
            180                 185                 190
```

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly
355 360 365

Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu
370 375 380

Gly Thr Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu

405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr
435 440 445

Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495

His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510

Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp
530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu
545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
805 810

<210> 426
<211> 813
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 426

```
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1               5                  10                  15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
            20                  25                  30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
        35                  40                  45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
    50                  55                  60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65                  70                  75                  80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
                85                  90                  95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
            100                 105                 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
        115                 120                 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
    130                 135                 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
145                 150                 155                 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
                165                 170                 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
            180                 185                 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
        195                 200                 205
```

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly
355 360 365

Glu Thr Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu
370 375 380

Gly Thr Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Val Gln Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu
405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr
435 440 445

Thr Lys His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495

His His Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510

Ser Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp
530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu
545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
805 810

<210> 427
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 427

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 428
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 428

Arg Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 429
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 429

Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met

115 120

<210> 430
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 430

Tyr Met Phe Pro Asn Ala Pro Tyr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 431
<211> 812
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 431

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu
355 360 365

Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu
370 375 380

Arg Ile Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu
405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile
435 440 445

Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr
485 490 495

His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510

Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp
530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu
545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu

660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
805 810

<210> 432
<211> 807
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 432

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg

245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
515 520 525

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
530 535 540

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
545 550 555 560

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
565 570 575

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
580 585 590

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
595 600 605

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
610 615 620

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
625 630 635 640

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
645 650 655

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
660 665 670

Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
675 680 685

Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
690 695 700

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
705 710 715 720

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu
725 730 735

Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
740 745 750

His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
755 760 765

Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
770 775 780

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
785 790 795 800

Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
805

<210> 433
<211> 506
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 433

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500 505

<210> 434
<211> 507
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 434

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
500 505

<210> 435
<211> 812
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 435

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
145 150 155 160

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
165 170 175

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
180 185 190

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
195 200 205

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
210 215 220

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
225 230 235 240

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
245 250 255

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
260 265 270

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg
305 310 315 320

Pro Gly Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp
325 330 335

Thr Gln Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu
340 345 350

Pro Arg Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu
355 360 365

Glu Thr Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu
370 375 380

Arg Ile Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr
385 390 395 400

Leu Gln Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu
405 410 415

Arg Gly Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu
420 425 430

Lys Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile
435 440 445

Thr Lys Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala
450 455 460

Tyr Leu Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn
465 470 475 480

Gly Lys Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr

485 490 495

His His Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu
500 505 510

Gly Phe Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu
515 520 525

Asp Gln Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp
530 535 540

Gly Thr Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu
545 550 555 560

Gln Arg Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu
565 570 575

Thr Leu Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
580 585 590

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
595 600 605

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
610 615 620

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
625 630 635 640

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
645 650 655

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
660 665 670

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
675 680 685

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
690 695 700

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
705 710 715 720

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
725 730 735

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
740 745 750

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
755 760 765

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
770 775 780

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
785 790 795 800

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
805 810

<210> 436
<211> 807
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 436

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile

65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly
500 505 510

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
515 520 525

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met
530 535 540

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
545 550 555 560

Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
565 570 575

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
580 585 590

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
595 600 605

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
610 615 620

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
625 630 635 640

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly
645 650 655

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
660 665 670

Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
675 680 685

Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
690 695 700

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met
705 710 715 720

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu
725 730 735

Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
740 745 750

His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
755 760 765

Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
770 775 780

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
785 790 795 800

Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
805

<210> 437
<211> 506
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 437

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Ser Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Glu Glu Thr
50 55 60

Gly Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr Asp Arg Glu Asn Leu Arg Ile
65 70 75 80

Ala Leu Arg Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Leu Gln
85 90 95

Met Met Phe Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Gly Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Ile Thr Lys
130 135 140

Arg Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Gln Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Asp Gly Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Pro Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Pro Ile Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Gly Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Glu Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu Ala Ala Ala Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
275 280 285

Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
290 295 300

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
305 310 315 320

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
325 330 335

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
340 345 350

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
355 360 365

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
370 375 380

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
385 390 395 400

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
405 410 415

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
420 425 430

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
435 440 445

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
450 455 460

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
465 470 475 480

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
485 490 495

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
500 505

<210> 438
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 438

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 439
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 439

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

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

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

```
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
            260                 265                 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
        275                 280                 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
    290                 295                 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305                 310                 315                 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
                325                 330                 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
            340                 345                 350

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
        355                 360                 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
    370                 375                 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385                 390                 395                 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
                405                 410                 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
            420
```

<210> 440
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 440

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

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

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 441
<211> 123

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 441

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 442
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 442

Cys Tyr Thr Trp Asn Gln Met Asn Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln

20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

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

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 443
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 443

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 444
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 444

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

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

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly

260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 445
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 445

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 446
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 446

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Cys His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

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

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 447
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 447

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met
115 120

<210> 448
<211> 424
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 448

Asn Tyr Met Asn Leu Gly Ala Thr Leu Gly Cys Gly Gly Ser Gly Gly
1 5 10 15

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Gln Arg Thr Pro Lys Ile Gln
20 25 30

Val Tyr Ser Arg His Pro Ala Glu Asn Gly Lys Ser Asn Phe Leu Asn
35 40 45

Cys Tyr Val Ser Gly Phe His Pro Ser Asp Ile Glu Val Asp Leu Leu
50 55 60

Lys Asn Gly Glu Arg Ile Glu Lys Val Glu His Ser Asp Leu Ser Phe
65 70 75 80

Ser Lys Asp Trp Ser Phe Tyr Leu Leu Tyr Tyr Thr Glu Phe Thr Pro
85 90 95

Thr Glu Lys Asp Glu Tyr Ala Cys Arg Val Asn His Val Thr Leu Ser
100 105 110

Gln Pro Lys Ile Val Lys Trp Asp Arg Asp Met Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125

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

Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln
145 150 155 160

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
165 170 175

Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
180 185 190

His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
195 200 205

Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
210 215 220

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
225 230 235 240

Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
245 250 255

Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
275 280 285

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
290 295 300

Leu Glu Ala Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn
305 310 315 320

Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Ala Lys Phe Tyr
325 330 335

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu
340 345 350

Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn
355 360 365

Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val
370 375 380

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp
385 390 395 400

Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys
405 410 415

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
420

<210> 449
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 449

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Tyr Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Ala Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 450
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 450

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr
50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Ala Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

<210> 451
<211> 275
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 451

Gly Ser His Ser Met Arg Tyr Phe Phe Thr Ser Val Ser Arg Pro Gly
1 5 10 15

Arg Gly Glu Pro Arg Phe Ile Ala Val Gly Tyr Val Asp Asp Thr Gln
20 25 30

Phe Val Arg Phe Asp Ser Asp Ala Ala Ser Gln Arg Met Glu Pro Arg
35 40 45

Ala Pro Trp Ile Glu Gln Glu Gly Pro Glu Tyr Trp Asp Gly Glu Thr

50 55 60

Arg Lys Val Lys Ala His Ser Gln Thr His Arg Val Asp Leu Gly Thr
65 70 75 80

Leu Arg Gly Cys Tyr Asn Gln Ser Glu Ala Gly Ser His Thr Val Gln
85 90 95

Arg Met Tyr Gly Cys Asp Val Gly Ser Asp Trp Arg Phe Leu Arg Gly
100 105 110

Tyr His Gln Tyr Ala Tyr Asp Gly Lys Asp Tyr Ile Ala Leu Lys Glu
115 120 125

Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Met Ala Ala Gln Thr Thr Lys
130 135 140

His Lys Trp Glu Ala Ala His Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu
145 150 155 160

Glu Gly Thr Cys Val Glu Trp Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys
165 170 175

Glu Thr Leu Gln Arg Thr Asp Ala Pro Lys Thr His Met Thr His His
180 185 190

Ala Val Ser Asp His Glu Ala Thr Leu Arg Cys Trp Ala Leu Ser Phe
195 200 205

Tyr Pro Ala Glu Ile Thr Leu Thr Trp Gln Arg Asp Gly Glu Asp Gln
210 215 220

Thr Gln Asp Thr Glu Leu Val Glu Thr Arg Pro Cys Gly Asp Gly Thr
225 230 235 240

Phe Gln Lys Trp Ala Ala Val Val Val Pro Ser Gly Gln Glu Gln Arg
245 250 255

Tyr Thr Cys His Val Gln His Glu Gly Leu Pro Lys Pro Leu Thr Leu
260 265 270

Arg Trp Glu
275

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種T細胞調節多聚體多肽，其包含異二聚體，該異二聚體包含：

a) 第一多肽，該第一多肽自C端至N端之次序包含：

i) 韋爾姆斯氏瘤-1(Wilms tumor-1，WT-1)肽抗原決定基，該WT-1肽抗原決定基與T細胞受體結合，其中該WT-1肽之長度為4至25個胺基酸；及

ii) 第一I類主要組織相容性複合物(MHC)多肽；

b) 第二多肽，該第二多肽包含第二I類MHC多肽；及

c) 一或多種變異體IL-2免疫調節多肽，其中該一或多種變異體IL-2免疫調節多肽呈現對IL-2受體減小之親和力且包含基於SEQ ID NO: 15之胺基酸編號的H16取代或H16取代及F42取代；

其中該第二多肽包含該免疫調節多肽，且

其中該第二多肽包含免疫球蛋白(Ig)Fc多肽；

其中該第一I類MHC多肽為β2-微球蛋白(β2M)多肽，且該第二I類MHC多肽為I類MHC重鏈多肽，且

其中該第一多肽與該第二多肽彼此經由(a)第一個二硫鍵和(b)第二個二硫鍵共價連接，其中該(a)第一個二硫鍵係於(i)該WT-1肽抗原決定基與該β2M多肽之間的連接子中的Cys殘基與(ii)該I類MHC重鏈多肽的Cys殘基之間形成，且該(b)第二個二硫鍵係於該β2M多肽的Cys殘基與該I類MHC重鏈多肽的Cys殘基之間形成。

【請求項2】如請求項1之T細胞調節多聚體多肽，其

中：

該WT-1肽抗原決定基包含選自由以下組成之群的胺基酸序列：NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、CMTWNQMNLGATLKG (SEQ ID NO:223)、WNQMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:224)、CMTWNYMNLGATLKG (SEQ ID NO:225)、WNYMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:226)、MTWNQMNLGATLKGV (SEQ ID NO:227)、TWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:228)、CMTWNLMNLGATLKG (SEQ ID NO:229)、MTWNLMNLGATLKGV (SEQ ID NO:230)、TWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:231)、WNLMNLGATLKGVAA (SEQ ID NO:232)、MNLGATLK (SEQ ID NO:233)、MTWNYMNLGATLKGV SEQ ID NO: 234)、TWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:235)、CMTWNQMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:236)、CMTWNLMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:237)、CMTWNYMNLGATLKGVA (SEQ ID NO:238)、GYLRNPTAC (SEQ ID NO:239)、GALRNPTAL (SEQ ID NO:240)、YALRNPTAC (SEQ ID NO:241)、GLLRNPTAC (SEQ ID NO:242)、RYRPHPGAL (SEQ ID NO:243)、YQRPHPGAL (SEQ ID NO:244)、RLRPHPGAL (SEQ ID NO:245)、RIRPHPGAL (SEQ ID NO:246)、QFPNHSFKHEDPMGQ (SEQ ID NO:247)、HSFKHEDPY

(SEQ ID NO:248)、QFPNHSFKHEDPM (SEQ ID NO:249)、QFPNHSFKHEDPY (SEQ ID NO:250)、KRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:251)、KRPFMCAYPGCYK (SEQ ID NO:252)、FMCAYPGCY (SEQ ID NO:253)、FMCAYPGCK (SEQ ID NO:254)、KRPFMCAYPGCNKRY (SEQ ID NO:255)、SEKRPFMCAYPGCNK (SEQ ID NO:256)、KRPFMCAYPGCYKRY (SEQ ID NO:257)、NLMNLGATL (SEQ ID NO:258)、VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)、RMFPNAPYL (SEQ ID NO:260)、CMTWNQMN (SEQ ID NO:261)、CYTWNQMNL (SEQ ID NO:269)、NYMNLGATL (SEQ ID NO:263)、YMFPNAPYL (SEQ ID NO:264)、SLGEQQYSV (SEQ ID NO:265)、CMTWNQMNL (SEQ ID NO:266)及NQMNLGATL (SEQ ID NO:267)。

【請求項3】如請求項1之T細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該第一多肽自N端至C端之次序包含：

i) 該WT-1肽抗原決定基；及

ii) 該β2-微球蛋白多肽；且

b) 該第二多肽自N端至C端之次序包含：

i) 至少一種免疫調節多肽；

ii) 該I類MHC重鏈多肽；及

iii) Ig Fc多肽。

【請求項4】如請求項2之T細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該第一多肽自N端至C端之次序包含：

i) 該WT-1肽抗原決定基；及

ii) 該β2-微球蛋白多肽；且

b) 該第二多肽自N端至C端之次序包含：

i) 該I類MHC重鏈多肽；

ii) Ig Fc多肽；及

iii) 至少一種免疫調節多肽。

【請求項5】如請求項4或5之T細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含至少兩種免疫調節多肽，且其中該等免疫調節多肽中至少兩者為相同的，其中該兩種或更多種免疫調節多肽係經串聯。

【請求項6】如請求項5之T細胞調節多聚體多肽，其中該變異體IL-2免疫調節多肽包含：i)H16A取代及F42A取代；或ii)H16T取代及F42A取代，其中該I類MHC重鏈多肽包含與SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:203具有至少95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列。

【請求項7】如請求項1之T細胞調節多聚體多肽，其中該第一個二硫鍵係介於i)存在於該WT-1肽抗原決定基與該第一I類MHC多肽之間的連接子中之Cys與ii)經由Y84C取代引入該第二I類MHC多肽之Cys殘基之間。

【請求項8】如請求項7之T細胞調節多聚體多肽，其中該第二個二硫鍵係介於i)經由R12C取代引入該第一I類MHC多肽之Cys殘基與ii)經由A236C取代引入該第二I類MHC多肽之Cys殘基之間。

【請求項9】如請求項8之T細胞調節多聚體多肽，其中該WT-1肽抗原決定基與該第一I類MHC多肽之間的該連接子為GCGGS(G4S)n (SEQ ID NO:315)，其中n為1、2、3、4、5、6、7、8或9。

【請求項10】如請求項1之T細胞調節多聚體多肽，其中該WT-1肽包含胺基酸序列CMTWNQMNL(SEQ ID NO:266)、CYTWNQMNL(SEQ ID NO:269)、NYMNLGATL(SEQ ID NO:263)、VLDFAPPGA(SEQ ID NO:259)、YMFPNAPYL(SEQ ID NO:264)、SLGEQQYSV(SEQ ID NO:265)、RMFPNAPYL(SEQ ID NO:260)或NLMNLGATL(SEQ ID NO:258)。

【請求項11】如請求項10之T細胞調節多聚體多肽，其中該第二I類MHC多肽包含與SEQ ID NO:203具有至少95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列，且其中該抗原決定基係選自由以下組成之群：RMFPNAPYL(SEQ ID NO:260)、CYTWNQMNL(SEQ ID NO:269)及NYMNLGATL(SEQ ID NO:263)。

【請求項12】如請求項10之T細胞調節多聚體多肽，其中該第二I類MHC多肽包含與SEQ ID NO:199具有至少95%胺基酸序列一致性之胺基酸序列，且其中該抗原決定基係VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)。

【請求項13】如請求項12之T細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含第一異二聚體及第二異二聚體，且其中該第一異二聚體與該第二異二聚體係藉由該第一異二

聚體之Ig Fc多肽與該第二異二聚體之Ig Fc多肽之間的一或多個二硫鍵共價結合。

【請求項14】一種組成物，其包含一或多種核酸，該一或多種核酸包含編碼如請求項1至13中任一項之T細胞調節多聚體多肽之該第一多肽及該第二多肽的核苷酸序列。

【請求項15】一種表現載體，其包含如請求項14所述之一或多種核酸。

【請求項16】一種製備如請求項1至13中任一項之T細胞調節多聚體多肽的方法，該方法包含活體外培養細胞，其中該細胞包含如請求項15之表現載體，且其中該細胞產製該T細胞調節多聚體多肽。

【請求項17】一種用於醫療目的對患有癌症之患者施予之醫藥組成物，其包含有效量之如請求項13之T細胞調節多聚體多肽。

【請求項18】如請求項17之醫藥組成物，其中該癌症為急性骨髓性白血病、骨髓瘤、卵巢癌、胰臟癌、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、乳癌、韋爾姆斯氏瘤、間皮瘤、軟組織肉瘤、神經胚細胞瘤或腎胚細胞瘤。

【請求項19】如請求項17或18之醫藥組成物，其係用於施予患有癌症之患者，該用於施予患有癌症之患者進一步包含向該患者施予一或多種檢查點抑制劑。

【請求項20】如請求項19之醫藥組成物，其中該檢查點抑制劑為抗體，該抗體結合選自由以下組成之群之多肽：CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、

CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K δ、PI3K γ、TAM、精胺酸酶、CD137、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、CD96、TIGIT、CD122、PD-1、PD-L1及PD-L2。

【請求項21】如請求項20之醫藥組成物，其中該檢查點抑制劑為對PD-1、PD-L1或CTLA4具有特異性之抗體。

【請求項22】如請求項19之醫藥組成物，其中該一或多種檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：納武單抗(nivolumab)、帕博利珠單抗(pembrolizumab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、AMP-224、MPDL3280A、MDX-1105、MEDI-4736、阿維魯單抗(arelumab)、伊匹單抗(ipilimumab)、曲美木單抗(tremelimumab)、皮地利珠單抗(pidilizumab)、IMP321、MGA271、BMS-986016、利魯單抗(lirilumab)、烏瑞魯單抗(urelumab)、PF-05082566、IPH2101、MEDI-6469、CP-870,893、莫木利珠單抗(Mogamulizumab)、瓦利魯單抗(Varlilumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、加利昔單抗(Galiximab)、AMP-514、AUNP 12、伊多莫德(Indoximod)、NLG-919、INCB024360、KN035及其組合。

【請求項23】一種用於醫療目的之醫藥組成物，其包含有效量之如請求項13之T細胞調節多聚體多肽，其中藉由對該個體投與該醫藥組成物以調節該個體的免疫反應，其中該投與誘導抗原決定基特異性T細胞反應及非抗原決定基特異性T細胞反應，且其中該抗原決定基特異性T細胞

反應與該非抗原決定基特異性T細胞反應之比率為至少2:1。

【請求項24】一種用於醫療目的之醫藥組成物，其包含如請求項1至13中任一項之T細胞調節多聚體多肽，該醫藥組成物係用於遞送該T細胞調節多聚體多肽並與混合T細胞群接觸，其中該混合T細胞群包含靶標T細胞及非靶標T細胞，其中該靶標T細胞對存在於該T細胞調節多聚體多肽內之該WT-1抗原決定基具有特異性，且其中該接觸遞送存在於該T細胞調節多聚體多肽內之該一或多種免疫調節多肽至該靶標T細胞。

【請求項25】一種偵測於自個體獲得之混合T細胞群中結合WT-1抗原決定基之靶標T細胞的存在之方法，該方法包含：

a) 使該混合T細胞群與如請求項1至13中任一項之T細胞調節多聚體多肽在活體外接觸，其中該T細胞調節多聚體多肽包含該WT-1抗原決定基；及

b) 偵測T細胞回應該接觸之活化及/或增殖，其中經活化及/或增殖之T細胞指示該靶標T細胞之存在。

【請求項26】如請求項1之T細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該第一多肽自N端至C端之次序包含：

i) 該WT-1肽抗原決定基；

ii) 包含Cys殘基之連接子；及

iii) 該第一I類MHC多肽；且

b) 該第二多肽自N端至C端之次序包含：

i) 該一或多種變異體IL-2免疫調節多肽；

ii) 該第二I類MHC多肽；及

iii) Ig Fc多肽，

其中該T細胞調節多聚體多肽包含一或多個附加連接子，且其中該一或多個附加連接子插入下述組分之一或多者之間：i)該I類MHC重鏈多肽與該Ig Fc多肽；ii)該變異體IL-2免疫調節多肽與該I類MHC多肽；及iii)當該T細胞調節多聚體多肽包含多於一種變異體IL-2免疫調節多肽時，在該等變異體IL-2免疫調節多肽之間。

【請求項27】如請求項1之T細胞調節多聚體多肽，其中：

a) 該第一多肽自N端至C端之次序包含：

i) 該WT-1肽抗原決定基；

ii) 包含Cys殘基之連接子；及

iii) 該第一I類MHC多肽；且

b) 該第二多肽自N端至C端之次序包含：

i) 該第二I類MHC多肽；

ii) 該Ig Fc多肽；及

iii) 該一或多種變異體IL-2免疫調節多肽，

其中該T細胞調節多聚體多肽包含一或多個附加連接子，且其中該一或多個附加連接子插入下述組分之一或多者之間：i)該I類MHC重鏈多肽與該Ig Fc多肽；ii)該Ig Fc多肽與活化免疫調節多肽；及iii)當該T細胞調節多聚體多

肽包含多於一種活化免疫調節多肽時，在該等活化免疫調節多肽之間。

【請求項28】如請求項26或27之T細胞調節多聚體多肽，其中該一或多種變異體IL-2免疫調節多肽包含與SEQ ID NO:188所示的胺基酸序列具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列，其中X_1為Ala且X_2為Ala或其中X_1為Thr且X_2為Ala。

【請求項29】如請求項26之T細胞調節多聚體多肽，其中該I類MHC重鏈多肽包含與HLA-A*0201多肽具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列，且其中該抗原決定基是VLDFAPPGA (SEQ ID NO:259)。

【請求項30】如請求項26之T細胞調節多聚體多肽，其中：

該T細胞調節多聚體多肽包含串聯的2種變異體IL-2免疫調節多肽，且其中每個該變異體IL-2免疫調節多肽包含與SEQ ID NO :188所示的胺基酸序列具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列，其中X_1是Ala且X_2是Ala，或其中X_1是Thr且X_2是Ala；

其中該第一個二硫鍵係在(i)該WT-1肽抗原決定基與該β2M多肽之間的連接子中的Cys殘基與(ii)該I類MHC重鏈多肽之位置84的Cys殘基之間形成，且其中該第二個二硫鍵係在該β2M多肽的位置12的Cys殘基與該I類MHC重鏈多肽的位置236的Cys殘基之間形成；

其中該I類MHC重鏈多肽包含與SEQ ID NO:451所示的

胺基酸序列具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列，其中胺基酸84是Cys且胺基酸236是Cys；且

其中該Ig Fc多肽與SEQ ID NO:418-421中任一者所示的胺基酸序列具有至少約95%胺基酸序列一致性。

【請求項31】如請求項30之T細胞調節多聚體多肽，其中該WT-1肽抗原決定基與該β2M多肽之間的連接子包含SEQ ID NO:316或SEQ ID NO:317所示的胺基酸序列。

【請求項32】如請求項31之T細胞調節多聚體多肽，其中該WT-1肽抗原決定基包含VLDFAPPGA(SEQ ID NO：259)。

【請求項33】如請求項32之T細胞調節多聚體多肽，其中：

該第一多肽包含SEQ ID NO:423所示的胺基酸序列；

每個該變異體IL-2免疫調節多肽包含SEQ ID NO:188所示的胺基酸序列，其中X_1為Ala且X_2為Ala；

該I類MHC重鏈多肽包含與SEQ ID NO:451所示的胺基酸序列至少約98%胺基酸序列一致性；且

該Ig Fc多肽與SEQ ID NO:421所示的胺基酸序列具有至少約98%胺基酸序列一致性。

【請求項34】如請求項27之T細胞調節多聚體多肽，其中該I類MHC重鏈多肽包含與HLA-A*2402多肽具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列。

【請求項35】如請求項27之T細胞調節多聚體多肽，其中：

每個該變異體IL-2免疫調節多肽包含與SEQ ID NO:188所示的胺基酸序列具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列，其中X_1是Ala且X_2是Ala，或其中X_1是Thr且X_2是Ala；

其中該第一個二硫鍵係在(i)該WT-1肽抗原決定基與該β2M多肽之間的連接子中的Cys殘基與(ii)該I類MHC重鏈多肽之位置84的Cys殘基之間形成，且其中該第二個二硫鍵係在該β2M多肽的位置12的Cys殘基與該I類MHC重鏈多肽的位置236的Cys殘基之間形成；且

該Ig Fc多肽與SEQ ID NO:418-421中任一者所示的胺基酸序列具有至少約95%胺基酸序列一致性。

【請求項36】如請求項35之T細胞調節多聚體多肽，其中：

該I類MHC重鏈多肽包含與SEQ ID NO:199、SEQ ID NO:201或SEQ ID NO:203中任一者所示的胺基酸序列具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列；且

該Ig Fc多肽與SEQ ID NO:421所示的胺基酸序列具有至少約95%胺基酸序列一致性。

【請求項37】如請求項36之T細胞調節多聚體多肽，其中該I類MHC重鏈多肽包含與SEQ ID NO:344所示的胺基酸序列具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列。

【請求項38】如請求項37之T細胞調節多聚體多肽，其中該I類MHC重鏈多肽包含與SEQ ID NO:346所示的胺基酸序列具有至少95%胺基酸序列一致性的胺基酸序列。

【請求項39】如請求項26-32和34-38中任一項之T細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含第一和第二異二聚體，且其中該第一和第二異二聚體藉由該第一和第二異二聚體的Ig Fc多肽之間的一或多個二硫鍵共價結合。

【請求項40】如請求項33之T細胞調節多聚體多肽，其中該多聚體多肽包含第一和第二異二聚體，且其中該第一和第二異二聚體藉由該第一和第二異二聚體的Ig Fc多肽之間的一或多個二硫鍵共價結合。

【請求項41】一種核酸，其包含編碼如請求項26-32和34-38中任一項之T細胞調節多聚體多肽之第一或第二多肽的核苷酸序列。

【請求項42】一種核酸，其包含編碼如請求項33之T細胞調節多聚體多肽之第一或第二多肽的核苷酸序列。

【請求項43】一種表現載體，其包含如請求項42之核酸。

【請求項44】一種表現載體，其包含如請求項43之核酸。

【請求項45】一種活體外遺傳修飾之宿主細胞，其中該宿主細胞係經如請求項41或42之核酸或如請求項43或44之表現載體遺傳修飾。

【請求項46】一種製備T細胞調節多聚體多肽的方法，其包含在使如請求項45之活體外遺傳修飾之宿主細胞合成該T細胞調節多聚體多肽的條件下，在培養基中活體外培養該遺傳修飾之宿主細胞。

【請求項47】一種醫藥組成物，其包含如請求項39之T細胞調節多聚體多肽。

【請求項48】一種醫藥組成物，其包含如請求項40之T細胞調節多聚體多肽。

【請求項49】如請求項47之醫藥組成物，其係用於選擇性調節患者個體中與癌症相關之抗原決定基結合的T細胞的活性的方法，其中施與該T細胞調節多聚體多肽(TMMP)或醫藥組成物以在該患者個體中選擇性調節該T細胞的活性。

【請求項50】如請求項48之醫藥組成物，其係用於選擇性調節患者個體中與癌症相關之抗原決定基結合的T細胞的活性的方法，其中施與該T細胞調節多聚體多肽(TMMP)或醫藥組成物以在該患者個體中選擇性調節該T細胞的活性。

【請求項51】如請求項47之醫藥組成物，其係用於治療患者個體之癌症的方法。

【請求項52】如請求項48之醫藥組成物，其係用於治療患者個體之癌症的方法。

【請求項53】如請求項47之醫藥組成物，其係用於治療患者個體之癌症的方法，其中該患者個體也正在接受治療有效量的免疫檢查點抑制劑治療。

【請求項54】如請求項47之醫藥組成物，其係用於治療患者個體之癌症的方法，其中該患者個體也正在接受治療有效量的免疫檢查點抑制劑治療，且其中該檢查點抑制

劑是對PD-1、PD-L1或CTLA4特異性的抗體。

【請求項55】如請求項48之醫藥組成物，其係用於治療患者個體之癌症的方法，其中該患者個體也正在接受治療有效量的免疫檢查點抑制劑治療。

【請求項56】如請求項48之醫藥組成物，其係用於治療患者個體之癌症的方法，其中該患者個體也正在接受治療有效量的免疫檢查點抑制劑治療，且其中該檢查點抑制劑是對PD-1、PD-L1或CTLA4特異性的抗體。

【請求項57】一種偵測於自個體獲得之混合T細胞群中結合WT-1肽抗原決定基之靶標T細胞的存在之方法，該方法包含：

a) 使該混合T細胞群與如請求項39之T細胞調節多聚體多肽在活體外接觸；及

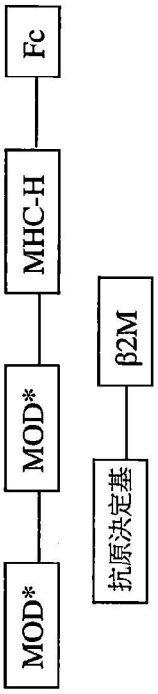
b) 偵測對該WT-1肽抗原決定基特異性的T細胞的活化及/或增殖。

【請求項58】一種偵測於自個體獲得之混合T細胞群中結合WT-1肽抗原決定基之靶標T細胞的存在之方法，該方法包含：

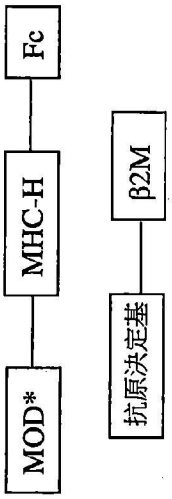
a) 使該混合T細胞群與如請求項40之T細胞調節多聚體多肽在活體外接觸；及

b) 偵測對該WT-1肽抗原決定基特異性的T細胞的活化及/或增殖。

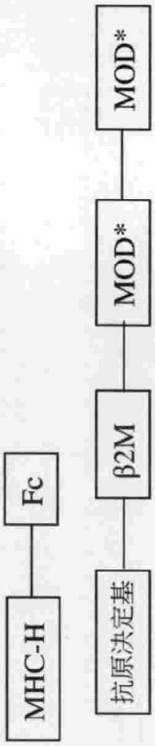
【發明圖式】



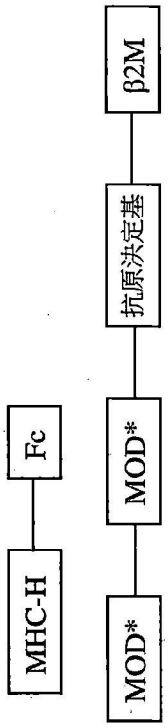
【圖 1A】



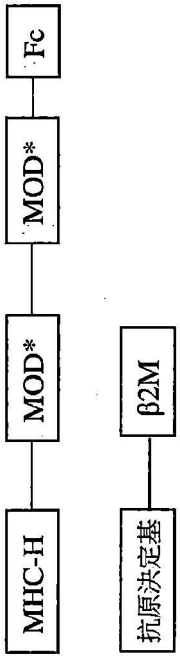
【圖 1B】



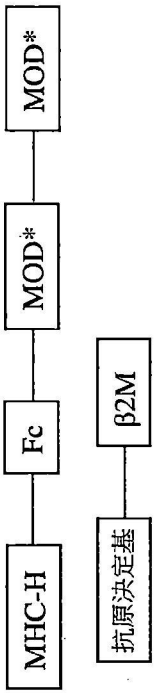
【圖 1C】



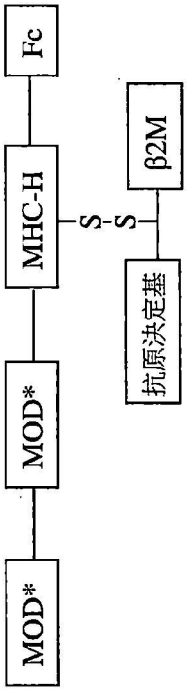
【圖 1D】



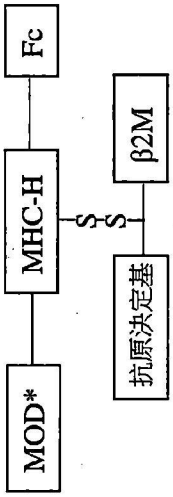
【圖 1E】



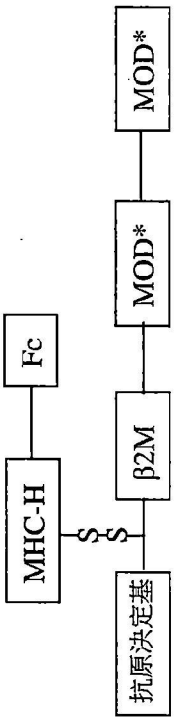
【圖 1F】



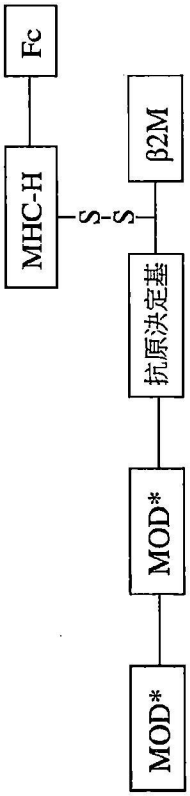
【圖 2A】



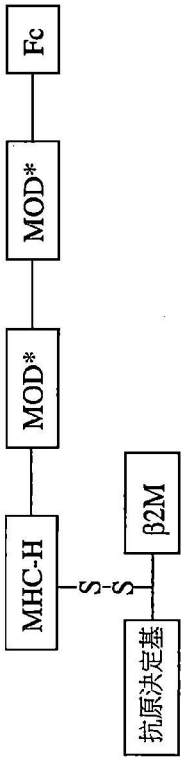
【圖 2B】



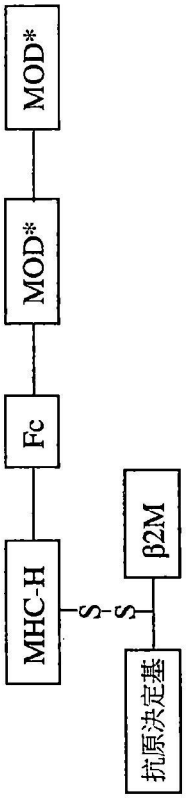
【圖 2C】



【圖 2D】



【圖 2E】



【圖 2F】

WT-1 同功型 A

```
  1 MDFLLLQDPA STCVPEPASQ HTLRSGPGCL QQPEQQGVRD PGGIWAKLGA AEASAERLQG
 61 RRSRGASGSE PQQMGSDVRD LNALLPAVPS LGGGGGCALP VSGAAQWAPV LDFAPPGASA
121 YGSLGGPAPP PAPPPPPPPP PHSFIKQEPS WGGAEPHEEQ CLSAFTVHFS GQFTGTAGAC
181 RYGPFGPPPP SQASSGQARM FPNAPYLPSC LESQPAIRNQ GYSTVTFDGT PSYGHTPSHH
241 AAQFPNHSFK HEDPMGQQGS LGEQQYSVPP PVYGCHTPTD SCTGSQALLL RTPYSSDNLY
301 QMTSQLECMT WNQMNLGATL KGHSTGYESD NHTTPILCGA QYRIHTHGVF RGIQDVRRVP
361 GVAPTLVRSA SETSEKRPFM CAYPGCNKRY FKLSHLQMHS RKHTGEKPYQ CDFKDCERRF
421 SRSDQLKRHQ RRHTGVKPFQ CKTCQRKFSR SDHLKTHTRT HTGEKPFSCR WPSCQKKFAR
481 SDELVRHHNM HQRNMTKLQL AL
```

【圖 3A】

WT-1 同功型 B

```
  1 MDFLLLQDPA STCVPEPASQ HTLRSGPGCL QQPEQQGVRD PGGIWAKLGA AEASAERLQG
 61 RRSRGASGSE PQQMGSDVRD LNALLPAVPS LGGGGGCALP VSGAAQWAPV LDFAPPGASA
121 YGSLGGPAPP PAPPPPPPPP PHSFIKQEPS WGGAEPHEEQ CLSAFTVHFS GQFTGTAGAC
181 RYGPFGPPPP SQASSGQARM FPNAPYLPSC LESQPAIRNQ GYSTVTFDGT PSYGHTPSHH
241 AAQFPNHSFK HEDPMGQQGS LGEQQYSVPP PVYGCHTPTD SCTGSQALLL RTPYSSDNLY
301 QMTSQLECMT WNQMNLGATL KGVAAGSSSS VKWTEGQSNH STGYESDNHT TPILCGAQYR
361 IHTHGVFRGI QDVRRVPGVA PTLVRSASET SEKRPFMCAY PGCNKRYFKL SHLQMHSRKH
421 TGEKPYQCDF KDCERRFSRS DQLKRHQRRH TGVKPFQCKT CQRKFSRSDH LKTHTRTHTG
481 EKPFSCRWPS CQKKFARSDE LVRHHNMHQR NMTKLQLAL
```

【圖 3B】

WT-1 同功型 D

```
  1 MDFLLLQDPA STCVPEPASQ HTLRSGPGCL QQPEQQGVRD PGGIWAKLGA AEASAERLQG
 61 RRSRGASGSE PQQMGSDVRD LNALLPAVPS LGGGGGCALP VSGAAQWAPV LDFAPPGASA
121 YGSLGGPAPP PAPPPPPPPP PHSFIKQEPS WGGAEPHEEQ CLSAFTVHFS GQFTGTAGAC
181 RYGPFGPPPP SQASSGQARM FPNAPYLPSC LESQPAIRNQ GYSTVTFDGT PSYGHTPSHH
241 AAQFPNHSFK HEDPMGQQGS LGEQQYSVPP PVYGCHTPTD SCTGSQALLL RTPYSSDNLY
301 QMTSQLECMT WNQMNLGATL KGVAAGSSSS VKWTEGQSNH STGYESDNHT TPILCGAQYR
361 IHTHGVFRGI QDVRRVPGVA PTLVRSASET SEKRPFMCAY PGCNKRYFKL SHLQMHSRKH
421 TGEKPYQCDF KDCERRFSRS DQLKRHQRRH TGVKPFQCKT CQRKFSRSDH LKTHTRTHTG
481 KTSEKPFSCR WPSCQKKFAR SDELVRHHNM HQRNMTKLQL AL
```

【圖 3C】

WT-1 同功型 E

```
  1 MEKGYSTVTF DGTPSYGHTP SHHAAQFPNH SFKHEDPMGQ QGSLGEQQYS VPPPVYGCHT
 61 PTDSCTGSQA LLLRTPYSSD NLYQMTSQLE CMTWNQMNLG ATLKGVAAGS SSSVKWTEGQ
121 SNHSTGYESD NHTTPILCGA QYRIHTHGVF RGIQDVRRVP GVAPTLVRSA SETSEKRPFM
181 CAYPGCNKRY FKLSHLQMHS RKHTGEKPYQ CDFKDCERRF SRSDQLKRHQ RRHTGVKPFQ
241 CKTCQRKFSR SDHLKTHTRT HTGEKPFSCR WPSCQKKFAR SDELVRHHNM HQRNMTKLQL
301 AL
```

【圖 3D】

WT-1 同功型 F

```
  1 MEKGYSTVTF DGTPSYGHTP SHHAAQFPNH SFKHEDPMGQ QGSLGEQQYS VPPPVYGCHT
 61 PTDSCTGSQA LLLRTPYSSD NLYQMTSQLE CMTWNQMNLG ATLKGHSTGY ESDNHTTPIL
121 CGAQYRIHTH GVFRGIQDVR RVPGVAPTLV RSASETSEKR PFMCAYPGCN KRYFKLSHLQ
181 MHSRKHTGEK PYQCDFKDCE RRFSRSDQLK RHQRRHTGVK PFQCKTCQRK FSRSDHLKTH
241 TRTHTGKTSE KPFSCRWPSC QKKFARSDEL VRHHNMHQRN MTKLQLAL
```

【圖 3E】

構築體3158

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWEGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGS
GGGGSGGGGS*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS*
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV
SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPG

HLA-A*24:02 –加下劃線
$(G4S)_3$ 及 $(G4S)_4$ –粗體
IL-2 (H16A; F42A) –加雙下劃線
人類IgG1 Fc (LALA) – 斜體

【圖 4A】

構築體 2750

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCL
EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFL
NRWITFCQSIISTLT*GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS***APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMI**
LNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT*GGGGSGGGG*
*SGGGGSGGGGS*GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPR
APWIEQEGPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDG
RFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVD
GLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQT
QDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE***AAAGG*DKTH**
TCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD
GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK**

IL2(H16A; F42A) – 粗體
(G4S)4 連接子-斜體
HLA-A*2402 (Y84A; A236C) – 加雙下劃線
AAAGG 連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) – 粗體且加下劃線

【圖 4B】

構築體 3159

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWEAAAGG*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV*
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN
*HYTQKSLSLSPG*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILN**
GINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK
NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

HLA-A*24:02 – 加雙下劃線
人類 IgG1 Fc (LALA) – 斜體
$(G4S)_3$ 及 $(G4S)_4$ – 加下劃線
IL-2 (H16A; F42A) – 粗體

【圖 4C】

構築體 2752

CMTWNQMNLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDI*
EVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVK
WDRDM

抗原決定基：CMTWNQMNL – WT1 (235-243)
(G4S)3 – 加下劃線
β2M (R12C) – 斜體

【圖 4D】

構築體 2753

CYTWNQMNLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFHPSDIE*
VDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQPKIVKW
DRDM

抗原決定基：CYTWNQMNL – WT1 (235-243)
(G4S)3 – 加下劃線
β2M (R12C) – 斜體

【圖 4E】

GenBank 3S7G_A
智人 IgG1 Fc (SEQ ID NO:/)
227 aa

```
  1 dkthtcppcp apellggpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevkfnwyvd
 61 gvevhnaktk preeqynsty rvvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkalpa piektiskak
121 gqprepqvyt lppsrdeltk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn yktppvlds
181 dgsfflyskl tvdksrwqqg nvfscsvmhe alhnhytqks lslspgk
```

GenBank AAN76044
智人 IgG2 Fc (胺基酸 99-325) (SEQ ID NO:/)
227 aa

```
  1 stkgpsvfpl apcsrstses taalgclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
 61 lyslssvvtv pssnfgtqty tcnvdhkpsn tkvdktverk ccvecppcpa ppvagpsvfl
121 fppkpkdtlm isrtpevtcv vvdvshedpe vqfnwyvdgv evhnaktkpr eeqfnstfrv
181 vsvltvvhqd wlngkeykck vsnkglpapi ektisktkgq prepqvytlp psreemtknq
241 vsltclvkgf ypsdiavewe sngqpennyk ttppmldsdg sfflysklтv dksrwqqgnv
301 fscsvmheal hnhytqksls lspgk
```

GenBank AAW65947
智人 IgG3 Fc (胺基酸19-246) (SEQ ID NO:/)
238 aa

```
  1 hkpsntkvdk rvelktplgd tthtcppcpa pellggpsvf lfppkpkdtl misrtpevtc
 61 vvvdvshedp evkfnwyvdg vevhnaktkp reeqynstyr vvsvltvlhq dwlngkeykc
121 kvsnkalpap iektiskakg qprepqvytl ppsrdeltkn qvsltclvkg fypsdiavew
181 esngqpenny kttppvldsd gsfflysklt vdksrwqqgn vfscsvmhea lhnhytqksl
241 slspgk
```

殘基係根據EU索引(Kabat編號)進行編號

【圖 5A】

GenBank AAA52770
智人 **IgD Fc** (胺基酸 162-383) (SEQ ID NO://)
222 aa

```
  1 ptkapdvfpi isgcrhpkdn spvvlaclit gyhptsvtvt wymgtqsqpq rtfpeiqrrd
 61 syymtssqls tplqqwrqge ykcvvqhtas kskkeifrwp espkaqassv ptaqpqaegs
121 lakattapat trntgrggee kkkekekeeq eeretktpec pshtqplgvy lltpavqdlw
181 lrdkatftcf vvgsdlkdah ltwevagkvp tggveeglle rhsngsqsqh srltlprslw
241 nagtsvtctl nhpslppqrl malrepaaqa pvklslnlla ssdppeaasw llcevsgfsp
301 pnillmwled qreventsgfa parpppqprs ttfwawsvlr vpappspqpa tytcvvshed
361 srtllnasrs levsyvtdhg pmk
```

GenBank 03082211A
智人 **IgM Fc** (SEQ ID NO://)
276 aa

```
  1 vtstltikzs dwlgesmftc rvdhrgltfq qnassmcvpd qdtairvfai ppsfasiflt
 61 kstkltclvt dlttybsvti swtreengav kthtnisesh pnatfsavge asicedbdws
121 gerftctvth tdlpsplkqt isrpkgvalh rpbvyllppa rzzlnlresa titclvtgfs
181 padvfvewmq rgeplspqky vtsapmpepq apgryfahsi ltvseeewnt ggtytcvvah
241 ealpnrvter tvdkstgkpt lynvslvmsd tagtcy
```

殘基係根據EU索引(Kabat編號)進行編號

【圖 5B】

GenBank P01876
智人 **IgA Fc** (胺基酸 120-353) (SEQ ID NO:*//*)
234 aa

```
   1 asptspkvfp lslcstqpdg nvviaclvqg ffpqeplsvt wsesgqgvta rnfppsqdas
  61 gdlyttssql tlpatqclag ksvtchvkhy tnpsqdvtvp cpvpstpptp spstpptpsp
 121 scchprlslh rpaledlllg seanltctlt glrdasgvtf twtpssgksa vqgpperdlc
 181 gcysvssvlp gcaepwnhgk tftctaaype sktpltatls ksgntfrpev hllpppseel
 241 alnelvtltc largfspkdv lvrwlqgsqe lprekyltwa srqepsqgtt tfavtsilrv
 301 aaedwkkgdt fscmvgheal plaftqktid rlagkpthvn vsvvmaevdg tcy
```

GenBank 1F6A_B
智人**IgE Fc** (胺基酸 6-222) (SEQ ID NO:*//*)
212 aa

```
   1 adpcdsnprg vsaylsrpsp fdlfirkspt itclvvdlap skgtvnltws rasgkpvnhs
  61 trkeekqrng tltvtstlpv gtrdwieget yqcrvthphl pralmrsttk tsgpraapev
 121 yafatpewpg srdkrtlacl iqnfmpedis vqwlhnevql pdarhsttqp rktkgsgffv
 181 fsrlevtrae weqkdeficr avheaaspsq tvqravsvnp gk
```

GenBank P01861
智人**IgG4 Fc** (胺基酸 100-327) (SEQ ID NO:*//*)
228 aa

```
   1 astkgpsvfp lapcsrstse staalgclvk dyfpepvtvs wnsgaltsgv htfpavlqss
  61 glyslssvvt vpssslgtkt ytcnvdhkps ntkvdkrves kygppcpscp apeflggpsv
 121 flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvsqed pevqfnwyvd gvevhnaktk preeqfnsty
 181 rvvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkglps siektiskak gqprepqvyt lppsqeemtk
 241 nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds dgsfflysrl tvdksrwqeg
 301 nvfscsvmhe alhnhytqks lslslgk
```

殘基係根據EU索引(Kabat編號)進行編號

【圖 5C】

WT人類IgG1 Fc序列(SEQ ID NO:/)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

殘基係根據EU索引(Kabat編號)進行編號

【圖 5D】

人類IgG1 Fc突變體：L234F/L235E/P331S (三重突變體「TM」) (SEQ ID NO:/)

DKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

殘基係根據EU索引(Kabat編號)進行編號

【圖 5E】

人類IgG1 Fc突變體： N297A (SEQ ID NO:#)

DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

殘基係根據EU索引(Kabat編號)進行編號

【圖 5F】

人類IgG1 Fc突變體：L234A/L235A（「LALA」）(SEQ ID NO://)

DKTHTCPPCPAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

殘基係根據EU索引(Kabat編號)進行編號

【圖 5G】

```
NP_004039.1     msrsvalavlallslsgleaiqrtpkiqvysrhpaengksnflncyvsgfhpsdievdll 60
NP_001009066.1  msrsvalavlallslsgleaiqrtpkiqvysrhpaengksnflncyvsgfhpsdievdll 60
NP_001040602.1  msrsvalavlallslsgleaiqrtpkiqvysrhppengkpnflncyvsgfhpsdievdll 60
NP_776318.1     marfvalvllglllslsgldaiqrppkiqvysrhppedgkpnylncyvygfhppqieidll 60
NP_033865.2     marsvtlvflvlvsltglyaiqktpqiqvysrhppengkpnilncyvtqfhpphieiqml 60
                *:* *:*..* *:**:** ***: *:******** *:** * ***** *** .**:::*

NP_004039.1     kngeriekvehsdlsfskdwsfyllyyteftptekdeyacrvnhvtlsqpkivkwdrdm 119 (SEQ ID NO://)
NP_001009066.1  kngeriekvehsdlsfskdwsfyllyyteftptekdeyacrvnhvtlsqpkivkwdrdm 119 (SEQ ID NO://)
NP_001040602.1  kngekmgkvehsdlsfskdwsfyllyyteftpnekdeyacrvnhvtlsgprtvkwdrdm 119 (SEQ ID NO://)
NP_776318.1     kngekik-seqsdlsfskdwsfyllshaeftpnskdqyscrvkhvtleqprivkwdrdl 118 (SEQ ID NO://)
NP033865        kngkkipkvemsdmsfskdwsfyilahteftptetdtyacrvkhasmaepktvywdrdm 119 (SEQ ID NO://)
                ***:::   * **:**********:* ::***** ...* *:***:*.::  *: * ****:
```

【圖 6】

【圖 7A】

智人 HLA-A

7A.1 HLA-A*01:01:01:01 NCBI(國家生物技術資訊中心)登錄NP_001229687.1 (SEQ ID NO://)

```
  1 MAVMAPRTLL LLLSGALALT QTWAGSHSMR YFFTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
 61 DSDAASQKME PRAPWIEQEG PEYWDQETRN MKAHSQTDRA NLGTLRGYYN QSEDGSHTIQ
121 IMYGCDVGPD GRFLRGYRQD AYDGKDYIAL NEDLRSWTAA DMAAQITKRK WEAVHAAEQR
181 RVYLEGRCVD GLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHPISD HEATLRCWAL GFYPAEITLT
241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAA VVVPSGEEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEL
301 SSQPTIPIVG IIAGLVLLGA VITGAVVAAV MWRRKSSDRK GGSYTQAASS DSAQGSDVSL
361 TACKV
```

7A.2 HLA-A*1101 NCBI登錄P13746.1 (SEQ ID NO://)

```
  1 MAVMAPRTLL LLLSGALALT QTWAGSHSMR YFYTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
 61 DSDAASQRME PRAPWIEQEG PEYWDQETRN VKAQSQTDRV DLGTLRGYYN QSEDGSHTIQ
121 IMYGCDVGPD GRFLRGYRQD AYDGKDYIAL NEDLRSWTAA DMAAQITKRK WEAAHAAEQQ
181 RAYLEGRCVE WLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHPISD HEATLRCWAL GFYPAEITLT
241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAA VVVPSGEEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEL
301 SSQPTIPIVG IIAGLVLLGA VITGAVVAAV MWRRKSSDRK GGSYTQAASS DSAQGSDVSL
361 TACKV
```

7A.3 HLA-A*2402 NCBI登錄P05534.2 (SEQ ID NO://)

```
  1 MAVMAPRTLV LLLSGALALT QTWAGSHSMR YFSTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
 61 DSDAASQRME PRAPWIEQEG PEYWDEETGK VKAHSQTDRE NLRIALRYYN QSEAGSHTLQ
121 MMFGCDVGSD GRFLRGYHQY AYDGKDYIAL KEDLRSWTAA DMAAQITKRK WEAAHVAEQQ
181 RAYLEGTCVD GLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHPISD HEATLRCWAL GFYPAEITLT
241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAA VVVPSGEEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEP
301 SSQPTVPIVG IIAGLVLLGA VITGAVVAAV MWRRNSSDRK GGSYSQAASS DSAQGSDVSL
361 TACKV
```

7A.4 HLA-A*3303 NCBI登錄AAA79865.1 (SEQ ID NO://)

```
  1 MAVMAPRTLL LLLLGALALT QTWAGSHSMR YFTTSVSRPG RGEPRFIAVG YVDDTQFVRF
 61 DSDAASQRME PRAPWIEQEG PEYWDRNTRN VKAHSQIDRV DLGTLRGYYN QSEAGSHTIQ
121 MMYGCDVGSD GRFLRGYQQD AYDGKDYIAL NEDLRSWTAA DMAAQITQRK WEAARVAEQL
181 RAYLEGTCVE WLRRYLENGK ETLQRTDPPK THMTHHAVSD HEATLRCWAL SFYPAEITLT
241 WQRDGEDQTQ DTELVETRPA GDGTFQKWAS VVVPSGQEQR YTCHVQHEGL PKPLTLRWEP
301 SSQPTIPIVG IIAGLVLFGA VFAGAVVAAV RWRRKSSDRK GGSYSQAASS DSAQGSDMSL
361 TACKV
```

【圖 7A 續】

智人 HLA-B*07:02:01 HLA-B GenBank登錄 NP_005505.2

(SEQ ID NO:/)

```
  1 mlvmaprtvl lllsaalalt etwagshsmr yfytsvsrpg rgeprfisvg yvddtqfvrf
 61 dsdaaspree prapwieqeg peywdrntqi ykaqaqtdre slrnlrgyyn qseagshtlq
121 smygcdvgpd grllrghdqy aydgkdyial nedlrswtaa dtaaqitqrk weaareaeqr
181 raylegecve wlrrylengk dkleradppk thvthhpisd heatlrcwal gfypaeitlt
241 wqrdgedqtq dtelvetrpa gdrtfqkwaa vvvpsgeeqr ytchvqhegl pkpltlrwep
301 ssqstvpivg ivaglavlav vvigavvaav mcrrkssggk ggsysqaacs dsaqgsdvsl
361 ta
```

【圖 7B】

智人HLA-C
HLA-C GenBank登錄 NP_001229971.1,

w (SEQ ID NO:#)

```
  1 mrvmaprall lllsgglalt etwacshsmr yfdtavsrpg rgeprfisvg yvddtqfvrf
 61 dsdaasprge prapwveqeg peywdretqn ykrqaqadrv slrnlrgyyn qsedgshtlq
121 rmygcdlgpd grllrgydqs aydgkdyial nedlrswtaa dtaaqitqrk leaaraaeql
181 raylegtcve wlrrylengk etlqraeppk thvthhplsd heatlrcwal gfypaeitlt
241 wqrdgedqtq dtelvetrpa gdgtfqkwaa vvvpsgqeqr ytchmqhegl qepltlswep
301 ssqptipimg ivaglavlvv lavlgavvta mmcrrkssgg kggscsqaac snsaqgsdes
361 litck
```

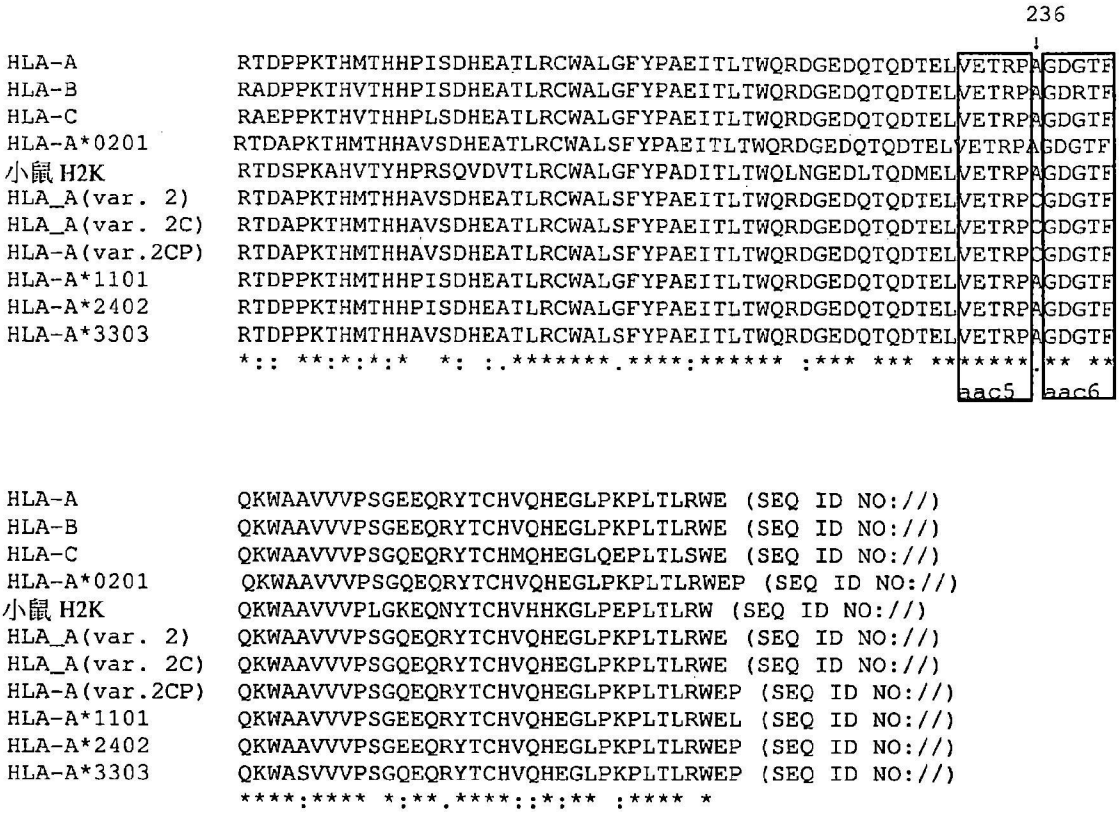
【圖 7C】

```
HLA-A            GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQKMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-B            GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-C            CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW
HLA-A*0201       GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
小鼠 H2K         GPHSLRYFVTAVSRPGLGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDADNPRFEPRAPWMEQEGPEYW
HLA_A(var. 2)    GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA_A(var. 2C)   GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A(var.2CP)   GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A*1101       GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A*2402       GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
HLA-A*3303       GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW
                   **:*** *:***** ******:****************** . : ******:********

                                                  84
                                                  ↓
HLA-A            DQETRNMKAHSQTDRANLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDG
HLA-B            DRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGYYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDG
HLA-C            DRETQNYKRQAQADRVSLRNLRGYYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDG
HLA-A*0201       DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
小鼠 H2K         EEQTQRAKSDEQWFRVSLRTAQRYYNQSKGGSHTFQRMFGCDVGSDWRLLRGYQQFAYDG
HLA_A(var. 2)    DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
HLA_A(var. 2C)   DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGCYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
HLA-A(var.2CP)   DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGAYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG
HLA-A*1101       DQETRNVKAQSQTDRVDLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDG
HLA-A*2402       DEETGKVKAHSQTDRENLRIALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDG
HLA-A*3303       DRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDG
                 : :*   * . *  * .*       ****: ****.* *:***:* * *:***: * ****
                                 aac1      aac2

                                        139
                                        ↓
HLA-A            KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAVHAAEQRRVYLEGRCVDGLRRYLENGKETLQ
HLA-B            KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLE
HLA-C            KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A*0201       KDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
小鼠 H2K         RDYIALNEDLKTWTAADTAALITRRKWEQAGDAEYYRAYLEGECVEWLRRYLELGNETLL
HLA_A(var. 2)    KDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA_A(var. 2C)   KDYIALKEDLRSWTAADMCAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A(var.2CP)   KDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A*1101       KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGRCVEWLRRYLENGKETLQ
HLA-A*2402       KDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQ
HLA-A*3303       KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ
                 :*****:***::***** .*  *::* * .  **  *.**** **: ****** *::.*
                              aac3     aac4
```

【圖 8】



HLA-A QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO://)
HLA-B QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO://)
HLA-C QKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWE (SEQ ID NO://)
HLA-A*0201 QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO://)
小鼠 H2K QKWAAVVVPLGKEQNYTCHVHHKGLPEPLTLRW (SEQ ID NO://)
HLA_A(var. 2) QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO://)
HLA_A(var. 2C) QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE (SEQ ID NO://)
HLA-A(var.2CP) QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO://)
HLA-A*1101 QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEL (SEQ ID NO://)
HLA-A*2402 QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO://)
HLA-A*3303 QKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP (SEQ ID NO://)

【圖 8(續)】

```
A*0101      GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQKMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*0201      GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*0301      GSHSMRYFFTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*1101      GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*2301      GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*2402      GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*2407      GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*3303      GSHSMRYFTTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
A*3401      GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYW   60
            ******** ************************************:****************

                                        84
A*0101      DQETRNMKAHSQTDRANLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDG   120
A*0201      DGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDG   120
A*0301      DQETRNVKAQSQTDRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQIMYGCDVGSDGRFLRGYRQDAYDG   120
A*1101      DQETRNVKAQSQTDRVDLGTLRGYYNQSEDGSHTIQIMYGCDVGPDGRFLRGYRQDAYDG   120
A*2301      DEETGKVKAHSQTDRENLRIALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDG   120
A*2402      DEETGKVKAHSQTDRENLRIALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDG   120
A*2407      DEETGKVKAQSQTDRENLRIALRYYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQYAYDG   120
A*3303      DRNTRNVKAHSQIDRVDLGTLRGYYNQSEAGSHTIQMMYGCDVGSDGRFLRGYQQDAYDG   120
A*3401      DRNTRKVKAQSQTDRVDLGTLRGYYNQSEDGSHTIQRMYGCDVGPDGRFLRGYQQDAYDG   120
            * :* ::**:** .* :*      ****** ****:* *:***** * ******:* ****
                                    aac1 aac2
                          139
A*0101      KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAVHAAEQRRVYLEGRCVDGLRRYLENGKETLQ   180
A*0201      KDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEAAHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ   180
A*0301      KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHEAEQLRAYLDGTCVEWLRRYLENGKETLQ   180
A*1101      KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHAAEQQRAYLEGRCVEWLRRYLENGKETLQ   180
A*2301      KDYIALKEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQ   180
A*2402      KDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQ   180
A*2407      KDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGLRRYLENGKETLQ   180
A*3303      KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ   180
A*301       KDYIALNEDLRSWTAADMAAQITQRKWETAHEAEQWRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ   180
            ******:******:*****:** *:.:***:.: *** *.**:* **: ************
                         aac3    aac4
                                                                  236
A*0101      RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*0201      RTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*0301      RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*1101      RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*2301      RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*2402      RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*2407      RTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*3303      RTDPPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
A*3401      RTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF   241
            *** ******** :************.**********************:*****:*****
                                                              aac5    aac6
A*0101      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEL     276
A*0201      QKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP     276
A*0301      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEL     276
A*1101      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEL     276
A*2301      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP     276
A*2402      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP     276
A*2407      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP     276
A*3303      QKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP     276
A*3401      QKWASVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP     276
            ****:*******:**********************
```

【圖 9A】

GSHSMRYF**X1**TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQ**X2**MEPRAPWIEQEGPEYWD**X3X4**T**X5X6X7**KA**X8**SQ**X9X10**R**X11X12**L**X13X14X15X16X17Y**YNQSE**X18**GSHT**X19**Q**X20**M**X21**GCDVG**X22**D**X23**RFLRGY**X24**Q**X25**AYDGKDYIAL**X26**EDLRSWTAADM**A**AQ**X27**T**X287**
X29KWE**X30X31X32**EAEQ**X33**R**X34**YL**X35**G**X36**CV**X37X38**LRRYLENGKETLQRTD**X39**PK
THMTHH**X40X41**SDHEATLRCWAL**X42**FYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRP**A**GDGTFQKW
A**X43**VVVPSG**X44**EQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**X45**

X1為 F、Y 、S或T; X2 為K或 R; X3 為Q、G、E或 R; X 4 為 N 或 E; X5為 R 或 G; X6為 N 或 K; X7為M或 V; X8為 H 或 Q; X9 為 T 或 I; X10 為 D 或 H; X11為A、V 或 E; X12 為N或 D; X13 為 G 或 R;X14為T 或 I; X15為L 或A; X16為R 或 L; X17為G或 R; X18為 A或D; X19為 I 、L或 V; X20為I 、R 或M; X21 為F 或 Y; X22為S或P; X23為W 或 G; X24為R、H或Q; X25 為D 或 Y; X26為N 或 K; X27為T 或 I; X28為K 或 Q; X29為 R或H; X30為A或T;X31為A 或V; X32 為H 或R; X33 為R、L、Q或W; X34為 V或A; X35為 D或E; X36為 R或T; X37為D 或E; X38為 W 或G; X39 為 P或A; X40 為 P或A; X41為 V 或 I; X42 為 S 或 G;X43為 A 或S;X44 為Q或 E; X45為P 或L。

【圖 9B】

```
B*0702      GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYW      60
B*0801      GSHSMRYFDTAMSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYW      60
B*1502      GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMAPRAPWIEQEGPEYW      60
B*3802      GSHSMRYFYTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPREEPRAPWIEQEGPEYW      60
B*4001      GSHSMRYFHTAMSRPGRGEPRFITVGYVDDTLFVRFDSDATSPRKEPRAPWIEQEGPEYW      60
B*4601      GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRMAPRAPWIEQEGPEYW      60
B*5301      GSHSMRYFYTAMSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRTEPRAPWIEQEGPEYW      60
            ******** *::***********:******* ********:***  **************

                                                    89
B*0702      DRNTQIYKAQAQTDRESLRNLRGYYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHDQYAYDG      120
B*0801      DRNTQIFKTNTQTDRESLRNLRGYYNQSEAGSHTLQSMYGCDVGPDGRLLRGHNQYAYDG      120
B*1502      DRNTQISKTNTQTYRESLRNLRGYYNQSEAGSHIIQRMYGCDVGPDGRLLRGYDQSAYDG      120
B*3802      DRNTQICKTNTQTYRENLRTALRYYNQSEAGSHTLQRMYGCDVGPDGRLLRGHNQFAYDG      120
B*4001      DRETQISKTNTQTYRESLRNLRGYYNQSEAGSHTLQRMYGCDVGPDGRLLRGHNQYAYDG      120
B*4601      DRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGYYNQSEAGSHTLQRMYGCDVGPDGRLLRGHDQSAYDG      120
B*5301      DRNTQIFKTNTQTYRENLRIALRYYNQSEAGSHIIQRMYGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDG      120
            **:**  * ::** * .**     ******** :* *****:*********::* ****
                                   aac1 | aac2

                                139
B*0702      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLE      180
B*0801      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQDRAYLEGTCVEWLRRYLENGKDTLE      180
B*1502      KDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQ      180
B*3802      KDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQLRTYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ      180
B*4001      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQISQRKLEAARVAEQLRAYLEGECVEWLRRYLENGKDKLE      180
B*4601      KDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQWRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQ      180
B*5301      KDYIALNEDLSSWTAADTAAQITQRKWEAARVAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLENGKETLQ      180
            ********** ********:***:*** **** *** *:**** **************:.*:
                       aac3   aac4

                                                                  236
B*0702      RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF      241
B*0801      RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF      241
B*1502      RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF      241
B*3802      RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF      241
B*4001      RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF      241
B*4601      RADPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF      241
B*5301      RADPPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF      241
            *************:*************************************************
                                                                aac5   aac6

B*0702      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP 276
B*0801      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP 276
B*1502      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP 276
B*3802      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP 276
B*4001      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP 276
B*4601      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP 276
B*5301      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP 276
            ************************************
```

【圖 10A】

GSHSMRYF**X1**T**X2X3**SRPGRGEPRFI**X4**VGYVDDT**X5**FVRFDSDA**X6**SPR**X7X8**PRAPWIEQEG
PEYWDR**X9**TQ**X10X11**KT**X12X13**TQ**X14**Y**X15X16**NL**X17X18X19X20**YYNQSEAGSH**X21X
22QX23**MYGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDGKDYIALNEDL**X24**SWTAADTAAQI**X25**QRK**X26**EA
AR**X27**AEQ**X28**R**X29**YLEG**X30**CVEWLRRYLENGK**X31X32**L**X33**RADPPKTHVTHHP**X34**SDH
EATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHV
QHEGLPKPLTLRWEP

X1為 H、Y 或D; X2 為A或 S; X3 為M或 V; X 4 為 A、S 或 T; X5為 Q 或 L; X6為 A 或 T; X7為E、M K或 T; X8為 A 或 T; X9 為 E 或 N; X10 為 T 或 K; X11為Y、F 、S、或 C; X12 為N或 Q; X13 為 A 或 T;X14為D 或 Y; X15為E 或V; X16為S 或 N; X17為T、N 或 I; X18為 A或L; X19為 L或 R; X20為R 或G; X21 為T 或 I; X22為L或I; X23為R 或 S; X24為R或S; X25 為S 或 T; X26為L 或 W; X27為E 或 V; X28為R、D、L 或 W; X29為 A 或T; X30為L、E或T;X31為E或D; X32 為K 或T; X33 為E或Q; X34為 I或V。

【圖 10B】

```
C*0102      CSHSMKYFFTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
C*0303      GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
C*0304      GSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
C*0401      GSHSMRYFSTSVSWPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPREPWVEQEGPEYW      60
C*0602      CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
C*0701      CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
C*0702      CSHSMRYFDTAVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
C*0801      CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVQFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
C*1502      CSHSMRYFYTAVSRPGRGEPHFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASPRGEPRAPWVEQEGPEYW      60
             ****:** *:** ******:**:**********:************* ***********

                                      84
C*0102      DRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGYYNQSEAGSHTLQWMCGCDLGPDGRLLRGYDQYAYDG      120
C*0303      DRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGYYNQSEARSHIIQRMYGCDVGPDGRLLRGYDQYAYDG      120
C*0304      DRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGYYNQSEAGSHIIQRMYGCDVGPDGRLLRGYDQYAYDG      120
C*0401      DRETQKYKRQAQADRVNLRKLRGYYNQSEDGSHTLQRMFGCDLGPDGRLLRGYNQFAYDG      120
C*0602      DRETQKYKRQAQADRVNLRKLRGYYNQSEDGSHTLQWMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDG      120
C*0701      DRETQNYKRQAQADRVSLRNLRGYYNQSEDGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDG      120
C*0702      DRETQKYKRQAQADRVSLRNLRGYYNQSEDGSHTLQRMSGCDLGPDGRLLRGYDQSAYDG      120
C*0801      DRETQKYKRQAQTDRVSLRNLRGYYNQSEAGSHTLQRMYGCDLGPDGRLLRGYNQFAYDG      120
C*1502      DRETQNYKRQAQTDRVNLRKLRGYYNQSEAGSHIIQRMYGCDLGPDGRLLRGHDQLAYDG      120
            *****:******:***.*:***:*****  ** :* * ***:*********::* ****
                          aac1 aac2

                                 139
C*0102      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ      180
C*0303      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLKNGKETLQ      180
C*0304      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGLCVEWLRRYLKNGKETLQ      180
C*0401      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQRRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ      180
C*0602      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQWRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ      180
C*0701      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ      180
C*0702      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKLEAARAAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ      180
C*0801      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAARTAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKKTLQ      180
C*1502      KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKWEAAREAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQ      180
            ************:*****:******* **** *** ****** *********:***:***
                         aac3 aac4

                                                                  236
C*0102      RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*0303      RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*0304      RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*0401      RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQWDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*0602      RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*0701      RAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*0702      RAEPPKTHVTHHPLSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*0801      RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
C*1502      RAEHPKTHVTHHPVSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF      241
            *** *********:************************* ***********:*****:*****
                                                   aac5 aac6

C*0102      QKWAAVMVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP 276
C*0303      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP 276
C*0304      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP 276
C*0401      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWKP 276
C*0602      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP 276
C*0701      QKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP 276
C*0702      QKWAAVVVPSGQEQRYTCHMQHEGLQEPLTLSWEP 276
C*0801      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWGP 276
C*1502      QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPEPLTLRWEP 276
            ******:****:*******:***** ***** * *
```

【圖 11A】

X1SHSM**X2**YF**X3**TAVS**X4**PGRGEP**X5**FI**X6**VGYVDDTQFV**X7**FDSDAASPRGEPR**X8**PWVEQEG
PEYWDRETQ**X9**YKRQAQ**X10**DRV**X11**LR**X12**LRGYYNQSE**X13X14**SH**X15X16**Q**X17**M**X18**GC
D**X19**GPDGRLLRG**X20X21**Q**X22**AYDGKDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRK**X23**EAAR**X24**A
EQ**X25**RAYLEG**X26**CVEWLRRYL**X27**NGK**X28**TLQRAE**X29**PKTHVTHHP**X30**SDHEATLRCWA
LGFYPAEITLTWQ**X31**DGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAV**X32**VPS**GX33**EQRYTCH**X34**
QHEGL**X35**EPLTL**X36**W**X37**P

X1為 C或G; X2 為R或 K; X3 為F、Y、S或 D; X 4 為 R 或 W; X5為 H 或 R; X6為 A 或 S; X7為Q或 R; X8為 A 或 E; X9 為 N 或 K; X10 為 T 或 A; X11為S 或 N; X12 為N或 K; X13 為 A 或 D;X14為G 或R; X15為T 或I; X16為L 或 I; X17為W或 R; X18為 C、Y、F 或S; X19為 L或 V; X20為Y 或H; X21 為D 或 N; X22為Y、F、S或L; X23為L 或 W; X24為E、A或T; X25 為R、L 或 W; X26為L或 T; X27為E 或 K; X28為E 或 K; X29為 H或P; X30為R或V;X31為W 或R; X32 為V 或M; X33 為E或Q; X34為 M或V; X35為 P或Q; X36為 R或S; X37為P 或G。

【圖 11B】

HLA-E

GSHSLKYFHT SVSRPGRGEP RFISVGYVDD TQFVRFDNDA ASPRMVPRAP
WMEQEGSEYW DRETRSARDT AQIFRVNLRT LRGYYNQSX1A GSHTLQWMHG
CELGPDX2RFL RGYEQFAYDG KDYLTLNEDL RSWTAVDTAA QISEQKSNDA
SEAEHQX3X4YL EDTCVEWLHK YLEKGKETLL HLEPPKTHVT HHPISDHEAT
LRCWALGFYP AEITLTWQQD GEGHTQDTEL VETRPAGDGT FQKWAAVVVP
SGEEX5RYTCH VQHEGLX6EPV TLRWKPASQP TIPI

X1= K 或 E; X2= R 或 G; X3= R 或 G; X4= A 或 V; X5= Q 或 P; 且 X6= P 或 S

涵蓋 : HLA-E*0101 (HLA-E*01:01:01:01); HLA-E*01:03(HLA-E*01:03:01:01); HLA-E*01:04; HLA-E*01:05; HLA-E*01:06; HLA-E*01:07; HLA-E*01:09; HLA-E*01:10

HLA-F

GSHSLRX1FST AVSRPGRGEP RYIAVEYVDD TQFLRFDSDA AIPRMEPREX2
WVEQEGPQYW EWTTGYAKAN AQTDRVALRN LLRRYNQSEA GSHTLQGMNG
CDMGPDGRLL RGYHQHAYDG KDYISLNEDL RSWTAADTVA QITQRFYEAE
EYAEEFRTYL EGECLELLRR YLENGKETLQ RADPPKAHVA HHPISDHEAT
LRCWALGFYP AEITLTWQRD GEEQTQDTEL VETRPAGDGT FQKWAAVVVP
X3GEEQRYTCH VQHEGLPQPL ILRWEQSX4QP TIPI

X1= Y 或 F; X2= P 或 Q; X3= S 或 P; 且 X4= P 或 L

涵蓋 : HLA-F*0101 (HLA-F*01:01:01:01); HLA-F*01:02; HLA-F*01:03(HLA-F*01:03:01:01); HLA-F*01:04; HLA-F*01:05; HLA-F*01:06;

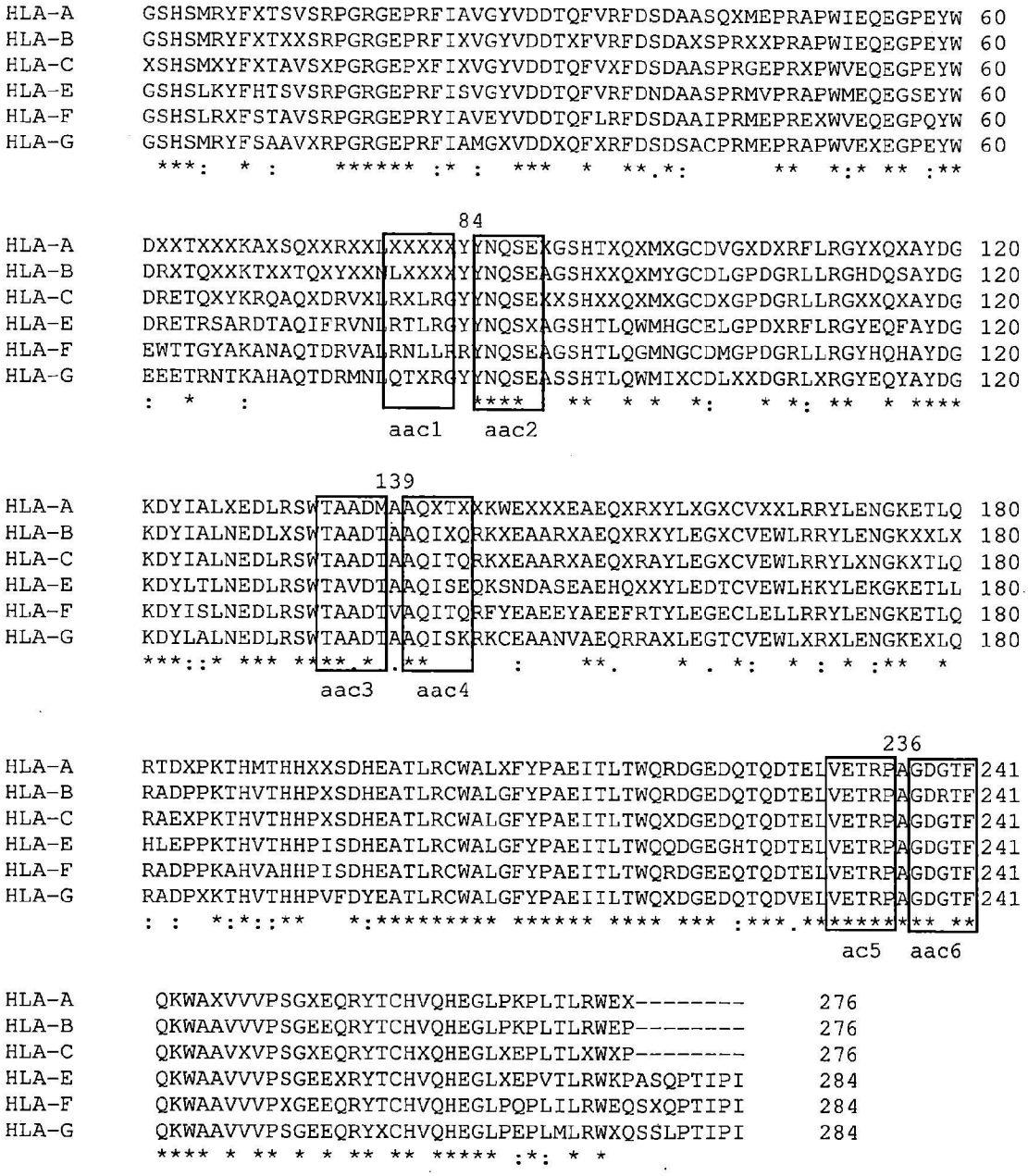
HLA-G

GSHSMRYFSA AVX1RPGRGEP RFIAMGX2VDD X3QFX4RFDSDS ACPRMEPRAP
WVEX5EGPEYW EEETRNTKAH AQTDRMNLQT X6RGYYNQSEA SSHTLQWMIX7
CDLX8X9DGRLX10 RGYEQYAYDG KDYLALNEDL RSWTAADTAA QISKRKCEAA
NVAEQRRAX11L EGTCVEWLX12R X13LENGKEX14LQ RADPX15KTHVT HHPVFDYEAT
LRCWALGFYP AEIILTWQX16D GEDQTQDVEL VETRPAGDGT FQKWAAVVVP
SGEEQRYX17CH VQHEGLPEPL MLRWX18QSSLP TIPI

X1= S 或 F; X2= Y 或 H; X3= T、S 或 M; X4= L 或 V; X5= Q 或 R; X6= P 或 L; X7= G 或 D; X8= G 或 V; X9= S 或 C; X10= L 或 I; X11= Y 或 H; X12= H 或 R; X13= Y 或 H; X14= M 或 T; X15= P 或 A; X16= R、W 或 Q; X17= T 或 M; X18= K 或 E;

涵蓋 : HLA-G*0101 (HLA-G*01:01:01:01); HLA-G*01:02; HLA-G*01:03(HLA-G*01:03:01:01); HLA-G*01:04 (HLA-G*01:04:01:01); HLA-G*01:06; HLA-G*01:07; HLA-G*01:08; HLA-G*01:09: HLA-G*01:10; HLA-G*01:10; HLA-G*01:11; HLA-G*01:12; HLA-G*01:14; HLA-G*01:15; HLA-G*01:16; HLA-G*01:17; HLA-G*01:18: HLA-G*01:19; HLA-G*01:20; HLA-G*01:22

【圖 12】


HLA-A GSHSMRYFXTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQXMEPRAPWIEQEGPEYW 60
HLA-B GSHSMRYFXTXXSRPGRGEPRFIXVGYVDDTXFVRFDSDAXSPRXXPRAPWIEQEGPEYW 60
HLA-C XSHSMXYFXTAVSXPGRGEPXFIXVGYVDDTQFVXFDSDAASPRGEPRXPWVEQEGPEYW 60
HLA-E GSHSLKYFHTSVSRPGRGEPRFISVGYVDDTQFVRFDNDAASPRMVPRAPWMEQEGSEYW 60
HLA-F GSHSLRXFSTAVSRPGRGEPRYIAVEYVDDTQFLRFDSDAAIPRMEPREXWVEQEGPQYW 60
HLA-G GSHSMRYFSAAVXRPGRGEPRFIAMGXVDDXQFXRFDSDSACPRMEPRAPWVEXEGPEYW 60
84
HLA-A DXXTXXXKAXSQXXRXXLXXXXXYYNQSEKGSHTXQXMXGCDVGXDXRFLRGYXQXAYDG 120
HLA-B DRXTQXXKTXXTQXYXXNLXXXXYYNQSEAGSHXXQXMYGCDLGPDGRLLRGHDQSAYDG 120
HLA-C DRETQXYKRQAQXDRVXLRXLRGYYNQSEKXSHXXQXMXGCDXGPDGRLLRGXXQXAYDG 120
HLA-E DRETRSARDTAQIFRVNLRTLRGYYNQSXAGSHTLQWMHGCELGPDXRFLRGYEQFAYDG 120
HLA-F EWTTGYAKANAQTDRVALRNLLRRYNQSEAGSHTLQGMNGCDMGPDGRLLRGYHQHAYDG 120
HLA-G EEETRNTKAHAQTDRMNLQTXRGYYNQSEASSHTLQWMIXCDLXXDGRLXRGYEQYAYDG 120
aac1
aac2
139
HLA-A KDYIALXEDLRSWTAADMAAQXTXKKWEXXXEAEQXRXYLXGXCVXXLRRYLENGKETLQ 180
HLA-B KDYIALNEDLXSWTAADTAAQIXQRKXEAARXAEQXRXYLEGXCVEWLRRYLENGKXXLX 180
HLA-C KDYIALNEDLRSWTAADTAAQITQRKXEAARXAEQXRAYLEGXCVEWLRRYLXNGKXTLQ 180
HLA-E KDYLTLNEDLRSWTAVDTAAQISEQKSNDASEAEHQXXYLEDTCVEWLHKYLEKGKETLL 180
HLA-F KDYISLNEDLRSWTAADTVAQITQRFYEAEEYAEEFRTYLEGECLELLRRYLENGKETLQ 180
HLA-G KDYLALNEDLRSWTAADTAAQISKRKCEAANVAEQRRAXLEGTCVEWLXRXLENGKEXLQ 180
aac3
aac4
236
HLA-A RTDXPKTHMTHHXXSDHEATLRCWALXFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF 241
HLA-B RADPPKTHVTHHPXSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDRTF 241
HLA-C RAEXPKTHVTHHPXSDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQXDGEDQTQDTELVETRPAGDGTF 241
HLA-E HLEPPKTHVTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQQDGEGHTQDTELVETRPAGDGTF 241
HLA-F RADPPKAHVAHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGEEQTQDTELVETRPAGDGTF 241
HLA-G RADPXKTHVTHHPVFDYEATLRCWALGFYPAEIILTWQXDGEDQTQDVELVETRPAGDGTF 241
ac5
aac6
HLA-A QKWAXVVVPSGXEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEX-------- 276
HLA-B QKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWEP-------- 276
HLA-C QKWAAVXVPSGXEQRYTCHXQHEGLXEPLTLXWXP-------- 276
HLA-E QKWAAVVVPSGEEXRYTCHVQHEGLXEPVTLRWKPASQPTIPI 284
HLA-F QKWAAVVVPXGEEQRYTCHVQHEGLPQPLILRWEQSXQPTIPI 284
HLA-G QKWAAVVVPSGEEQRYXCHVQHEGLPEPLMLRWXQSSLPTIPI 284

【圖 13】

1715

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTA
KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**GSHSMRYFFTSVSRPGRGE
PRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRG**C**
YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEA
AHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**AAAG**
G*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV*
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

hIL2 (H16A; F42A) -- 加下劃線
(G4S)n – 粗體
HLA A0202 (Y84C; A236C) – 加雙下劃線
AAAGG – 粗體
IgG1 Fc (LALA) -- 斜體

【圖 14A】

2380

VLDFAPPGA**G**C**G**GSGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1(37-45)抗原決定基: VLDFAPPGA (SEQ ID NO://)
G2C 連接子-粗體
β2M (R12C) – 加下劃線

【圖 14B】

2381

RMFPNAPYLG**C**G**G**SGGGGSGGGGSIQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1(126-134)抗原決定基: RMFPNAPYL (SEQ ID NO://)
G2C 連接子-粗體
β2M (R12C) – 加下劃線

【圖 14C】

2405

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTA
KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**GSHSMRYFFTSVSRPGRGE
PRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRG**C**
YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEA
AHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRP**A**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**AAAG**
G*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV*
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

hIL2 (H16A; F42A) -- 加下劃線
(G4S)n – 粗體
HLA A0202 (Y84C) – 加雙下劃線
AAAGG – 粗體
IgG1 Fc (LALA) -- 斜體

【圖 14D】

1380

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP
LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS
TLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTA
KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**GGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**GSHSMRYFFTSVSRPGRGE
PRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDGETRKVKAHSQTHRVDLGTLRGA
YNQSEAGSHTVQRMYGCDVGSDWRFLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQTTKHKWEA
AHVAEQLRAYLEGTCVEWLRRYLENGKETLQRTDAPKTHMTHHAVSDHEATLRCWALSFYPAEIT
LTWQRDGEDQTQDTELVETRP**C**GDGTFQKWAAVVVPSGQEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE**AAAG**
G*DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV*
HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY
TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

hIL2 (H16A; F42A) -- 加下劃線
(G4S)n – 粗體
HLA A0202 (A236C) – 加雙下劃線
AAAGG – 粗體
IgG1 Fc (LALA) -- 斜體

【圖 14E】

2762

VLDFAPPGA**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1(37-45)抗原決定基: VLDFAPPGA (SEQ ID NO://)
G2C 連接子-粗體
β2M – 加下劃線

【圖 14F】

2763

RMFPNAPYL**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1 (126-134)抗原決定基: RMFPNAPYL (SEQ ID NO://)
G2C 連接子-粗體
β2M – 加下劃線

【圖 14G】

3625

YMFPNAPYL**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1 (126-134; R126Y)抗原決定基 : YMFPNAPYL (SEQ ID NO://)
G2C 連接子-粗體
β2M (R12C) – 加下劃線

【圖 14H】

3626

YMFPNAPYL**GCGGSGGGGSGGGGS**IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSG
FHPSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNH
VTLSQPKIVKWDRDM

WT1 (126-134; R126Y) 抗原決定基: YMFPNAPYL (SEQ ID NO://)
G2C 連接子-粗體
β2M – 加下劃線

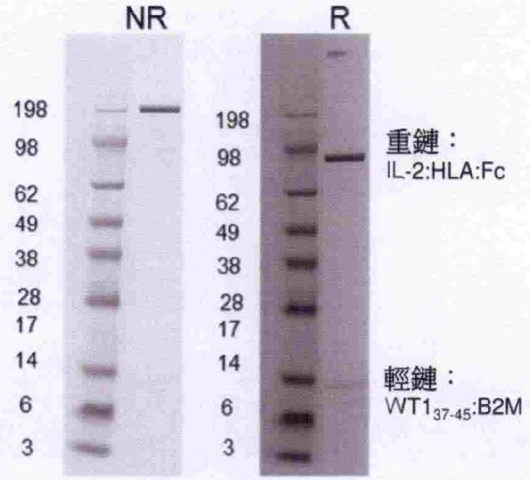
【圖 14I】

【圖 15】

	1715-2380
血清型	A02:01
肽	WT1 (37-45)
MOD	2 x IL-2 (H16A, F42A)
經工程化之二硫鍵	R12C-A236C; G2C-Y84C
滴度 (mg/L)	309
單體%(ProtA後)	80
單體%(SEC後)	98
穩定性 (28d @ 37°C / 42°C)*	51/2
冷凍-解凍(3x)	穩定，無變化
Tm** (°C)	52 (pHLA)
	67 (IL2)
	82 (Fc)
T_{agg}** (°C)	47
完整質量(LC-MS)	確認

*分別在37°C或42°C下溫育一個月後之單體%
**緩衝液=未經調配，PBS + 365 mM NaCl，pH 7.4

°C

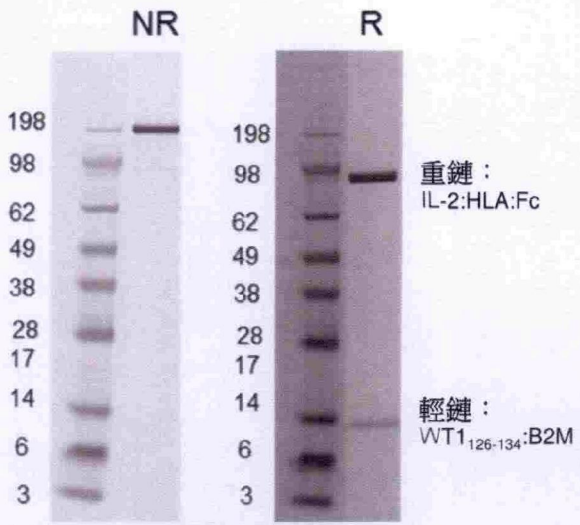


非還原性(NR)及還原性(R)考馬斯
染色之SDS-PAGE
2.0 μg/泳道

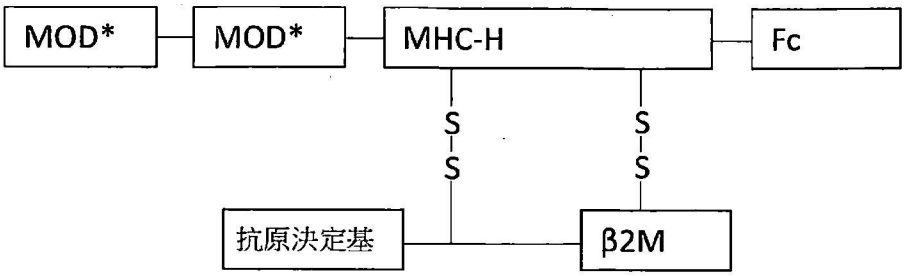
【圖 16】

	1715-2381
血清型	A02:01
肽	WT1 (126-134)
MOD	2 x IL-2 (H16A, F42A)
經工程化之二硫鍵	R12C-A236C; G2C-Y84C
滴度 **(mg/L)**	680
單體%(ProtA後)	79
單體%(SEC後)	97
穩定性 **(28d @ 37°C / 42°C)***	37/3
冷凍-解凍(3x)	穩定，無變化
Tm (°C)	51 (pHLA)
	68 (IL2)
	82 (Fc)
T_{agg} (°C)	47
完整質量(LC-MS)	確認

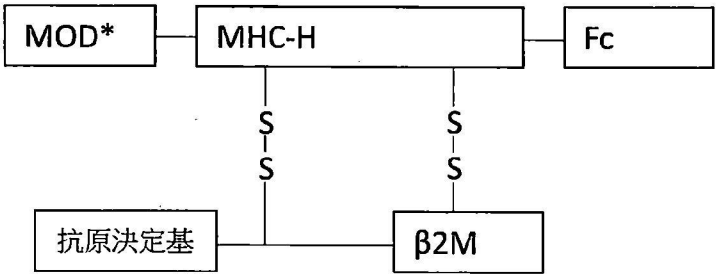
*分別在37°C或42°C下溫育一個月後之單體%
**緩衝液=未經調配，PBS + 365 mM NaCl，pH 7.4



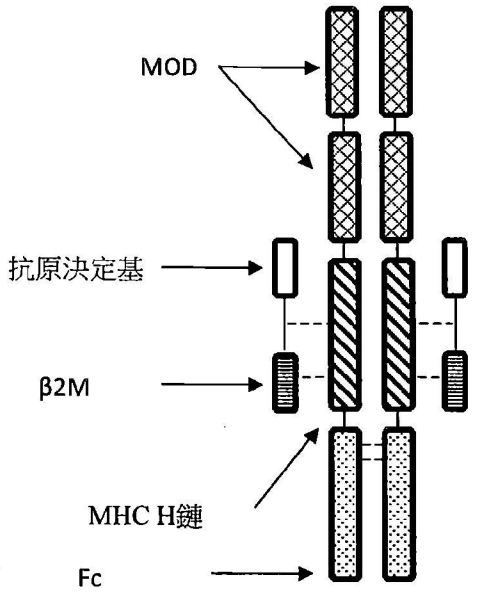
非還原性(NR)及還原性(R)考馬斯染色之SDS-PAGE
2.0 μg/泳道



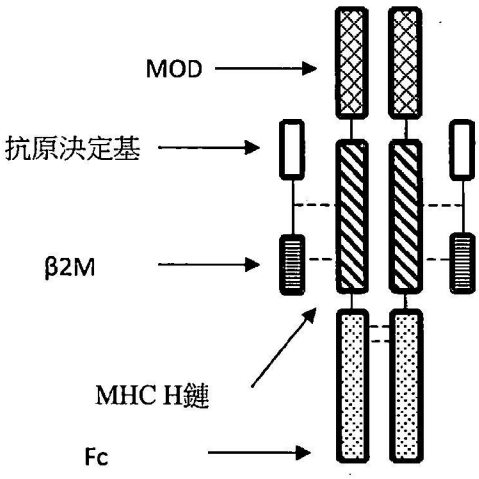
【圖 17A】



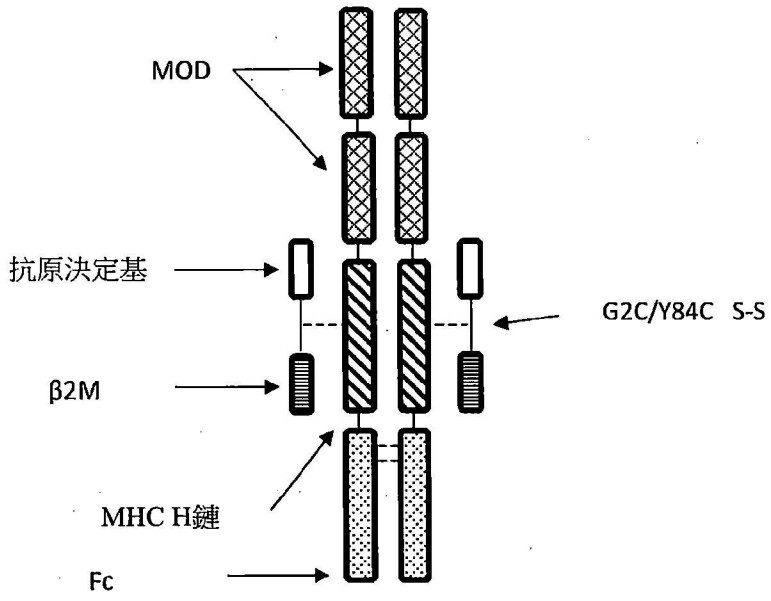
【圖 17B】



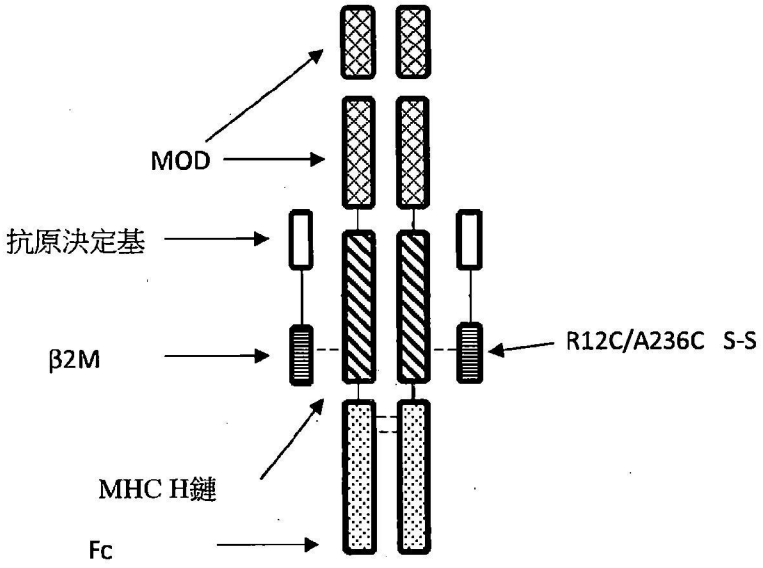
【圖 17C】



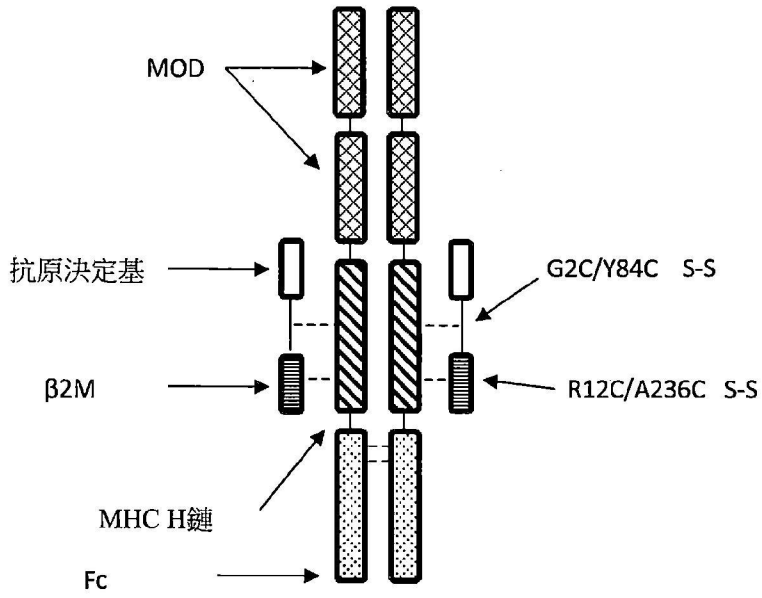
【圖 17D】


MOD
抗原決定基
G2C/Y84C S-S
β2M
MHC H鏈
Fc

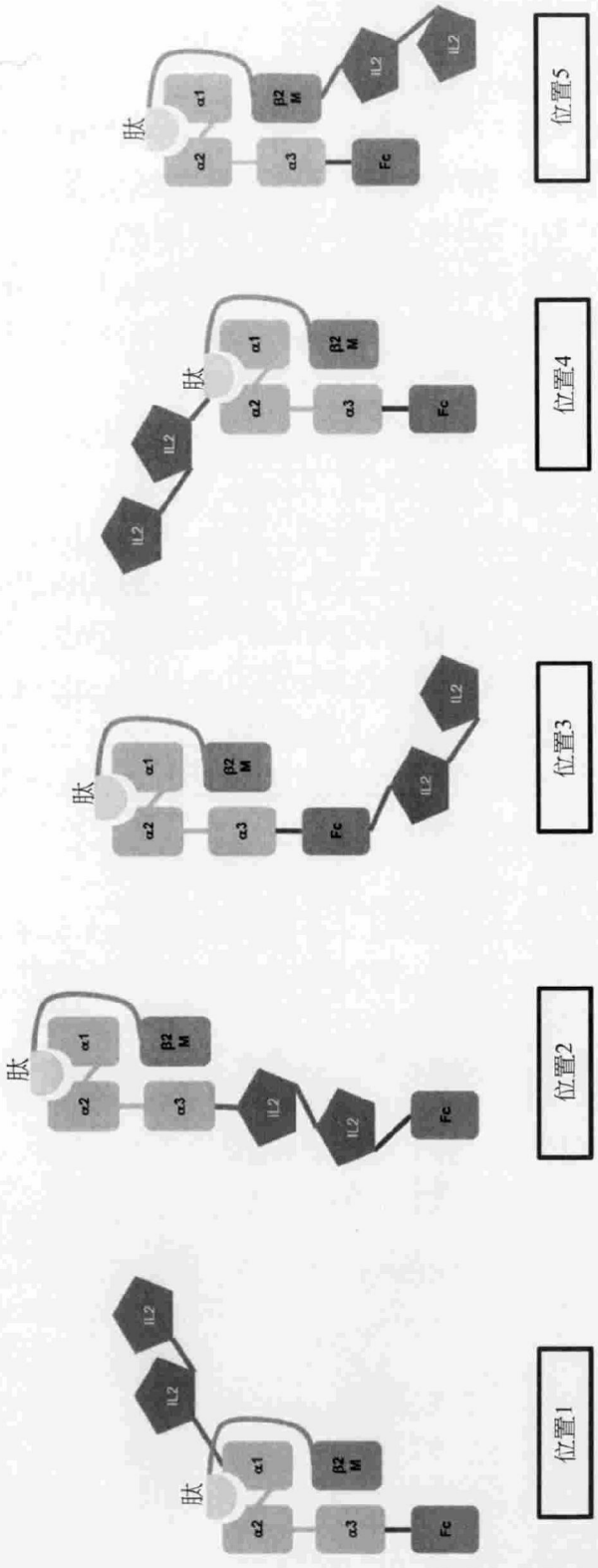
【圖 18A】


MOD
抗原決定基
R12C/A236C S-S
β2M
MHC H鏈
Fc

【圖 18B】



【圖 18C】



【圖 19】

3592

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKAT
ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM
CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSS**
STKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFS
TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEE
TGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQY
AYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGL
RRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE
AAAGG**DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS**
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IL-2 (H16A；F42A) -粗體
$(G4S)_4$ -加下劃線
HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) -加雙下劃線
AAAGG連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) -粗體且加下劃線

【圖 20A】

3425

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE*AAAGG***DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT**
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGS**APT**
SSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELK
HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTK**
KTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) -加雙下劃線
AAAGG連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) -粗體且加下劃線
$(G4S)_3$及$(G4S)_4$ -加下劃線
IL-2 (H16A; F42A) -粗體

【圖 20B】

3196

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE***AAAGG*****DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT**
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

HLA-A*24:02 (Y84C; A236C) -加雙下劃線
AAAGG連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) -粗體且加下劃線

【圖 20C】

2764

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRAYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPCGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE***AAAGG***DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

HLA-A*24:02 (Y84A; A236C) -加雙下劃線
AAAGG連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) -粗體且加下劃線

【圖 20D】

3593

APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKAT
ELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM
CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSS**
STKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKH
LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYA
DETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGSHSMRYFS
TSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQEGPEYWDEE
TGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGRFLRGYHQY
AYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYLEGTCVDGL
RRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITLTWQRDGE
DQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLPKPLTLRWE
AAAGG**DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS**
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL
VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

IL-2 (H16A; F42A) -粗體
$(G4S)_4$ -加下劃線
HLA-A*24:02 (Y84C; A236) -加雙下劃線
AAAGG連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) -粗體且加下劃線

【圖 20E】

3426

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE***AAAGG*****DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT**
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGGGGGSGGGGSGGGGSAPT
SSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELK
HLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEY
ADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTK
KTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQC
LEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADET
ATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

HLA-A*24:02 (Y84C; A236) -加雙下劃線
AAAGG連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) -粗體且加下劃線
$(G4S)_3$及$(G4S)_4$ -加下劃線
IL-2 (H16A; F42A) -粗體

【圖 20F】

3197

GSHSMRYFSTSVSRPGRGEPRFIAVGYVDDTQFVRFDSDAASQRMEPRAPWIEQE
GPEYWDEETGKVKAHSQTDRENLRIALRCYNQSEAGSHTLQMMFGCDVGSDGR
FLRGYHQYAYDGKDYIALKEDLRSWTAADMAAQITKRKWEAAHVAEQQRAYL
EGTCVDGLRRYLENGKETLQRTDPPKTHMTHHPISDHEATLRCWALGFYPAEITL
TWQRDGEDQTQDTELVETRPAGDGTFQKWAAVVVPSGEEQRYTCHVQHEGLP
KPLTLRWE***AAAGG***DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

HLA-A*24:02 (Y84C; A236) -加雙下劃線
AAAGG連接子-粗體及斜體
hIgG1 Fc (L234A; L235A) -粗體且加下劃線

【圖 20G】

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP KIVKWDRDM*

抗原決定基：CYTWNQMNL - WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$ -加下劃線
β2M (R12C) -斜體

【圖 20H】

3604

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**G GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT**

抗原決定基：CYTWNQMNL - WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$、$(G4S)_3$及$(G4S)_4$-加下劃線
β2M (R12C) -斜體
IL-2 (H16A; F42A)-粗體

【圖 20I】

3603

CYTWNQMNLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

抗原決定基：CYTWNQMNL - WT1 (235-243; M236Y)
$(G4S)_3$及$(G4S)_4$ -加下劃線
β2M (R12C) -斜體
IL-2 (H16A; F42A)-粗體

【圖 20J】

3192

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

抗原決定基：CYTWNQMNL - WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$-加下劃線
β2M (R12) -斜體

【圖 20K】

3605

CYTWNQMNLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT
GGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYK**
NPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP
RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

抗原決定基：CYTWNOMNL - WT1 (235-243; M236Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$、$(G4S)_3$及$(G4S)_4$-加下劃線
β2M (R12) -斜體
IL-2 (H16A; F42A)-粗體

【圖 20L】

3529

NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

抗原決定基：NYMNLGATL - WT1 (239-247; Q240Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$-加下劃線
β2M (R12C) -斜體

【圖 20M】

3709

NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

抗原決定基：NYMNLGATL - WT1 (239-247; Q240Y)
$(GCGGS)(G4S)_2$、$(G4S)_3$及$(G4S)_4$-加下劃線
β2M (R12C) -斜體
IL-2 (H16A; F42A)-粗體

【圖 20N】

3528

NYMNLGATLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

抗原決定基：NYMNLGATL - WT1 (239-247; Q240Y)
$(G4S)_3$-加下劃線
β2M (R12C) -斜體

【圖 20O】

3708

NYMNLGATLGGGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSCHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGSAPTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKNPK
LTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNIN
VIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

抗原決定基：NYMNLGATL (SEQ ID NO://) - WT1 (239-247; Q240Y)
$(G4S)_3$及$(G4S)_4$ -加下劃線
β2M (R12C) -斜體
IL-2 (H16A; F42A)-粗體

【圖 20P】

3530

NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
KIVKWDRDM

抗原決定基：NYMNLGATL - WT1 (239-247; Q240Y)
(GCGGS)$(G4S)_2$ -加下劃線
β2M (R12) -斜體

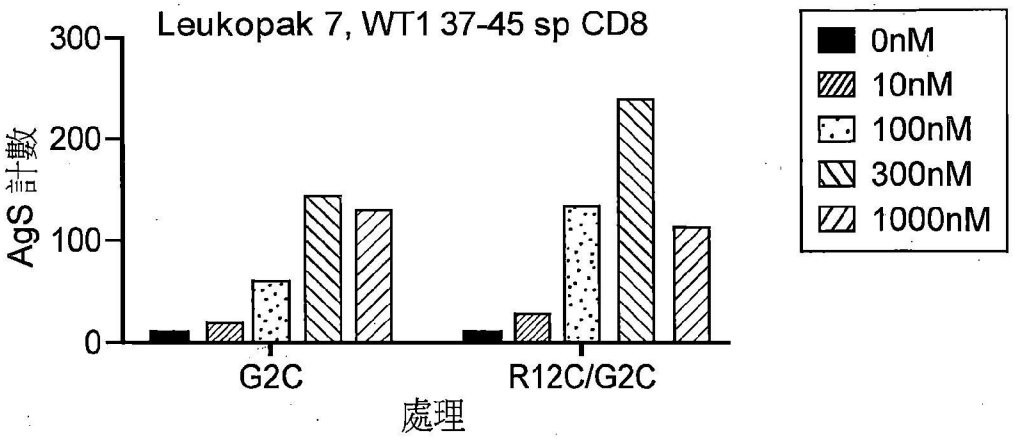
【圖 20Q】

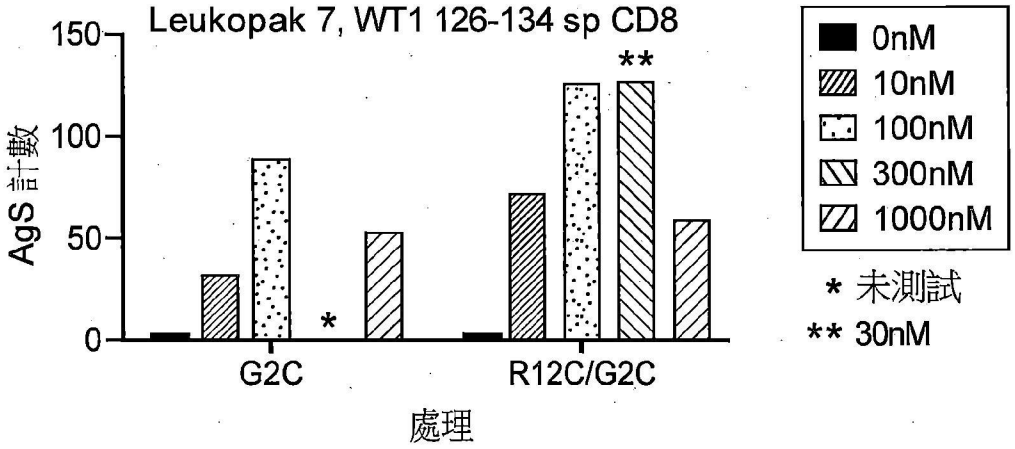
3710

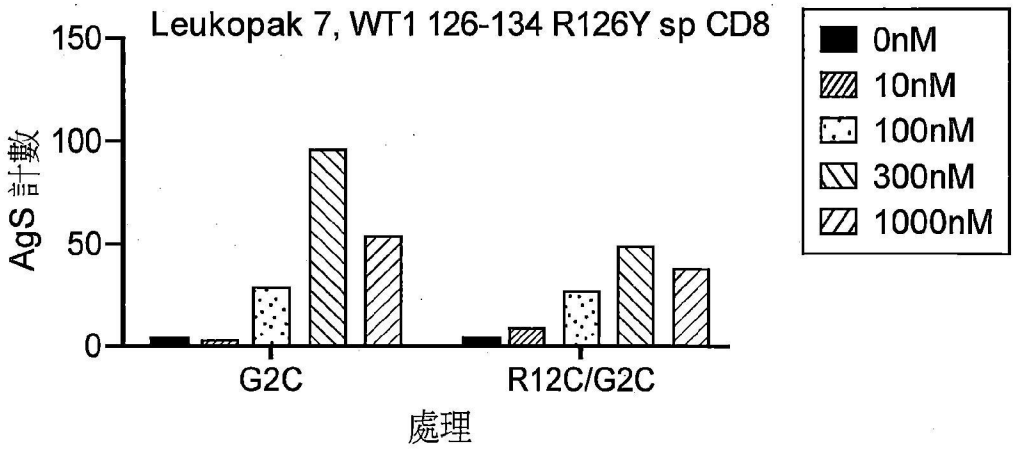
NYMNLGATLGCGGSGGGGSGGGGS*IQRTPKIQVYSRHPAENGKSNFLNCYVSGFH*
PSDIEVDLLKNGERIEKVEHSDLSFSKDWSFYLLYYTEFTPTEKDEYACRVNHVTLSQP
*KIVKWDRDM*GGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGIN**
NYKNPKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFH
LRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTG
GGGSGGGGSGGGGSGGGGS**APTSSSTKKTQLQLEALLLDLQMILNGINNYKN**
PKLTRMLTAKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPR
DLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

抗原決定基：NYMNLGATL - WT1 (239-247; Q240Y)
(GCGGS)(G4S)$_2$、(G4S)$_3$及(G4S)$_4$-加下劃線
β2M (R12) -斜體
IL-2 (H16A; F42A)-粗體

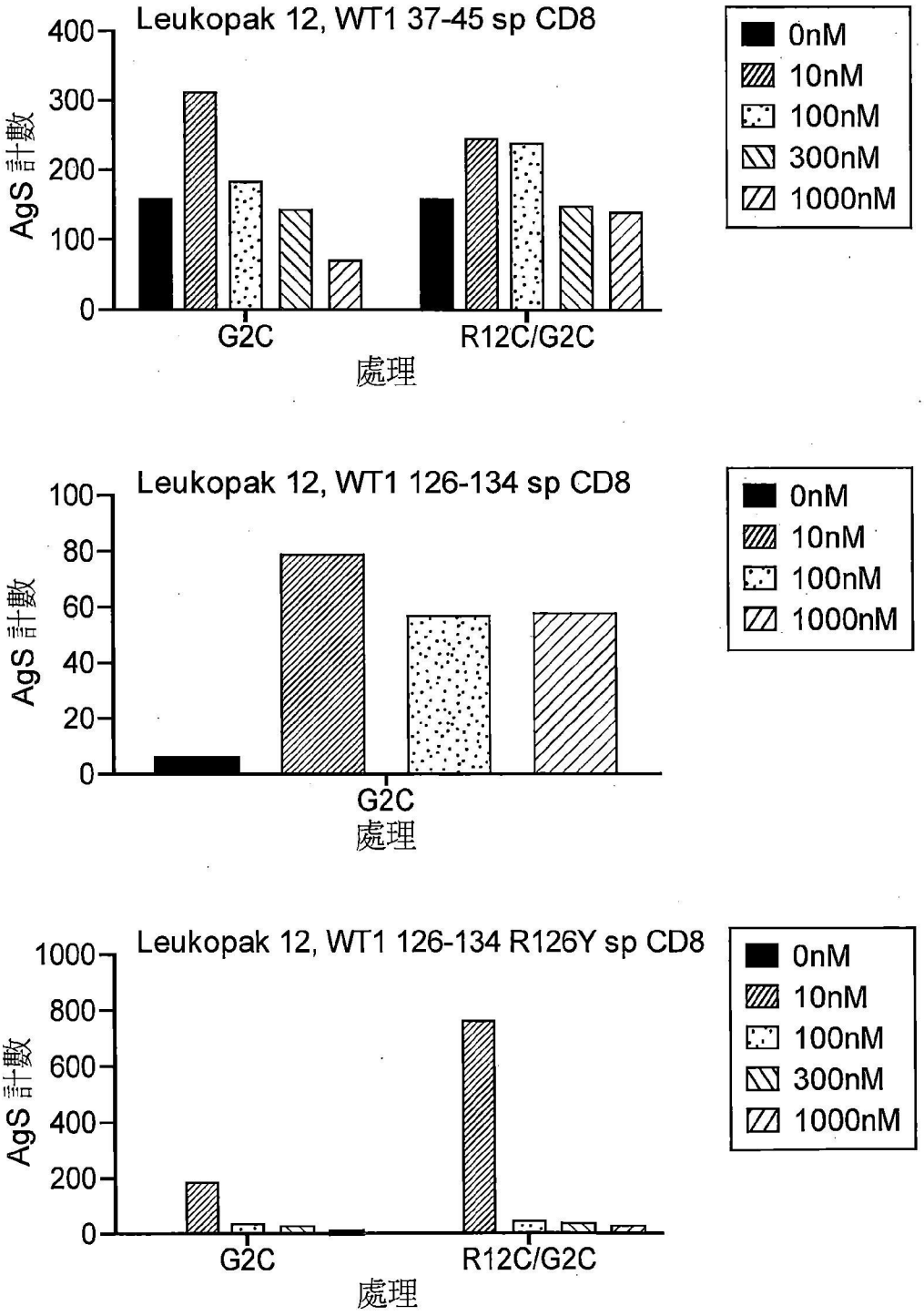
【圖 20R】


Leukopak 7, WT1 37-45 sp CD8
AgS 計數
300
200
100
0
G2C
R12C/G2C
處理
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM

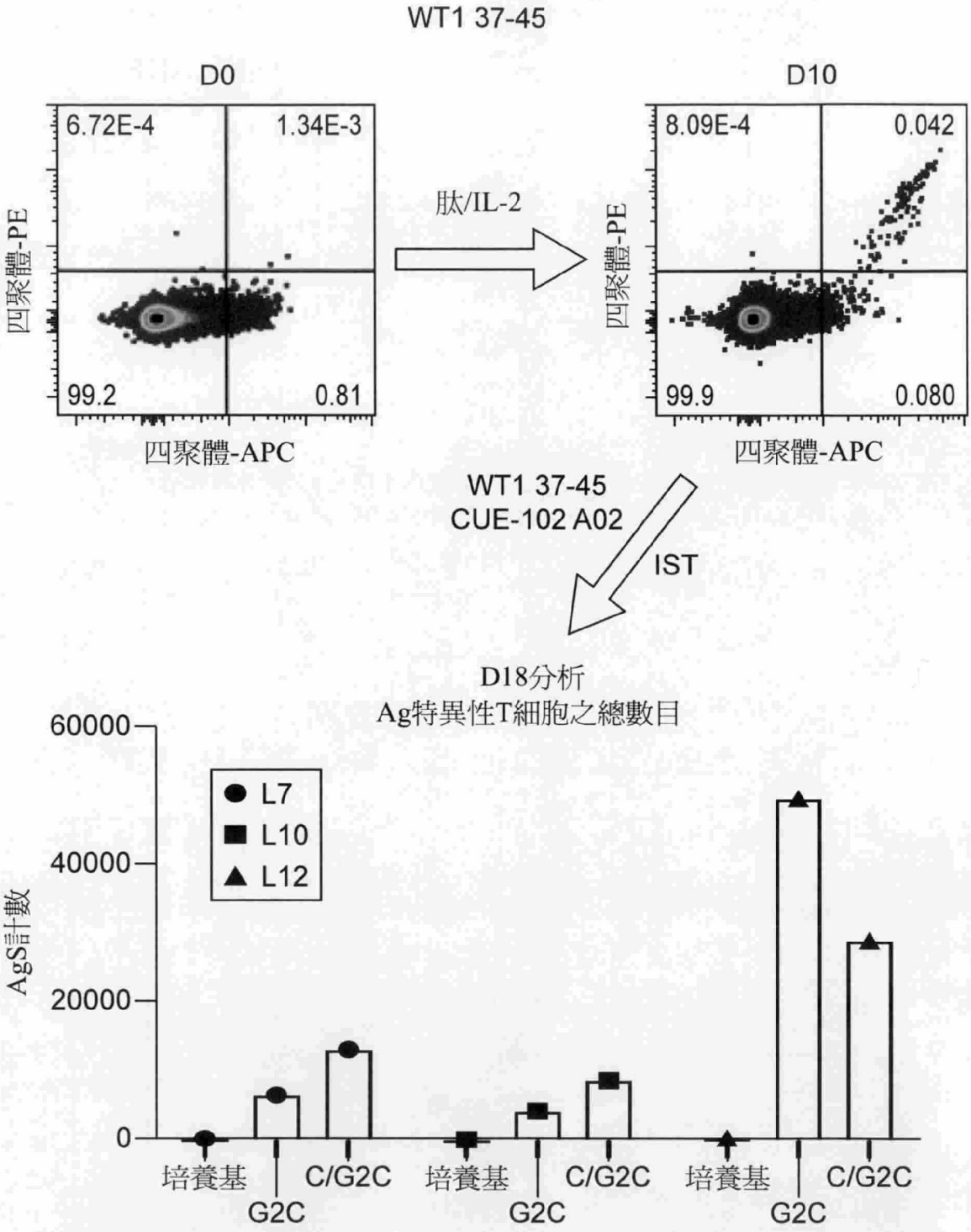

Leukopak 7, WT1 126-134 sp CD8
AgS 計數
150
100
50
0
*
**
G2C
R12C/G2C
處理
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM
* 未測試
** 30nM


Leukopak 7, WT1 126-134 R126Y sp CD8
AgS 計數
150
100
50
0
G2C
R12C/G2C
處理
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM

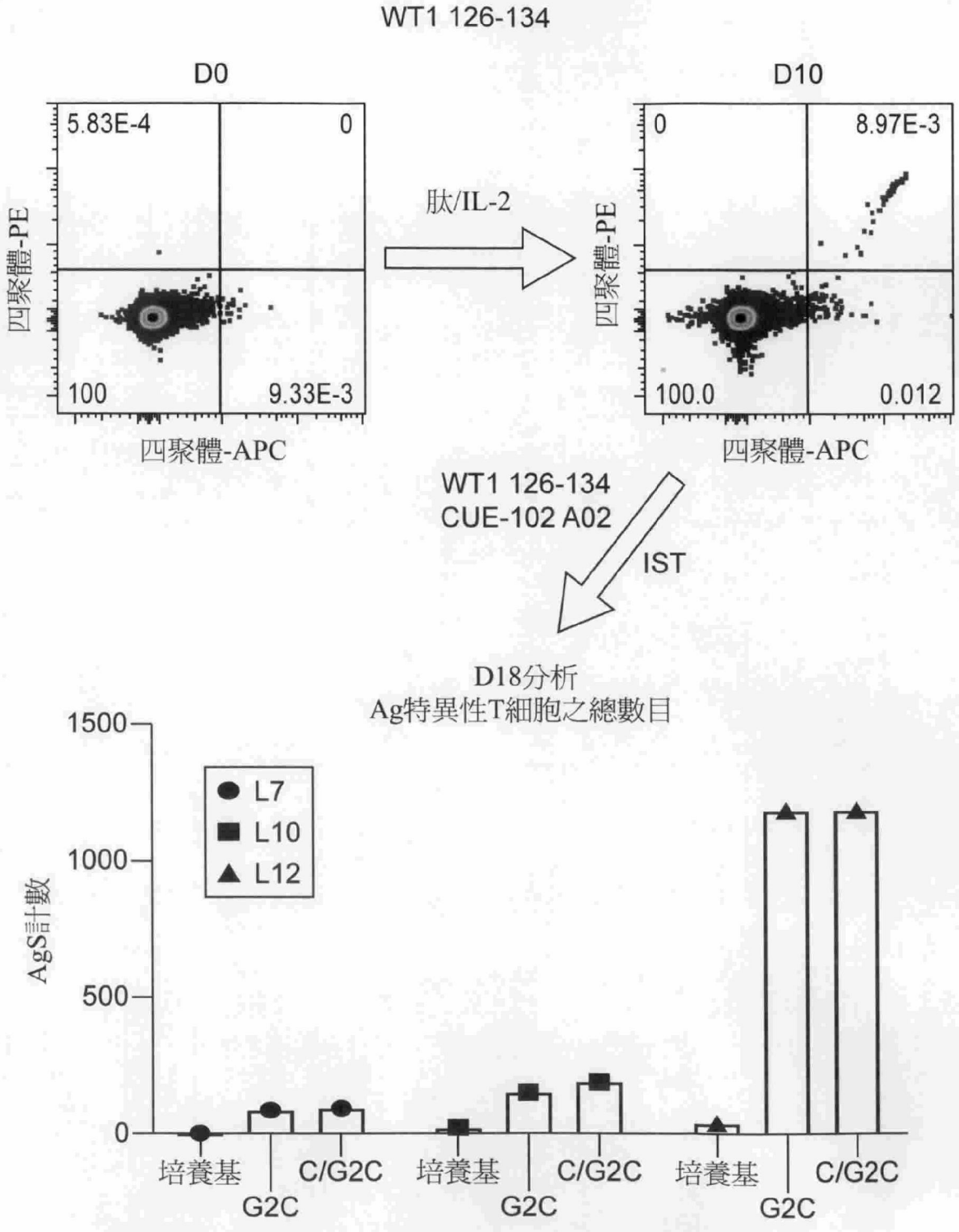
【圖 21】


Leukopak 12, WT1 37-45 sp CD8
AgS 計數
400
300
200
100
0
G2C
R12C/G2C
處理
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM
Leukopak 12, WT1 126-134 sp CD8
AgS 計數
100
80
60
40
20
0
G2C
處理
0nM
10nM
100nM
1000nM
Leukopak 12, WT1 126-134 R126Y sp CD8
AgS 計數
1000
800
600
400
200
0
G2C
R12C/G2C
處理
0nM
10nM
100nM
300nM
1000nM

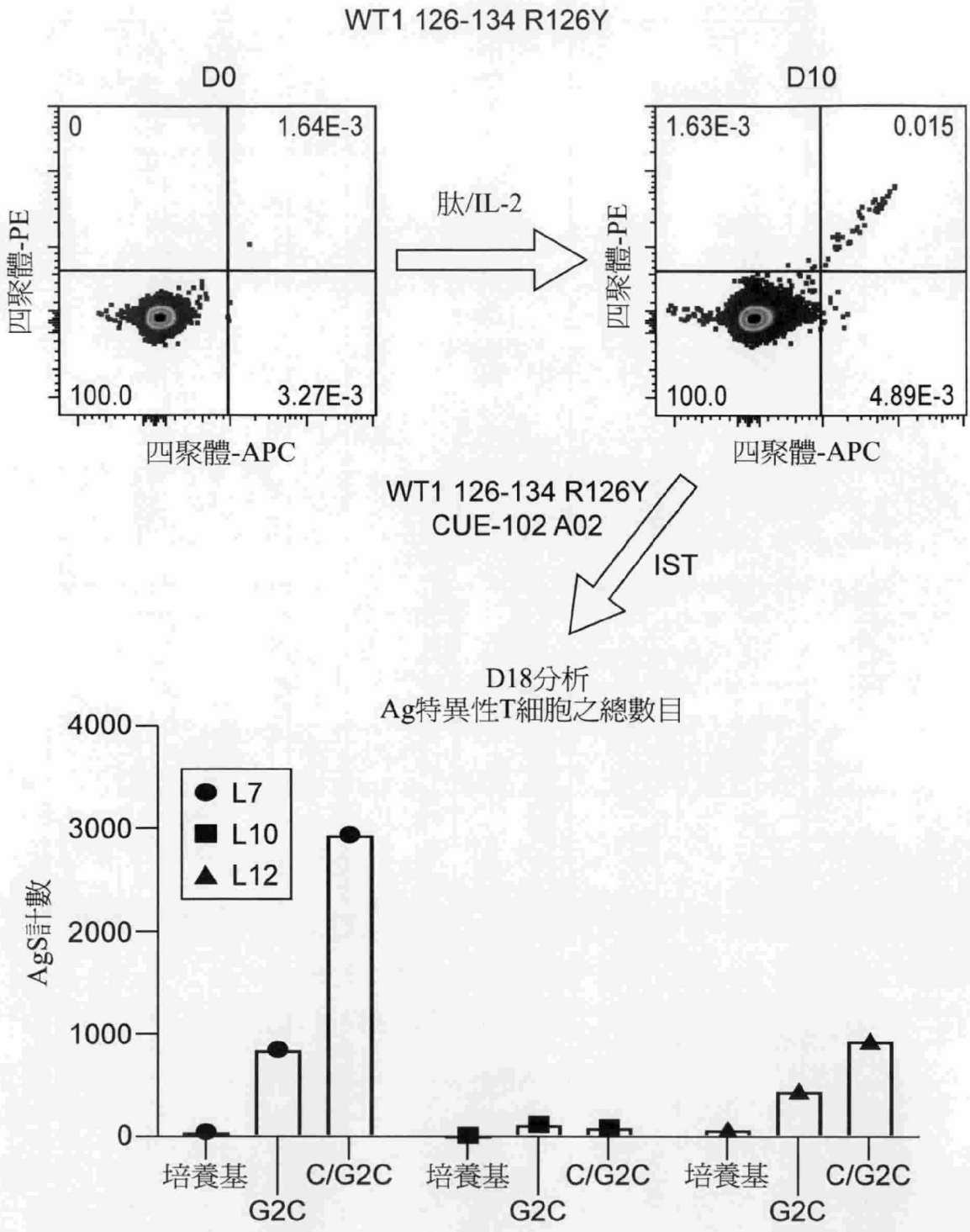
【圖 21(續)】


WT1 37-45
D0
D10
6.72E-4
1.34E-3
99.2
0.81
8.09E-4
0.042
99.9
0.080
四聚體-PE
四聚體-APC
肽/IL-2
WT1 37-45
CUE-102 A02
IST
D18分析
Ag特異性T細胞之總數目
AgS計數
60000
40000
20000
0
L7
L10
L12
培養基
G2C
C/G2C

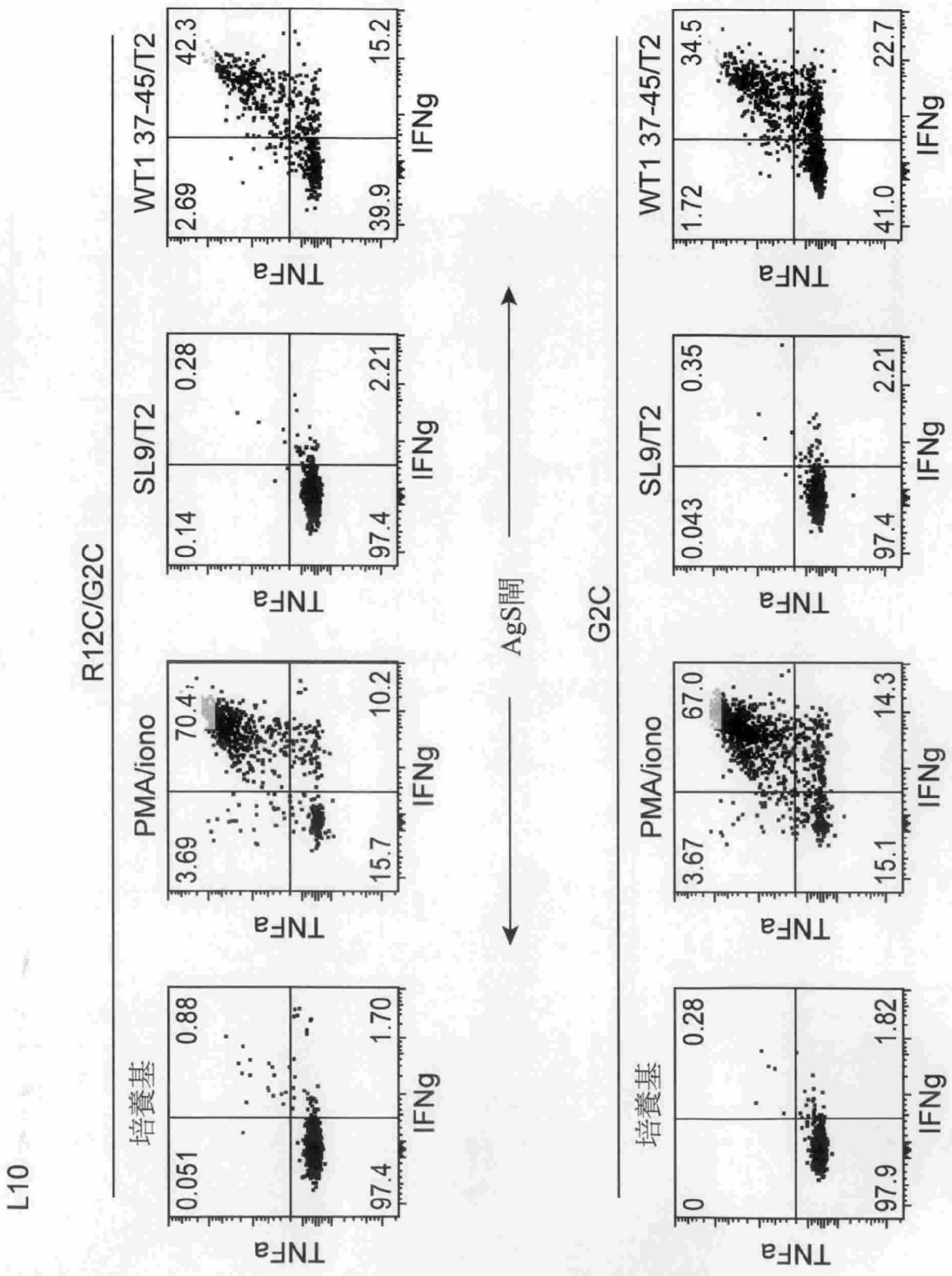
【圖 22】


WT1 126-134
D0
D10
5.83E-4
0
100
9.33E-3
0
8.97E-3
100.0
0.012
四聚體-PE
四聚體-APC
肽/IL-2
WT1 126-134
CUE-102 A02
IST
D18分析
Ag特異性T細胞之總數目
AgS計數
1500
1000
500
0
L7
L10
L12
培養基
G2C
C/G2C
培養基
G2C
C/G2C
培養基
G2C
C/G2C

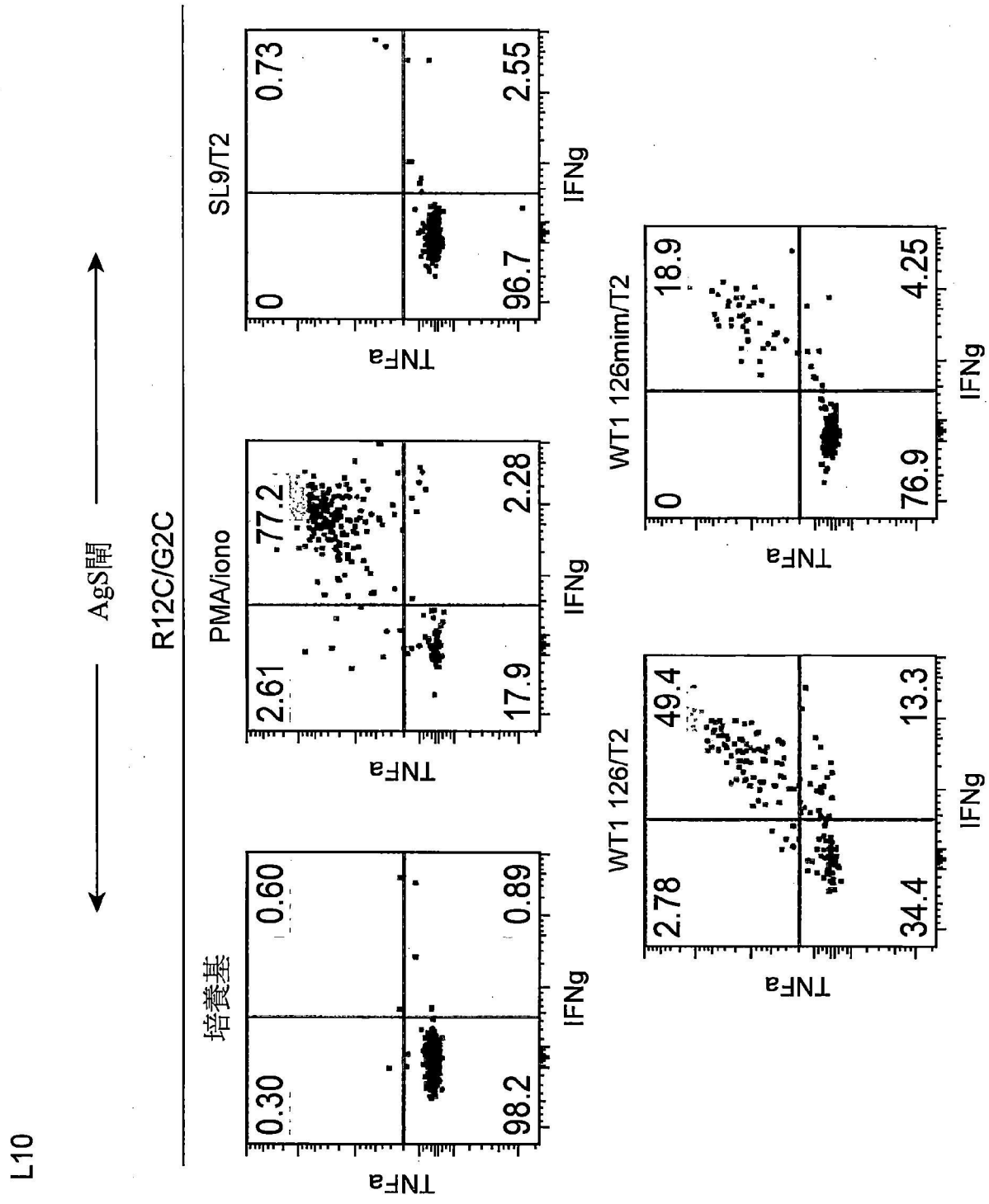
【圖 22(續)】


WT1 126-134 R126Y
D0
D10
0
1.64E-3
100.0
3.27E-3
1.63E-3
0.015
100.0
4.89E-3
四聚體-PE
四聚體-APC
肽/IL-2
WT1 126-134 R126Y
CUE-102 A02
IST
D18分析
Ag特異性T細胞之總數目
AgS計數
4000
3000
2000
1000
0
L7
L10
L12
培養基
G2C
C/G2C
培養基
G2C
C/G2C
培養基
G2C
C/G2C

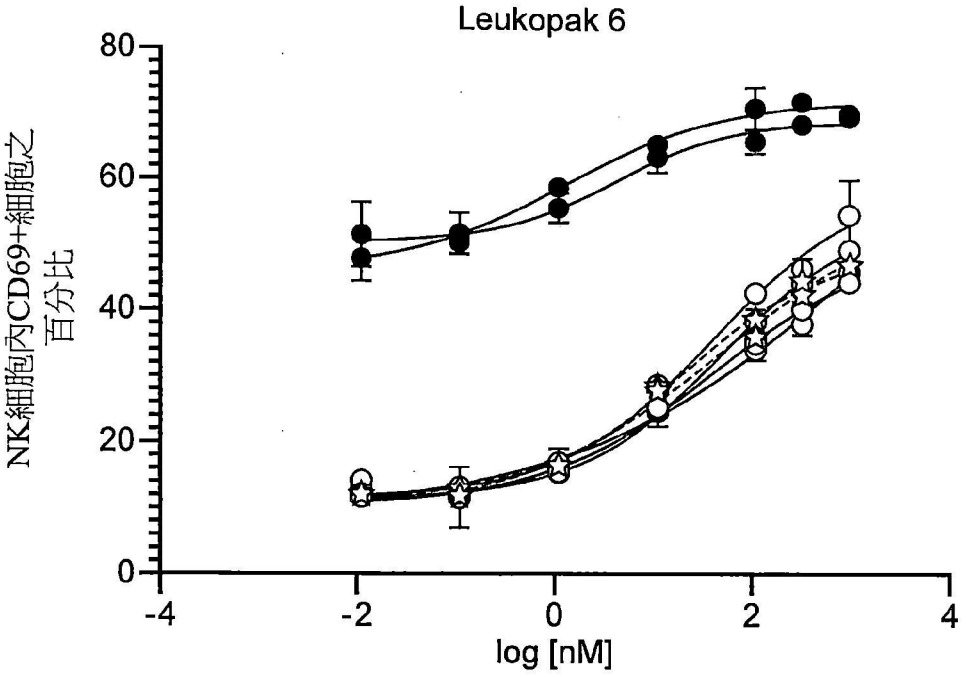
【圖 22(續)】


L10
R12C/G2C
培養基
PMA/iono
SL9/T2
WT1 37-45/T2
0.051
0.88
97.4
1.70
3.69
70.4
15.7
10.2
0.14
0.28
97.4
2.21
2.69
42.3
39.9
15.2
AgS閒
G2C
培養基
PMA/iono
SL9/T2
WT1 37-45/T2
0
0.28
97.9
1.82
3.67
67.0
15.1
14.3
0.043
0.35
97.4
2.21
1.72
34.5
41.0
22.7
TNFa
IFNg

【圖 23】

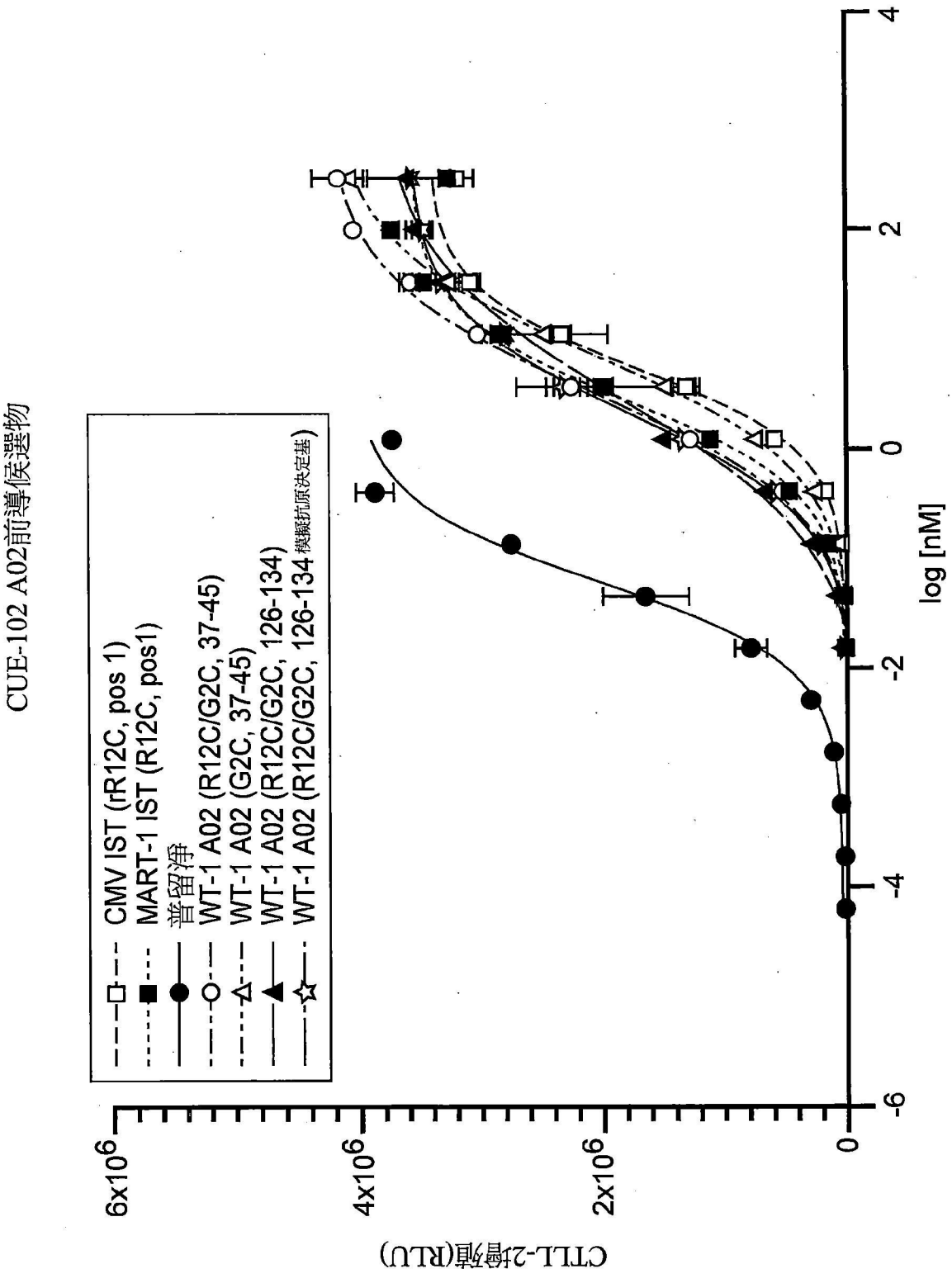

L10
AgS閘
R12C/G2C
培養基
PMA/iono
SL9/T2
WT1 126/T2
WT1 126mim/T2
TNFa
IFNg
0.30
0.60
98.2
0.89
2.61
77.2
17.9
2.28
0
0.73
96.7
2.55
2.78
49.4
34.4
13.3
0
18.9
76.9
4.25

【圖 24】



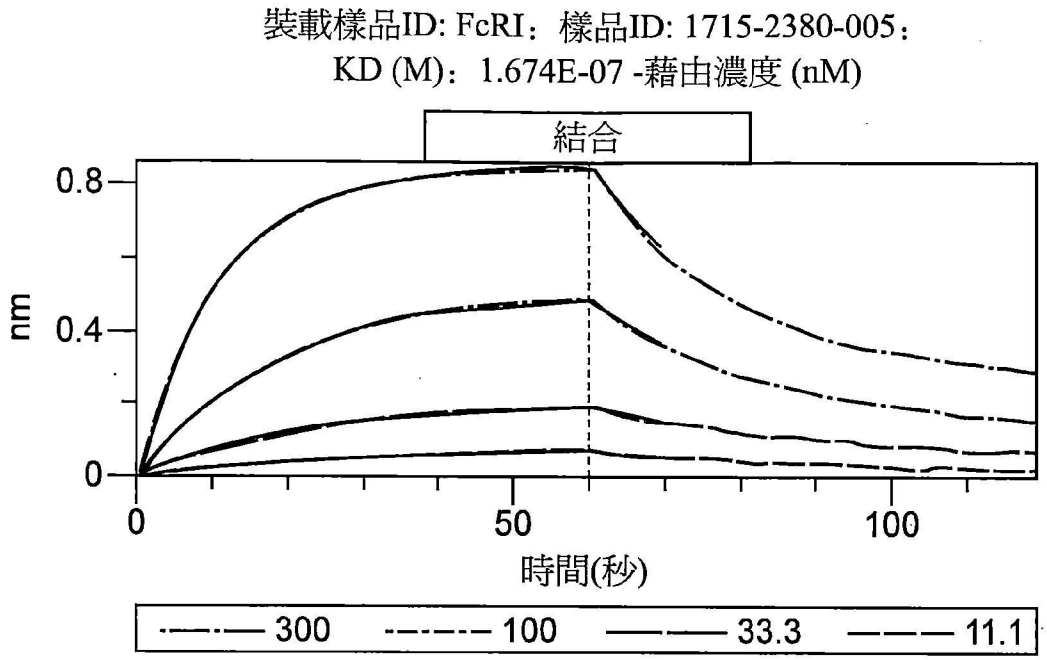
特異性	IST #	Mod位置	構架	Prism顏色圖例
CMV	IST-1380-839-016	1	R12C	☆
MART-1	IST-1380-1571-011	1	R12C	☆
WT-1 A02構築體	IST-1715-2380-005	37-45	R12C/G2C	○
	IST-2045-2762-004	37-45	G2C	○
	IST-1715-2381-003	126-134	R12C/G2C	○
	IST-1715-3625-004	126-134 R126Y	R12C/G2C	○
普留淨				●
rhIL-2				●

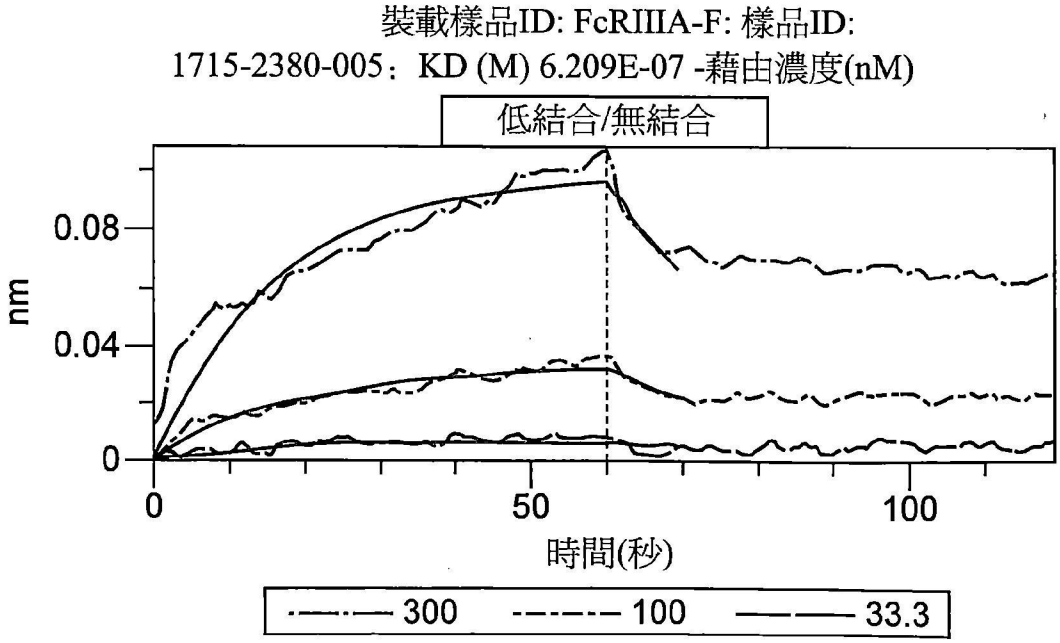
【圖 25】


CUE-102 A02前導候選物
CMV IST (rR12C, pos 1)
MART-1 IST (R12C, pos1)
普留淨
WT-1 A02 (R12C/G2C, 37-45)
WT-1 A02 (G2C, 37-45)
WT-1 A02 (R12C/G2C, 126-134)
WT-1 A02 (R12C/G2C, 126-134 模擬抗原決定基)
CTLL-2增殖(RLU)
6x10^6
4x10^6
2x10^6
0
-6
-4
-2
0
2
4
log [nM]

【圖 26】

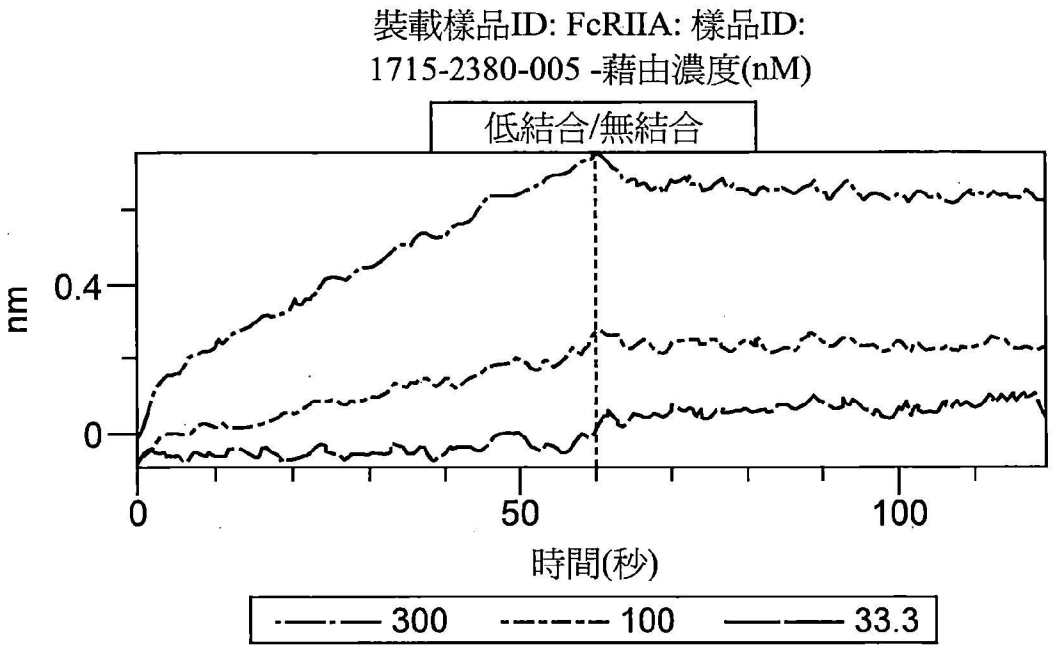
37-45雙二硫鍵

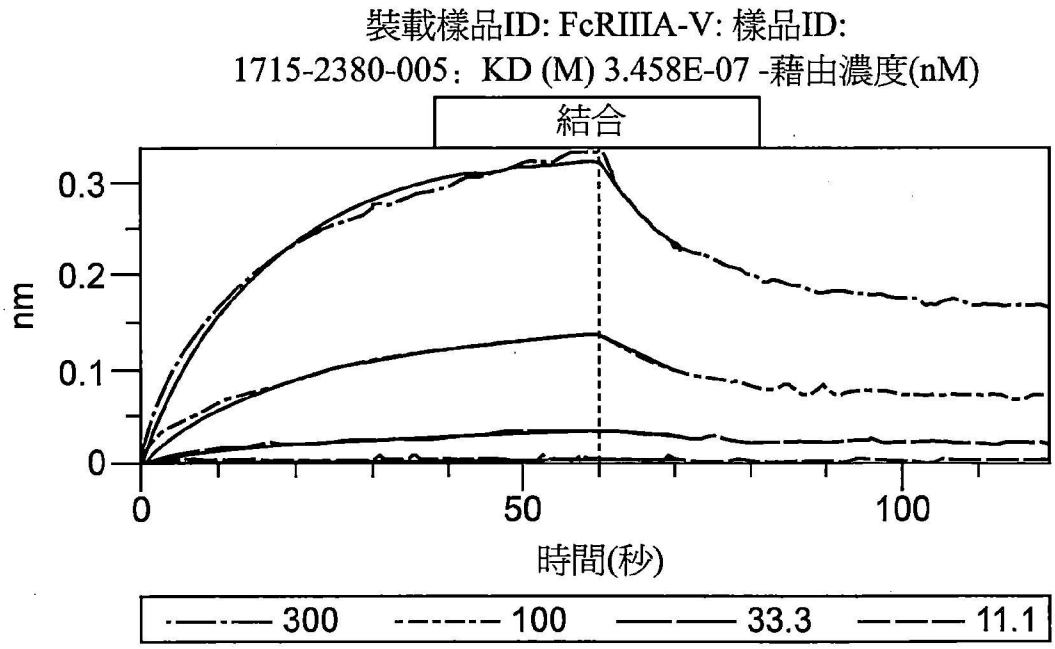




【圖 27】

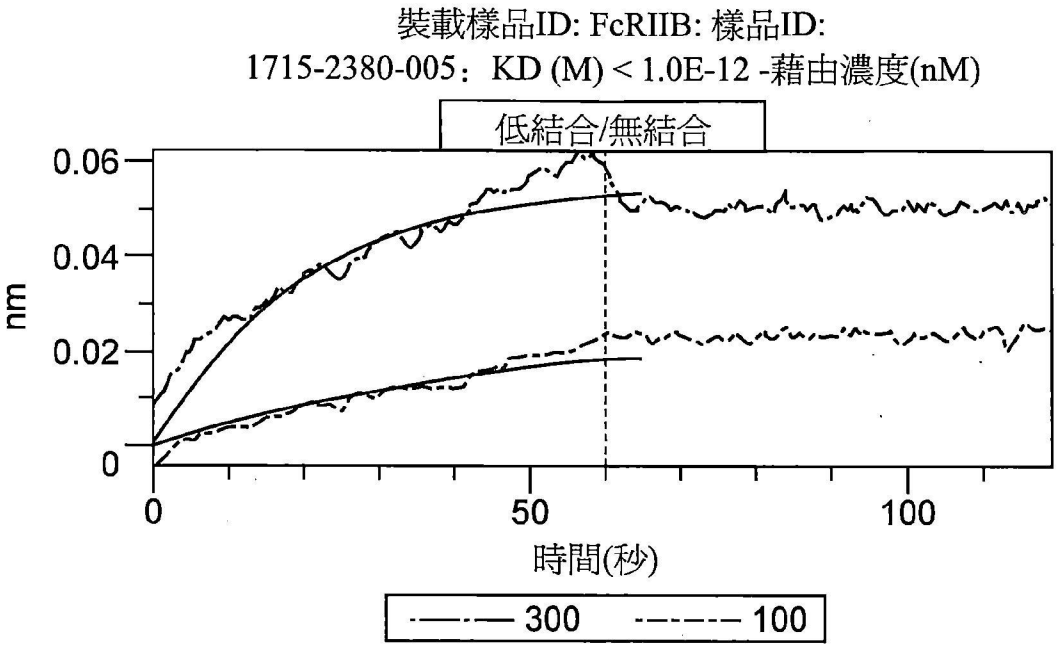
37-45雙二硫鍵

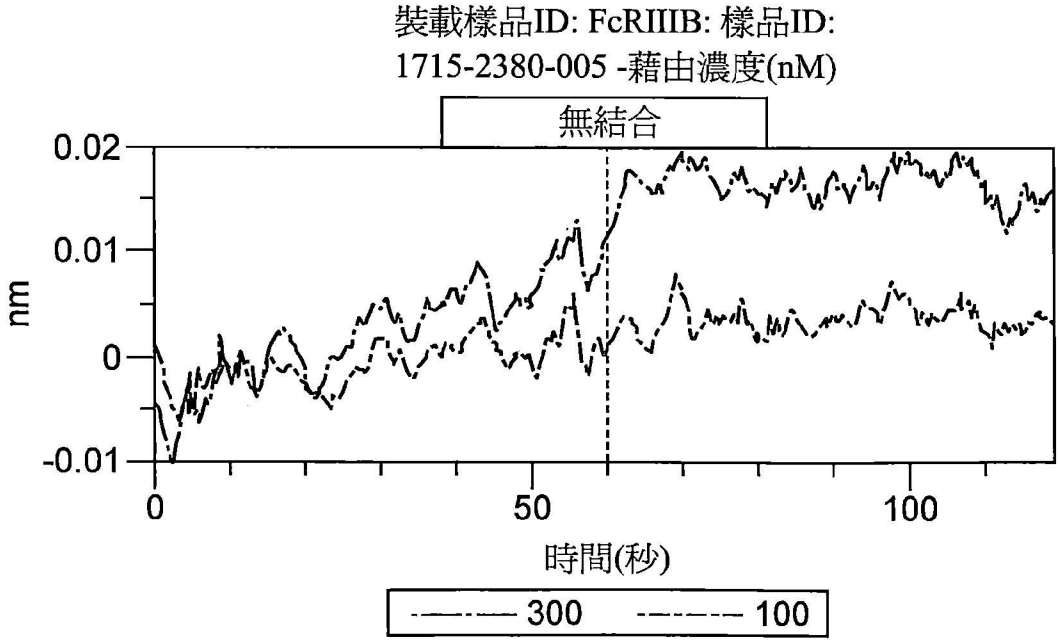




【圖 27(續)】

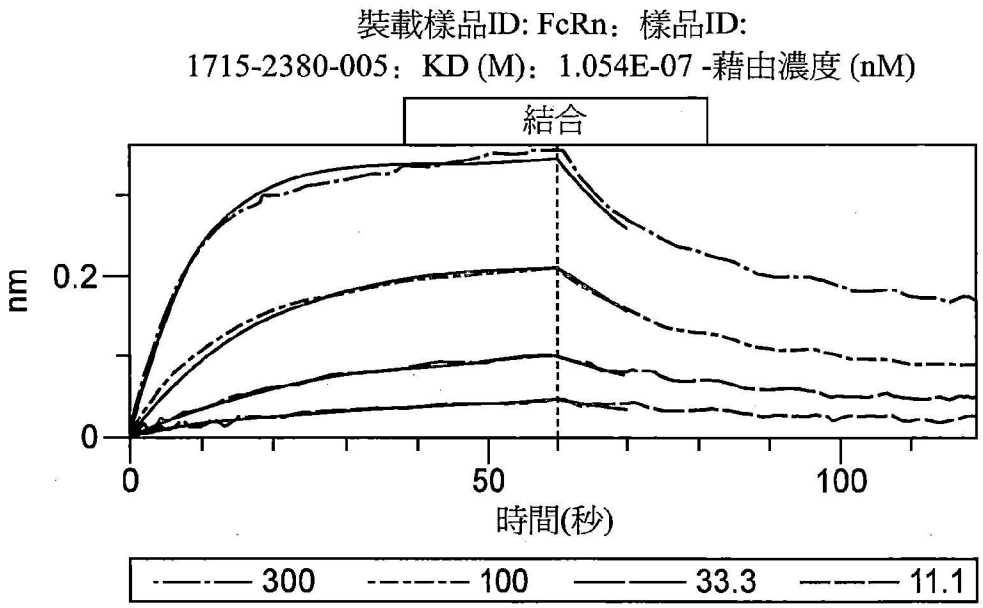
37-45雙二硫鍵





【圖 27(續)】

37-45雙二硫鍵



裝載 樣品ID	樣品ID	KD (M)	kon(1/Ms)	kdis(1/s)	完全X^2	完全R^2
FcRI	1715-2380-005	1.67E-07	1.92E+05	0.03209	0.0063	0.9997
FcRIIA	1715-2380-005	無結合	--	--	--	--
FcRIIB	1715-2380-005	<1.0E-12*	1.61E+05	<1.0E+05	0.0018	0.9608
FcRIIIA-F	1715-2380-005	6.21E-07	6.61E+04	4.11E-02	0.0046	0.9793
FcRIIIA-V	1715-2380-005	3.46E-07	9.83E+04	3.40E-02	0.0089	0.9973
FcRIIIB	1715-2380-005	無結合	--	--	--	--
FcRn (pH 6.0)	1715-2380-005	1.05E-07	2.83E+05	2.98E-02	0.0139	0.9963

【圖 27(續)】