



- (21)申請案號：111148472 (22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 12 月 16 日
- (51)Int. Cl. : C12N9/24 (2006.01) A61K38/47 (2006.01)
A61P3/00 (2006.01)
- (30)優先權：2021/12/17 美國 63/291,283
- (71)申請人：美商戴納立製藥公司(美國) DENALI THERAPEUTICS INC. (US)
美國
- (72)發明人：阿杜蘇米利 高利蘇達 ADUSUMILLI, GOWRISUDHA (US)；戴維斯 奧利弗
布雷耶 DAVIS, OLIVER BRAYER (US)；卡里歐立斯 米漢利斯 S KARIOLIS,
MIHALIS S. (US)；馬翁 凱瑟 S MAHON, CATHAL S. (IE)；蒂亞吉 施瑞施
蒂 TYAGI, SHRISHTI (CA)；山ノ口 繭輔 YAMANOKUCHI, KENSUKE (JP)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：82 項 圖式數：6 共 234 頁

(54)名稱

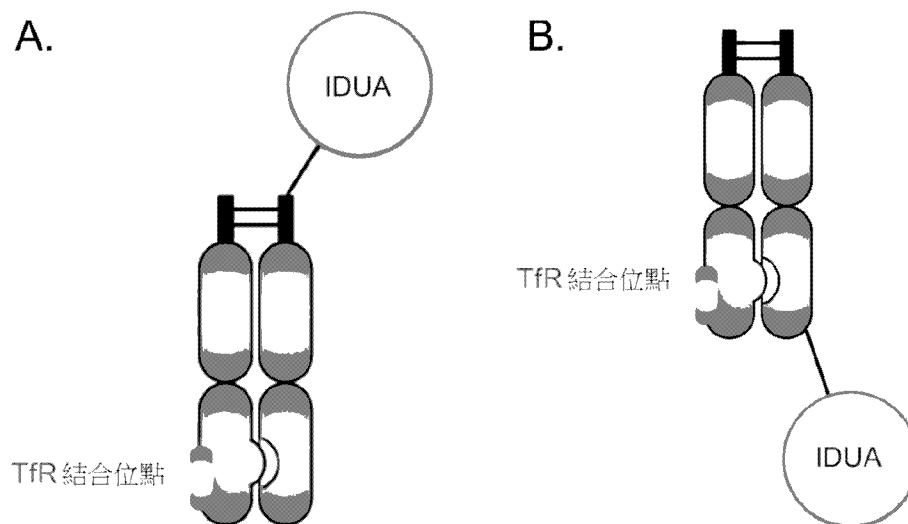
包含 α -L-艾杜糖醛酸酶之融合蛋白及其方法

(57)摘要

本文提供蛋白質，其能夠運輸穿過血腦障壁(BBB)且包含 α -L-艾杜糖醛酸酶(IDUA)-Fc 融合多肽。某些實施例亦提供使用該等蛋白質治療 MPS I 之方法。

Provided herein are proteins, which are capable of being transported across the blood-brain barrier (BBB) and comprise an alpha-L-iduronidase (IDUA) enzyme-Fc fusion polypeptide. Certain embodiments also provide methods of using such proteins to treat MPS I.

指定代表圖：



【圖 1A-1B】

【發明摘要】

【中文發明名稱】包含 α -L-艾杜糖醛酸酶之融合蛋白及其方法

【英文發明名稱】 FUSION PROTEINS COMPRISING ALPHA-L-IDURONIDASE ENZYMES AND METHODS THEREOF

【中文】

本文提供蛋白質，其能夠運輸穿過血腦障壁(BBB)且包含 α -L-艾杜糖醛酸酶(IDUA)-Fc 融合多肽。某些實施例亦提供使用該等蛋白質治療 MPS I 之方法。

【英文】

Provided herein are proteins, which are capable of being transported across the blood-brain barrier (BBB) and comprise an alpha-L-iduronidase (IDUA) enzyme-Fc fusion polypeptide. Certain embodiments also provide methods of using such proteins to treat MPS I.

【指定代表圖】圖 1A-1B

【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】 包含 α -L-艾杜糖醛酸酶之融合蛋白及其方法

【英文發明名稱】 FUSION PROTEINS COMPRISING ALPHA-L-IDURONIDASE ENZYMES AND METHODS THEREOF

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 黏多糖貯積病 I (MPS I) (或赫爾勒症候群(Hurler syndrome))係由 *IDUA* 基因之遺傳突變引起之溶酶體儲積症。該等突變降低或消除 α -L-艾杜糖醛酸酶(*IDUA*)蛋白功能，此導致糖胺聚糖硫酸皮膚素及硫酸乙醯肝素累積以及多個器官及組織之變化，包括骨骼、心臟、呼吸系統及腦。對 MPS I 之治療在很大程度上仍為支持性的；儘管該缺陷酶可靜脈內投與，但由於難以將重組酶遞送穿過血腦障壁(BBB)，因此對腦之效應極小。因此，業內需要更有效之療法來治療 CNS 及外周中之 MPS I 症狀及 *IDUA* 缺乏。

【發明內容】

【0002】 因此，本文提供特異性酶替代療法，其具有穿過 BBB 以及治療 MPS I 之外周及 CNS 表現之能力。具體而言，某些實施例提供蛋白質，該蛋白質包含 (a)第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽連接至 α -L-艾杜糖醛酸酶(*IDUA*)胺基酸序列、*IDUA* 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；及(b)第二 Fc 多肽；其中第一及/或第二 Fc 多肽係能夠結合(例如，特異性結合)至血腦障壁(BBB)受體(例如運鐵蛋白受體(TfR))之經修飾 Fc。在某些實施例中，第二 Fc 多肽與第一 Fc 多肽形成 Fc 二聚體。

【0003】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽係能夠結合(例如特異性結合)至 TfR 之經修飾 Fc。在某些實施例中，第一 Fc 多肽係包含與 SEQ ID NO:28 或 98 (例如 SEQ ID NO:28)具有至少 90%一致性之序列的經修飾 Fc 且能夠特異性結合至

TfR。

【0004】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽，1)包含與 SEQ ID NO:28 或 98 (例如 SEQ ID NO:28)具有至少 90%一致性之序列；2)能夠特異性結合至 TfR；及 3)根據 EU 編號，在位置 389 處具有 Ala。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽進一步包含位置 380 處之 Glu；及位置 390 處之 Asn。在某些實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽在以下位置進一步包含：位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。

【0005】 在某些實施例中，第二 Fc 多肽係能夠結合(例如特異性結合)至 TfR 之經修飾 Fc。在某些實施例中，第二 Fc 多肽係包含與 SEQ ID NO: 28 或 98 (例如 SEQ ID NO:28)具有至少 90%一致性之序列的經修飾 Fc 且能夠特異性結合至 TfR。

【0006】 在某些實施例中，第二 Fc 多肽，1)包含與 SEQ ID NO:28 或 98 (例如 SEQ ID NO:28)具有至少 90%一致性之序列；2)能夠特異性結合至 TfR；及 3)根據 EU 編號，在位置 389 處具有 Ala。在某些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽進一步包含位置 380 處之 Glu；及位置 390 處之 Asn。在某些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽在以下位置進一步包含：位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。

【0007】 某些實施例提供蛋白質，其包含：

- a. 第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽連接至 α -L-艾杜糖醛酸酶(IDUA)胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；及
- b. 第二 Fc 多肽，其包含與 SEQ ID NO:28 具有至少 90%一致性之序列且能夠特異性結合至運鐵蛋白受體(TfR)。

【0008】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽在位置 389 處具有 Ala。

【0009】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽進一步包含位置 380 處之 Glu；及位置 390 處之 Asn。

【0010】 在某些實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽在以下位置進一步包含：位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。

【0011】 在某些實施例中，該蛋白質能夠運輸穿過個體之血腦障壁。

【0012】 在某些實施例中，該蛋白質以約 100 nM 至約 500 nM 之親和力結合至 TfR。

【0013】 在某些實施例中，該蛋白質以約 200 nM 至約 400 nM 之親和力結合至 TfR。

【0014】 在某些實施例中，第二 Fc 多肽結合至 TfR 之頂端結構域。

【0015】 在某些實施例中，該蛋白質與 TfR 之結合實質上不會抑制運鐵蛋白與 TfR 之結合。

【0016】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:39、40、45、78 及 99 中之任一者具有至少 80%、85%、90%或 95%一致性之胺基酸序列。

【0017】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:39、40、45、78 及 99 中之任一者之胺基酸序列。

【0018】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:41-44 中之任一者具有至少 80%、85%、90%或 95%一致性之胺基酸序列。

【0019】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:41-44 中之任一者之胺基酸序列。

【0020】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:46-49 中之任一者具有至少 80%、85%、90%或 95%一致性之胺基酸序列。

【0021】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:46-49 中之任一者之胺基酸序列。

【0022】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:79-82 中之任一者具有至少 80%、85%、90%或 95%一致性之胺基酸序列。

【0023】 在某些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:79-82 中之任一者之胺基酸序列。

【0024】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽藉由肽鍵或藉由多肽連接體連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。在某些實施例中，第一 Fc 多肽藉由肽鍵連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。在某些實施例中，第一 Fc 多肽藉由多肽連接體連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0025】 在某些實施例中，多肽連接體係撓性多肽連接體。

【0026】 在某些實施例中，撓性多肽連接體係富含甘胺酸之連接體。

【0027】 在某些實施例中，多肽連接體係 GS (SEQ ID NO:71)、G₄S (SEQ ID NO:72)或(G₄S)₂ (SEQ ID NO:73)。

【0028】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0029】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 C 末端連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0030】 在某些實施例中，如本文所述之融合蛋白包含單一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0031】 在某些實施例中，第二 Fc 多肽與第一 Fc 多肽形成 Fc 二聚體。

【0032】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽各自含有促進異二聚化之修飾。

【0033】 在某些實施例中，根據 EU 編號，一種 Fc 多肽具有 T366W 取代且另一 Fc 多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【0034】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽含有 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽含有 T366W 取代。

【0035】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:9-16 及 19-22 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:25-32 及 35-38 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0036】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽含有 T366W 取代且第二 Fc 多肽含有 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【0037】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0038】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽包含天然 FcRn 結合位點。

【0039】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽不具效應功能。

【0040】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽包括降低效應功能之修飾。

【0041】 在某些實施例中，根據 EU 編號，降低效應功能之修飾係位置 234 處之 Ala 及位置 235 處之 Ala；位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Gly；或位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Ser 的取代。

【0042】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:11-16 及 19-22 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0043】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:11、12、19 及 20 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0044】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:15、16、21 及 22 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0045】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0046】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:50-53 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0047】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:54-57 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0048】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:83-86 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0049】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:58-61 及 91-92 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0050】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:62-65 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0051】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:87-90 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0052】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:66-67 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0053】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:68-69 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0054】 在某些實施例中，第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:27-32 及 35-38 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0055】 在某些實施例中，第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:27、28、35 及 36 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0056】 在某些實施例中，第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:31、32、37 及 38 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0057】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-65 及 83-92 中之任一者之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0058】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-57 及 83-86 中之任一者之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0059】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:58-65 及 87-92 中之任一者之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0060】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:66-69 中之任一者之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0061】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:66-67 中之任一者之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0062】 在某些實施例中，連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:68-69 中之任一者之胺基酸序列；且第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0063】 在某些實施例中，與在第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽不存在下 IDUA 胺基酸序列之攝取相比或與第二 Fc 多肽不具導致 TfR 結合之修飾下 IDUA 酶之攝取相比，IDUA 胺基酸序列至腦中之攝取為至少 5 倍大。

【0064】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽未經修飾以結合至血腦障壁(BBB)受體且第二 Fc 多肽經修飾以特異性結合至 TfR。

【0065】 在某些實施例中，蛋白質不包括免疫球蛋白重鏈及/或輕鏈可變區序列或其抗原結合部分。

【0066】 某些實施例亦提供多肽，該多肽包含連接至 α -L-艾杜糖醛酸酶 (IDUA)胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之 Fc 多肽，其中 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:12 具有至少 90%一致性之序列且含有促進其與另一 Fc 多肽異二聚化之一或多種修飾。

【0067】 在某些實施例中，Fc 多肽藉由肽鍵或藉由多肽連接體連接至 IDUA 酶、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0068】 在某些實施例中，多肽自 N 末端至 C 末端包含：IDUA 酶、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；多肽連接體；及 Fc 多肽。

【0069】 在某些實施例中，多肽自 N 末端至 C 末端包含：Fc 多肽；多肽連接體；及 IDUA 酶、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0070】 在某些實施例中，根據 EU 編號，Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【0071】 在某些實施例中，根據 EU 編號，Fc 多肽包含位置 234 處之 Ala 及位置 235 處之 Ala；位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Gly；或位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Ser 的取代。

【0072】 在某些實施例中，該多肽包含與 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【0073】 某些實施例提供蛋白質，該蛋白質包含 1)多肽，該多肽包含連接至 α -L-艾杜糖醛酸酶(IDUA)胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之 Fc 多肽，其中 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:12 具有至少 90%一致性之序列且含有促進其與另一 Fc 多肽異二聚化之一或多種修飾；及 2)另一 Fc 多肽。

【0074】 某些實施例提供醫藥組合物，其包含如本文所述之融合蛋白或如本文所述之多肽及醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。

【0075】 某些實施例提供多核苷酸，其包含編碼如本文所述之多肽(例如，如本文所述之 IDUA-Fc 融合多肽)之核酸序列。

【0076】 某些實施例提供載體，其包含如本文所述之多核苷酸。

【0077】 某些實施例提供宿主細胞，其包含如本文所述之多核苷酸或如本文所述之載體。在某些實施例中，宿主細胞進一步包含多核苷酸，該多核苷酸包含編碼本文所述之另一多肽(例如另一 Fc 多肽，例如 TfR 結合經修飾 Fc 多肽)之核酸序列。

【0078】 某些實施例提供產生包含連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之 Fc 多肽之多肽的方法，該方法包括在表現如本文所述之多核苷酸編碼之多肽之條件下培養宿主細胞。

【0079】 某些實施例提供多核苷酸對，其包含第一核酸序列，該第一核酸序列編碼連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之第一 Fc 多肽；及第二核酸序列，該第二核酸序列編碼如本文所述之第二 Fc 多肽。

【0080】 某些實施例提供一或多種載體，其包含如本文所述之多核苷酸對。舉例而言，某些實施例提供包含多核苷酸對之單一載體。其他實施例提供兩種載體，其中第一種載體包含來自該對之第一多核苷酸且第二種載體包含來自該對之第二多核苷酸。

【0081】 某些實施例提供宿主細胞，其包含如本文所述之多核苷酸對、或如本文所述之一或多種載體。

【0082】 某些實施例提供產生包含連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之第一 Fc 多肽以及第二 Fc 多肽之蛋白質的方法，該方法包括在表現如本文所述之多核苷酸對之條件下培養宿主細胞。

【0083】 某些實施例提供治療 MPS I 之方法，該方法包括向有需要之患者投與如本文所述之蛋白質或如本文所述之多肽。在某些實施例中，投與治療有效量之該蛋白質或多肽。

【0084】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質或如本文所述之多肽，其用於治療有需要之患者之 MPS I。

【0085】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質或如本文所述之多肽的用途，其用於製備用來治療有需要之患者之 MPS I 的藥物。

【0086】 某些實施例提供減少毒性代謝產物在患有 MPS I 之患者中累積之方法，該方法包括向患者投與如本文所述之蛋白質或如本文所述之多肽。在某些實施例中，投與有效量(例如治療有效量)之該蛋白質或多肽。

【0087】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質或如本文所述之多肽，其用於減少毒性代謝產物在患有 MPS I 之患者中累積。

【0088】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質或如本文所述之多肽的用途，其用於製備用來減少毒性代謝產物在患有 MPS I 之患者中累積的藥物。

【0089】 在某些實施例中，毒性代謝產物包括硫酸乙醯肝素源性寡糖或硫酸皮膚素源性寡糖。

【圖式簡單說明】

【0090】

圖 1A-圖 1B. 例示性 ETV:IDUA 融合蛋白之圖解說明，其中 IDUA 酶融合至(圖

1A) Fc 多肽之 N 末端；或融合至(圖 1B) Fc 多肽之 C 末端。

圖 2. 活體外評估 IDUA-Fc 融合蛋白及 Aldurazyme (拉羅尼酶(laronidase))之酶活性。

圖 3. 使用硫酸乙醯肝素及硫酸皮膚素之 LCMS 量化在赫爾勒(MPS I)患者及健康對照之纖維母細胞中評估與拉羅尼酶相比 ETV:IDUA 融合物 1 之細胞活性。

圖 4A-圖 4C. 評估 TfR 敲入小鼠(「TfR^{mu/hu}KI」)中之(圖 4A) ETV:IDUA 融合物 3 血清 PK、(圖 4B) ETV:IDUA 融合物 4 血清 PK 及(圖 4C) ETV:IDUA 融合物 6 血清 PK。

圖 5A-圖 5C. 評估 TfR 敲入小鼠(「TfR^{mu/hu}KI」)中之(圖 4A) ETV:IDUA 融合物 3 腦 PK、(圖 4B) ETV:IDUA 融合物 4 腦 PK 及(圖 4C) ETV:IDUA 融合物 6 腦 PK。

圖 6A-圖 6D. 在健康小鼠模型及 MPS I 疾病小鼠模型中實施之比較研究中評估 CSF (圖 6A)、腦(圖 6B)、肝臟(圖 6C)及尿(圖 6D)中之藥效學反應(總 GAG 水準)。健康小鼠模型由 TfR 敲入小鼠(「TfR^{mu/hu}」)表示且疾病小鼠模型由其中已剔除 IDUA 基因之 TfR 敲入小鼠(「IDUA KO; TfR^{mu/hu}」)表示。各圖展示平均值 ± SEM 及 p 值：單因子 ANOVA 鄧妮特多重比較測試(Dunnett's multiple comparison test)；** p ≤ 0.01，*** p ≤ 0.001，及**** p ≤ 0.0001。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0091】 本申請案主張於 2021 年 12 月 17 日提出申請之美國臨時申請案第 63/291,283 號之優先權。上文所引用申請案之全部內容皆以引用方式併入本文中。

【0092】 目前業內需要用於治療 MPS I 之新治療劑，特定而言治療具有神經認知表型之重度 MPS I 之治療劑。本文闡述特異性酶替代療法，稱為 ETV:IDUA，

其具有穿過 BBB 以及治療 MPS I 之外周及 CNS 表現之能力。如本文所用之術語「ETV:IDUA」係指以下蛋白質(例如二聚體蛋白質)：能夠運輸穿過 BBB，且包含連接(例如融合)至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之第一 Fc 多肽；及第二 Fc 多肽。

包含 IDUA 酶-Fc 融合多肽之蛋白質分子

【0093】 如本文所述，某些實施例提供包含 IDUA 酶-Fc 融合多肽之蛋白質分子。納入蛋白質中之 IDUA 酶係催化活性的，即其保留酶活性。在一些態樣中，本文所述之蛋白質包含：(a)第一 Fc 多肽，其可含有修飾(例如促進異二聚化之一或多種修飾)或可為野生型 Fc 多肽；及 IDUA 酶；及(b)第二 Fc 多肽，其可含有修飾(例如促進異二聚化之一或多種修飾)或可為野生型 Fc 多肽；及視情況地 IDUA 酶，其中第一及/或第二 Fc 多肽包含使得結合至血腦障壁(BBB)受體(例如運鐵蛋白受體(TfR))之修飾。

【0094】 在一些實施例中，如本文所述之蛋白質包含全長 IDUA 野生型序列。在一些實施例中，如本文所述之蛋白質包含成熟 IDUA 野生型序列。如本文所述，在野生型 IDUA 蛋白序列中已報導多種多型性。舉例而言，根據 EU 編號，IDUA 酶可包含位置 33 處之 H 或 Q；及/或可包含位置 622 處之 A 或 T。在一些實施例中，如本文所述之蛋白質包含野生型 IDUA 序列之催化活性片段或變異體。舉例而言，根據 EU 編號，IDUA 酶可包含位置 27 處之 E，或該胺基酸可不存在。本文亦闡述其他 IDUA 酶截短。因此，在一些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之胺基酸序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 之胺基酸序列。在一些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:39、40、45、78 及 99 中之任一者之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、

至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之胺基酸序列，或包含 SEQ ID NO:39、40、45、78 及 99 中之任一者之胺基酸序列。在某些實施例中，在該等序列內，X₁ 係 H。在某些實施例中，在該等序列內，X₁ 係 Q。在某些實施例中，在該等序列內，X₂ 係 A。在某些實施例中，在該等序列內，X₂ 係 T。在某些實施例中，在該等序列內，X₃ 係 E。在某些實施例中，在該等序列內，X₃ 係不存在。在一些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:41-44 中之任一者之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之胺基酸序列，或包含 SEQ ID NO:41-44 中之任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:46-49 中之任一者之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之胺基酸序列，或包含 SEQ ID NO:46-49 中之任一者之胺基酸序列。在一些實施例中，IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:79-82 中之任一者之胺基酸序列具有至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之胺基酸序列，或包含 SEQ ID NO:79-82 中之任一者之胺基酸序列。

【0095】 如本文所論述，在一些實施例中，IDUA 酶係 IDUA 蛋白之變異體或催化活性片段(例如包含本文所述之 IDUA 胺基酸序列)。在一些實施例中，IDUA 酶之催化活性變異體或片段之活性係野生型 IDUA 酶活性之至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 95%或更大。

【0096】 在一些實施例中，存在於本文所述蛋白質中之 IDUA 酶或其催化活性變異體或片段與其不連結至 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽時之活性相比，保留

其活性之至少 25%。在一些實施例中，IDUA 酶或其催化活性變異體或片段與其不連結至 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽時之活性相比，保留其活性之至少 10%、或至少 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或 95%。在一些實施例中，IDUA 酶或其催化活性變異體或片段與其不連結至 Fc 多肽或 TfR 結合 Fc 多肽時之活性相比，保留其活性之至少 80%、85%、90%或 95%。在一些實施例中，與 Fc 多肽融合不會降低 IDUA 酶或其催化活性變異體或片段之活性。在一些實施例中，與 TfR 結合 Fc 多肽融合不會降低 IDUA 酶之活性。

Fc 多肽修飾

【0097】 納入本文所述融合蛋白中之 Fc 多肽可包含某些修飾。舉例而言，Fc 多肽可包含使得結合至血腦障壁(BBB)受體(例如運鐵蛋白受體(TfR))之修飾。另外，Fc 多肽可包含其他修飾，例如促進異二聚化、增加血清穩定性或血清半衰期、調節效應功能、影響糖基化及/或降低人類中之免疫原性之修飾。因此，在某些實施例中，本文所述之融合蛋白包含兩種 Fc 多肽，其中一種 Fc 係野生型 Fc 多肽，例如人類 IgG1 Fc 多肽；且另一 Fc 經修飾以結合至血腦障壁(BBB)受體，例如運鐵蛋白受體(TfR)，且視情況地進一步包含一或多種其他修飾。在某些其他實施例中，兩種 Fc 多肽各自包含經獨立選擇之修飾(例如本文所述之修飾)。舉例而言，在某些實施例中，本文所述之融合蛋白包含兩種 Fc 多肽，其中一種 Fc 未經修飾以結合至 BBB 受體，但包含本文所述之一或多種其他修飾；且另一 Fc 經修飾以結合至血腦障壁(BBB)受體，例如運鐵蛋白受體(TfR)，且視情況地進一步包含一或多種其他修飾。在某些其他實施例中，本文所述之融合蛋白包含兩種 Fc 多肽，其中兩種 Fc 多肽經修飾以結合至血腦障壁(BBB)受體，例如運鐵蛋白受體(TfR)，且視情況地進一步包含一或多種其他修飾。

【0098】 在各種 Fc 修飾(包括在結合至 BBB 受體(例如 TfR)之經修飾 Fc 多肽

中引入之彼等修飾)中指定之胺基酸殘基在本文中係使用 EU 索引編號來編號。任一 Fc 多肽(例如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽)可在如本文所述之一或多個位置具有修飾，例如胺基酸取代。

【0099】 存在於本文所述融合蛋白中之經修飾(例如增強異二聚化及/或 BBB 受體結合) Fc 多肽可與天然 Fc 區序列或其片段(例如長度為至少 50 個胺基酸或至少 100 個胺基酸或更長之片段)具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，天然 Fc 胺基酸序列係 SEQ ID NO:1 之 Fc 區序列。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:1 之胺基酸 1-110 或與 SEQ ID NO:1 之胺基酸 111-217 或其片段(例如長度為至少 50 個胺基酸或至少 100 個胺基酸或更長之片段)具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。

【0100】 在一些實施例中，經修飾(例如增強異二聚化及/或 BBB 受體結合) Fc 多肽包含對應於天然 Fc 區胺基酸序列之至少 50 個胺基酸、或至少 60 個、65 個、70 個、75 個、80 個、85 個、90 個或 95 個或更多個、或至少 100 個或更多個胺基酸。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含對應於天然 Fc 區胺基酸序列(例如 SEQ ID NO:1)之至少 25 個連續胺基酸、或至少 30 個、35 個、40 個或 45 個連續胺基酸、或 50 個連續胺基酸、或至少 60 個、65 個、70 個、75 個、80 85 個、90 個或 95 個或更多個連續胺基酸、或 100 個或更多個連續胺基酸。

用於血腦障壁(BBB)受體結合之修飾

【0101】 在一些態樣中，本文提供能夠運輸穿過血腦障壁(BBB)之融合蛋白。該蛋白質包含結合至 BBB 受體之經修飾 Fc 多肽。BBB 受體在 BBB 內皮以及其

他細胞及組織類型上表現。在一些實施例中，BBB 受體係運鐵蛋白受體(TfR)。

【0102】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白特異性結合至 TfR。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白以約 50 nM 至約 500 nM 之親和力特異性結合至 TfR。在一些實施例中，該蛋白質以約 50 nM、60 nM、70 nM、80 nM、90 nM、100 nM、110 nM、120 nM、130 nM、140 nM、150 nM、160 nM、170 nM、180 nM、190 nM、200 nM、210 nM、220 nM、230 nM、240 nM、250 nM、260 nM、270 nM、280 nM、290 nM、300 nM、310 nM、320 nM、330 nM、340 nM、350 nM、360 nM、370 nM、380 nM、390 nM、400 nM、410 nM、420 nM、430 nM、440 nM、450 nM、460 nM、470 nM、480 nM、490 nM 或 500 nM 之親和力結合(例如特異性結合)至 TfR。在一些實施例中，該蛋白質以約 100 nM 至約 500 nM 之親和力結合至 TfR。在一些實施例中，該蛋白質以約 100 nM 至約 300 nM、或約 200 nM 至約 450 nM 之親和力結合至 TfR。在一些實施例中，該蛋白質以約 250 nM 之親和力結合至 TfR。在一些實施例中，該蛋白質以約 150 nM 至約 400 nM、或約 200 nM 至約 400 nM、或約 250 nM 至約 350 nM、或約 300 nM 至約 350 nM 之親和力結合至 TfR。

【0103】 在一些實施例中，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽包含 CH3 結構域中之取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含針對 TfR 結合活性經修飾之人類 Ig CH3 結構域，例如 IgG CH3 結構域。CH3 結構域可具有任一 IgG 亞型，即來自 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4。在 IgG 抗體之背景下，CH3 結構域係指如根據 EU 編號方案編號之約位置 341 至約位置 447 之胺基酸之區段。

【0104】 在一些實施例中，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽結合至 TfR 之頂端結構域且可結合至 TfR 而不阻斷或以其他方式抑制運鐵蛋白與 TfR 之結合。在一些實施例中，運鐵蛋白與 TfR 之結合實質上未被抑制。在一些實施例中，運鐵蛋白與 TfR 之結合被抑制小於約 50% (例如小於約 45%、40%、35%、30%、

25%、20%、15%、10%或5%)。在一些實施例中，運鐵蛋白與 TfR 之結合被抑制小於約 20% (例如小於約 15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2% 或 1%)。

【0105】 在一些實施例中，根據 EU 編號方案，存在於本文所述融合蛋白中之經修飾(例如 BBB 受體結合)Fc 多肽包含胺基酸位置 384、386、387、388、389、413、415、416 及 421 處之取代。

【0106】 在一些實施例中，根據 EU 編號，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，根據 EU 編號，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，根據 EU 編號，特異性結合至 TfR 之經修飾 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。

【0107】 在其他實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽在包含 414、424 及 426 之位置進一步包含一個、兩個或三個取代。在一些實施例中，位置 414 係 Lys、Arg、Gly 或 Pro；位置 424 係 Ser、Thr、Glu 或 Lys；及/或位置 426 係 Ser、Trp 或 Gly。

【0108】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:23 之胺基酸 111-217 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；且包含 SEQ ID NO:23 之 EU 索引位置 380、384-390 及/或 413-421 處之胺基酸。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:24 之胺基酸 111-216 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一

致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；且包含 SEQ ID NO:23 或 24 之 EU 索引位置 380、384-390 及/或 413-421 處之胺基酸。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:23 或 24 具有至少 70%一致性、至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；且包含 SEQ ID NO:23 或 24 之 EU 索引位置 380、384-390 及/或 413-421 處之胺基酸。

【0109】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:23 或 24 具有至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號，具有位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:23 或 24 具有至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽與 SEQ ID NO:23 或 24 具有至少 75%一致性、至少 80%一致性、至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。

【0110】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:23 或 24 之胺基酸序列。

其他 Fc 多肽突變

【0111】 在一些態樣中，本文所述之融合蛋白包含兩種 Fc 多肽，其中一或兩種 Fc 多肽各自包含經獨立選擇之修飾(例如本文所述之修飾)。可引入一或兩種 Fc 多肽中之其他突變之非限制性實例包括例如增加血清穩定性或血清半衰期之突變、調節效應功能之突變、影響糖基化之突變、降低人類中之免疫原性之突變、及/或提供 Fc 多肽之旋鈕及孔洞異二聚化之突變。可納入 Fc 多肽中之各種修飾之實例闡述於 WO2019/070577 中，該專利之全文出於所有目的皆以引用方式併入本文中。

【0112】 在一些實施例中，存在於融合蛋白中之 Fc 多肽與相應野生型 Fc 多肽(例如人類 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 多肽)各自獨立地具有至少約 75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或 99%之胺基酸序列一致性。

【0113】 在一些實施例中，存在於融合蛋白中之 Fc 多肽包括旋鈕及孔洞突變以促進異二聚體形成且阻礙同二聚體形成。通常，該等修飾在一種多肽之界面處引入隆凸(「旋鈕」)且在另一多肽之界面中引入相應空腔(「孔洞」)，使得隆凸可定位於空腔中以促進異二聚體形成且因此阻礙同二聚體形成。隆凸係藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)替代第一多肽界面之小胺基酸側鏈來構築。藉由用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)替代大胺基酸側鏈在第二多肽之界面中產生大小與隆凸相同或相似之補償性空腔。在一些實施例中，該等其他突變處於 Fc 多肽中對多肽與 BBB 受體(例如 TfR)之結合不具負面效應之位置。

【0114】 在用於二聚化之旋鈕及孔洞方法之一個說明性實施例中，存在於融合蛋白中之一種 Fc 多肽之位置 366 (根據 EU 編號方案編號)包含色胺酸來替代天然蘇胺酸。二聚體中之另一 Fc 多肽在位置 407 (根據 EU 編號方案編號)處具有纈胺酸來替代天然酪胺酸。另一 Fc 多肽可進一步包含位置 366 (根據 EU 編號方案編號)處之天然蘇胺酸經絲胺酸取代且位置 368 (根據 EU 編號方案編號)處

之天然白胺酸經丙胺酸取代之取代。因此，本文所述融合蛋白之一種 Fc 多肽具有 T366W 旋鈕突變且另一 Fc 多肽具有 Y407V 突變，其通常伴隨有 T366S 及 L368A 孔洞突變。在某些實施例中，第一 Fc 多肽含有 T366S、L368A 及 Y407V 取代且第二 Fc 多肽含有 T366W 取代。在某些其他實施例中，第一 Fc 多肽含有 T366W 取代且第二 Fc 多肽含有 T366S、L368A 及 Y407V 取代。

【0115】 在一些實施例中，可引入增強血清半衰期之修飾。舉例而言，在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之一或兩種 Fc 多肽可包含如根據 EU 編號方案編號之位置 252 處之酪胺酸、位置 254 處之蘇胺酸及位置 256 處之麩胺酸。因此，一或兩種 Fc 多肽可具有 M252Y、S254T 及 T256E 取代。替代地，一或兩種 Fc 多肽可具有如根據 EU 編號方案編號之 M428L 及 N434S 取代。替代地，一或兩種 Fc 多肽可具有 N434S 或 N434A 取代。

【0116】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之一或兩種 Fc 多肽可包含降低效應功能、即在結合至在調介效應功能之效應細胞上表現之 Fc 受體時具有降低的誘導某些生物功能之能力之修飾。抗體效應功能之實例包括(但不限於) C1q 結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc 受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞介導之吞噬作用(ADCP)、細胞表面受體(例如 B 細胞受體)下調及 B 細胞活化。效應功能可隨著抗體類別而變化。舉例而言，天然人類 IgG1 及 IgG3 抗體可在結合至存在於免疫系統細胞上之適當 Fc 受體時引發 ADCC 及 CDC 活性；且天然人類 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 可在結合至存在於免疫細胞上之適當 Fc 受體時引發 ADCP 功能。

【0117】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之一或兩種 Fc 多肽亦可經改造以含有其他針對異二聚化之修飾，例如對 CH3-CH3 界面內之天然帶電的接觸殘基(contact residue)之靜電改造，或疏水補丁修飾。

【0118】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之一或兩種 Fc 多肽可

包括調節效應功能之其他修飾。

【0119】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之一或兩種 Fc 多肽可包含降低或消除效應功能之修飾。降低效應功能之說明性 Fc 多肽突變包括(但不限於)CH2 結構域(例如根據 EU 編號方案之位置 234 及 235)之取代。舉例而言，在一些實施例中，一或兩種 Fc 多肽可在位置 234 及 235 處包含丙胺酸殘基。因此，一或兩種 Fc 多肽可具有 L234A 及 L235A (LALA)取代。

【0120】 調節效應功能之其他 Fc 多肽突變包括(但不限於)以下：位置 329 可具有突變，其中脯胺酸經甘胺酸、絲胺酸或精胺酸或大至足以破壞在 Fc 之脯胺酸 329 與 FcγRIII 之色胺酸殘基 Trp 87 及 Trp 110 之間形成的 Fc/Fcγ 受體界面之胺基酸殘基取代。根據 EU 編號方案，其他說明性取代包括 S228P、E233P、L235E、N297A、N297D 及 P331S。亦可存在多種取代，例如根據 EU 編號方案，人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 L235A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 P329G；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 P329S；人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L235E；人類 IgG1 Fc 區之 L234A 及 G237A；人類 IgG1 Fc 區之 L234A、L235A 及 G237A；人類 IgG2 Fc 區之 V234A 及 G237A；人類 IgG4 Fc 區之 L235A、G237A 及 E318A；及人類 IgG4 Fc 區之 S228P 及 L236E。在一些實施例中，一或兩種 Fc 多肽可具有調節 ADCC 之一或多種胺基酸取代，例如根據 EU 編號方案位置 298、333 及 /或 334 處之取代。

【0121】 在一些實施例中，C 末端 Lys 殘基在本文所述之 Fc 多肽中被去除(即，根據 EU 編號方案位置 447 處之 Lys 殘基)。

包含其他突變之說明性 Fc 多肽

【0122】 如本文所述且藉助非限制性實例，存在於本文所述融合蛋白中之一或兩種 Fc 多肽可包含其他突變，包括旋鈕突變(例如，如根據 EU 編號方案編號之 T366W)、孔洞突變(例如，如根據 EU 編號方案編號之 T366S、L368A 及

Y407V)、調節效應功能之突變(例如,如根據 EU 編號方案編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A ; L234A、L235A 及 P329G ; 或 L234A、L235A 及 P329S))及/或增加血清穩定性或血清半衰期之突變(例如, (i)如參考 EU 編號進行編號之 M252Y、S254T 及 T256E, 或(ii)如根據 EU 編號方案編號之 N434S, 具或不具 M428L)。藉助說明, SEQ ID NO:9-22、25-38、74-77 及 97-98 提供包含該等其他突變中之一或多者之經修飾 Fc 多肽之非限制性實例。

【0123】 在一些實施例中, Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可具有旋鈕突變(例如, 如根據 EU 編號方案編號之 T366W), 及與 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者之序列至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中, 具有 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者之序列的 Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可經修飾以具有旋鈕突變。

【0124】 在一些實施例中, 經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如, 如參考 EU 編號進行編號之 T366W), 且與 SEQ ID NO:17 及 18 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中, 經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:17 及 18 中之任一者之序列。

【0125】 在一些實施例中, 經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如, 如參考 EU 編號進行編號之 T366W), 且與 SEQ ID NO:25 及 26 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中, 經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如, 如參考 EU 編號進行編號之 T366W), 與 SEQ ID NO:25 及 26 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性, 且根

據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366W)，與 SEQ ID NO:25 或 26 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366W)，與 SEQ ID NO:25 或 26 具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:25 及 26 中之任一者之序列。

【0126】 在一些實施例中，Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可具有旋鈕突變(例如，如根據 EU 編號方案編號之 T366W)、調節效應功能之突變(例如，如根據 EU 編號方案編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，及與 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者之序列至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者之序列之 Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可經修飾以具有旋鈕突變及調節效應功能之突變。

【0127】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366W)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及

P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，且與 SEQ ID NO:74-75 及 76-77 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:74-75 及 76-77 中之任一者之序列。

【0128】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366W)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:27-32 及 35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366W)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:27-32 及 35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366W)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:27-32 及 35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含旋鈕突變(例如，如參考 EU 編號進

行編號之 T366W)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:27-32 及 35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:27-32 及 35-38 中之任一者之序列。

【0129】 在一些實施例中，Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可具有孔洞突變(例如，如根據 EU 編號方案編號之 T366S、L368A 及 Y407V)，及與 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者之序列之 Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可經修飾以具有孔洞突變。

【0130】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)，且與 SEQ ID NO:9 及 10 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:9 及 10 中之任一者之序列。

【0131】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)，與 SEQ ID NO:33 及 34 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致

性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)，與 SEQ ID NO:33 及 34 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)，與 SEQ ID NO:33 及 34 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)，與 SEQ ID NO:33 及 34 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:33 及 34 中之任一者之序列。

【0132】 在一些實施例中，Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可具有孔洞突變(例如，如根據 EU 編號方案編號之 T366S、L368A 及 Y407V)、調節效應功能之突變(例如，如根據 EU 編號方案編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，及與 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者之序列至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%

一致性。在一些實施例中，具有 SEQ ID NO:1、2、23 及 24 中之任一者之序列之 Fc 多肽或經修飾 Fc 多肽可經修飾以具有孔洞突變及調節效應功能之突變。

【0133】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，且與 SEQ ID NO:11-16 及 19-22 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:11-16 及 19-22 中之任一者之序列。

【0134】 在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:97-98 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:97-98 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)及調節效應功能之突變(例

如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:97-98 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含孔洞突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 T366S、L368A 及 Y407V)及調節效應功能之突變(例如，如參考 EU 編號進行編號之 L234A、L235A 及/或 P329G 或 P329S (例如 L234A 及 L235A；L234A、L235A 及 P329G；或 L234A、L235A 及 P329S))，與 SEQ ID NO:97-98 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:97-98 中之任一者之序列。

***FcRn* 結合位點**

【0135】 在某些態樣中，經修飾(例如 BBB 受體結合) Fc 多肽或存在於本文所述融合蛋白中之不會特異性結合至 BBB 受體之 Fc 多肽可包含 FcRn 結合位點。在一些實施例中，FcRn 結合位點處於 Fc 多肽或其片段內。

【0136】 在一些實施例中，FcRn 結合位點包含天然 FcRn 結合位點。在一些實施例中，相對於天然 FcRn 結合位點之胺基酸序列，FcRn 結合位點不包含胺基酸變化。在一些實施例中，天然 FcRn 結合位點係 IgG 結合位點，例如人類 IgG 結合位點。在一些實施例中，FcRn 結合位點包含改變 FcRn 結合之修飾。

【0137】 在一些實施例中，FcRn 結合位點具有一或多個突變(例如經取代)胺基酸殘基，其中突變會增加血清半衰期或實質上不會縮短血清半衰期(即在相同條件下分析時，與在突變位置具有野生型殘基之對應經修飾 Fc 多肽相比，使血清半衰期縮短不超過 25%)。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，FcRn 結合位點具有在位置 250-256、307、380、428 及 433-436 經取代之之一或多個胺基酸殘基。

【0138】 在一些實施例中，相對於天然人類 IgG 序列，FcRn 結合位點處或附近之一或多個殘基經突變以延長經修飾多肽之血清半衰期。在一些實施例中，將突變引入位置 252、254 及 256 中之一者、兩者或三者中。在一些實施例中，突變係 M252Y、S254T 及 T256E。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽進一步包含突變 M252Y、S254T 及 T256E。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽包含位置 T307、E380 及 N434 中之一者、兩者或所有三者處之取代。在一些實施例中，突變係 T307Q 及 N434A。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含突變 T307A、E380A 及 N434A。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽包含位置 T250 及 M428 處之取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含突變 T250Q 及/或 M428L。在一些實施例中，根據 EU 編號方案，經修飾 Fc 多肽包含位置 M428 及 N434 處之取代。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含突變 M428L 及 N434S。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含 N434S 或 N434A 突變。

連接至 Fc 多肽之 IDUA 酶

【0139】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含如本文所述之兩種 Fc 多肽，且 Fc 多肽中之一者或兩者可進一步包含部分或完整鉸鏈區。鉸鏈區可來自任一免疫球蛋白子類或同型。說明性免疫球蛋白鉸鏈係 IgG 鉸鏈區，例如 IgG1 鉸鏈區，例如人類 IgG1 鉸鏈胺基酸序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:5)或其部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，鉸鏈區處於 Fc

多肽之 N 末端區域。

【0140】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 C 末端連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0141】 在某些實施例中，本文所述之融合蛋白包含單一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0142】 在某些其他實施例中，如本文所述之融合蛋白包含第二 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。舉例而言，在某些實施例中，第二 Fc 多肽連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。在某些實施例中，第二 Fc 多肽之 N 末端連接至第二 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。在某些實施例中，第二 Fc 多肽之 C 末端連接至第二 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0143】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端連接至第一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；且第二 Fc 多肽之 N 末端連接至第二 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0144】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 C 末端連接至第一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；且第二 Fc 多肽之 C 末端連接至第二 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0145】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端連接至第一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；且第二 Fc 多肽之 C 末端連接至第二 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0146】 在某些實施例中，第一 Fc 多肽之 C 末端連接至第一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；且第二 Fc 多肽之 N 末端連接

至第二 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

【0147】 在一些實施例中，Fc 多肽藉由連接體(例如肽連接體)連結至 IDUA 酶。在一些實施例中，Fc 多肽藉由肽鍵或藉由肽連接體連結至 IDUA 酶，例如係融合多肽。肽連接體可經構形，使得其允許 IDUA 酶相對於其所連結之 Fc 多肽旋轉；及/或抵抗蛋白酶之消化。肽連接體可含有天然胺基酸、非天然胺基酸或其組合。在一些實施例中，肽連接體可為撓性連接體，例如含有諸如 Gly、Asn、Ser、Thr、Ala 及諸如此類之胺基酸之連接體(例如富含甘胺酸之連接體)。該等連接體係使用已知參數設計且可具有任一長度並含有任一數量之任一長度之重複單元(例如 Gly 及 Ser 殘基之重複單元)。舉例而言，連接體可具有重複，例如兩個、三個、四個、五個或更多個 Gly₄-Ser (SEQ ID NO:72)重複或單一 Gly₄-Ser (SEQ ID NO:72)。在其他態樣中，連接體可為 Gly-Ser (SEQ ID NO:71)。在一些實施例中，肽連接體可包括蛋白酶裂解位點，例如可由存在於中樞神經系統中之酶裂解之位點。

【0148】 在一些實施例中，IDUA 酶連結至 Fc 多肽之 N 末端，例如藉由 Gly-Ser 連接體(SEQ ID NO:71)、Gly₄-Ser 連接體(SEQ ID NO:72)或(Gly₄-Ser)₂ 連接體(SEQ ID NO:73)。在一些實施例中，Fc 多肽可包含在 N 末端連結至連接體或直接連結至 IDUA 酶之鉸鏈序列或部分鉸鏈序列。

【0149】 在一些實施例中，IDUA 酶連結至 Fc 多肽之 C 末端，例如藉由 Gly-Ser 連接體(SEQ ID NO:71)、Gly₄-Ser 連接體(SEQ ID NO:72)或(Gly₄-Ser)₂ 連接體(SEQ ID NO:73)。在一些實施例中，Fc 多肽之 C 末端直接連結至 IDUA 酶。

【0150】 在一些實施例中，IDUA 酶藉由化學交聯劑連結至 Fc 多肽。該等結合物可使用熟知之化學交聯試劑及方案來生成。舉例而言，存在熟習此項技術者已知且可用於交聯多肽與所關注劑之大量化學交聯劑。舉例而言，交聯劑係異雙官能交聯劑，其可用於以逐步方式連接分子。異雙官能交聯劑提供設計用於結合

蛋白質之更特異性偶聯方法之能力，由此減少不期望副反應(例如同蛋白質聚合物)之發生率。此項技術中已知眾多種異雙官能交聯劑，包括 N-羥基琥珀醯亞胺(NHS)或其水溶性類似物 N-羥基磺基琥珀醯亞胺(磺基-NHS)、4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸琥珀醯亞胺基酯(SMCC)、間-馬來醯亞胺基苯甲醯基-N-羥基琥珀醯亞胺酯(MBS)；(4-碘乙醯基)胺基苯甲酸 N-琥珀醯亞胺基酯(SIAB)、4-(對-馬來醯亞胺基苯基)丁酸琥珀醯亞胺基酯(SMPB)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC)；4-琥珀醯亞胺基氧基羰基- α -甲基- α -(2-吡啶基二硫基)-甲苯(SMPT)、3-(2-吡啶基二硫基)丙酸 N-琥珀醯亞胺基酯(SPDP)及 6-[3-(2-吡啶基二硫基)丙酸酯]己酸琥珀醯亞胺基酯(LC-SPDP)。具有 N-羥基琥珀醯亞胺部分之彼等交聯劑可作為通常具有較大水溶解度之 N-羥基磺基琥珀醯亞胺類似物獲得。另外，在連接鏈內具有二硫橋之彼等交聯劑可合成為烷基衍生物，以減少活體內連接體裂解之量。除異雙官能交聯劑外，存在多種其他交聯劑，包括同雙官能及光反應性交聯劑。二琥珀醯亞胺基辛二酸酯(DSS)、雙馬來醯亞胺基己烷(BMH)及庚二醯亞胺酸二甲酯·2HCl (DMP)係有用同雙官能交聯劑之實例，且雙-[B-(4-疊氨基柳基醯胺基)乙基]二硫化物(BASED)及 N-琥珀醯亞胺基-6-(4'-疊氨基-2'-硝基苯基胺基)己酸酯(SANPAH)係有用光反應性交聯劑之實例。

包含 IDUA 酶-Fc 融合多肽之說明性蛋白質分子

【0151】 在一些態樣中，本文所述之融合蛋白包含第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段；及第二 Fc 多肽；其中第一及/或第二 Fc 多肽係能夠結合(例如特異性結合)至血腦障壁(BBB)受體(例如運鐵蛋白受體(TfR))之經修飾 Fc。在某些實施例中，第二 Fc 多肽與第一 Fc 多肽形成 Fc 二聚體。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽不包括免疫球蛋白重鏈及/或輕鏈可變區序列或其抗原結合部分。在一些態樣中，融合蛋白進一步包含第二 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段(例如，其可連接至

第二 Fc 多肽)。

【0152】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽係經修飾 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽係經修飾 Fc 多肽(例如，包含本文所述之一或多種修飾)。舉例而言，在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽含有促進其與另一 Fc 多肽異二聚化之一或多種修飾。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽含有降低效應功能之一或多種修飾。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽含有延長血清半衰期之一或多種修飾。在一些實施例中，經修飾 Fc 多肽包含賦予結合 BBB 受體(例如運鐵蛋白受體(TfR))之一或多種修飾。舉例而言，在某些實施例中，根據 EU 編號，能夠結合至 TfR 之 Fc 多肽包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，根據 EU 編號，能夠結合至 TfR 受體之 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，根據 EU 編號，能夠結合至 TfR 受體之 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，該 Fc 多肽特異性結合至 TfR。

【0153】 在一些實施例中，第一 Fc 多肽係經修飾 Fc 多肽。在一些實施例中，第二 Fc 多肽係經修飾 Fc 多肽。在一些實施例中，第一及第二 Fc 多肽各自係經修飾 Fc 多肽。在一些實施例中，第一 Fc 多肽係經修飾多肽，但不特異性結合至 TfR；且第二 Fc 多肽係能夠特異性結合至 TfR 之經修飾多肽，且視情況地進一步包含本文所述之一或多種其他修飾。在其他實施例中，第一 Fc 多肽係能夠特異性結合至 TfR 之經修飾多肽，且視情況地進一步包含本文所述之一或多種其他修飾；且第二 Fc 多肽係經修飾多肽，但不特異性結合至 TfR。在一些實施例中，第一 Fc 多肽係能夠特異性結合至 TfR 之經修飾多肽，且視情況地進一步包含本文所述之一或多種其他修飾；且第二 Fc 多肽係能夠特異性結合至 TfR 之經

修飾多肽，且視情況地進一步包含本文所述之一或多種其他修飾。

【0154】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V (孔洞)取代；及第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含含有 T366W (旋鈕)取代之第二 Fc 多肽，其中第一及/或第二 Fc 多肽係能夠結合至 TfR 之經修飾多肽。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含 L234A 及 L235A (LALA)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含 L234A、L235A 及 P329G (LALAPG)取代或進一步包含 L234A、L235A 及 P329S (LALAPS)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含 M252Y、S254T 及 T256E (YTE)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含：1) L234A 及 L235A (LALA)取代；L234A、L235A 及 P329G (LALAPG)取代；或 L234A、L235A 及 P329S (LALAPS)取代；及 2) M252Y、S254T 及 T256E (YTE)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽包含位置 234、235、252、254、256 及 366 處之人類 IgG1 野生型殘基。

【0155】 在一些實施例中，第二 Fc 多肽係能夠結合至 TfR 之經修飾多肽。在一些實施例中，連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之第一 Fc 多肽未經修飾以結合至 TfR。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含旋鈕、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含旋鈕、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編

號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe；或包含 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，且與 SEQ ID NO:9-16 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；或包含 SEQ ID NO:9-16 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:25-32 中之任一者，且第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:9-16 中之任一者。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少

95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe，或包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:19-22 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:19-22 中之任一者之序列。

【0156】 在一些實施例中，第二 Fc 多肽未經修飾以結合至 TfR。在一些實施例中，連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之第一 Fc 多肽係能夠結合至 TfR 之經修飾多肽。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含旋鈕、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID No:17-18 及 74-75 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；或包含 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者之序列。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，且與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%

一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe，或包含 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者，且第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:76-77 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；或包含 SEQ ID NO:76-77 中之任一者之序列。

【0157】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之包含 T366W (旋鈕)取代之第一 Fc 多肽；及第二多肽鏈，該第二多肽鏈包含含有 T366S、L368A 及 Y407V (孔洞)取代之第二 Fc 多肽，其中第一及/或第二 Fc 多肽係能夠結合至

TfR 之經修飾多肽。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含 L234A 及 L235A (LALA)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含 L234A、L235A 及 P329G (LALAPG)取代或進一步包含 L234A、L235A 及 P329S (LALAPS)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含 M252Y、S254T 及 T256E (YTE)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽進一步包含：1) L234A 及 L235A (LALA)取代；L234A、L235A 及 P329G (LALAPG)取代；或 L234A、L235A 及 P329S (LALAPS)取代；及 2) M252Y、S254T 及 T256E (YTE)取代。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽包含位置 234、235、252、254、256 及 366 處之人類 IgG1 野生型殘基。

【0158】 在一些實施例中，第二 Fc 多肽係能夠結合至 TfR 之經修飾多肽。在一些實施例中，連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之第一 Fc 多肽未經修飾以結合至 TfR。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽在以下位置進一步包含：位置 380 處之 Glu 及位置 390 處之 Asn。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置

415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者之序列。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含旋鈕、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，且與 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；或包含 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者，且第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:76-77 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:76-77 中之任一者之序列。

【0159】 在一些實施例中，第二 Fc 多肽未經修飾以結合至 TfR。在一些實施例中，連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之第一 Fc 多肽係能夠結合至 TfR 之經修飾多肽。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含孔洞、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:9-16 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；或包含 SEQ ID NO:9-16 中之任一者之序列。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含旋鈕、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，且與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含旋鈕、LALA/LALAPG/LALAPS 及/或 YTE 突變，與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致

性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽在以下位置進一步包含：位置 380 處之 Glu 及位置 390 處之 Asn。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些實施例中，第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:9-16 中之任一者，且第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:25-32 中之任一者。在一些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:19-22 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；或包含 SEQ ID NO:19-22 中之任一者之序列。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性；或包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列。

【0160】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之 IDUA 酶連接至第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:9-16 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:9-16 中之任一者之序列(例如作為融合多肽)。在一些實施例中，IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)連接至第一 Fc 多肽。在一些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ

ID NO:19-22 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:19-22 中之任一者之序列。在一些實施例中，IDUA 酶包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之 IDUA 序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之序列。在一些實施例中，連接至第一 Fc 多肽之 IDUA 序列與 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者之序列。在一些實施例中，融合蛋白包含第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，融合蛋白包含第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，第二多肽與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415

處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe，或包含 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 389 處之 Ala；及位置 390 處之 Asn。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列具有至少 85%一致性、至少 90%一致性、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe，或包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)連接至第二 Fc 多肽。在一些實施例中，第二 IDUA 酶包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之 IDUA 序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之序列。在一些實施例中，連接至第二 Fc 多肽之第二 IDUA 序列與 SEQ

ID NO:101-103 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:101-103 中之任一者之序列。

【0161】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-65 及 83-92 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0162】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-57 及 83-86 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0163】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-53 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0164】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-51 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0165】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:51 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列。

【0166】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:54-57 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0167】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc

多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:83-86 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0168】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:83-84 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0169】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:84 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列。

【0170】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:58-65 及 87-92 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0171】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NOS: 58-61 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0172】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NOS: 58-59 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0173】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:59 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列。

【0174】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NOS: 60-61 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0175】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:61 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列。

【0176】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:62-65 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0177】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:64-65 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0178】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:65 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列。

【0179】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:87-90 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0180】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:89-90 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0181】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:90 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列。

【0182】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:91-92 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0183】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:92 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列。

【0184】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至第一 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-51 中之任一者之胺基酸序列；連接至第二 IDUA 胺基酸序列之第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:101 或 102 中之任一者之胺基酸序列。

【0185】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至第一 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:51 之胺基酸序列；連接至第二 IDUA 胺基酸序列之第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:102 中之任一者之胺基酸序列。

【0186】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:66-69 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0187】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:66-67 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【0188】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 之胺基酸序列。

【0189】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:36 之胺基酸序列。

【0190】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc

多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:68-69 中之任一者之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【0191】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:68 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 之胺基酸序列。

【0192】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:68 之胺基酸序列；及第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:38 之胺基酸序列。

【0193】 在一些實施例中，融合蛋白包含連接至第一 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:67 之胺基酸序列；及連接至第二 IDUA 胺基酸序列之第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:103 之胺基酸序列。

【0194】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之 IDUA 酶連接至第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者之序列(例如作為融合多肽)。在一些實施例中，第一 IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)連接至第一 Fc 多肽。在一些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:76-77 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:76-77 中之任一者之序列。在一些實施例中，IDUA 酶包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者具有至少

85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之 IDUA 序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之序列。在一些實施例中，連接至第一 Fc 多肽之 IDUA 序列與 SEQ ID NO:100 及 104 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:100 及 104 中之任一者之序列。在一些實施例中，融合蛋白包含第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，融合蛋白包含第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第二多肽在以下位置進一步包含：位置 380 處之 Glu 及位置 390 處之 Asn。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第二 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些前述實施例中，第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第二 IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)連接至第二 Fc 多肽。

【0195】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之 IDUA 酶連接至第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:25-32

中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性(例如作為融合多肽)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:25-32 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一多肽在以下位置進一步包含：位置 380 處之 Glu 及位置 390 處之 Asn。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些前述實施例中，第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:25-32 中之任一者之序列。在一些實施例中，IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)連接至第一 Fc 多肽。在一些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:35-38 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一多肽在以下位置進一步包含：位置 380 處之 Glu 及位置 390 處之 Asn。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位

置 421 處之 Phe。在一些前述實施例中，第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之序列。在一些實施例中，IDUA 酶包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之 IDUA 序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之序列。在一些實施例中，連接至第一 Fc 多肽之 IDUA 序列與 SEQ ID NO:101-103 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:101-103 中之任一者之序列。在一些實施例中，融合蛋白包含第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:9-16 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:9-16 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP; SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:19-22 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:19-22 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP; SEQ ID NO:6)連接至第二 Fc 多肽。在一些實施例中，第二 IDUA 酶包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之 IDUA 序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之序列。在一些實施例中，連接至第二 Fc 多肽之第二 IDUA 序列與 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者之序列。

【0196】 在一些實施例中，存在於本文所述融合蛋白中之 IDUA 酶連接至第一多肽鏈，該第一多肽鏈包含第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性(例如作為融合多肽)。在一些實施例中，第一 Fc 多肽與 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，且根據 EU 編號包含位置 389 處之 Ala。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一多肽在以下位置進一步包含：位置 380 處之 Glu 及位置 390 處之 Asn。在一些前述實施例中，根據 EU 編號，第一 Fc 多肽在以下位置包含：位置 380 處之 Glu；位置 384 處之 Tyr；位置 386 處之 Thr；位置 387 處之 Glu；位置 388 處之 Trp；位置 389 處之 Ala；位置 390 處之 Asn；位置 413 處之 Thr；位置 415 處之 Glu；位置 416 處之 Glu；及位置 421 處之 Phe。在一些前述實施例中，第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:33-34 及 97-98 中之任一者之序列。在一些實施例中，IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)連接至第一 Fc 多肽。在一些實施例中，第一 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如 DKTHTCPPCP；SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，IDUA 酶包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之 IDUA 序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之序列。在一些實施例中，融合蛋白包含第二 Fc 多肽，該第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:17-18 及 74-75 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(例如

DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。在一些實施例中，第二 Fc 多肽與 SEQ ID NO:76-77 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:76-77 中之任一者之序列。在一些實施例中，第二 IDUA 酶藉由連接體(例如撓性連接體)及/或鉸鏈區或其一部分(例如 DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)連接至第二 Fc 多肽。在一些實施例中，第二 IDUA 酶包含與 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性之 IDUA 序列，或包含 SEQ ID NO:39-49、78-82 及 99 中之任一者之序列。在一些實施例中，連接至第二 Fc 多肽之第二 IDUA 序列與 SEQ ID NO:100-104 中之任一者具有至少 85%、至少 90%、至少 95%一致性、至少 96%一致性、至少 97%一致性、至少 98%一致性或至少 99%一致性，或包含 SEQ ID NO:100 及 104 中之任一者之序列。

【0197】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含：1)連接至 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽；及 2)第二 Fc 多肽；其中每一多肽係由如前述實施例中列舉之胺基酸序列組成。

【0198】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含：1)連接至第一 IDUA 胺基酸序列之第一 Fc 多肽；及 2)連接至第二 IDUA 胺基酸序列之第二 Fc 多肽；其中每一多肽係由如前述實施例中列舉之胺基酸序列組成。

【0199】 本文所述之融合蛋白及其他組合物可具有一系列結合親和力。舉例而言，在一些實施例中，該蛋白質對運鐵蛋白受體(TfR)之親和力介於約 50 nM 至約 500 nM、或約 100 nM 至約 500 nM 範圍內之任一處。在一些實施例中，對 TfR 之親和力介於約 50 nM 至約 300 nM 範圍內。在一些實施例中，對 TfR 之親和力介於約 100 nM 至約 350 nM 範圍內。在一些實施例中，對 TfR 之親和力介於約 150 nM 至約 400 nM 範圍內。在一些實施例中，對 TfR 之親和力介於約 200

nM 至約 400 nM 範圍內。在一些實施例中，對 TfR 之親和力介於約 200 nM 至約 450 nM 範圍內。在一些實施例中，對 TfR 之親和力係單價親和力。

蛋白質活性之評估

【0200】 可使用多種分析(包括使用人工受質量測活體外活性之分析，例如實例部分中所述之彼等分析)來評價包含 IDUA 酶之本文所述融合蛋白之活性。

【0201】 在一些實施例中，評估組織樣品。組織樣品可使用如上文所述之分析評估，只是通常在音波處理步驟前包括多個冷凍-解凍週期(例如 2 個、3 個、4 個、5 個或更多個)以確保微泡破裂開。

【0202】 可藉由本文所述之分析評估之樣品包括腦、肝臟、腎臟、肺、脾、血漿、血清、腦脊液(CSF)及尿。在一些實施例中，可評估接受本文所述之酶-Fc 融合蛋白(例如 IDUA-Fc 融合蛋白)之患者之 CSF 樣品。

核酸、載體及宿主細胞

【0203】 通常使用重組方法製備含於如本文所述之融合蛋白中之多肽鏈。因此，在一些態樣中，本揭示案提供經分離核酸，其包含編碼包含如本文所述之 Fc 多肽之任一多肽鏈的核酸序列；及其中引入核酸之宿主細胞，其用於複製編碼多肽之核酸及/或表現多肽。在一些實施例中，宿主細胞係真核細胞，例如人類細胞。

【0204】 在另一態樣中，提供多核苷酸，其包含編碼本文所述之一或多條多肽鏈之核苷酸序列。在一些實施例中，多核苷酸編碼本文所述之一條多肽序列。在一些實施例中，多核苷酸編碼本文所述之兩條多肽序列。多核苷酸可為單股或雙股。在一些實施例中，多核苷酸係 DNA。在具體實施例中，多核苷酸係 cDNA。在一些實施例中，多核苷酸係 RNA。

【0205】 一些實施例亦提供核酸序列對，其中每條核酸序列編碼本文所述之多肽。舉例而言，某些實施例提供核酸序列對，其中該對中之第一核酸序列編碼

連接至第一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之第一 Fc 多肽；且該對中之第二核酸序列編碼第二 Fc 多肽，其中第一及/或第二 Fc 多肽係能夠結合(例如特異性結合)至血腦障壁(BBB)受體(例如運鐵蛋白受體(TfR))之經修飾 Fc。

【0206】 在一些實施例中，多核苷酸包括在核酸構築體內，或多核苷酸對包括在一或多種核酸構築體內。在一些實施例中，構築體係可複製載體。在一些實施例中，載體選自質體、病毒載體、噬菌粒、酵母染色體載體及非游離型哺乳動物載體。

【0207】 在一些實施例中，多核苷酸可操作連接至表現構築體中之一或多條調控核苷酸序列。在一個系列之實施例中，核酸表現構築體適於用作表面表現文庫。在一些實施例中，文庫適於在酵母中進行表面表現。在一些實施例中，文庫適於在噬菌體中進行表面表現。在另一系列之實施例中，核酸表現構築體適於在容許以毫克或克量分離多肽之系統中表現多肽。在一些實施例中，系統係哺乳動物細胞表現系統。在一些實施例中，系統係酵母細胞表現系統。

【0208】 用於產生重組多肽之表現媒劑包括質體及其他載體。例如，適宜載體包括以下類型之質體：pBR322 源性質體、pEMBL 源性質體、pEX 源性質體、pBTac 源性質體及 pUC 源性質體，用於在原核細胞(例如大腸桿菌(*E. coli*))中表現。pcDNA1/amp、pcDNA1/neo、pRc/CMV、pSV2gpt、pSV2neo、pSV2-dhfr、pTk2、pRSVneo、pMSG、pSVT7、pko-neo 及 pHyg 源性載體係適於轉染真核細胞之哺乳動物表現載體之實例。替代地，可使用諸如牛乳頭瘤病毒(BPV-1)或艾司坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus, pHEBo、pREP 源性及 p205)之病毒的衍生物在真核細胞中瞬時表現多肽。在一些實施例中，可能期望藉由使用桿狀病毒(baculovirus)表現系統來表現重組多肽。該等桿狀病毒表現系統之實例包括 pVL 源性載體(例如 pVL1392、pVL1393 及 pVL941)、pAcUW 源性載體(例如 pAcUW1)

及 pBlueBac 源性載體。其他表現系統包括腺病毒、腺相關病毒及其他病毒表現系統。

【0209】 載體可轉型至任一適宜宿主細胞中。在一些實施例中，宿主細胞(例如細菌或酵母細胞)可適於用作表面表現文庫。在一些細胞中，載體在宿主細胞中表現以表現相對較大量之多肽。該等宿主細胞包括哺乳動物細胞、酵母細胞、昆蟲細胞及原核細胞。在一些實施例中，細胞係哺乳動物細胞，例如中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、幼小倉鼠腎臟(BHK)細胞、NS0 細胞、Y0 細胞、HEK293 細胞、COS 細胞、Vero 細胞或 HeLa 細胞。

【0210】 可在適當條件下培養經編碼如本文所述之一或多條 Fc 多肽鏈之表現載體轉染之宿主細胞以允許表現一或多種多肽。可自含有多肽之細胞及培養基之混合物分泌及分離多肽。替代地，多肽可保留在細胞質或膜部分中，且將細胞收穫，溶解，並使用期望方法分離多肽。

治療方法

【0211】 如本文所述之融合蛋白可在治療上用於治療 MPS I。

【0212】 因此，某些實施例提供減少毒性代謝產物(例如硫酸乙醯肝素源性寡糖或硫酸皮膚素源性寡糖)在患有 MPS I 之個體中累積之方法，該方法包括向個體投與如本文所述之蛋白質。

【0213】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質，其用於減少毒性代謝產物(例如硫酸乙醯肝素源性寡糖或硫酸皮膚素源性寡糖)在患有 MPS I 之個體中累積。

【0214】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質之用途，其用於製備用來減少毒性代謝產物(例如硫酸乙醯肝素源性寡糖或硫酸皮膚素源性寡糖)在患有 MPS I 之個體中累積之藥物。

【0215】 某些實施例亦提供治療 MPS I 之方法，其包括向有需要之個體投與如本文所述之蛋白質。

【0216】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質，其用於治療有需要之個體之 MPS I。

【0217】 某些實施例提供如本文所述之蛋白質之用途，其用於製備用來治療有需要之個體之 MPS I 的藥物。

【0218】 在一些實施例中，與不連接至本文所述融合蛋白之 IDUA 之攝取相比或與連接至參考蛋白(例如如本文所述之融合蛋白，其不具引起 TfR 結合之第二 Fc 多肽之修飾)之 IDUA 之攝取相比，投與蛋白質(例如連接至 IDUA 酶)會改良(例如增加)腦中 IDUA 之 C_{max} 。

【0219】 在一些實施例中，與不連接至本文所述融合蛋白之 IDUA 之攝取相比或與連接至參考蛋白(例如如本文所述之融合蛋白，其不具引起 TfR 結合之第二 Fc 多肽之修飾)之 IDUA 之攝取相比，腦中 IDUA 之 C_{max} 改良(例如增加)至少約 1.1 倍、1.2 倍、1.3 倍、1.4 倍、1.5 倍、1.6 倍、1.7 倍、1.8 倍、1.9 倍、2 倍、2.2 倍、2.4 倍、2.6 倍、2.8 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍或更大。

【0220】 本文所述之融合蛋白係以治療有效量或劑量投與個體。

【0221】 在多個實施例中，本文所述之融合蛋白係非經腸投與。在一些實施例中，蛋白質係靜脈內投與。

【0222】 在一些非經腸實施例中，如本文所述之融合蛋白係腹膜內、真皮內或肌內投與。在一些實施例中，如本文所述之融合蛋白係經鞘內(例如藉由硬膜外投與)或腦室內投與。

醫藥組合物及套組

【0223】 在其他態樣中，提供包含本文所述之融合蛋白之醫藥組合物及套組。

醫藥組合物

【0224】 製備用於本揭示案中之調配物之指南可參見熟習此項技術者已知之任一數量之醫藥製備及調配手冊。

【0225】 在一些實施例中，醫藥組合物包含如本文所述之融合蛋白且進一步包含一或多種醫藥學上可接受之載劑及/或賦形劑。醫藥學上可接受之載劑包括在生理上相容且不會干擾或以其他方式抑制活性劑之活性的任何溶劑、分散介質或包衣。

【0226】 本文所述醫藥組合物之劑量及期望藥物濃度可端視所設想之特定用途而變化。

套組

【0227】 在一些實施例中，提供用於治療 MPS I 之套組，其包含如本文所述之融合蛋白。

【0228】 在一些實施例中，套組進一步包含一或多種其他治療劑。舉例而言，在一些實施例中，套組包含如本文所述之融合蛋白且進一步包含用於治療 MPS I 之神經症狀之一或多種其他治療劑。在一些實施例中，套組進一步包含含有用於實踐本文所述方法之指導(即方案)的說明材料(例如使用套組來投與包含 IDUA 酶之融合蛋白穿過血腦障壁之說明書)。儘管說明材料通常包含書面或印刷材料，但其並不限於該等材料。本揭示案預期能夠存儲該等說明書且將其傳達至最終使用者之任何媒體。該等媒體包括(但不限於)電子存儲媒體(例如磁碟、磁帶、盒式磁盤、晶片)、光學媒體(例如 CD-ROM)及諸如此類。該等媒體可包括提供該等說明材料之網際網路網站之地址。

某些定義

【0229】 除非內容另有明確說明，否則如本文所用之單數形式「一(a)」、「一(an)」及「該」包括複數個指示物。因此，例如，提及「一多肽」可包括兩種或更多種該等分子及諸如此類。

【0230】 如本文所用之術語「約」及「大約」在用於修飾數值或範圍中指定之量時指示，該數值以及與熟習此項技術者已知之值的合理偏差(例如 $\pm 20\%$ 、 \pm

10%或± 5%)在所列舉值之預期含義內。

【0231】 如本文可互換使用之術語「個體(subject)」、「個體(individual)」及「患者」係指哺乳動物，包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物、嚙齒類動物(例如大鼠、小鼠及豚鼠)、兔、奶牛、豬、馬及其他哺乳動物物種。在一個實施例中，患者係人類。在一些實施例中，人類係需要治療 MPS I 之患者。在一些實施例中，患者具有 MPS I 之一或多個徵象或症狀。

【0232】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指在生物或藥理上適用於人類或動物中之非活性醫藥成分，例如(但不限於)緩衝劑、載劑或防腐劑。

【0233】 術語「投與」係指將劑(例如 MPS I 治療劑，例如本文所述之 ETV:IDUA 療法)、化合物或組合物(例如醫藥組合物)遞送至期望生物作用位點之方法。該等方法包括(但不限於)非經腸遞送、靜脈內遞送、真皮內遞送、肌內遞送、鞘內遞送或腹膜內遞送。在一個實施例中，本文所述之多肽係靜脈內投與。

【0234】 如本文所用之「治療(treatment)」(及其語法變化形式，例如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指改變所治療個體之自然病程之臨床干預，且可出於預防或在臨床病理學病程期間實施。期望治療效應包括(但不限於)防止疾病發生或復發、緩和症狀、減少疾病之任何直接或間接病理學後果、減小疾病進展速率、改善或緩和疾病狀態以及緩解或改良預後。

【0235】 片語「有效量」意指本文所述之化合物(i)治療或預防特定疾病、疾患或病症，(ii)減弱、改善或消除特定疾病、疾患或病症之一或多個症狀，或(iii)預防或延遲本文所述之特定疾病、疾患或病症之一或多個症狀發作的量。

【0236】 本文所揭示物質/分子之「治療有效量」可根據諸如以下之因素而變化：個體之疾病狀態、年齡、性別及體重，以及物質/分子在個體中引發期望反應之能力。治療有效量涵蓋其中治療有益效應超過物質/分子之任何毒性或有害

效應之量。「預防有效量」係指在所需劑量及時間段下可有效地達成期望預防結果之量。通常但非必需，由於在個體中在疾病之前或早期使用預防劑量，故預防有效量將小於治療有效量。

【0237】 如本文所用之「 α -L-艾杜糖醛酸酶」、「艾杜糖醛酸酶 α -L」、「L-艾杜糖醛酸酶」、「艾杜糖醛酸酶」或「IDUA」係指 α -L-艾杜糖醛酸酶(EC 3.2.1.76)，其係參與糖胺聚糖(例如硫酸皮膚素及硫酸乙醯肝素)之溶酶體降解之酶。*IDUA* 基因之突變與由硫酸乙醯肝素及硫酸皮膚素之降解受損引起之 MSP I 相關。如本文所用之術語「IDUA」或「IDUA 酶」(視情況地作為包含 Fc 多肽之蛋白質之組分)係催化活性的且涵蓋功能變異體，包括對偶基因及剪接變異體，及其催化活性片段。人類 *IDUA* 之序列可在 UniProt 條目 P35475 下獲得且由 4p16.3 處之人類 *IDUA* 基因編碼。全長序列提供為 SEQ ID NO:39，其可具有位置 33 處之 H 或 Q 及/或位置 622 處之 A 或 T，其中位置係根據 EU 編號。如本文所用之「成熟」*IDUA* 序列係指缺少天然全長多肽鏈之信號序列之多肽鏈形式。成熟人類 *IDUA* 多肽之胺基酸序列之實施例提供為 SEQ ID NO:40，其對應於全長人類序列之胺基酸 27-653。如本文所用之「截短」*IDUA* 序列係指天然全長多肽鏈之催化活性片段(例如 SEQ ID NO:45-49、78-82 及 99 (其中 X₃ 係不存在))。人類 *IDUA* 之結構已經充分表徵。亦已闡述非人類靈長類動物 *IDUA* 序列，包括黑猩猩(例如侏儒黑猩猩(*Pan paniscus*、*Pygmy chimpanzee*) (矮黑猩猩(*Bonobo*))之 UniProt 條目 A0A2R9ALZ1)。小鼠 *Idua* 序列可在 Uniprot 條目 P48441 下獲得。例如當在相同條件下分析時，*IDUA* 變異體具有相應野生型 *IDUA* 或其片段之活性的至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。例如當在相同條件下分析時，催化活性 *IDUA* 片段具有相應全長 *IDUA* 或其變異體之活性的至少 50%、至少 55%、至少 60%、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%。

IDUA 之市售重組形式稱為 Aldurazyme 或拉羅尼酶，且兩個術語係指同一重組形式。

【0238】 如本文所用之「運鐵蛋白受體」或「TfR」係指運鐵蛋白受體蛋白 1。人類運鐵蛋白受體 1 多肽序列闡述於 SEQ ID NO:7 中。業內亦已知來自其他物種之運鐵蛋白受體蛋白 1 序列(例如黑猩猩，登錄號 XP_003310238.1；恆河猴，NP_001244232.1；狗，NP_001003111.1；牛，NP_001193506.1；小鼠，NP_035768.1；大鼠，NP_073203.1；及雞，NP_990587.1)。術語「運鐵蛋白受體」亦涵蓋由運鐵蛋白受體蛋白 1 染色體基因座處之基因編碼之例示性參考序列(例如人類序列)之對偶基因變異體。全長運鐵蛋白受體蛋白包括短 N 末端細胞內區域、跨膜區域及大細胞外結構域。細胞外結構域之特徵在於三個結構域：蛋白酶樣結構域、螺旋結構域及頂端結構域。人類運鐵蛋白受體 1 之頂端結構域序列闡述於 SEQ ID NO:8 中。

【0239】 如本文所用之「融合蛋白」或「[IDUA 酶]-Fc 融合蛋白」係指二聚體蛋白，該蛋白包含連接(例如融合)至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之第一 Fc 多肽(即「[IDUA]-Fc 融合多肽」)；及第二 Fc 多肽(例如與第一 Fc 多肽形成 Fc 二聚體之第二 Fc 多肽)。第二 Fc 多肽亦可連接(例如融合)至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段。第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可藉由肽鍵或藉由多肽連接體連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段。第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可為含有促進其與另一 Fc 多肽異二聚化之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可為含有賦予運鐵蛋白受體結合之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可為含有降低效應功能之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。在某些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽不具效應功能。第一 Fc 多肽及/或第二 Fc 多肽可為含有延長血清半衰期之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。在某些實施例中，第一 Fc 多肽及/或第

二 Fc 多肽不包括免疫球蛋白重鏈及/或輕鏈可變區序列或其抗原結合部分。在某些實施例中，第一 Fc 多肽及第二 Fc 多肽不包括免疫球蛋白重鏈及/或輕鏈可變區序列或其抗原結合部分。

【0240】 如本文所用之「融合多肽」或「[IDUA 酶]-Fc 融合多肽」係指連接(例如融合)至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段之 Fc 多肽。Fc 多肽可藉由肽鍵或藉由多肽連接體連接至 IDUA 酶、IDUA 酶變異體或其催化活性片段。Fc 多肽可為含有促進其與另一 Fc 多肽異二聚化之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。Fc 多肽可為含有賦予運鐵蛋白受體結合之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。Fc 多肽可為含有降低效應功能之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。Fc 多肽可為含有延長血清半衰期之一或多種修飾之經修飾 Fc 多肽。

【0241】 如本文所用之術語「Fc 多肽」係指天然免疫球蛋白重鏈多肽之 C 末端區域，其特徵在於 Ig 折疊作為結構域。Fc 多肽含有包括至少 CH2 結構域及/或 CH3 結構域之恆定區序列且可含有鉸鏈區之至少一部分。一般而言，Fc 多肽不含可變區。

【0242】 「經修飾 Fc 多肽」係指與野生型免疫球蛋白重鏈 Fc 多肽序列相比具有至少一個突變(例如取代、缺失或插入)、但保留天然 Fc 多肽之總體 Ig 折疊或結構的 Fc 多肽。

【0243】 術語「FcRn」係指新生 Fc 受體。Fc 多肽與 FcRn 結合會降低清除率且增加 Fc 多肽之血清半衰期。人類 FcRn 蛋白係異二聚體，其係由類似於 I 類主要組織相容性(MHC)蛋白之大小約 50 kDa 之蛋白質及大小約 15 kDa 之 β 2-微球蛋白構成。

【0244】 如本文所用之「FcRn 結合位點」係指結合至 FcRn 之 Fc 多肽區域。在人類 IgG 中，如使用 EU 索引編號之 FcRn 結合位點包括 T250、L251、M252、I253、S254、R255、T256、T307、E380、M428、H433、N434、H435 及 Y436。

該等位置對應於 SEQ ID NO:1 之位置 20 至 26、77、150、198 及 203 至 206。

【0245】 如本文所用之「天然 FcRn 結合位點」係指結合至 FcRn 且具有與結合至 FcRn 之天然 Fc 多肽區域相同之胺基酸序列的 Fc 多肽區域。

【0246】 如本文所用之術語「CH3 結構域」及「CH2 結構域」係指免疫球蛋白恆定區結構域多肽。出於本申請案之目的，CH3 結構域多肽係指如根據 EU 編號之約位置 341 至約位置 447 之胺基酸區段，且 CH2 結構域多肽係指如根據 EU 編號方案編號之約位置 231 至約位置 340 之胺基酸區段且不包括鉸鏈區序列。CH2 及 CH3 結構域多肽亦可藉由 IMGT (ImMunoGeneTics) 編號方案來編號，其中根據 IMGT 科學圖表編號 (IMGT 網站)，CH2 結構域編號係 1-110 且 CH3 結構域編號係 1-107。CH2 及 CH3 結構域係免疫球蛋白之 Fc 區之一部分。Fc 區係指如根據 EU 編號方案編號之約位置 231 至約位置 447 之胺基酸區段，但如本文所用可包括抗體鉸鏈區之至少一部分。說明性鉸鏈區序列係人類 IgG1 鉸鏈序列 EPKSCDKTHTCPPCP (SEQ ID NO:5)。

【0247】 「天然(naturally occurring)」、「天然(native)」或「野生型」用於闡述可在自然界中發現為不同於人工製造之物體。舉例而言，存在於生物體(包括病毒)中之核苷酸序列係天然的，該核苷酸序列可自自然界中之來源分離且未在實驗室中經有意修飾。另外，「野生型」係指在自然界中發現之不具任何已知突變之正常基因或生物體。

【0248】 舉例而言，關於 CH3 或 CH2 結構域之術語「野生型」、「天然(native)」及「天然(naturally occurring)」在本文中用於指具有在自然界中出現之序列之結構域。

【0249】 如本文所用關於突變多肽或突變多核苷酸之術語「突變體」可與「變異體」互換使用。相對於給定野生型 CH3 或 CH2 結構域參考序列之變異體可包括天然對偶基因變異體。「非天然」CH3 或 CH2 結構域係指不存在於自然界中

之細胞中且藉由天然 CH₃ 結構域或 CH₂ 結構域多核苷酸或多肽之遺傳修飾、例如使用遺傳改造技術或誘變技術產生之變異體或突變結構域。「變異體」包括相對於野生型包含至少一個胺基酸突變之任一結構域。突變可包括取代、插入及缺失。

【0250】 術語「胺基酸」係指天然及合成胺基酸以及以與天然胺基酸相似之方式起作用之胺基酸類似物及胺基酸模擬物。

【0251】 天然胺基酸係由遺傳密碼編碼之彼等胺基酸以及隨後經修飾之彼等胺基酸，例如羧脯胺酸、 γ -羧基麩胺酸鹽及 O-磷酸絲胺酸。「胺基酸類似物」係指具有與天然胺基酸相同之基本化學結構(即結合至氫、羧基、胺基及 R 基團之 α 碳)之化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞砷、甲硫胺酸甲基銻。該等類似物具有經修飾之 R 基團(例如正白胺酸)或經修飾之肽骨架，但保留與天然胺基酸相同之基本化學結構。「胺基酸模擬物」係指具有不同於胺基酸之一般化學結構之結構、但以與天然胺基酸相似之方式起作用之化學化合物。

【0252】 天然 α -胺基酸包括(但不限於)丙胺酸(Ala)、半胱胺酸(Cys)、天冬胺酸(Asp)、麩胺酸(Glu)、苯丙胺酸(Phe)、甘胺酸(Gly)、組胺酸(His)、異白胺酸(Ile)、精胺酸(Arg)、離胺酸(Lys)、白胺酸(Leu)、甲硫胺酸(Met)、天冬醯胺(Asn)、脯胺酸(Pro)、麩醯胺酸(Gln)、絲胺酸(Ser)、蘇胺酸(Thr)、纈胺酸(Val)、色胺酸(Trp)、酪胺酸(Tyr)及其組合。天然 α -胺基酸之立體異構物包括(但不限於) D-丙胺酸(D-Ala)、D-半胱胺酸(D-Cys)、D-天冬胺酸(D-Asp)、D-麩胺酸(D-Glu)、D-苯丙胺酸(D-Phe)、D-組胺酸(D-His)、D-異白胺酸(D-Ile)、D-精胺酸(D-Arg)、D-離胺酸(D-Lys)、D-白胺酸(D-Leu)、D-甲硫胺酸(D-Met)、D-天冬醯胺(D-Asn)、D-脯胺酸(D-Pro)、D-麩醯胺酸(D-Gln)、D-絲胺酸(D-Ser)、D-蘇胺酸(D-Thr)、D-纈胺酸(D-Val)、D-色胺酸(D-Trp)、D-酪胺酸(D-Tyr)及其組合。

【0253】 胺基酸在本文中可由其通常已知之三字母符號或由 IUPAC-IUB 生

物化學命名委員會推薦之單字母符號來提及。

【0254】 術語「多肽」及「肽」在本文中可互換使用且係指單一鏈中胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於其中一或多個胺基酸殘基係相應天然胺基酸之人工化學模擬物之胺基酸聚合物以及適用於天然胺基酸聚合物及非天然胺基酸聚合物。胺基酸聚合物可完全包含 L-胺基酸、完全包含 D-胺基酸或包含 L 及 D 胺基酸之混合物。

【0255】 如本文所用之術語「蛋白質」係指多肽或單鏈多肽之二聚體(即兩條)或多聚體(即三條或更多條)。蛋白質之單鏈多肽可藉由共價鍵(例如二硫鍵)或非共價相互作用連結。

【0256】 術語「保守取代」、「保守突變」或「經保守修飾之變異體」係指導致胺基酸經可分類為具有相似特徵之另一胺基酸取代之變化。以此方式定義之保守胺基酸組之類別之實例可包括：「帶電/極性組」，包括 Glu (麩胺酸或 E)、Asp (天冬胺酸或 D)、Asn (天冬醯胺或 N)、Gln (麩醯胺酸或 Q)、Lys (離胺酸或 K)、Arg (精胺酸或 R)及 His (組胺酸或 H)；「芳族組」，包括 Phe (苯丙胺酸或 F)、Tyr (酪胺酸或 Y)、Trp (色胺酸或 W)及(組胺酸或 H)；及「脂族組」，包括 Gly (甘胺酸或 G)、Ala (丙胺酸或 A)、Val (纈胺酸或 V)、Leu (白胺酸或 L)、Ile (異白胺酸或 I)、Met (甲硫胺酸或 M)、Ser (絲胺酸或 S)、Thr (蘇胺酸或 T)及 Cys (半胱胺酸或 C)。在每一組內，亦可鑑別出亞組。舉例而言，帶電或極性胺基酸之組可細分成亞組，包括：「帶正電之亞組」，包含 Lys、Arg 及 His；「帶負電之亞組」，包含 Glu 及 Asp；及「極性亞組」，包含 Asn 及 Gln。在另一實例中，芳族或環狀組可細分成亞組，包括：「氮環亞組」，包含 Pro、His 及 Trp；及「苯基亞組」，包含 Phe 及 Tyr。在另一實例中，脂族組可細分成亞組，例如「脂族非極性亞組」，包含 Val、Leu、Gly 及 Ala；及「脂族微極性亞組」，包含 Met、Ser、Thr 及 Cys。保守突變之類別之實例包括上述亞組內胺基酸之胺基酸取代，

例如(但不限於)：Lys 取代 Arg 或反之亦然，使得可維持正電荷；Glu 取代 Asp 或反之亦然，使得可維持負電荷；Ser 取代 Thr 或反之亦然，使得可維持游離-OH；及 Gln 取代 Asn 或反之亦然，使得可維持游離-NH₂。在一些實施例中，用疏水性胺基酸取代天然疏水性胺基酸，例如在活性位點中，以保持疏水性。

【0257】 術語「一致」或「一致性」%在兩條或更多條多肽序列之上下文中係指在比較及比對比較窗或特定區域內之最大對應性時，兩條或更多條序列或子序列相同或在指定區域內具有指定百分比之一致胺基酸殘基(例如至少 60%一致性、至少 65%、至少 70%、至少 75%、至少 80%、至少 85%、至少 90%或至少 95%或更大)，如使用序列比較算法或藉由手動比對及目視檢查所量測。在一些實施例中，相對於參考序列具有指定一致性%之序列因一或多個保守取代而不同於參考序列。

【0258】 為進行多肽之序列比較，通常一條胺基酸序列充當參考序列，候選序列與該參考序列進行比較。可使用熟習此項技術者可獲得之各種方法(例如視覺比對)或使用公開獲得之軟體使用已知算法來實施比對以達成最大比對。該等程式包括 BLAST 程式、ALIGN、ALIGN-2 (Genentech, South San Francisco, Calif.) 或 Megalign (DNASTAR)。用於比對以達成最大比對之參數可由熟習此項技術者確定。出於本申請案之目的，為進行多肽序列之序列比較，使用以預設參數比對兩條蛋白質序列之 BLASTP 算法標準蛋白質 BLAST。

【0259】 術語「對應於」、「參考.....確定」或「參考.....編號」在用於鑑別多肽序列中之給定胺基酸殘基之上下文中時係指，當給定胺基酸序列與參考序列進行最大比對及比較時，指定參考序列之殘基之位置。因此，例如，當經修飾 Fc 多肽中之胺基酸殘基與 SEQ ID NO:1 最佳比對時，當該等殘基與 SEQ ID NO:1 中之胺基酸對齊時，該等殘基「對應於」SEQ ID NO:1 中之胺基酸。與參考序列比對之多肽之長度無需與參考序列相同。

【0260】 術語「多核苷酸」及「核酸」可互換地指任一長度之核苷酸鏈，且包括 DNA 及 RNA。核苷酸可為去氧核糖核苷酸、核糖核苷酸、經修飾核苷酸或鹼基及/或其類似物或可藉由 DNA 或 RNA 聚合酶納入鏈中之任何受質。多核苷酸可包括經修飾核苷酸，例如甲基化核苷酸及其類似物。本文預期之多核苷酸之實例包括單股及雙股 DNA、單股及雙股 RNA 以及具有單股及雙股 DNA 及 RNA 之混合物的雜合分子。

【0261】 如本文所用之「結合親和力」係指兩個分子(例如多肽上之單一結合位點及與其結合之靶(例如運鐵蛋白受體))之間的非共價相互作用之強度。因此，例如，除非另有指示或上下文明確指出，否則該術語可指多肽及其靶之間的 1:1 相互作用。結合親和力可藉由量測平衡解離常數(K_D)來量化，該平衡解離常數係指用解離速率常數(k_d , 時間⁻¹)除以締合速率常數(k_a , 時間⁻¹ M⁻¹)。 K_D 可藉由量測複合物形成及解離之動力學(例如使用表面電漿子共振(SPR)方法，例如 Biacore™系統；動力學排斥分析，例如 KinExA®；及生物層干涉術(例如使用 ForteBio® Octet®平台))來確定。如本文所用之「結合親和力」不僅包括形式結合親和力，例如反映多肽及其靶之間的 1:1 相互作用之彼等結合親和力，且亦包括表觀親和力，對其計算可反映親合結合之 K_D 。

【0262】 如本文所用之術語「特異性結合」或「選擇性結合」至靶(例如 TfR)在提及如本文所述之經改造 TfR 結合多肽、TfR 結合肽或 TfR 結合融合蛋白時係指其中經改造 TfR 結合多肽、TfR 結合肽或 TfR 結合融合蛋白以與其結合至結構不同之靶相比更大之親和力、更大之親合力及/或更長之持續時間結合至靶的結合反應。在典型實施例中，當在相同親和力分析條件下分析時，與不相關靶相比，經改造 TfR 結合多肽、TfR 結合肽或 TfR 結合融合蛋白對特定靶(例如 TfR)具有至少 5 倍、10 倍、50 倍、100 倍、1,000 倍、10,000 倍或更大之親和力。如本文所用之術語「特異性結合」、「特異性結合至」或「特異性針對」特定靶(例

如 TfR)可展現為例如分子對其所結合之靶之平衡解離常數 K_D 為例如 10^{-4} M 或更小、例如 10^{-5} M、 10^{-6} M、 10^{-7} M、 10^{-8} M、 10^{-9} M、 10^{-10} M、 10^{-11} M 或 10^{-12} M。在一些實施例中，經改造 TfR 結合多肽、TfR 結合肽或 TfR 結合融合蛋白特異性結合至 TfR 上在物種之間保守(例如在物種之間結構保守)、例如在非人類靈長類動物與人類物種之間保守(例如在非人類靈長類動物與人類物種之間結構保守)之抗原決定基。在一些實施例中，經改造 TfR 結合多肽、TfR 結合肽或 TfR 結合融合蛋白可排他性地結合至人類 TfR。

【0263】 術語「可變區」或「可變結構域」係指抗體重鏈或輕鏈中衍生自生殖系可變(V)基因、多樣性(D)基因或連結(J)基因(且不衍生自恆定(C_μ 及 C_δ)基因區段)、並給予抗體與抗原結合之特異性的結構域。通常，抗體可變區包含四個保守「框架」區及三個超變「互補決定區」，二者間雜排列。

【0264】 術語「抗原結合部分」及「抗原結合片段」在本文中可互換使用且係指保留經由其可變區特異性結合至抗原之能力之抗體之一或多個片段。抗原結合片段之實例包括(但不限於) Fab 片段(單價片段，其係由 VL、VH、CL 及 CH1 結構域組成)、 $F(ab')_2$ 片段(二價片段，其包含在鉸鏈區藉由二硫橋連接之兩個 Fab 片段)、單鏈 Fv (scFv)、二硫化物連接之 Fv (dsFv)、互補決定區(CDR)、VL (輕鏈可變區)及 VH (重鏈可變區)。

【0265】 以下實例意欲係非限制性的。

實例 1：包含 α -L-艾杜糖醛酸酶(IDUA)之融合蛋白之構築。

設計及選殖

【0266】 設計 IDUA-Fc 融合蛋白，其含有(i)第一融合多肽，其中人類 IDUA 酶融合至包括 Fc 區之人類 IgG1 片段(「IDUA-Fc 融合多肽」)，及(ii)經修飾人類 IgG1 片段，其在 Fc 區中含有賦予運鐵蛋白受體(TfR)結合之突變(「經修飾 Fc 多肽」)。亦設計融合蛋白，其含有(i)第一融合多肽，其中人類 IDUA 酶序列融合

至包括 Fc 區之人類 IgG1 片段(「IDUA-Fc 融合多肽」), 及(ii)第二融合多肽, 其中人類 IDUA 酶序列融合至經修飾人類 IgG1 片段, 其在 Fc 區中含有賦予 TfR 結合之突變(「結合 TfR 之 IDUA-Fc 融合多肽」)。產生 IDUA-Fc 融合多肽, 其中 IDUA 序列融合至人類 IgG1 Fc 區之 N 末端及 C 末端。在所有構築體中, 將信號肽 MGWSCILFLVATATGAYA (SEQ ID NO:70)插入融合物之上游以促進分泌。所用人類 IgG1 Fc 區之片段對應於 UniProtKB ID P01857 中序列之胺基酸 D104-K330 (位置 221-447, EU 編號, 其包括鉸鏈之 10 個胺基酸(位置 221-230))。產生單獨編碼(i) IDUA-Fc 融合多肽及(ii)經修飾 Fc 多肽之表現載體且將其共轉染至中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中以產生含有 IDUA 酶(「單酶」)之異二聚體融合蛋白。亦產生單獨編碼(i) IDUA-Fc 融合多肽及(ii)結合 TfR 之 IDUA-Fc 融合多肽之表現載體且將其共轉染至中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中以產生含有兩種 IDUA 酶(「雙酶」)之異二聚體融合蛋白。在一些構築體中, IgG1 片段含有其他突變以促進兩個 Fc 區之異二聚化。

【0267】 包含融合至具有孔洞及 LALA 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 N 末端之成熟人類 IDUA 序列的 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:50 或 51 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0268】 包含融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 N 末端之成熟人類 IDUA 序列的 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:58 或 59 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0269】 包含融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 N 末端之成熟人類 IDUA 序列的 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:60 或 61 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端

包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0270】 包含融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 N 末端之成熟截短人類 IDUA 序列的 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:64 或 65 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0271】 包含融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 N 末端之成熟人類 IDUA 序列的 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:91 或 92 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0272】 包含融合至具有旋鈕及 LALA 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 N 末端之成熟人類 IDUA 序列的 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:104 或 100 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0273】 包含融合至具有旋鈕及 LALA 突變之 TfR 結合經修飾 IgG1 Fc 多肽序列之 N 末端之成熟人類 IDUA 序列的 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:101 或 102 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0274】 包含融合至具有旋鈕及 LALA 突變之 TfR 結合經修飾 IgG1 Fc 多肽序列之 C 末端之成熟人類 IDUA 序列的 Fc-IDUA 融合多肽具有 SEQ ID NO:103 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0275】 包含融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 C 末端之成熟人類 IDUA 序列的 Fc-IDUA 融合多肽具有 SEQ ID NO:68 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括

IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0276】 包含融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 IgG1 Fc 多肽序列之 C 末端之成熟人類 IDUA 序列的 Fc-IDUA 融合多肽具有 SEQ ID NO:69 之序列。IDUA 酶藉由 GGGGS 連接體(SEQ ID NO:72)連結至 Fc 多肽且 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0277】 具有旋鈕及 LALA 突變之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:35 或 36 之序列。經修飾 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0278】 具有旋鈕及 LALAPS 突變之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:37 或 38 之序列。經修飾 Fc 多肽之 N 末端包括 IgG1 鉸鏈區之一部分(DKTHTCPPCP ; SEQ ID NO:6)。

【0279】 產生第一「N 末端單酶」 IDUA-Fc 融合蛋白(「ETV:IDUA 融合物 1」)，其包含具有 SEQ ID NO:35 之序列之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:50 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:36 之序列及/或 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:51 之序列。因此，如本文所用之術語 ETV:IDUA 融合物 1 可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:35 及 50)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:36 及 51)之蛋白質分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0280】 產生第二「N 末端單酶」 IDUA-Fc 融合蛋白(「ETV:IDUA 融合物 2」)，其包含具有 SEQ ID NO:37 之序列之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:58 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:38 之序列及/或 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:59 之序列。因此，如本文所用之術語

ETV:IDUA 融合物 2 可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:37 及 58)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:38 及 59)之蛋白質分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0281】 產生第三「N 末端單酶」 IDUA-Fc 融合蛋白(「ETV:IDUA 融合物 3」)，其包含具有 SEQ ID NO:37 之序列之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:60 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:38 之序列及/或 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:61 之序列。因此，如本文所用之術語 ETV:IDUA 融合物 3 可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:37 及 60)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:38 及 61)之蛋白質分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0282】 產生第四「N 末端單酶」 IDUA-Fc 融合蛋白(「ETV:IDUA 融合物 4」)，其包含具有 SEQ ID NO:37 之序列之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:64 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:38 之序列及/或 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:65 之序列。因此，如本文所用之術語 ETV:IDUA 融合物 4 可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:37 及 64)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:38 及 65)之蛋白質分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0283】 產生第五「N 末端單酶」 IDUA-Fc 融合蛋白(「ETV:IDUA 融合物 5」)，其包含具有 SEQ ID NO:37 之序列之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:91 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:38 之序列及/或 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:92 之序列。因此，如本文所用之術語

ETV:IDUA 融合物 5 可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:37 及 91)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:38 及 92)之蛋白質分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0284】 產生「C 末端單酶」IDUA-Fc 融合蛋白(「ETV:IDUA 融合物 6」)，其包含具有 SEQ ID NO:37 之序列之 TfR 結合經修飾 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:68 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 TfR 結合經修飾 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:38 之序列。因此，如本文所用之術語 ETV:IDUA 融合物 6 可用於指包含 SEQ ID NO:37 及 68 之蛋白質分子；包含 SEQ ID NO:38 及 68 之蛋白質分子；或指具有包含 SEQ ID NO:37 及 68 之蛋白質分子及包含 SEQ ID NO:38 及 68 之蛋白質分子的混合物。

【0285】 表 1 圖解說明其他例示性 IDUA-Fc 融合蛋白及重組蛋白之序列。

表 1. ETV:IDUA 融合蛋白

融合蛋白	經修飾 Fc 多肽(視情況地連接至 IDUA)	IDUA-Fc 或 Fc-IDUA 融合多肽
ETV:IDUA 融合物 1	SEQ ID NO:35 或 36	SEQ ID NO:50 或 51
ETV:IDUA 融合物 2	SEQ ID NO:37 或 38	SEQ ID NO:58 或 59
ETV:IDUA 融合物 3	SEQ ID NO:37 或 38	SEQ ID NO:60 或 61
ETV:IDUA 融合物 4	SEQ ID NO:37 或 38	SEQ ID NO:64 或 65
ETV:IDUA 融合物 5	SEQ ID NO:37 或 38	SEQ ID NO:91 或 92
ETV:IDUA 融合物 6	SEQ ID NO:37 或 38	SEQ ID NO:68
ETV:IDUA 融合物 7	SEQ ID NO:37 或 38	SEQ ID NO:89 或 90
ETV:IDUA 融合物 8	SEQ ID NO:35 或 36	SEQ ID NO:83 或 84
ETV:IDUA 融合物 9	SEQ ID NO:35 或 36	SEQ ID NO:67
ETV:IDUA 融合物 10	SEQ ID NO:101 或 102	SEQ ID NO:50 或 51
ETV:IDUA 融合物 11	SEQ ID NO:103	SEQ ID NO:67

【0286】 包含 ETV:IDUA 之組合物(例如上文所述之任一融合蛋白)可用於指包含以下之組合物：具有未經處理序列之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列之蛋白質分子；或包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0287】 以相似之方式設計及構築缺少賦予 TfR 結合之突變之 IDUA-Fc 融合

蛋白。

【0288】 產生第一非 TfR 結合「N 末端單酶」IDUA-Fc 融合蛋白(「IDUA-Fc 融合物 12」，其包含具有 SEQ ID NO:76 之序列之 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:83 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:77 之序列及/或 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:84 之序列。因此，如本文所用之術語 IDUA-Fc 融合蛋白可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:76 及 83)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:77 及 84)之蛋白質分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0289】 產生第二非 TfR 結合「N 末端單酶」IDUA-Fc 融合蛋白(「IDUA-Fc 融合物 13」，其包含具有 SEQ ID NO:76 之序列之 Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:50 之序列之 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得 Fc 多肽具有 SEQ ID NO:77 之序列及/或 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:51 之序列。因此，如本文所用之術語 IDUA-Fc 融合蛋白可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:76 及 50)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:77 及 51)之蛋白質分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

【0290】 產生非 TfR 結合「N 末端雙酶」IDUA-Fc 融合蛋白(「IDUA-Fc 融合物 14」，其包含具有 SEQ ID NO:104 之序列之第一 IDUA-Fc 多肽及具有 SEQ ID NO:50 之序列之第二 IDUA-Fc 融合多肽。亦可在細胞培養物產生期間進一步處理 IDUA-Fc 融合蛋白，使得第一 IDUA-Fc 多肽具有 SEQ ID NO:100 之序列及/或第二 IDUA-Fc 融合多肽具有 SEQ ID NO:51 之序列。因此，如本文所用之術語 IDUA-Fc 融合物 14 可用於指具有未經處理序列(即 SEQ ID NO:104 及 50)之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列(即選自 SEQ ID NO:100 及 51)之蛋白質

分子；或指包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。表 2 圖解說明例示性非 TfR 結合 IDUA-Fc 融合蛋白及重組蛋白之序列。

表 2. IDUA-Fc 融合蛋白及重組蛋白

融合蛋白	Fc 多肽(視情況地連接至 IDUA)	IDUA-Fc 或 Fc-IDUA 融合多肽	IDUA 多肽
IDUA-Fc 融合物 12	SEQ ID NO:76 或 77	SEQ ID NO:83 或 84	---
IDUA-Fc 融合物 13	SEQ ID NO:76 或 77	SEQ ID NO:50 或 51	---
IDUA-Fc 融合物 14	SEQ ID NO:104 或 100	SEQ ID NO:50 或 51	---
IDUA 重組蛋白 15	---	---	SEQ ID NO:93
IDUA 重組蛋白 16	---	---	SEQ ID NO:94
IDUA 重組蛋白 17	---	---	SEQ ID NO:95

【0291】 包含 ETV:IDUA 之組合物(例如上文所述之任一融合蛋白)可用於指包含以下之組合物：具有未經處理序列之蛋白質分子；包含一或多條經處理序列之蛋白質分子；或包含經處理及未經處理之蛋白質分子之混合物。

重組蛋白表現及純化

【0292】 為表現重組 IDUA-Fc 融合蛋白，使用 Expifectamine™ CHO 轉染套組根據製造商之說明書(Thermo Fisher Scientific)用相關 DNA 構築體轉染 ExpiCHO 細胞(Thermo Fisher Scientific)。如製造商之方案所述，在 37°C、5% CO₂ 及 125 rpm 下在軌道振蕩器(Infors HT Multitron)中，使細胞生長於補充有進料之 ExpiCHO™ 表現培養基中。簡言之，用 0.8 µg 總 DNA 質體/mL 培養物體積以 6×10⁶ 個細胞/ml 密度轉染對數生長之 ExpiCHO 細胞。轉染後，使細胞返回至 37°C。在轉染後 18-22 小時，向經轉染培養物補充營養素進料且將細胞培養溫度降低至 32°C，保持生產運行之持續時間。在轉染後 120 小時藉由以 4000 rpm 離心 15 min 收穫經轉染細胞培養物上清液。將澄清上清液過濾(0.22 µM 膜)且儲存在 4°C 下。

【0293】 使用蛋白質 A 親和層析自細胞培養物上清液純化具(或不具)賦予 TfR 結合之經改造 Fc 區之 IDUA-Fc 融合蛋白。將上清液加載至 HiTrap MabSelect

Prisma 蛋白質 A 親和管柱(GE Healthcare Life Sciences，使用 Akta Pure 系統)上。然後用 10 管柱體積(CV)之 PBS 洗滌管柱。使用 50 mM 檸檬酸鈉緩衝液(pH 3.6) 溶析所結合之蛋白質。在溶析後立即使用 1 M Tris (pH 8) (以 1:8 稀釋度)中和流份。使用陽離子交換層析(CEX)使蛋白質 A 匯集物經受進一步精製。用乙酸鈉緩衝液(pH 5.5)將蛋白質 A 匯集物稀釋 10 倍以促進在 HiTrap® SP 高效管柱(Cytiva, SKU 17-1152-01)上結合。使用 30CV 之線性鹽梯度用 20 mM 乙酸鈉、0.5M NaCl (pH 5.5)溶析管柱。藉由 HPLC-SEC 進一步分析流份。將純度>95%之流份匯集且在 1×PBS (pH 7.4)中透析。藉由多種技術(包括還原及非還原 Caliper (微毛細管電泳-SDS)及 HPLC-SEC)來評價 IDUA-Fc 融合物半成品(final bulk)之均質性。

【0294】 如上文所述在 ExpiCHO 細胞中表現具有 C 末端六組胺酸標籤之重組 IDUA (SEQ ID NO:93-95)(「六組胺酸」揭示為 SEQ ID NO: 96)。為純化帶有六組胺酸標籤之 IDUA 酶(「六組胺酸」揭示為 SEQ ID NO: 96)，使經轉染上清液針對 15 L 之含有 100 mM NaCl 之 20 mM HEPES (pH 7.4)透析過夜。經透析上清液結合至 HisTrap 管柱(GE Healthcare Life Sciences，使用 Akta Pure 系統)。在結合後，用 20 CV 之 PBS 洗滌管柱。使用含有 500 mM 咪唑之 PBS 溶析所結合之蛋白質。將含有 IDUA 酶之匯集流份以 1:10 稀釋於 50 mM Tris (pH 7.5)中且使用 Q Sepharose 高效(GE Healthcare)進一步純化。在結合後，用 10 CV 之 50 mM Tris (pH 7.5)洗滌管柱。使用 50 mM Tris (pH 7.5)及 0.5 M NaCl 之線性梯度溶析所結合之蛋白質且將其收集於 1 CV 流份中。藉由非還原 SDS-PAGE 來評價流份純度。

實例 2：IDUA-Fc 融合蛋白之表徵

【0295】 評估如實例 1 中所述構築及製備之 ETV:IDUA 融合蛋白之 TfR 結合、酶活性及細胞效力。

具有經改造 TfR 結合位點之 IDUA-Fc 融合蛋白結合至人類 TfR

【0296】 為確定具有經改造 TfR 結合之 IDUA-Fc 融合蛋白是否影響經修飾 Fc 結構域與人類 TfR 相互作用之能力，使用 Biacore 8K 儀器(Cytiva)藉由表面電漿子共振(SPR)量測 ETV:IDUA 融合物 3、4 及 6 (實例 1)對人類 TfR 之親和力。將五(5) $\mu\text{g/mL}$ 之 IDUA-Fc 融合蛋白在蛋白質 A 包被之 Biacore™系列 S CM5 感測器晶片上捕獲 1 分鐘，且以 $30 \mu\text{L/min}$ 之流量注射人類頂端結構域 TfR 之連續 3 倍稀釋物。用人類 TfR 濃度遞增之連續五次 60 秒注射、然後在注射週期結束時進行 60 秒解離來分析每一樣品。在每次注射後，使用 10 mM 甘胺酸-HCl (pH 1.5)使晶片再生。藉由自以相似密度 A 捕獲不相關 IgG 之流動細胞減去 RU 來校正結合反應。使用 Biacore™ Insight 評估軟體使用 $k_{\text{結合}}$ 及 $k_{\text{解離}}$ 之同時擬合之 1:1 Langmuir 模型進行動力學分析。ETV:IDUA 融合物 3、4 及 6 對人類 TfR 之單價結合親和力介於約 200 nM 至 400 nM 範圍內。

具有經改造 TfR 結合位點之 IDUA-Fc 融合蛋白在活體外有活性

【0297】 評價經改造 TfR 結合 IDUA-Fc 融合蛋白之活體外活性以證實 IDUA 在融合至人類 IgG 片段時維持其酶活性。使用人工受質使用一步螢光酶分析來量測重組 IDUA 之活體外活性。將 70.96 mM 4-甲基繖形基(umbelliferyl)- α -L-艾杜糖醛酸(游離酸)(Cayman Chemical #19543)之等份試樣在分析緩衝液(50 mM 乙酸鈉、0.5 M NaCl、0.025% Triton X-100, pH 4.5)中稀釋至 2.5 mM 之最終濃度。IDUA-Fc 融合蛋白係自 50 mM 之濃度開始連續稀釋。然後將五(5) μL 受質與 5 μL 經連續稀釋之 IDUA-Fc 融合蛋白在 384 孔黑色平底微量板(NUNC #262260)中混合。將反應物在 22°C 下培育 60 分鐘且用 10 μL 終止緩衝液(0.5 M 碳酸鈉緩衝液, pH 10.3)終止。然後量測反應溶液之螢光(在 365 nm 下激發且在 450 nm 下發射)。藉由非線性回歸擬合 4-甲基繖形酮標準曲線以計算產物之量且驗證為小於總受質裂解之 10%。藉由用產物之量除以反應時間及 IDUA 之莫耳量來計算比活性(pmol 產物/min/pmol IDUA)。

【0298】 該活體外酶活性分析證實，IDUA-Fc 融合蛋白有活性且在 ETV:IDUA 融合物 3、4 及 6 之間係相似的(圖 2)。所有 ETV:IDUA 融合蛋白皆具有介於 Aldurazyme (拉羅尼酶)活性之約 75%至約 90%範圍內之比活性。

具有經改造 TfR 結合位點之 IDUA-Fc 融合蛋白校正活體外受質累積

【0299】 亦在來自赫爾勒(MPS I)患者及健康對照之纖維母細胞中檢查 IDUA-Fc 融合蛋白之細胞活性，使用硫酸乙醯肝素及硫酸皮膚素之 LCMS 量化來評價受質校正。簡言之，將赫爾勒纖維母細胞及健康纖維母細胞以 75,000 個細胞/孔之密度平鋪於 24 孔培養板中之補充有 10% FBS 之 DMEM 培養基中。在此格式中培養細胞直至其達到鋪滿，大約 96 小時。然後將 ETV:IDUA 融合物 1 自 62.5 nM 之起始濃度以 12 點 5 倍連續稀釋劑量曲線添加至每孔中。在添加蛋白質後七十二(72)小時，藉由低滲休克溶解細胞。將溶解物轉移至 96 孔分析板，調節緩衝液組合物以含有 111 mM 乙酸銨及 11 mM 乙酸鈣，然後進行音波處理以完成溶解。經由 BCA 分析測定溶解物之蛋白質濃度，且將所有溶解物調節至相等之蛋白質濃度。向溶解物補充 2 mM DTT 且用含有肝素酶 I (1.25 mIU/反應)、肝素酶 II (1.25 mIU/反應)、肝素酶 III (1.25 mIU/反應)及軟骨素酶 B (6.25 mIU/反應)之酶混合物將 GAG 在 30°C 下消化 3 小時。用 10 mM EDTA 淬滅消化反應，且將 20 ng 4UA-2S-GlcNCOEt-6S 內部標準物添加至每一反應中，然後在 95°C 下變性 10 分鐘。藉由離心過濾自樣品去除不溶性材料，且將澄清樣品與乙腈以 1:1 在玻璃 LC-MS 瓶中混合。在配備有 ACQUITY UPLC BEH Amide 1.7 mm, 2.1×150 mm 管柱之 Xevo TQ-S Micro 儀器上藉由 LC-MS/MS 量化衍生自硫酸乙醯肝素及硫酸皮膚素 GAG 之二糖物質。

【0300】 MPS I 患者纖維母細胞缺少 IDUA 活性，從而導致兩種糖胺聚糖 (GAG)物質硫酸乙醯肝素及硫酸皮膚素累積。ETV:IDUA 融合物 1 在 MPS I 患者源性細胞中顯示與拉羅尼酶相似之效力，此展示用於減少硫酸乙醯肝素累積之

低皮莫耳細胞 EC_{50} (約 7-10 pM) (圖 3)。

具有經改造 *TfR* 結合位點之 *IDUA-Fc* 融合蛋白顯示 *TfR KI* 小鼠中增加的腦攝取。

【0301】 評估 *TfR* 敲入(在本文中稱為「*TfR^{mu/hu}KI*」或「*TfR^{mu/hu}*」)小鼠中 *IDUA-Fc* 融合蛋白之外周(血清)及腦 PK。如國際專利公開案第 WO 2018/152285 號中所述使用 CRISPR/Cas9 技術產生 *TfR^{mu/hu}KI* 小鼠，以在鼠類 *Tfrc* 基因內表現人類 *Tfrc* 頂端結構域；在內源啟動子控制下活體內表現所得嵌合 *TfR*。簡言之，向 6-8 週齡之雄性 *TfR^{mu/hu}KI* 小鼠($n = 12$ /隊列)投用 40 mg/kg 之 ETV:*IDUA* 融合蛋白，且在血清及腦組織中量測 *IDUA* 酶及 ETV:*IDUA* 完整分子之濃度。在 $t =$ 劑量後 0.25 小時、0.5 小時、1 小時、4 小時、8 小時、10 小時、24 小時及 48 小時(用於血清 PK)以及在 $t =$ 劑量後 1 小時、8 小時、24 小時、48 小時(用於腦 PK)，使用基於夾心 ELISA 之分析量測總 *IDUA* 酶水準。用於分析中之 *IDUA-Fc* 融合蛋白闡述於上文中且根據實例 1 製備。為量測總 *IDUA* 酶水準，將多株綿羊抗人類 *IDUA* 抗體(Bio-Techne AF4119)包被至 MULTI-ARRAY® 96 孔板(Meso Scale Diagnostics L15XA-3)上過夜。用 PBS 中之 Blocker™ 酪蛋白(ThermoFisher 37528)封閉板且然後與經稀釋血清或腦溶解物一起培育。然後，添加釘結合之多株綿羊抗人類 *IDUA* 抗體(Bio-Techne AF4119)用於偵測。將含有表面活性劑之 1× 讀取緩衝液 T (Meso Scale Diagnostics R92TC-1)添加至每孔中，且將板加載至 MSD 讀取器。標準曲線係基於個別構築體且使用四參數邏輯曲線來擬合。結果圖解說明於圖 4A-圖 4C 及圖 5A-圖 5C 以及表 3 中。

【0302】 ETV:*IDUA* 融合物 3、4 及 6 在循環中顯示良好的穩定性。觀察到所有分子之高腦 C_{max} 值(約 15 nM 或更高)，且所有分子之腦攝取與外周暴露一致。

表 3. ETV:*IDUA* 融合蛋白之藥物動力學參數(*TfR^{mu/hu}KI* 小鼠)

分子	CL (mL/hr/kg)	血清半衰期 (hr)	血清 C _{max} (nM)	腦 C _{max} (nM)
ETV:IDUA 融合物 3	37.0	5.8	4242	22.16
ETV:IDUA 融合物 4	45.3	6.0	3526	17.87
ETV:IDUA 融合物 6	30.1	5.3	4308	14.83

實例 3：ETV:IDUA 融合物之產物品質屬性。

【0303】 評估各種 ETV:IDUA 融合蛋白之產物品質。對於此研究，評價 ETV:IDUA 融合物 3、4 及 6 (實例 1)。如實例 1 中所述製備所有結構。藉由多種技術 (包括還原及非還原 Caliper (微毛細管電泳-SDS) 及 HPLC-SEC) 評價所溶析流份中 ETV:IDUA 融合蛋白之均質性。如實例 2 中所述量測對人類 TfR 之親和力。

結果

【0304】 如實例 2 中所述，經量測人類 TfR 對 ETV:IDUA 融合物 3 及 6 之親和力係相當的(K_D 介於約 200 nM 至 400 nM 範圍內)。

【0305】 ETV:IDUA 融合物 3、4 及 6 之表現效價大於約 100 mg/L。

【0306】 在蛋白質 A 層析純化後，評估 ETV:IDUA 融合物 3、4 及 6 之回收率。所有結構之蛋白質 A 後匯集物之分析說明至少 85% 之純度 (如藉由 HPLC-SEC 所量測) 及至少約 90% 之完整 ETV 結構 (維持包含旋鈕及孔洞對之經修飾 Fc 二聚體)。使所有結構之蛋白質 A 後匯集物經受陽離子交換層析 (CEX) 用於進一步精製。所有結構之 CEX 後匯集物達成 > 99% 之純度水準 (如藉由 HPLC-SEC 所量測) 及 > 95% 之完整 ETV 結構。

【0307】 ETV:IDUA 融合蛋白之產物品質屬性之彙總提供於表 4 中。

表 4. ETV:IDUA 融合蛋白之產物品質屬性

屬性	ETV:IDUA 融合物 3	ETV:IDUA 融合物 4	ETV:IDUA 融合物 6
表現效價 (mg/L)	182	160	105
產率% (蛋白質 A 後)	約 45-50	約 45-50	70
純度% (蛋白質 A 後)	93	93	85
純度% (CEX 後)	99	99	99

屬性	ETV:IDUA 融合物 3	ETV:IDUA 融合物 4	ETV:IDUA 融合物 6
比活性 (pmol 產物/min/pmol IDUA) [相對於拉羅尼酶之%]	315 [89%]	293 [83%]	280 [79%]
TfR 親和力 K_D	340 nM	355 nM	200 nM

實例 4：在 MPS I 疾病模型中 ETV:IDUA 融合蛋白與拉羅尼酶之比較研究。

【0308】 在小鼠 MPS I 模型中，比較例示性 ETV:IDUA 融合蛋白(ETV:IDUA 融合物 3)與標準護理酶替代療法拉羅尼酶。

結果

【0309】 在 ETV:IDUA 及拉羅尼酶在單一靜脈內(IV)劑量後降低 IDUA KO;TfR^{mu/hu} KI 小鼠之腦、CSF 及肝臟中之總 GAG 水準的程度方面比較該 ETV:IDUA 及該拉羅尼酶。ETV:IDUA 融合物 3 係以與拉羅尼酶等莫耳之劑量(0.85 mg/kg)、以比等莫耳劑量大約 10 倍之劑量(8.8 mg/kg)及以高劑量水準(40 mg/kg)投與小鼠，而拉羅尼酶係以與用於治療之臨床相關劑量(0.58 mg/kg)一致之劑量投與。總 GAG 測定為主要硫酸乙醯肝素(HS) (D0A0、D0S0)及硫酸皮膚素(DS) (D0a4)源性二糖之和。如圖 6A-圖 6D 及表 5 中所圖解說明，在單劑量後 7 天時，ETV:IDUA 蛋白能夠降低腦脊液(CSF)及腦組織中之總 GAG 水準，且此降低優於用拉羅尼酶達成之效應。在 ETV:IDUA 之所有三個投與劑量(包括與拉羅尼酶劑量等莫耳之劑量)下可見總 GAG 水準之降低(CSF：降低 79%對降低 36%;腦：降低 38%對降低 N/S)。在肝臟中，總 GAG 降低在拉羅尼酶與 ETV:IDUA 蛋白之間在所有投與劑量下係相似的。在尿中，ETV:IDUA 在與拉羅尼酶等莫耳之劑量(0.85 mg/kg)下在降低總 GAG 水準方面係相當的。然而，在 ETV:IDUA 之更高劑量下(例如在 8.8 mg/kg 及 40 mg/kg 下)，尿中總 GAG 水準之降低優於拉羅尼酶。

表 5. 在單一 IV 劑量投與後，與媒劑治療之 IDUA KO;TfR^{mu/hu} KI 小鼠相比，總

GAG 水準之降低%。

治療	劑量 [mg/kg]	CSF總 GAG 降低	腦總 GAG 降低	肝臟總 GAG 降低	尿總 GAG 降低
拉羅尼酶	0.58	36%	N/S	96%	63%
ETV:IDUA 融合物 3	0.85	79%	38%	95%	64%
ETV:IDUA 融合物 3	8.8	92%	79%	96%	86%
ETV:IDUA 融合物 3	40	95%	86%	95%	94%

【0310】 圖 6A-圖 6D 之數據表示近似平均量 \pm 平均值之標準誤差。結果證實，ETV:IDUA 穩健地減少 CSF、腦及尿中之受質累積且此降低表示相對於標準護理 ERT 治療之改良。

實驗方法

【0311】 如實例 1 中所述表現及純化 ETV:IDUA 融合物 3。拉羅尼酶係自商業來源獲得(NDC 58468-0070-1，批號 0Y0432)。

【0312】 此研究中所用之 MPS I 小鼠模型係其中剔除編碼 IDUA 之基因、同時亦具有敲入鼠類 TfR 中之人類 TfR 頂端結構域之小鼠模型(在本文中稱為「IDUA KO; TfR^{mu/hu} KI」小鼠或「IDUA KO; TfR^{mu/hu}」小鼠)。IDUA KO 小鼠係自 Jackson Laboratories 獲得(JAX 儲備#004068)。簡言之，使 TfR^{mu/hu} KI 雄性小鼠(參見實例 2；在本文中亦稱為「TfR^{mu/hu}」)與 IDUA 突變雜合之雌性小鼠交配，以在 TfR^{mu/hu} KI 純合背景中產生純合 IDUA KO 小鼠。此研究中所用之小鼠為混合性別且圈養在 12 小時光照-黑暗週期下，且隨意獲取食物(#25502，照射過的；LabDiet)及水。

【0313】 在該研究中，經由靜脈內注射向 IDUA KO;TfR^{mu/hu} KI 小鼠投與單劑量之 ETV:IDUA 融合物 3 或拉羅尼酶，且評價藥效學反應。具體而言，測定外周投與蛋白質對 IDUA KO;TfR^{mu/hu} KI 小鼠之腦、CSF、肝臟及尿總 GAG 水準之效應。向大約 2 月齡之 IDUA KO;TfR^{mu/hu} KI 小鼠靜脈內(i.v.)注射鹽水、ETV:IDUA 融合蛋白(0.85 mg/kg 體重、8.8 mg/kg 體重或 40 mg/kg 體重)或拉羅尼酶(0.58 mg/kg 體重) (n=4-5/組)。使用 i.v.注射鹽水之大約 2 月齡之同胞仔

TfR^{mu/hu} KI 小鼠(非 MPS I 小鼠)作為對照。在單劑量後六(6)天時以及在單劑量後七(7)天時收集尿樣品且匯集用於分析。在單劑量後七(7)天時，將所有動物殺死，且收集腦、CSF 及肝臟組織。將所有收集之組織及流體快速冷凍於乾冰上且儲存在-80°C下直至分析。

【0314】 如下文所述使用基於 LC-MS/MS 之方法活體內量測硫酸乙醯肝素及硫酸皮膚素物質。使用 Qiagen TissueLyzer II 在 30 Hz 下在水(500-750 µL)中將組織等份試樣(50 mg)均質化兩次，每次 3 分鐘。將均質物轉移至 96 孔深板且使用 96 頭音波處理器(Q Sonica)音波處理 20×1 秒脈衝。將音波處理之均質物在 4°C 下以 17,000×g 旋轉 20 分鐘以沈澱細胞碎片。將所得溶解物轉移至清潔的 96 孔深板，且實施 BCA 以量化總蛋白質。在 LC-MS/MS 分析之前，將樣品中之硫酸乙醯肝素(HS)及硫酸皮膚素(DS)消化成其相應二糖。將蛋白質溶解物(來自腦及肝臟組織)及 CSF 及尿與肝素酶 I、II 及 III 以及內部標準物 D4UA-2S-GlcNCOEt-6S (HD009, Iduron Ltd, Manchester, UK)在由乙酸銨、乙酸鈣及 DTT 組成之消化緩衝液中混合，在 30°C 下在 PCR 板中振蕩(700 rpm) 3 小時。對於尿，亦將穩定標記之肌酸酐(內部標準物，N-METHYL-D3, 98%)添加至混合物中。培育 3 小時後，將 0.0025 M 之 EDTA 添加至每一樣品中以終止反應且將混合物在 95°C 下煮沸 10 分鐘以使酶失活。將腦、肝臟、CSF 及尿之消化樣品離心，且將上清液轉移至乙酸纖維素過濾板(Millipore, MSUN03010)並再離心。對於腦、CSF 及尿樣品，將所得溶析液與等份乙腈在 96 孔玻璃瓶板中混合且如下文所述藉由質譜進行分析。對於肝臟，將所得溶析液與 2×體積之乙腈混合。

【0315】 藉由偶聯至電噴霧質譜(Sciex Triple Quad 7500, Sciex, Framingham, MA, USA ; Sciex Triple Quad 6500+, Sciex, Framingham, MA, USA)之液相層析(Exion LC, Sciex, Framingham, MA, USA ; Agilent 1290 Infinity II HPLC, Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, USA)實施流體及組織中 HS 及 DS 源性二糖之

量化。對於兩種液相層析系統上之每一分析，使用 0.6 mL/分鐘之流量及 55°C 之管柱溫度將樣品注射於 ACQUITY UPLC BEH Amide 1.7 mm, 2.1×150 mm 管柱 (Waters Corporation, Milford, MA, USA) 上。移動相 A 係由含有 10 mM 甲酸銨及 0.1% 甲酸之水組成，且移動相 B 係由含有 0.1% 甲酸之乙腈組成。使梯度如下程式化：0.0-6.0 分鐘為 80%B，6.0-6.01 分鐘為 80%B 至 20%B，6.01-8.0 分鐘為 20%B 至 20%B，8.0-8.1 分鐘為 20%B 至 80%B 及 8.1-10 分鐘保持在 80%B 下。對於 Sciex Triple Quad 7500，以負電離模式應用以下設定實施電噴霧電離：氣簾設定為 40；離子噴霧電壓設定為-4500；溫度設定為 450°C；離子源氣體 1 設定為 50；且離子源氣體 2 設定為 60。使用 Sciex OS 2.1.6.59781 以多反應監測模式 (MRM) 及以下設定來實施數據獲取：停留時間設定為 100 msec；碰撞能量設定為-30；入口電位設定為-10；碰撞細胞出口電位設定為-10。對於 Sciex Triple Quad 6500+，以負電離模式應用以下設定實施電噴霧電離：氣簾設定為 20；離子噴霧電壓設定為-4500；溫度設定為 450°C；離子源氣體 1 設定為 50；且離子源氣體 2 設定為 60。使用 Analyst 1.7.1. 以 MRM 及以下設定來實施數據獲取：停留時間設定為 100 msec；碰撞能量設定為-30；去聚簇電位設定為-80；入口電位設定為-10；碰撞細胞出口電位設定為-10。個別二糖物質係基於其滯留時間及 MRM 轉換使用市售參考標準物 (Iduron Ltd) 來鑑別。監測 Sciex Triple Quad 7500 及 Sciex Triple Quad 6500+ 之以下二糖轉換：D0A0 (HS), m/z 378 > 87；D0S0 (HS), m/z 416 > 138，及 D0a4，m/z 458 > 300；D4UA-2S-GlcNCOEt-6S (內部標準物) m/z 472 > 97。將二糖量正規化至如藉由 BCA 分析量測之總蛋白質水準，或正規化至每個樣品所用體液之體積。

非正式序列表

SEQ ID NO:	序列	描述
1	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH	野生型人類 Fc

	NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	序列 位置 231-447 EU 索引編號
2	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	野生型人類 Fc 序列 位置 231-446 EU 索引編號
3	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA K	CH2 結構域序列 位置 231-340 EU 索引編號
4	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CH3 結構域序列 位置 341-447 EU 索引編號
5	EPKSCDKTHTCPPCP	人類 IgG1 鉸鏈 胺基酸序列
6	DKTHTCPPCP	人類 IgG1 鉸鏈 序列之一部分
7	MMDQARSAFSNLFGEPLSYTRFSLAR QVDGDNSHVEMKLA VDEEENADNNTK ANVTKPKRCSGSICYGTIAVIVFFLIGFM IGYLG YCKGVEPKTECERLAGTESPVRE EPGEDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDS TDFTGTIKLLNENS YVPREAGSQKDNL ALYVENQFREFKLSKVWRDQHFVQIQV KDSAQNSVIIVDKNGRLVYLVENPGGY VAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFED LYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAES LNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFFGHA HLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLP NIPVQTISRAAA EKLFGNMEGDCPSDW KTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLKEI KILNIFGVIKGFVEPDHYVVVGAQRDA WGPAAKSGVGTALLLKL AQMFSDMV LKDGFQPSRSIIFASWSAGDFG SVGATE	人類運鐵蛋白受 體蛋白 1 (TFR1)

	WLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTS NFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTG QFLYQDSNWASKVEKLTLDNAAFPFLA YSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTTMDTYK ELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLT HDVELNLDYERYNSQLLSFVRDLNQYR ADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRL TTDFGNAEKTDRFVMKKLNDRVMRVE YHFLSPYVSPKESPRHVFWGSGSHTLP ALLENLKLKQNNGAFNETLFRNQLAL ATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF	
8	NSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSK AATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVN GSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGV LIYMDQTKFPIVNAELSFFGHAHLGTGD PYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIPVQTI SRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTC RMVTSESKNVKLTVS	人類 Tfr 頂端結 構域
9	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞突變之 Fc 序列
10	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有孔洞突變之 Fc 序列
11	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列
12	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ	具有孔洞及 LALA 突變之 Fc

	DWLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	序列
13	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALAPG 突變之 Fc 序列
14	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有孔洞及 LALAPG 突變之 Fc 序列
15	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNKEYKCKVSNKALSAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列
16	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNKEYKCKVSNKALSAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL CAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列
17	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLW CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有旋鈕突變之 Fc 序列

18	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLW CLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有旋鈕突變之 Fc 序列
19	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALA 突變以及 人類 IgG1 鉸鏈 序列之一部分的 Fc 序列
20	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	具有孔洞及 LALA 突變以及 人類 IgG1 鉸鏈 序列之一部分的 Fc 序列
21	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	具有孔洞及 LALAPS 突變以 及人類 IgG1 鉸 鏈序列之一部分 的 Fc 序列
22	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	具有孔洞及 LALAPS 突變以 及人類 IgG1 鉸 鏈序列之一部分 的 Fc 序列

23	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTT PPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	純系 CH3C.35.23.2
24	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTT PPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	純系 CH3C.35.23.2
25	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLW CLVKGFFYPSDIAVEWESYGTEWANYKT TPPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	具有旋鈕突變之 純系 CH3C.35.23.2
26	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLW CLVKGFFYPSDIAVEWESYGTEWANYKT TPPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有旋鈕突變之 純系 CH3C.35.23.2
27	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFFYPSDIAVEWESYGTEWANY KTTTPPVLDSGDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	具有旋鈕及 LALA 突變之純 系 CH3C.35.23.2
28	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK	具有旋鈕及 LALA 突變之純 系 CH3C.35.23.2

	AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	
29	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	具有旋鈕及 LALAPG 突變之 純系 CH3C.35.23.2
30	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	具有旋鈕及 LALAPG 突變之 純系 CH3C.35.23.2
31	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP GK	具有旋鈕及 LALAPS 突變之 純系 CH3C.35.23.2
32	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANY KTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQ QGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP G	具有旋鈕及 LALAPS 突變之 純系 CH3C.35.23.2
33	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA	具有孔洞突變之 純系 CH3C.35.23.2

	KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTT PPVLSDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
34	APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSC AVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTT PPVLSDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGF VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有孔洞突變之 純系 CH3C.35.23.2
35	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES YGTEWANYKTTTPVLSDSDGSFFLYSKL TVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	具有旋鈕及 LALA 突變以及 人類 IgG1 鉸鏈 序列之一部分的 純系 CH3C.35.23.2
36	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES YGTEWANYKTTTPVLSDSDGSFFLYSKL TVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	具有旋鈕及 LALA 突變以及 人類 IgG1 鉸鏈 序列之一部分的 純系 CH3C.35.23.2
37	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES YGTEWANYKTTTPVLSDSDGSFFLYSKL TVTKEEWQQGFVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK	具有旋鈕及 LALAPS 突變以 及人類 IgG1 鉸 鏈序列之一部分 的純系 CH3C.35.23.2
38	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNQKEYKCKVSNKA LSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES	具有旋鈕及 LALAPS 突變以 及人類 IgG1 鉸 鏈序列之一部分 的純系

	YGTEWANYKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVTKEEWQQGFV FSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPG	CH3C.35.23.2
39	MRPLRPRAALLALLASLLAAPPVAPAE APHLVX ₁ VDAARALWPLRRFWRSTGFC PPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGA VPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGRG LSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELM GSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLA RRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDHH DFDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAA SPALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRH CHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGAR SSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIY NDEADPLVGW SLPQPWRADVTYAAMV VKVIAQHQNLLLANTTSAFPYALLSND NAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNNTRPP HVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWA EVSQAGTVLDSNHTVGV LASAHRPQGP ADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAV TLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSP DGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAEDP VAAAPRPLPAGGRLTLRPALRLPSLLLV HVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLV LVWSDEHV GSKCLW TYEIQFSQDGKA YTPVSRKPSTFNLFV FSPDTGAVSGSYR VRX ₂ LDYWARPGPFSDPV PYLEVPVPRG PPSPGNP	全長人類 α -L-艾 杜糖醛酸酶多肽 序列，其中 X ₁ 係 H 或 Q；且 X ₂ 係 A 或 T。
40	EAPHLVX ₁ VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGW SLPQPWRADVTYAAM VVKVIAQHQNLLLANTTSAFPYALLSN DNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGV LASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCS	成熟人類 α -L-艾 杜糖醛酸酶多肽 ，其中 X ₁ 係 H 或 Q；且 X ₂ 係 A 或 T。

	PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVRX ₂ LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR GPPSPGNP	
41	EAPHLV <u>Q</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVR <u>T</u> LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR GPPSPGNP	根據 EU 編號， 具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之成熟人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列
42	EAPHLV <u>Q</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW	根據 EU 編號， 具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列

	AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVR <u>ALDY</u> WARPGPFSDPVPYLEVPVPR GPPSPGNP	
43	EAPHLV <u>H</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPYALLSN DNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVR <u>T</u> LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR GPPSPGNP	根據 EU 編號， 具有 H33 及 T622 (加下劃線) 之成熟人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列
44	EAPHLV <u>H</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM	根據 EU 編號， 具有 H33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列

	VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHPHPFAQRTLARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVR <u>ALDY</u> WARPGPFSDPVPYLEVPVPR GPPSPGNP	
45	EAPHLVX ₁ VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHPHPFAQRTLARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVRX ₂ LDYWARPGPFSDPVPYLEVPV	截短人類 α -L-艾杜糖醛酸酶多肽序列之實施例，其中 X ₁ 係 H 或 Q；且 X ₂ 係 A 或 T。
46	EAPHLV <u>Q</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA	根據 EU 編號，具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之截短人類 α -L-艾杜糖醛酸酶多肽序列之實施例

	<p>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHPHPFAQRTLARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY RVR<u>T</u>LDYWARPGPFSDPVPYLEVPV</p>	
<p>47</p>	<p>EAPHLV<u>Q</u>VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHPHPFAQRTLARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY RVR<u>A</u>LDYWARPGPFSDPVPYLEVPV</p>	<p>根據 EU 編號， 具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 α-L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列之實施例</p>
<p>48</p>	<p>EAPHLV<u>H</u>VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</p>	<p>根據 EU 編號， 具有 H33 及 T622 (加下劃線) 之截短人類 α-L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列之實施例</p>

	HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHHPFAQRTLTA RFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPV	
49	EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHHPFAQRTLTA RFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPV	根據 EU 編號， 具有 H33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列之實施例
50	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u>	IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 T622 (加 下劃線)之成熟 人類 IDUA 序列 利用 G ₄ S 連接體

	<u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAFPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLQDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>	(SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末 端
51	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAFPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u>	IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 T622 (加 下劃線)之成熟 人類 IDUA 序列 利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末 端

	<p><u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u></p>	
<p>52</p>	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGF LNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTL TARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末端</p>

53	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPPFAQRTLRTARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末端
54	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPPFAQRTLRTARFQVNNTR</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末端

	<p><u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u> <u>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS</u> <u>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL</u> <u>PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE</u> <u>WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV</u> <u>SKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALH</u> <u>NHYTQKSLSLSPGK</u></p>	
55	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTAQFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G4S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末端</p>

	TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	
56	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGA</u> <u>VPHRGIKQVRTHWLLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTA RFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u> <u>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末端
57	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGA</u> <u>VPHRGIKQVRTHWLLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體

	<u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAFPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGSDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u> <u>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS</u> <u>NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL</u> <u>PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE</u> <u>WESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLV</u> <u>SKLTVDKSRWQQGNVFSQVSMHEALH</u> <u>NHYTQKSLSLSPG</u>	(SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末 端
58	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAFPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u>	IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 T622 (加 下劃線)之成熟 人類 IDUA 序列 利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALAPS 突變 之 Fc 序列之 N 末端

	<p><u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u></p>	
<p>59</p>	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGF LNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPOPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線)之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端</p>

60	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPPFAQRTLRTARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端
61	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPPFAQRTLRTARFQVNNTR</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端

	<p><u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u></p>	
<p>62</p>	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPPFAQRTLTAQFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNS</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線)之截短人類 IDUA 序列利用 G4S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端</p>

	TYR VVS VLT VLV HQD WLN GKEY KCK VS NKAL SAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK	
63	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQOVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTA RFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRTL DYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u> TYR VVS VLT VLV HQD WLN GKEY KCK VS NKAL SAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLV SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPG	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端
64	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQOVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體

	<p><u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAFPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFPDGTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u> <u>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS</u> <u>NKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL</u> <u>PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE</u> <u>WESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLV</u> <u>SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALH</u> <u>NHYTQKSLSLSPGK</u></p>	<p>(SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALAPS 突變 之 Fc 序列之 N 末端</p>
<p>65</p>	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAFPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 A622 (加 下劃線)之截短 人類 IDUA 序列 利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALAPS 突變 之 Fc 序列之 N 末端</p>

	<p><u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGG</u> <u>GGDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPP</u> <u>KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE</u> <u>VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u> <u>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN</u> <u>NKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL</u> <u>PSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE</u> <u>WESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLV</u> <u>SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH</u> <u>NHYTQKSLSLSPG</u></p>	
<p>66</p>	<p><u>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK</u> <u>DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS</u> <u>TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA</u> <u>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD</u> <u>ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES</u> <u>NGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLVSKLT</u> <u>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT</u> <u>QKSLSLSPGKGGGGSEAPHLVQVDAAR</u> <u>ALWPLRRFWRSTGFCPLPHSQADQYV</u> <u>LSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQVRTH</u> <u>WLELVTRRGSTGRGLSYNFTHLDGYL</u> <u>DLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFED</u> <u>KQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHV</u> <u>SKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGF</u> <u>LNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSF</u> <u>HTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEA</u> <u>GVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVA</u> <u>QQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSL</u> <u>POPWRADVITYAAMVVKVIAQHQNLLL</u> <u>ANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPHPFAQ</u> <u>RTLTRARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLT</u> <u>A</u> <u>MGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSN</u> <u>HTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIY</u> <u>ASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPG</u> <u>LVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVF</u> <u>PTAEQFRRMRAAEDPVAAAPRPLPAGG</u> <u>RLTLR PALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQ</u> <u>VTRLRALPLTOGQLVLVWSDEHVGSKC</u> <u>LWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLF</u> <u>VFSPTGAVSGSYRVRALDYWARPGPF</u> <u>SDPVPYLEVPVPRGPPSPGNP</u></p>	<p>Fc-IDUA 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線)之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 C 末端</p>

67	<p>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT <u>QKSLSLSPGKGGGGSEAPHLVQVDAAR</u> <u>ALWPLRRFWRSTGFCPLPHSQADQYV</u> <u>LSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQVRTH</u> <u>WLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYL</u> <u>DLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFED</u> <u>KQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHV</u> <u>SKWNFETWNEPDHHDNDVSMQMGF</u> <u>LNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSF</u> <u>HTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEA</u> <u>GVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVA</u> <u>QQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSL</u> <u>POPWRADVITYAAMVVKVIAQHQNLLL</u> <u>ANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPHPFAQ</u> <u>RTLTAARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLT</u> <u>MGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSN</u> <u>HTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIY</u> <u>ASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPG</u> <u>LVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVF</u> <u>PTAEQFRMRRAEDPVAAAPRPLPAGG</u> <u>RLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQ</u> <u>VTRLRALPLTOGQLVLVWSDEHVGSKC</u> <u>LWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNL</u> <u>VFSPDTGAVSGSYRVRTLTDYWARPGPF</u> <u>SDPVPYLEVPVPRGPPSPGNP</u></p>	<p>Fc-IDUA 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 C 末端</p>
68	<p>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT <u>QKSLSLSPGKGGGGSEAPHLVQVDAAR</u> <u>ALWPLRRFWRSTGFCPLPHSQADQYV</u> <u>LSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQVRTH</u> <u>WLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYL</u> <u>DLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFED</u></p>	<p>Fc-IDUA 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 C 末端</p>

	<p><u>KQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHV</u> <u>SKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGF</u> <u>LNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSF</u> <u>HTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEA</u> <u>GVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVA</u> <u>QQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSL</u> <u>PQPWRADVITYAAMVVKVIAQHQNLLL</u> <u>ANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPPHFAQ</u> <u>RTLTAARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLT</u> <u>MGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSN</u> <u>HTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIY</u> <u>ASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPG</u> <u>LVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVE</u> <u>PTAEQFRRMRAAEDPVAAAPRPLPAGG</u> <u>RLTLRALPLTQGQLVLVWSDEHVGSKC</u> <u>LWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNL</u> <u>VFSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPF</u> <u>SDPVPYLEVPVPRGPPSPGNP</u></p>	
<p>69</p>	<p><u>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK</u> <u>DTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA</u> <u>LSAPIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSRD</u> <u>ELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWES</u> <u>NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLT</u> <u>VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT</u> <u>QKSLSLSPGKGGGGSEAPHLVQVDAAR</u> <u>ALWPLRRFWRSTGFCPLPHSQADQYV</u> <u>LSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQVRTH</u> <u>WLLELVTRGSTGRGLSYNFTHLDGYL</u> <u>DLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFED</u> <u>KQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHV</u> <u>SKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGF</u> <u>LNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSF</u> <u>HTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEA</u> <u>GVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVA</u> <u>QQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSL</u> <u>PQPWRADVITYAAMVVKVIAQHQNLLL</u> <u>ANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPPHFAQ</u> <u>RTLTAARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLT</u> <u>MGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSN</u> <u>HTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIY</u> <u>ASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPG</u> <u>LVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVE</u></p>	<p>Fc-IDUA 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線)之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 C 末端</p>

	<u>PTAEQFRRMRAAEDPVAAAPRPLPAGG</u> <u>RLTLRPALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQ</u> <u>VTRLRALPLTQGQLVLVWSDEHVGSKC</u> <u>LWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNL</u> <u>VFSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPF</u> <u>SDPVPYLEVPVPRGPPSPGNP</u>	
70	MGWSCILFLVATATGAYA	分泌信號肽
71	GS	GS 連接體
72	GGGGS	富含甘胺酸之連接體
73	GGGGSGGGGS	富含甘胺酸之連接體
74	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	具有旋鈕及 LALA 突變之 Fc 序列
75	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL WCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有旋鈕及 LALA 突變之 Fc 序列
76	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPGK	具有旋鈕及 LALA 突變以及 人類 IgG1 鉸鏈 序列之一部分的 Fc 序列
77	DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA	具有旋鈕及 LALA 突變以及 人類 IgG1 鉸鏈

	LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSPG	序列之一部分的 Fc 序列
78	EAPHLVX ₁ VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLVFSPTGAVSGSY RVRX ₂ LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR G	截短人類 α -L-艾 杜糖醛酸酶多肽 序列之實施例， 其中 X ₁ 係 H 或 Q；且 X ₂ 係 A 或 T。
79	EAPHLV <u>Q</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG	根據 EU 編號， 具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之截短人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列之實施例

	PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY RVR <u>T</u> LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR G	
80	EAPHLV <u>Q</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY RVR <u>A</u> LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR G	根據 EU 編號， 具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列之實施例
81	EAPHLV <u>H</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN	根據 EU 編號， 具有 H33 及 T622 (加下劃線) 之截短人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列之實施例

	DNAFLSYHPHPFAQRTLTA RFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGV LASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLR PALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLW TYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFV FSPDTGAVSGSY RVR <u>T</u> LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR G	
82	EAPHLV <u>H</u> VDAARALWPLRRFWRSTGF CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPYALLSN DNAFLSYHPHPFAQRTLTA RFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGV LASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLR PALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLW TYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLFV FSPDTGAVSGSY RVR <u>A</u> LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR G	根據 EU 編號， 具有 H33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 α -L- 艾杜糖醛酸酶多 肽序列之實施例
83	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u>	IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 T622 (加 下劃線)之截短 人類 IDUA 序列 利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞

	<u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTAHFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSF</u> <u>FLVSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHE</u> <u>ALHNHYTQKSLSLSPGK</u>	及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末 端
84	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTAHFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u>	IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 T622 (加 下劃線)之截短 人類 IDUA 序列 利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末 端

	<u>RVRTL</u> <u>DYWAR</u> <u>PGPFSD</u> <u>PVPYLE</u> <u>VPVPR</u> <u>GGGGG</u> <u>SDKTH</u> <u>TCPPC</u> <u>PAPEA</u> <u>AGGPS</u> <u>VF</u> <u>LFPPK</u> <u>PKDTL</u> <u>MISRT</u> <u>PEVTC</u> <u>VVVD</u> <u>VSHE</u> <u>DPEVK</u> <u>FNWY</u> <u>VDGVE</u> <u>VHNA</u> <u>KTKPRE</u> <u>EQ</u> <u>YNSTY</u> <u>RVVS</u> <u>VLTVL</u> <u>HQDWL</u> <u>NGKEY</u> <u>KC</u> <u>KVSNK</u> <u>ALPA</u> <u>PIEKT</u> <u>ISKAK</u> <u>GQPRE</u> <u>PQVY</u> <u>TLPPS</u> <u>RDEL</u> <u>TKNQ</u> <u>VSLS</u> <u>CAVK</u> <u>GFYPS</u> <u>DI</u> <u>AVEW</u> <u>ESNG</u> <u>QPEN</u> <u>NYKT</u> <u>TPPV</u> <u>LDS</u> <u>DGSF</u> <u>FLVSK</u> <u>LTV</u> <u>DKSR</u> <u>WQQG</u> <u>NVFS</u> <u>CSVM</u> <u>HE</u> <u>ALHN</u> <u>HYT</u> <u>QKS</u> <u>LSL</u> <u>SPG</u>	
85	<u>EAPHL</u> <u>VQVDA</u> <u>AARAL</u> <u>WPLRR</u> <u>FWRST</u> <u>GF</u> <u>CPPLP</u> <u>HSQAD</u> <u>QYVLS</u> <u>WDQQL</u> <u>NLAY</u> <u>YVG</u> <u>AVPHR</u> <u>GIKQ</u> <u>VRTH</u> <u>WLLE</u> <u>LVTT</u> <u>RGST</u> <u>GR</u> <u>GLSYN</u> <u>FTHL</u> <u>DGYLD</u> <u>LLREN</u> <u>QLLP</u> <u>GFEL</u> <u>MGSAS</u> <u>GHFT</u> <u>DFED</u> <u>KQQV</u> <u>FEWK</u> <u>DLV</u> <u>SSL</u> <u>ARRYI</u> <u>GRY</u> <u>GLAH</u> <u>VSKW</u> <u>NFET</u> <u>WNE</u> <u>PDH</u> <u>HDFDN</u> <u>VSMT</u> <u>MQG</u> <u>FLN</u> <u>YYD</u> <u>ACSE</u> <u>GLRA</u> <u>ASPAL</u> <u>RLGG</u> <u>PGDS</u> <u>FHTPP</u> <u>RSPL</u> <u>SWGL</u> <u>LR</u> <u>HCHD</u> <u>GTN</u> <u>FFTGE</u> <u>AGVRL</u> <u>DYIS</u> <u>LHR</u> <u>KGA</u> <u>RSSIS</u> <u>ILEQ</u> <u>EKVVA</u> <u>QQIR</u> <u>QLFP</u> <u>KFAD</u> <u>TPI</u> <u>YNDEA</u> <u>DPLV</u> <u>GWSL</u> <u>PQPWR</u> <u>ADVT</u> <u>YAAM</u> <u>VVKVI</u> <u>AQH</u> <u>QNLL</u> <u>ANTT</u> <u>SAFP</u> <u>YALL</u> <u>SN</u> <u>DNAFL</u> <u>SYHP</u> <u>HPFA</u> <u>QRTL</u> <u>TARF</u> <u>QVNN</u> <u>TR</u> <u>PPHV</u> <u>QLLR</u> <u>KPVLT</u> <u>AMGL</u> <u>LALL</u> <u>DEE</u> <u>QLW</u> <u>AEVS</u> <u>QAGT</u> <u>VLDS</u> <u>NHTV</u> <u>GVLA</u> <u>SAHR</u> <u>PQG</u> <u>PADA</u> <u>WRAA</u> <u>VLIY</u> <u>ASDD</u> <u>TRAH</u> <u>PNRS</u> <u>VA</u> <u>VTLRL</u> <u>RGV</u> <u>PPGP</u> <u>LVYV</u> <u>TRYL</u> <u>DNGL</u> <u>CS</u> <u>PDGE</u> <u>WRRL</u> <u>GRP</u> <u>VFPT</u> <u>AEQF</u> <u>RRM</u> <u>RAA</u> <u>ED</u> <u>PVAA</u> <u>APR</u> <u>PLP</u> <u>AGGR</u> <u>LTLR</u> <u>PALR</u> <u>LPS</u> <u>LLL</u> <u>VHVC</u> <u>ARPE</u> <u>KPPG</u> <u>QVTR</u> <u>LRAL</u> <u>PLT</u> <u>QGQ</u> <u>L</u> <u>VLVW</u> <u>SDEH</u> <u>VGSK</u> <u>CLW</u> <u>TYEI</u> <u>QFS</u> <u>QDG</u> <u>K</u> <u>AYTP</u> <u>VS</u> <u>RKP</u> <u>STFN</u> <u>LFV</u> <u>FSP</u> <u>DTG</u> <u>AV</u> <u>SGSY</u> <u>RVRAL</u> <u>DYWAR</u> <u>PGPFSD</u> <u>PVPYLE</u> <u>VPVPR</u> <u>GGGGG</u> <u>SDKTH</u> <u>TCPPC</u> <u>PAPEA</u> <u>AGGPS</u> <u>VF</u> <u>LFPPK</u> <u>PKDTL</u> <u>MISRT</u> <u>PEVTC</u> <u>VVVD</u> <u>VSHE</u> <u>DPEVK</u> <u>FNWY</u> <u>VDGVE</u> <u>VHNA</u> <u>KTKPRE</u> <u>EQ</u> <u>YNSTY</u> <u>RVVS</u> <u>VLTVL</u> <u>HQDWL</u> <u>NGKEY</u> <u>KC</u> <u>KVSNK</u> <u>ALPA</u> <u>PIEKT</u> <u>ISKAK</u> <u>GQPRE</u> <u>PQVY</u> <u>TLPPS</u> <u>RDEL</u> <u>TKNQ</u> <u>VSLS</u> <u>CAVK</u> <u>GFYPS</u> <u>DI</u> <u>AVEW</u> <u>ESNG</u> <u>QPEN</u> <u>NYKT</u> <u>TPPV</u> <u>LDS</u> <u>DGSF</u> <u>FLVSK</u> <u>LTV</u> <u>DKSR</u> <u>WQQG</u> <u>NVFS</u> <u>CSVM</u> <u>HE</u> <u>ALHN</u> <u>HYT</u> <u>QKS</u> <u>LSL</u> <u>SPGK</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線)之截短人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末端
86	<u>EAPHL</u> <u>VQVDA</u> <u>AARAL</u> <u>WPLRR</u> <u>FWRST</u> <u>GF</u> <u>CPPLP</u> <u>HSQAD</u> <u>QYVLS</u> <u>WDQQL</u> <u>NLAY</u> <u>YVG</u> <u>AVPHR</u> <u>GIKQ</u> <u>VRTH</u> <u>WLLE</u> <u>LVTT</u> <u>RGST</u> <u>GR</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有

	<p><u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLTAARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF</u> <u>FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE</u> <u>ALHNHYTQKSLSLSPG</u></p>	<p>Q33 及 A622 (加 下劃線)之截短 人類 IDUA 序列 利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末 端</p>
<p>87</p>	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLTAARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 T622 (加 下劃線)之截短 人類 IDUA 序列 利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALAPS 突變 之 Fc 序列之 N 末端</p>

	<p><u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTL DYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF</u> <u>FLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHE</u> <u>ALHNHYTQKSLSLSPGK</u></p>	
<p>88</p>	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTA RFOVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTL DYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線)之截短人類 IDUA 序列利用 G4S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端</p>

	<p>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPG</p>	
89	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTLTAQFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GGGGGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF</u> <u>FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE</u> <u>ALHNHYTQKSLSLSPGK</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端</p>
90	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之截短人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變</p>

	<p><u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVF</u> <u>LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE</u> <u>DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ</u> <u>YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC</u> <u>KVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVY</u> <u>TLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI</u> <u>AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSF</u> <u>FLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE</u> <u>ALHNHYTQKSLSLSPG</u></p>	<p>之 Fc 序列之 N 末端</p>
91	<p><u>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 H33 及 A622 (加 下劃線)之成熟 人類 IDUA 序列 利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞 及 LALAPS 突變 之 Fc 序列之 N 末端</p>

	<u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u>	
92	<u>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGF LNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRPALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV</u> <u>DSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u>	IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 H33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G ₄ S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有孔洞及 LALAPS 突變之 Fc 序列之 N 末端
93	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u>	具有 Q33 及 A622 (加下劃線) 之成熟人類 α -L-

	<u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGSHHHHHH</u>	艾杜糖醛酸酶多肽序列，融合至 6× His 標籤 (SEQ ID NO: 96)
94	<u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGSHHHHHH</u>	具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之成熟人類 α -L-艾杜糖醛酸酶多肽序列，融合至 6× His 標籤 (SEQ ID NO: 96)

95	<u>X₃APHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFNLYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGSHHHHHH</u>	具有 H33 及 A622 之成熟人類 α -L-艾杜糖醛酸酶多肽序列，其中 X ₃ 係 E 或不存在(加下劃線)，融合至 6× His 標籤 (SEQ ID NO: 96)
96	HHHHHH	6× His 標籤
97	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TPPVLDSGDSFFLVSKLTVTKKEWQQ GFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	具有孔洞及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2
98	APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL SCAVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYK TPPVLDSGDSFFLVSKLTVTKKEWQQ GFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG	具有孔洞及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2

99	<p>X₃APHLVX₁VDAARALWPLRRFWRSTG FCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG AVPHRGIKQVRTHWLLELVTRRGSTGR GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN DNAFLSYHHPFAQRTLRTARFQVNNTR PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY RVRX₂LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR GPPSPGNP</p>	<p>成熟人類 α-L-艾 杜糖醛酸酶多肽 ，其中 X₁ 係 H 或 Q; X₂ 係 A 或 T; 且 X₃ 係 E 或 不存在。</p>
100	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTRRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLRTARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多 肽，其中具有 Q33 及 T622 (加 下劃線)之成熟 人類 IDUA 序列 利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有旋鈕 及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末 端</p>

	<p><u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL</u> <u>DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFC</u> <u>SVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u></p>	
101	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGF LNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADV TYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHPHPFAQRTL TARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLW TYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPV</u> <u>LDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有旋鈕及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2 之 N 末端</p>
102	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多</p>

	<p><u>AVPHRGIKQVRTHWLLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>SSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLARFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRPVFPTAEQFRRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLDYWARPGPFSDPVYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNPGGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u> <u>REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK</u> <u>GFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTPPV</u> <u>LDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFS</u> <u>CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</u></p>	<p>肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線)之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有旋鈕及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2 之 N 末端</p>
<p>103</p>	<p><u>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPK</u> <u>DTLMISRTPVTCVVVDVSHEDPEVKF</u> <u>NWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR</u> <u>VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA</u> <u>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD</u> <u>ELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWES</u> <u>YGTEWANYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL</u> <u>TVTKEEWQQGFVFS</u><u>CSVMHEALHNHY</u> <u>TQKSLSLSPG</u><u>KGGGGSEAPHLVQVDAA</u> <u>RALWPLRRFWRSTGFCPLPHSQADQY</u> <u>VLSWDQQLNLAYVGA</u><u>VPHRGIKQVRT</u> <u>HWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGY</u> <u>LDLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFED</u> <u>KQQVFEWKDLVSSL</u><u>LARRYIGRYGLAHV</u> <u>SKWNFETWNEPDH</u><u>HDFDNVSMTMQGF</u></p>	<p>Fc-IDUA 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線)之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有旋鈕及 LALA 突變之純系 CH3C.35.23.2 之 C 末端</p>

	<p><u>LNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSF</u> <u>HTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEA</u> <u>GVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVA</u> <u>QQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSL</u> <u>PQPWRADVITYAAMVVKVIAQHQNLLL</u> <u>ANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQ</u> <u>RTLTA RFQVNNTRPPHVQLLRKPVLT</u> <u>MGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSN</u> <u>HTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIY</u> <u>ASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPG</u> <u>LVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRP</u> <u>VFPTAEQFRMRAAEDPVAAAPRPLPAGG</u> <u>RLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQ</u> <u>VTRLRALPLTQGQLVLVWSDEHVGSKC</u> <u>LWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNL</u> <u>FVSPDTGAVSGSYRVRTLTDYWARPGPF</u> <u>SDPVPYLEVPVPRGPPSPGNP</u></p>	
104	<p><u>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGF</u> <u>CPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVG</u> <u>AVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSTGR</u> <u>GLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFEL</u> <u>MGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSL</u> <u>ARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDH</u> <u>HDFDNVSMTMQGF LNYYDACSEGLRA</u> <u>ASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLR</u> <u>HCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGA</u> <u>RSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPI</u> <u>YNDEADPLVGWSLPQPWRADVITYAAM</u> <u>VVKVIAQHQNLLLANTTSAPFYALLSN</u> <u>DNAFLSYHHPFAQRTLTA RFQVNNTR</u> <u>PPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLW</u> <u>AEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQG</u> <u>PADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVA</u> <u>VTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCS</u> <u>PDGEWRRLGRP VFPTAEQFRMRAAED</u> <u>PVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLL</u> <u>VHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQL</u> <u>VLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGK</u> <u>AYTPVSRKPSTFNL FVSPDTGAVSGSY</u> <u>RVRTLTDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPR</u> <u>GPPSPGNP GGGGSDKTHTCPPCPAPEAA</u> <u>GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV</u> <u>VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT</u> <u>KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLN</u> <u>GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP</u></p>	<p>IDUA-Fc 融合多肽，其中具有 Q33 及 T622 (加下劃線) 之成熟人類 IDUA 序列利用 G₄S 連接體 (SEQ ID NO:72) 融合至具有旋鈕及 LALA 突變之 Fc 序列之 N 末端</p>

REPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	
---	--

【0316】 所有公開案、專利及專利文件皆以引用方式併入本文中，如同個別地以引用方式併入一般。已參考多個具體及較佳實施例及技術來闡述本揭示案。然而應理解，可在保留於本發明之精神及範圍內的同時，進行許多變化及修改。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C251920SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-02-
14">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>111148472</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-12-16</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>02900.042TW1</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/291,283</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2021-12-17</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">美商戴納立製藥公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>DENALI THERAPEUTICS, INC.</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">包含 $\alpha$ -L-艾杜糖醛酸酶之融合蛋白及其方法
</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>104</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q2">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 3" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>110</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..110</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNNWYVDGVEVHNAKTKPR
    EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 4" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q4">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>15</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..15</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EPKSCDKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q6">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>760</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..760</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q7">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MMDQARSAFSNLFGGEPLSYTRFSLARQVDGNSHVEMKLAVDEEENADNNTKANVTKPKRC
SGSICYGTIAVIVFFLIGFMIGYLGYCKGVEPKTECERLAGTESPVREEPGEDFPAARRLYWDDLKRKLSEKLDSTDFTG
TIKLLNENSYVPREAGSQKDENLALYVENQFREFKLSKVWRDQHFVKIQVKDSAQNSVIVDKNGRLVYLVENPGGYVAY
SKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRAGKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELSFHGHAH
LGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNI PVQTI SRAAAEKLFGNMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSESKNVKLTVSNVLK
EIKILNIFGVIKGFVEPDHYVVGAQRDAWGPGAAGSGVGTALLLKLQMFSDMVLKDGFPQRSRIFASWSAGDFGSVG
ATEWLEGYLSSLHLKAFTYINLDKAVLGTSNFKVSASPLLYTLIEKTMQNVKHPVTGQFLYQDSNWASKVEKLTLDNAAF
PFLAYSGIPAVSFCFCEDTDYPYLGTMTDYKELIERIPELNKVARAAAEVAGQFVIKLTHTVELNLDYERYNSQLLSFV
RDLNQYRADIKEMGLSLQWLYSARGDFFRATSRLTTDFGNAEKTDRFVMKKLNDRVMRVEYHFLSPYVSPKESPFRRHVFW
GSGSHTLPALLENLKRKQNGAFNETLFRNQLALATWTIQGAANALSGDVWDIDNEF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>181</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..181</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q8">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>NSVIIVDKNGRLVYLVENPGGYVAYSKAATVTGKLVHANFGTKKDFEDLYTPVNGSIVIVRA
GKITFAEKVANAESLNAIGVLIYMDQTKFPIVNAELFFGHHLGTGDPYTPGFPSFNHTQFPPSRSSGLPNIIPVQTISR
AAAEKLFNGMEGDCPSDWKTDSTCRMVTSSEKNVKTVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q9">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q10">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q11">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q12">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q13">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q14">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHEALHNHYTQKLSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q16">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q17">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q18">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q19">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 20" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q20">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
  EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
  VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
  LSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 21" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q21">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q22">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSV MHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTWANYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSQSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 24" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q24">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTIEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q25">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q26">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q27">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTIEWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 28" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q28">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q29">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 30" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q30">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALGAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQOGFVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31" >
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q31">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q32">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVTKEEWQQGFVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q33">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSQVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
DSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q34">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
YPSDIAVEWESYGTIEWANYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSQSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>

```

```

<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q35">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTIEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGFVFSQSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q36">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q37">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTWANYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>

```

```

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTIEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>653</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..653</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q39">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>33</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q40">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>H or Q</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>H或Q</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>622</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q41">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MRPLRPRAALLALLASLLAAPPVAPAEAPHLVXVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQAD
QYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQVRTHWLELVTTTRGSGTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHTD
FEDKQQVFQWDLVSSLARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPG
DSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADP
LVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQHQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTAARFQVNNTRPPHVQLL
RKPVLTAAGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRG
VPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWRLGRPVPFTAQEQFRMRAAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVCA
RPEKPPGQVTRLRALPLTQQLVLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRX
LDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPPSPGNP</INSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 40" >
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>627</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..627</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q42">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q43">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>H or Q</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>H或Q</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>596</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q44">

```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVXVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFEDKQQVFWEKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMTMQGFNLNYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVSPDTGAVSGSYRVRXLDYWARGPFPVSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>627</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..627</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q45">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>

```

```

</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVVYLEVPVPRGPP
SPGNP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>627</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..627</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q46">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR

```

```

RLGRPVFPTAEQFRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 43" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>627</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..627</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q47">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVAVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKNWFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 44" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>627</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..627</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q48">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>智人</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVI AQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPHFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>617</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..617</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q49">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q50">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>H or Q</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>H或Q</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>596</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q51">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVXVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLLELVTTTRGSTRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFWEKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKNWFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFNLYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF

```

```

TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPV</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>617</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..617</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q52">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDFFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPV</INS
DSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 47" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>617</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..617</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q53">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVYPYLEVVPV</INS
DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 48" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>617</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..617</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLV FVSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVYPYLEVPV</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>617</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..617</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q55">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSSASGHFTDFEDKQQVFWEKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMRRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVVPEVPPV</INS
DSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q56">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSSASGHFTDFEDKQQVFWEKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMRRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q57">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSSASGHFTDFEDKQQVFWEKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTRPVHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQWLAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWYIEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVVYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q58" >
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWVSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMRRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPEAAGGSPVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>

```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="53" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q59" >
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWVSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ

```

```

HQNLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</ IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>849</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..849</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q60">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFWEKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDFFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGGGGS

```

```

DKHTTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>848</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..848</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q61">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDFFDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMRRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGGGGS
DKHTTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequ
ence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 56" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>849</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..849</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q62">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDFFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGPLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVYPYLEVVPVGGGGS
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 57" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>848</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..848</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q63">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVGGGGS
DKHTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q64">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKHTCP PCAPEAAGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q65">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q66">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLV GWSLPQPWRADV TYAAMVVKV IAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVL IYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMR AAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLV FVSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPPVPRGPP
SPGNPGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q67">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVI AQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQ LWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</IN
SDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>849</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..849</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q68">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYDACEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TTPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMR AAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGGGGS
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>848</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..848</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q69">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMTMQGF LNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVI AQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQ LWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWYIEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVGGGGS
DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="64">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>849</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..849</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q70">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </SequenceData>

```

```

<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKP VLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVL IYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMR AAEDPVAAPRPLPAGGRLTLR PALRLPSLLLHVH CARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLW TYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLV FVSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEV PVGGGGS
DKHTTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seq
uence>

```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="65">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>848</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..848</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q71">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```

<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ

```

```
HQNLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTAHFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMRRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVGGGGS
DKHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTY
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_ sequ
ence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="66">
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q72">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>DKHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGKGGGGSEAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGA VPHRGIKQVRTHWLEL
VTTRGSGTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHVSKWN
FETWNEPDHDFDNVSMTMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEAGVRL
DYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQHQNLLAN
TTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTAHFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSNH
```

```

TVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVPFP
TAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVWSDEHVGSK
CLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVPRGPPSPGNP</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 67" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q73">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGKGGGGSEAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGA VPHRGIKQVRTHWLEL
VTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHVSKWN
FETWNEPDHDFDNVSMTMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEAGVRL
DYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQHQNLLAN
TTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSAQAGTVLDSNH
TVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVPFP
TAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVWSDEHVGSK
CLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVPRGPPSPGNP</I
NSDSeq_sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 68" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q74">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
    EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
    VSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLS
    LSPGKGGGGSEAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGA VPHRGIKQVRTHWLEL
    VTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHVSKWN
    FETWNEPDHDFDNVSMTMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEAGVRL
    DYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQHQNLLAN
    TTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEV SQA GTVLD SNH
    TVGVLAS AHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVFP
    TAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVWSDEHVGSK
    CLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVPRGPPSPGNP</I
    NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 69" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q75">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGKGGGGSEAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVAVPHRGIKQVRTHWLELVTRRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFQWDLVSSLARRYIGRYGLAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMTMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGSWLPQPWRADVYAAMVVKVIAQHQNLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQAGTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLLGRPVFPTAEQFRMRRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGLVLVWSDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPPSPGNP</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="70">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>19</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..19</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q76">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Mus sp.</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>小鼠屬</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MGWSCIIILFLVATATGAYA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="71">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="72">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q77">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GGGG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="73">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q78">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGGSGGG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="74">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q79">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFKNWYVDGVEVHNAKTKPR
    EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
    YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK</INS
    DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="75">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>

```

```

<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q80">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLSLSPG</INSD
Seq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="76">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>227</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..227</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q81">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLS
LSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 77" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>226</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..226</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q82">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKSLS
LSPG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 78" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>620</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..620</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q83">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q84">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>H or Q</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>H或Q</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>596</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q85">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>

```

```
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVXVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TTPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRXLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRG</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="79" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>620</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..620</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TTPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
```

```

RLGRPVFPTAEQFRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRTLTDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRG</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 80" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>620</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..620</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q87">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSAAGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKNWFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRG</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 81" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>620</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..620</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q88">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGF LNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPHFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRG</
INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="82">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>620</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..620</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q89">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGF LNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TTPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQ LWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVVYLEVPVPRG</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="83">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>852</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..852</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q90">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYDACEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TTPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQ LWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVH CARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPV PYLEVPVPRGGG
GGSDKTHTCP PCAPEAAAGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="84">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>851</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..851</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q91">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

```

```

    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TTPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMR AAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGGG
GGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="85">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>852</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..852</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q92">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSAHGFTDFEDKQQVFWEKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVI AQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQWLAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVVYLEVPVPRGGG
GGSDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFVLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 86" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>851</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..851</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q93">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV  
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG  
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF  
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ  
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA  
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR  
RLGRPVFPTAEQFRMRRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW  
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPPVPRGGG  
GGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN  
STYRVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_s  
equence>
```

```
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber="87" >
```

```
<INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>852</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
```

```
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..852</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q94" >
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
```

```
</INSDFeature_qual>
```

```
</INSDFeature>
```

```
</INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV  
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG  
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF  
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
```

```

HQNLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTAARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGGG
GGSDKHTCPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="88">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>851</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..851</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q95">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRGIKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDVFNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTAARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGGG

```

```

GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</ INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 89" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>852</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..852</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q96">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVS KWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQE KVVAAQQ IRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRMR AAEDPVAAPRPLPAGGRLTLR PALRLPSLLLHVH CARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVYPYLEVPPVPRGGG
GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGSSFLLVSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</ INSDSeq_
sequence>

```

```

</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 90" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>851</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..851</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q97">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTP IYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVL IYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPG PGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAAEDPVAAPRPLPAGGRLTLR PALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLV FVSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPPVPRGGG
GGSDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG</INSDSeq_s
equence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 91" >

```

```

<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q98">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPHFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVFSPTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVVYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKHTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="92">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

```

```

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q99">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHDNDVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHPTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKHTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALSAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVK
GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHREALHNHYTQKSLSLSPG</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="93">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>635</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>

```

```

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..635</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q100">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRGIKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNPGSHHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="94">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>635</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..635</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q101">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMOGFLNYD ACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TTPRSP LSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQ IRQLFPKFADTP IYNDEADPLV GWSLPQPWRADV TYAAMVVKV IAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQ LWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRTLDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVPRGPP
SPGNPGSHHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="95">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>635</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..635</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q102">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q103">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>E or absent</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>E或不存在</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XAPHLVHVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMQGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFH TPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLV GWSLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHPHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGPGLVVYTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLV FVSPDTGAVSGSYRVRALDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNPGSHHHHHH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="96">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<INSDQualifier id="q104">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>HHHHHH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="97">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>217</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..217</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q105">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
    EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
    YPSDIAVEWESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFCSSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INS
    DSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```

<SequenceData sequenceIDNumber=" 98" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>216</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..216</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q106">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>APEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
    EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGF
    YPSDIAVEWESYGTIEWANYKTPPVLDSDGSFFLVSKLTVTKEEWQQGFVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG</INSD
    Seq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 99" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>627</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..627</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>

```

```

    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="q107">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q108">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>H or Q</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>H或Q</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q109">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>A or T</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>A或T</NonEnglishQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>VARIANT</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>596</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q110">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>E or absent</INSDQualifier_value>

```

```

    <NonEnglishQualifier_value>E或不存在</NonEnglishQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>XAPHLVXVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHHD FDNVSM TMOGFLNYYDACSEGLRAAS PALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSS ISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGW SLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQ LWAEVSQA
GTVLDSNHTVGV LASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLFVSPDTGAVSGSYRVRXLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNP</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="100">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q111">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGSA SGHFTDFEDKQQVF EWKDLVSSLARRY IGRYG

```

LAHVS_KWN_FET_WNE_PD_HH_DF_DN_VS_MT_MQ_GF_LN_YY_DA_CS_EG_LR_AA_SP_AL_RL_GG_PG_DS_FH_TP_PR_SP_LS_WG_LL_RH_CH_DG_TN_FF
T_GE_AG_VR_LD_YI_SL_HR_KG_AR_SS_IS_IL_EQ_EK_VV_AQ_QI_RQ_LF_PK_FA_DT_PI_YN_DE_AD_PL_VG_WS_LP_QP_WR_AD_VT_YA_AM_VV_KV_IA_Q
H_QN_LL_LA_NT_TS_AF_PY_AL_LS_ND_NA_FL_SY_HP_HP_FA_QR_TL_TA_RF_QV_NN_TR_PP_HV_QL_LR_KP_VL_TA_MG_LL_AL_LD_EE_QL_WA_EV_SQ_A
G_TV_LD_SN_HT_VG_VL_AS_AH_RP_QG_PA_DA_WR_AA_VL_IY_AS_DD_TR_AH_PN_RS_VA_VT_LR_LR_GV_PP_GP_GL_VY_VT_RY_LD_NG_LC_SP_DG_EW_R
R_LG_RP_VF_PT_AE_QF_RR_MR_AA_ED_PV_AA_AP_RP_LP_AG_GR_LT_LR_PA_LR_LP_SL_LL_VH_VC_AR_PE_KP_PG_QV_TR_LR_AL_PL_TQ_GQ_LV_LV_W
S_DE_HV_GS_KC_LW_TY_EI_QF_SQ_DG_KA_YT_PV_SR_KP_ST_FN_LF_VF_SP_DT_GA_VS_GS_YR_VR_TL_DY_WA_RP_GP_FS_DP_VP_YL_EV_PV_PR_GP_P
S_PG_NP_GG_GG_SD_KT_HT_CP_PC_AP_EA_AG_GP_SV_FL_FP_PK_PK_DT_LM_IS_RT_PE_VT_CV_VV_DV_SH_ED_PE_VK_FN_WY_VD_GV_EV_HN_AK_TK
P_RE_EQ_YN_ST_YR_VV_SV_LT_VL_HQ_DW_LN_GK_EY_KC_KV_SN_KA_LP_AI_EK_TI_SK_AK_GQ_PR_EP_QV_YT_LP_PS_RD_EL_TK_NQ_VS_LW_CL_VK
G_FY_PS_DI_AV_EW_ES_NG_QP_EN_NY_KT_TP_PV_LD_SD_GS_FF_LY_SK_LT_VD_KS_RW_QQ_GN_VF_SC_SV_MH_EA_LH_NH_YT_QK_SL_SL_SP_G</ IN
SDSeq_sequence>

</INSDSeq>

</SequenceData>

<SequenceData sequenceIDNumber="101">

<INSDSeq>

<INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>

<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>

<INSDSeq_feature-table>

<INSDFeature>

<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>

<INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>

<INSDFeature_qual>

<INSDQualifier>

<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>

</INSDQualifier>

<INSDQualifier id="q112">

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>

<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>

<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

</INSDQualifier>

</INSDFeature_qual>

</INSDFeature>

</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLELV_TTRG_STGR_GL_SY_NF_TH_LD_GY_LD_LL_RE_NQ_LL_PG_FE_LM_GS_AS_GH_FT_DF_ED_KQ_QV_FE_WK_DL_VS_SL_AR_RY_IG_RY_G
LAHVS_KWN_FET_WNE_PD_HH_DF_DN_VS_MT_MQ_GF_LN_YY_DA_CS_EG_LR_AA_SP_AL_RL_GG_PG_DS_FH_TP_PR_SP_LS_WG_LL_RH_CH_DG_TN_FF
T_GE_AG_VR_LD_YI_SL_HR_KG_AR_SS_IS_IL_EQ_EK_VV_AQ_QI_RQ_LF_PK_FA_DT_PI_YN_DE_AD_PL_VG_WS_LP_QP_WR_AD_VT_YA_AM_VV_KV_IA_Q
H_QN_LL_LA_NT_TS_AF_PY_AL_LS_ND_NA_FL_SY_HP_HP_FA_QR_TL_TA_RF_QV_NN_TR_PP_HV_QL_LR_KP_VL_TA_MG_LL_AL_LD_EE_QL_WA_EV_SQ_A
G_TV_LD_SN_HT_VG_VL_AS_AH_RP_QG_PA_DA_WR_AA_VL_IY_AS_DD_TR_AH_PN_RS_VA_VT_LR_LR_GV_PP_GP_GL_VY_VT_RY_LD_NG_LC_SP_DG_EW_R

```

RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK
GFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTTTPVLDSGSSFLYSKLTVTKKEEWQQGFVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="102">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>858</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..858</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q113">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGAVPHRG IKQV
RTHWLELVTTTRGSTRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKNWFETWNEPDHHDNDVSMTMQGFLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDYISLHRKGARSSISILEQEKKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAFPYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVFPSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVPYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPCAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK

```

```
GFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSVMSHEALHNHYTQKSLSPG</IN
SDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="103">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q114">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGV
EVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQ
VSLWCLVKGFYPSDIAVEWESYGTEWANYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVTKEEWQGGFVFSVMSHEALHNHYTQKSLSP
LSPGKGGGGSEAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGA VPHRGIKQVRTHWLEL
VTTRGSTRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRYIGRYGLAHVSKWN
FETWNEPDHDFDNVSMTMQGLNYYDACSEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFFTGEAGVRL
DYISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADV TYAAMVVKVIAQHQNLLAN
TTSAPFYALLSNDNAFLSYHHPFAQRTLTARFQVNTRPPHVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEV SQAGTVLDSNH
TVGVLASARHPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWRRLGRPVFP
TAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRPLSLLLVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVWSDEHVGSK
CLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVPRGPPSPGNP</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

```

</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="104">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>859</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..859</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q115">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
            <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EAPHLVQVDAARALWPLRRFWRSTGFCPPLPHSQADQYVLSWDQQLNLAYVGVPHRG IKQV
RTHWLLELVTTTRGSTGRGLSYNFTHLDGYLDLLRENQLLPGFELMGASGHFTDFEDKQQVFEWKDLVSSLARRY IGRYG
LAHVSKWNFETWNEPDHDFDNVSMTMQGFLNYDACEGLRAASPALRLGGPGDSFHTPPRSPLSWGLLRHCHDGTNFF
TGEAGVRLDY ISLHRKGARSSISILEQEKVVAQQIRQLFPKFADTPIYNDEADPLVGWSLPQPWRADVTYAAMVVKVIAQ
HQNLLLANTTSAPFYALLSNDNAFLSYHPPFAQRTLTARFQVNNTRPPhVQLLRKPVLTAMGLLALLDEEQLWAEVSQA
GTVLDSNHTVGVLASAHRPQGPADAWRAAVLIYASDDTRAHPNRSVAVTLRLRGVPPGGLVYVTRYLDNGLCSPDGEWR
RLGRPVFPTAEQFRRMRAEDPVAAAPRPLPAGGRLTLRALRLPSLLLHVHVCARPEKPPGQVTRLRALPLTQGGQLVLVW
SDEHVGSKCLWTYEIQFSQDGKAYTPVSRKPSTFNLVVFSPDTGAVSGSYRVRLDYWARPGPFSDPVYPYLEVPVPRGPP
SPGNPGGGGSDKTHTCPPEAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMSRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVK
GFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYHTQKLSLSLSPGK</I
NSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】 一種蛋白質，其包含：

- a. 第一 Fc 多肽，該第一 Fc 多肽連接至 α -L-艾杜糖醛酸酶(IDUA)胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；及
- b. 第二 Fc 多肽，其包含與 SEQ ID NO:28 具有至少 90%一致性之序列且能夠特異性結合至運鐵蛋白受體(TfR)。

【請求項 2】 如請求項 1 之蛋白質，其中根據 EU 編號，該第二 Fc 多肽在位置 389 處具有 Ala。

【請求項 3】 如請求項 2 之蛋白質，其中根據 EU 編號，該第二 Fc 多肽進一步包含位置 380 處之 Glu；及位置 390 處之 Asn。

【請求項 4】 如請求項 3 之蛋白質，其中根據 EU 編號，該第二 Fc 多肽在以下位置進一步包含：

- i. 位置 384 處之 Tyr；
- ii. 位置 386 處之 Thr；
- iii. 位置 387 處之 Glu；
- iv. 位置 388 處之 Trp；
- v. 位置 413 處之 Thr；
- vi. 位置 415 處之 Glu；
- vii. 位置 416 處之 Glu；及
- viii. 位置 421 處之 Phe。

【請求項 5】 如請求項 1 至 4 中任一項之蛋白質，其中該蛋白質能夠運輸穿過個體之血腦障壁。

【請求項 6】 如請求項 1 至 5 中任一項之蛋白質，其中該蛋白質以約 100 nM 至約 500 nM 之親和力結合至 TfR。

- 【請求項 7】 如請求項 1 至 5 中任一項之蛋白質，其中該蛋白質以約 200 nM 至約 400 nM 之親和力結合至 TfR。
- 【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項之蛋白質，其中該第二 Fc 多肽結合至該 TfR 之頂端結構域。
- 【請求項 9】 如請求項 1 至 8 中任一項之蛋白質，其中該蛋白質與該 TfR 之該結合實質上不會抑制運鐵蛋白與該 TfR 結合。
- 【請求項 10】 如請求項 1 至 9 中任一項之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:39、40、45、78 及 99 中之任一者具有至少 80%、85%、90% 或 95% 一致性之胺基酸序列。
- 【請求項 11】 如請求項 10 之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:39、40、45、78 及 99 中之任一者之胺基酸序列。
- 【請求項 12】 如請求項 1 至 9 中任一項之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:41-44 中之任一者具有至少 80%、85%、90% 或 95% 一致性之胺基酸序列。
- 【請求項 13】 如請求項 12 之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:41-44 中之任一者之胺基酸序列。
- 【請求項 14】 如請求項 1 至 9 中任一項之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:46-49 中之任一者具有至少 80%、85%、90% 或 95% 一致性之胺基酸序列。
- 【請求項 15】 如請求項 14 之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:46-49 中之任一者之胺基酸序列。
- 【請求項 16】 如請求項 1 至 9 中任一項之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含與 SEQ ID NO:79-82 中之任一者具有至少 80%、85%、90% 或 95% 一致性之胺基酸序列。

- 【請求項 17】 如請求項 16 之蛋白質，其中該 IDUA 胺基酸序列包含 SEQ ID NO:79-82 中之任一者之胺基酸序列。
- 【請求項 18】 如請求項 1 至 17 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽藉由肽鍵或藉由多肽連接體連接至該 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。
- 【請求項 19】 如請求項 18 之蛋白質，其中該多肽連接體係撓性多肽連接體。
- 【請求項 20】 如請求項 18 之蛋白質，其中該撓性多肽連接體係富含甘胺酸之連接體。
- 【請求項 21】 如請求項 19 或 20 之蛋白質，其中該多肽連接體係 GS (SEQ ID NO:71)、G₄S (SEQ ID NO:72)或(G₄S)₂ (SEQ ID NO:73)。
- 【請求項 22】 如請求項 1 至 21 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽之 N 末端連接至該 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。
- 【請求項 23】 如請求項 1 至 21 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽之 C 末端連接至該 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。
- 【請求項 24】 如請求項 1 至 23 中任一項之蛋白質，該蛋白質包含單一 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。
- 【請求項 25】 如請求項 1 至 24 中任一項之蛋白質，其中該第二 Fc 多肽與該第一 Fc 多肽形成 Fc 二聚體。
- 【請求項 26】 如請求項 1 至 25 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽各自含有促進異二聚化之修飾。
- 【請求項 27】 如請求項 26 之蛋白質，其中根據 EU 編號，該等 Fc 多肽中之一者具有 T366W 取代，且另一 Fc 多肽具有 T366S、L368A 及 Y407V 取代。
- 【請求項 28】 如請求項 27 之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽含有該 T366S 取代、

該 L368A 取代及該 Y407V 取代，且該第二 Fc 多肽含有該 T366W 取代。

【請求項 29】 如請求項 28 之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:9-16 及 19-22 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列；且該第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:25-32 及 35-38 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 30】 如請求項 1 至 29 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包含天然 FcRn 結合位點。

【請求項 31】 如請求項 1 至 30 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽不具效應功能。

【請求項 32】 如請求項 1 至 30 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽及/或該第二 Fc 多肽包括降低效應功能之修飾。

【請求項 33】 如請求項 32 之蛋白質，其中根據 EU 編號，降低效應功能之該修飾係位置 234 處之 Ala 及位置 235 處之 Ala；位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Gly；或位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Ser 的取代。

【請求項 34】 如請求項 33 之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:11-16 及 19-22 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 35】 如請求項 34 之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:11、12、19 及 20 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 36】 如請求項 34 之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:15、16、21 及 22 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 37】 如請求項 33 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第

一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 38】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:50-53 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 39】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:54-57 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 40】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:83-86 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 41】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:58-61 及 91-92 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 42】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:62-65 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 43】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:87-90 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 44】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:66-67 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 45】 如請求項 37 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第

一 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:68-69 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 46】 如請求項 33 至 45 中任一項之蛋白質，其中該第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:27-32 及 35-38 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 47】 如請求項 46 之蛋白質，其中該第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO: 27、28、35 及 36 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 48】 如請求項 46 之蛋白質，其中該第二 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO: 31、32、37 及 38 中之任一者具有至少 95%或 100%一致性之胺基酸序列。

【請求項 49】 如請求項 26 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-65 及 83-92 中之任一者之胺基酸序列；且其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之胺基酸序列。

【請求項 50】 如請求項 49 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:50-57 及 83-86 中之任一者之胺基酸序列；且其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

【請求項 51】 如請求項 49 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:58-65 及 87-92 中之任一者之胺基酸序列；且其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。

【請求項 52】 如請求項 26 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:66-69 中之任一者之胺基酸序列；且其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-38 中之任一者之胺基酸序列。

【請求項 53】 如請求項 52 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:66-67 中之任一者之胺基酸序列；且其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:35-36 中之任一者之胺基酸序列。

- 【請求項 54】 如請求項 52 之蛋白質，其中連接至該 IDUA 胺基酸序列之該第一 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:68-69 中之任一者之胺基酸序列；且其中該第二 Fc 多肽包含 SEQ ID NO:37-38 中之任一者之胺基酸序列。
- 【請求項 55】 如請求項 1 至 54 中任一項之蛋白質，其中與在該第一 Fc 多肽及該第二 Fc 多肽不存在下該 IDUA 胺基酸序列之攝取相比或與該第二 Fc 多肽不具導致 TfR 結合之該等修飾下該 IDUA 酶之攝取相比，該 IDUA 胺基酸序列至腦中之攝取為至少 5 倍大。
- 【請求項 56】 如請求項 1 至 55 中任一項之蛋白質，其中該第一 Fc 多肽未經修飾以結合至血腦障壁(BBB)受體，且該第二 Fc 多肽經修飾以特異性結合至 TfR。
- 【請求項 57】 如請求項 1 至 56 中任一項之蛋白質，其中該蛋白質不包括免疫球蛋白重鏈及/或輕鏈可變區序列或其抗原結合部分。
- 【請求項 58】 一種多肽，其包含 Fc 多肽，該 Fc 多肽連接至 α -L-艾杜糖醛酸酶 (IDUA)胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段，其中該 Fc 多肽包含與 SEQ ID NO:12 具有至少 90%一致性之序列且含有促進其與另一 Fc 多肽異二聚化之一或多種修飾。
- 【請求項 59】 如請求項 58 之多肽，其中該 Fc 多肽藉由肽鍵或藉由多肽連接體連接至該 IDUA 酶、該 IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。
- 【請求項 60】 如請求項 59 之多肽，該多肽自 N 末端至 C 末端包含：該 IDUA 酶、該 IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段；多肽連接體；及該 Fc 多肽。
- 【請求項 61】 如請求項 59 之多肽，該多肽自 N 末端至 C 末端包含：該 Fc 多肽；多肽連接體；及該 IDUA 酶、該 IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段。

- 【請求項 62】 如請求項 58 至 61 中任一項之多肽，其中根據 EU 編號，該 Fc 多肽包含 T366S、L368A 及 Y407V 取代。
- 【請求項 63】 如請求項 58 至 62 中任一項之多肽，其中根據 EU 編號，該 Fc 多肽包含位置 234 處之 Ala 及位置 235 處之 Ala；位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Gly；或位置 234 處之 Ala、位置 235 處之 Ala 及位置 329 處之 Ser 的取代。
- 【請求項 64】 如請求項 63 之多肽，其中該多肽包含與 SEQ ID NO:50-69 及 83-92 中之任一者具有至少 95% 或 100% 一致性之胺基酸序列。
- 【請求項 65】 一種蛋白質，其包含如請求項 58 至 64 中任一項之多肽及如請求項 58 之另一 Fc 多肽。
- 【請求項 66】 一種醫藥組合物，其包含如請求項 1 至 57 及 65 中任一項之蛋白質或如請求項 58 至 64 中任一項之多肽及醫藥學上可接受之賦形劑。
- 【請求項 67】 一種多核苷酸，其包含編碼如請求項 58 至 64 中任一項之多肽之核酸序列。
- 【請求項 68】 一種載體，其包含如請求項 67 之多核苷酸。
- 【請求項 69】 一種宿主細胞，其包含如請求項 67 之多核苷酸或如請求項 68 之載體。
- 【請求項 70】 如請求項 69 之宿主細胞，其進一步包含多核苷酸，該多核苷酸包含編碼如請求項 58 之另一 Fc 多肽之核酸序列。
- 【請求項 71】 一種產生包含連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之 Fc 多肽之多肽的方法，該方法包括在表現如請求項 67 之多核苷酸編碼之該多肽之條件下培養宿主細胞。
- 【請求項 72】 一種多核苷酸對，其包含第一核酸序列，該第一核酸序列編碼如請求項 1 至 57 中任一項所述之連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基

酸序列或其催化活性片段之該第一 Fc 多肽；及第二核酸序列，該第二核酸序列編碼如請求項 1 至 57 中任一項所述之該第二 Fc 多肽。

【請求項 73】 一或多種載體，其包含如請求項 72 之多核苷酸對。

【請求項 74】 一種宿主細胞，其包含如請求項 72 之多核苷酸對或如請求項 73 之一或多種載體。

【請求項 75】 一種產生包含連接至 IDUA 胺基酸序列、IDUA 變異體胺基酸序列或其催化活性片段之第一 Fc 多肽以及第二 Fc 多肽之蛋白質的方法，該方法包括在表現如請求項 72 之多核苷酸對之條件下培養宿主細胞。

【請求項 76】 一種治療 MPS I 之方法，該方法包括向有需要之患者投與如請求項 1 至 57 及 65 中任一項之蛋白質或如請求項 58 至 64 中任一項之多肽。

【請求項 77】 如請求項 1 至 57 及 65 中任一項之蛋白質或如請求項 58 至 64 中任一項之多肽，其用於治療有需要之患者之 MPS I。

【請求項 78】 一種如請求項 1 至 57 及 65 中任一項之蛋白質或如請求項 58 至 64 中任一項之多肽的用途，其用於製備用來治療有需要之患者之 MPS I 的藥物。

【請求項 79】 一種減少毒性代謝產物在患有 MPS I 之患者中累積之方法，該方法包括向該患者投與如請求項 1 至 57 及 65 中任一項之蛋白質或如請求項 58 至 64 中任一項之多肽。

【請求項 80】 如請求項 1 至 57 及 65 中任一項之蛋白質或如請求項 58 至 64 中任一項之多肽，其用於減少毒性代謝產物在患有 MPS I 之患者中累積。

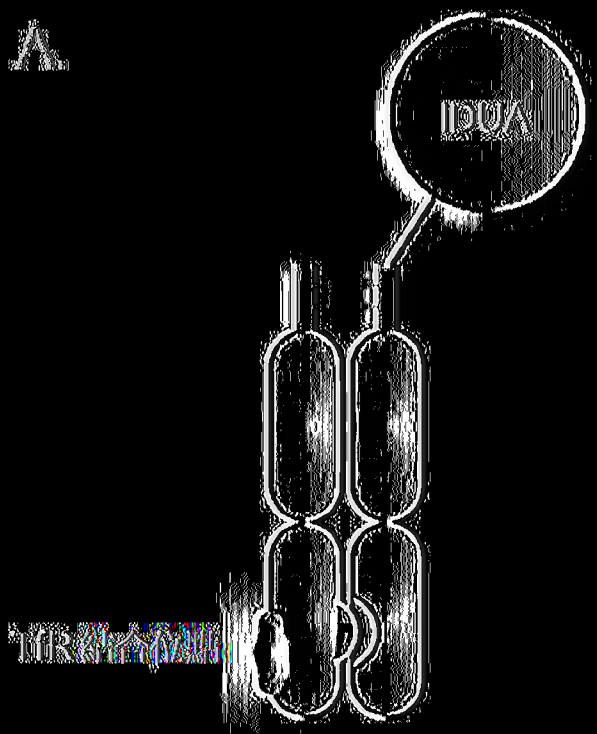
【請求項 81】 一種如請求項 1 至 57 及 65 中任一項之蛋白質或如請求項 58 至 64 中任一項之多肽的用途，其用於製備用來減少毒性代謝產物在患有 MPS I 之患者中累積之藥物。

【請求項 82】 如請求項 79 至 81 中任一項之方法、蛋白質或用途，其中該毒性

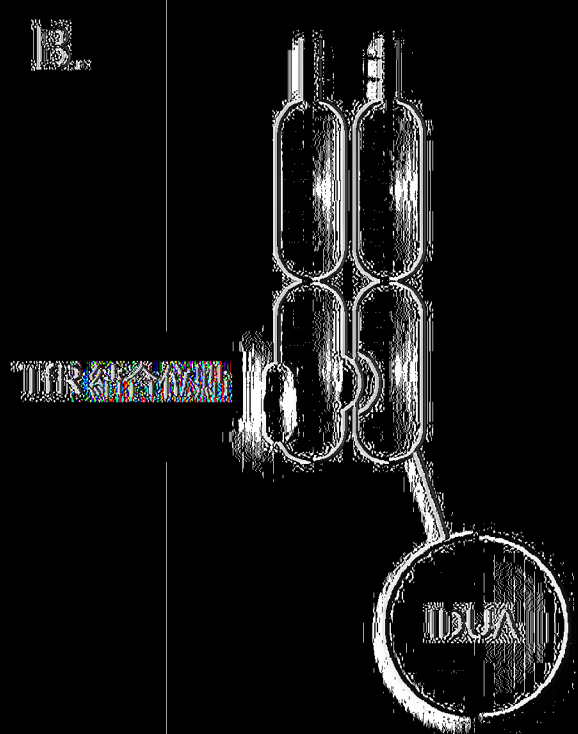
代謝產物包含硫酸乙醯肝素源性寡糖或硫酸皮膚素源性寡糖。

(發明圖式)

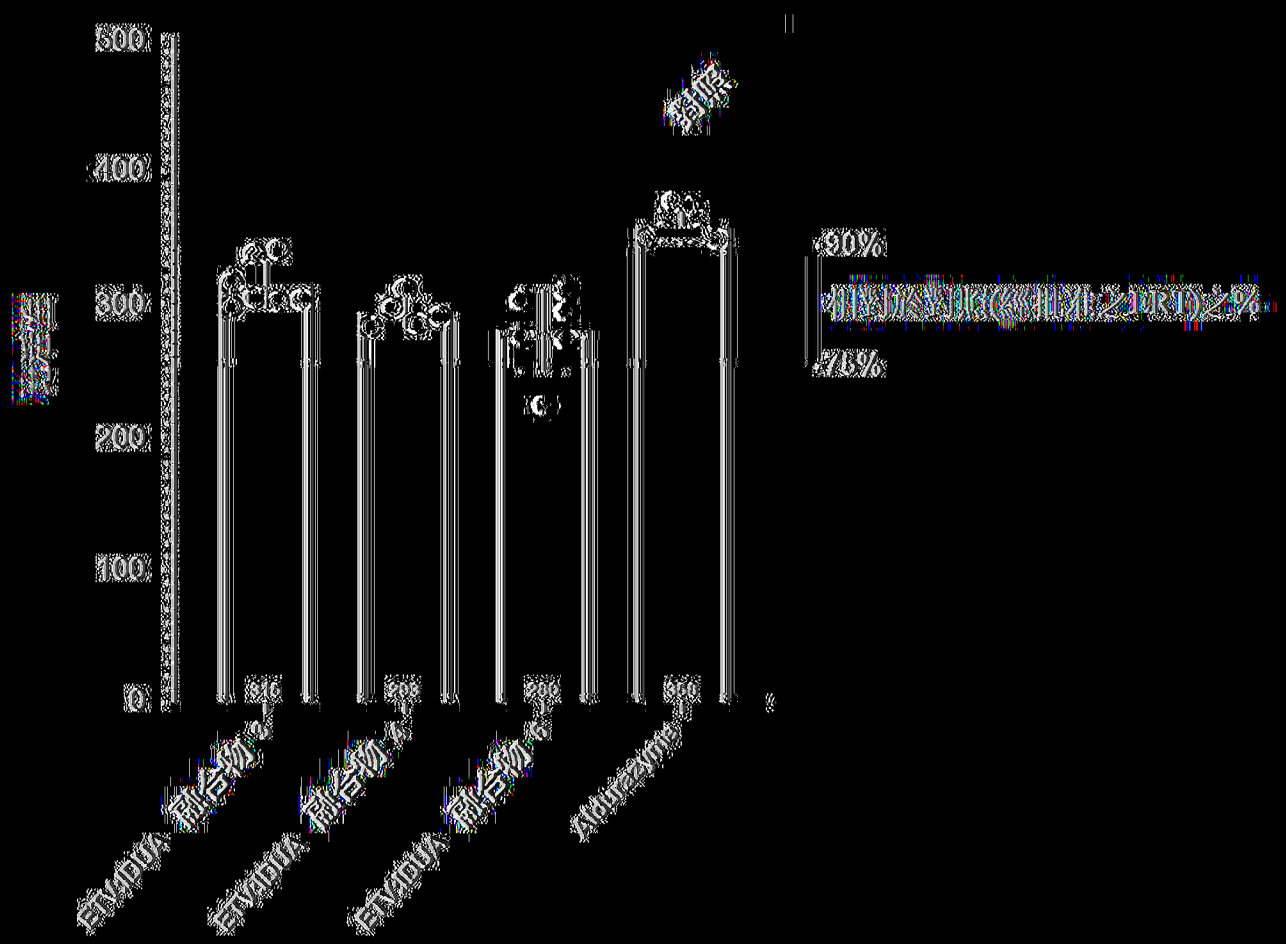
A



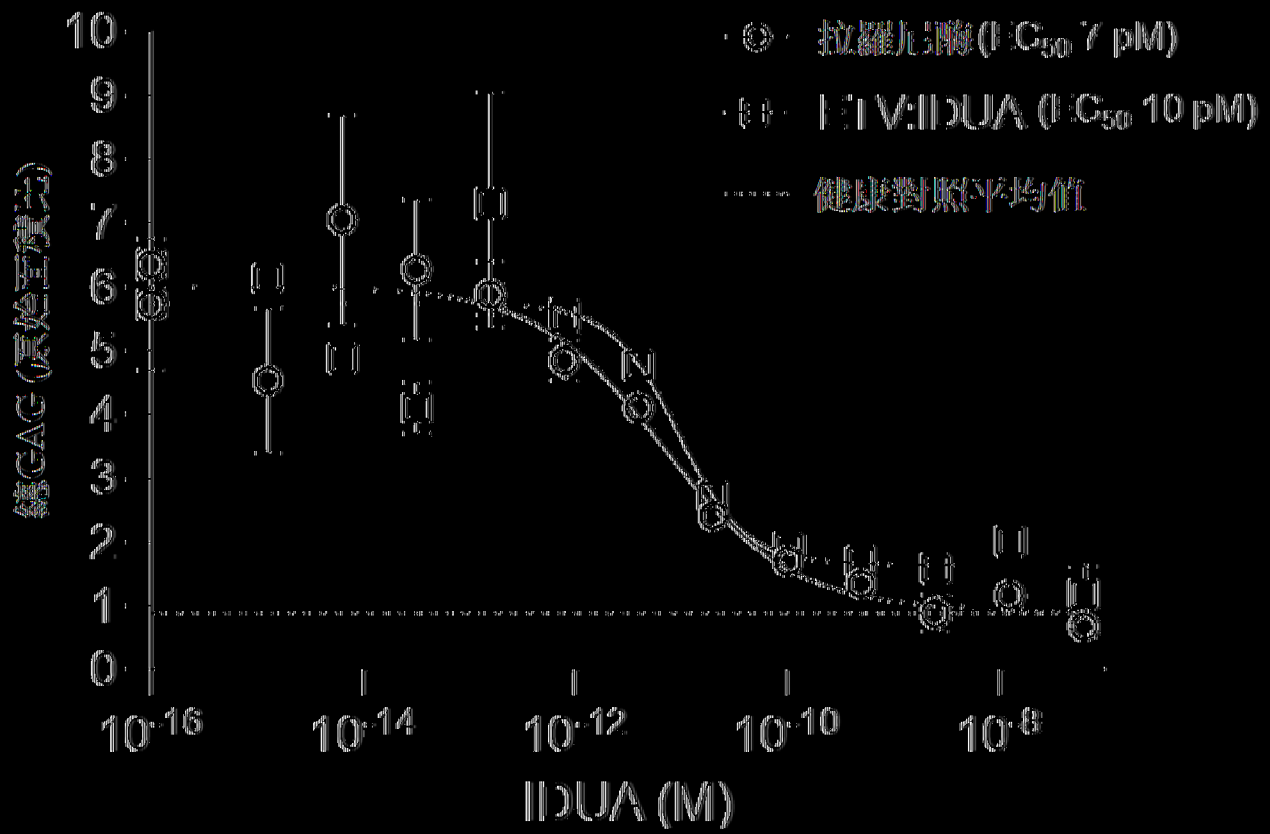
B



(圖 1A-1B)

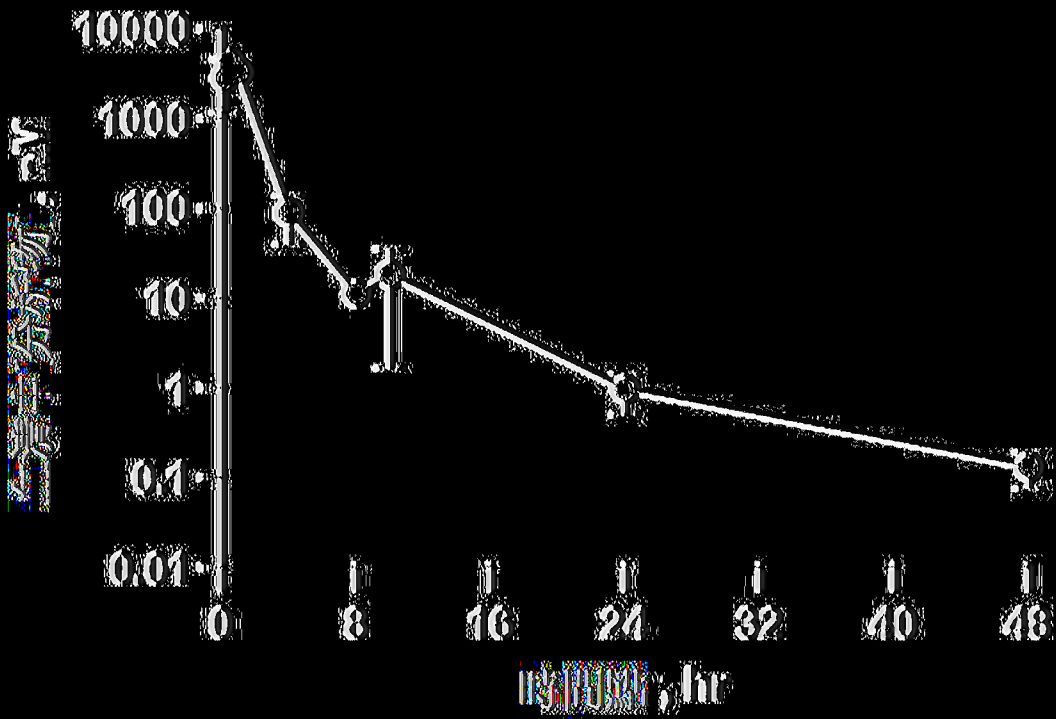


|(圖) 2|



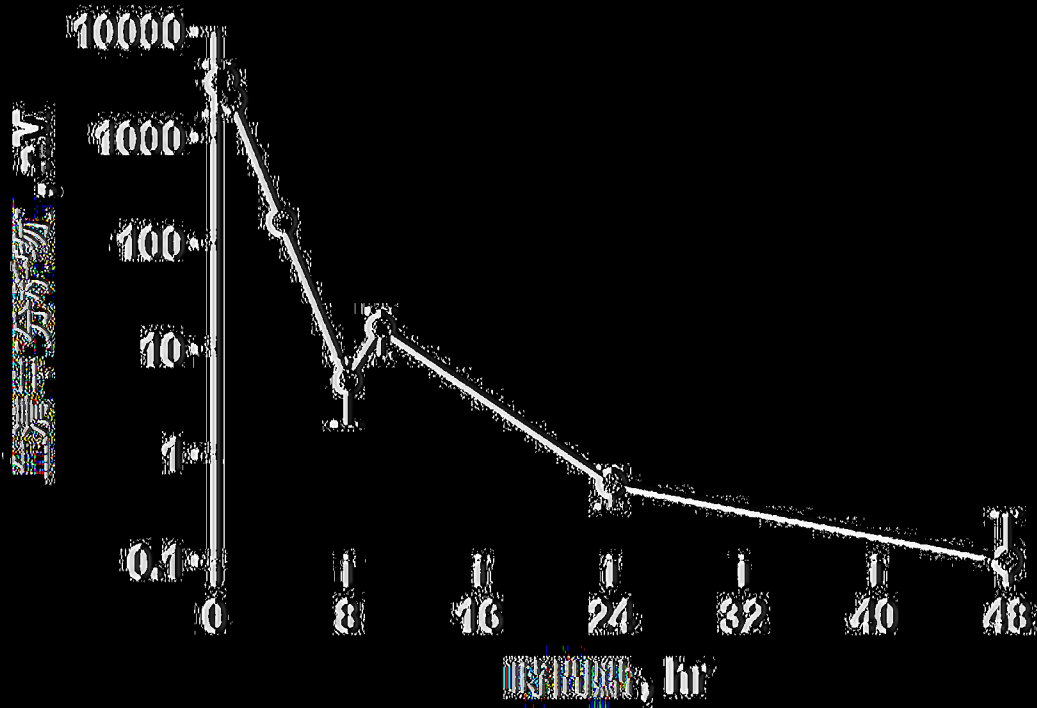
[圖 3]

圖 4A: TV-150UA 混合物的血中 PK



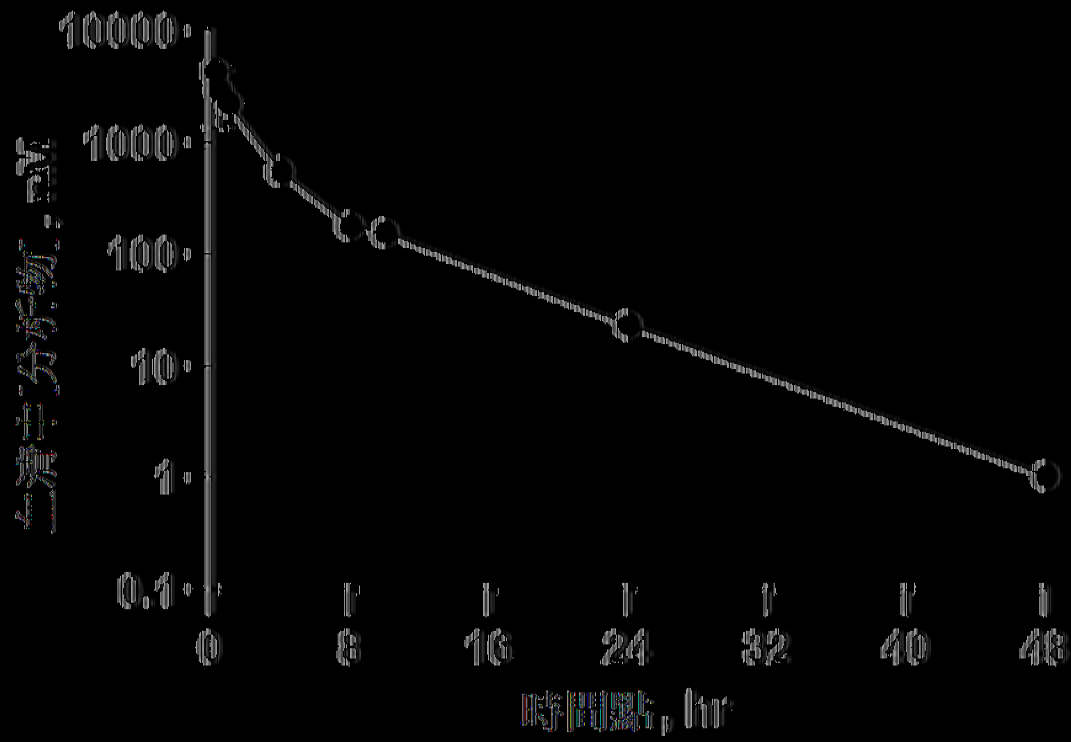
(圖 4A)

圖 4B: TV-150UA 混合物的血中 PK



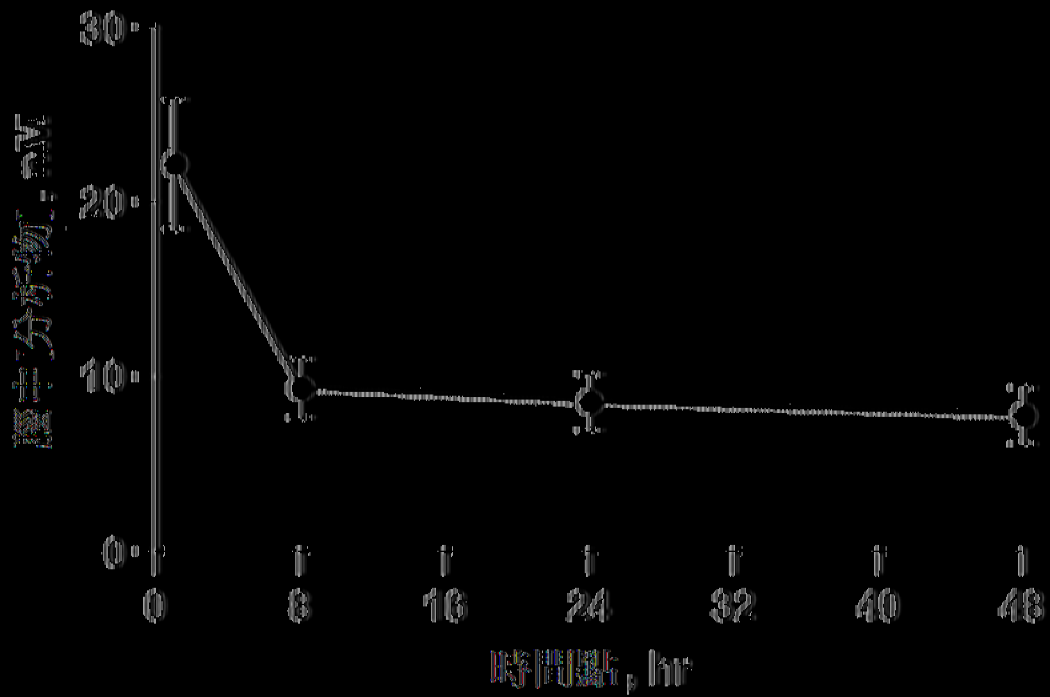
(圖 4B)

ETV:HDUA 融合物 6 血清PK



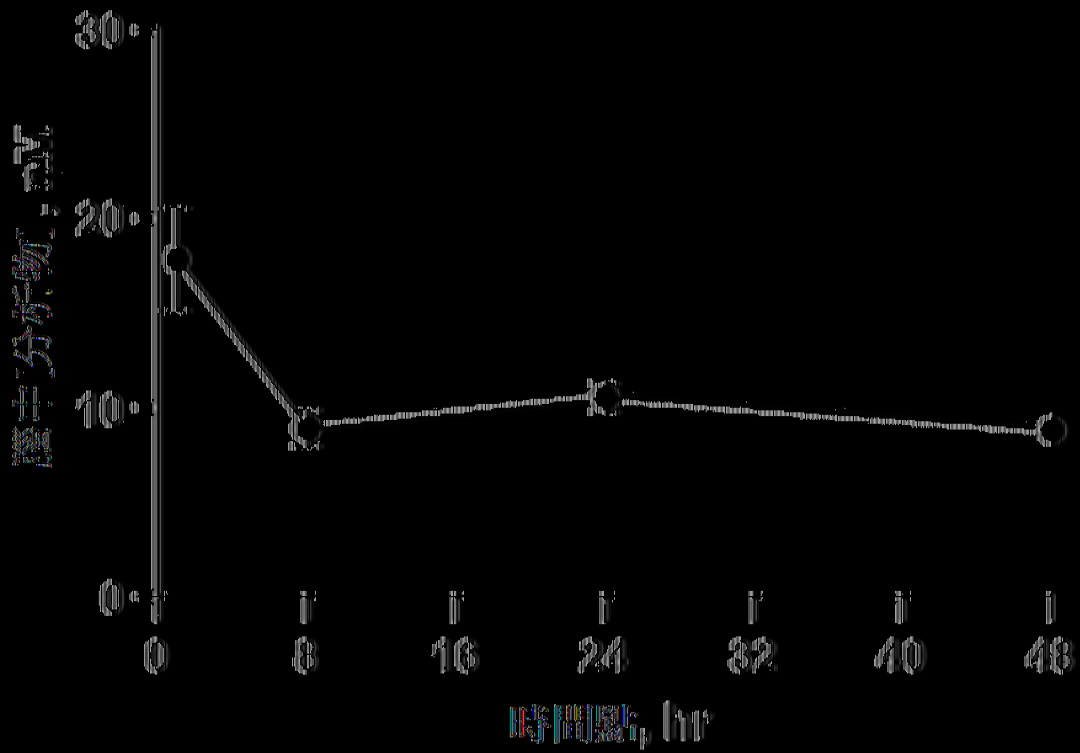
[圖 4C]

ETV:HDUA 融合物 3 腦PK



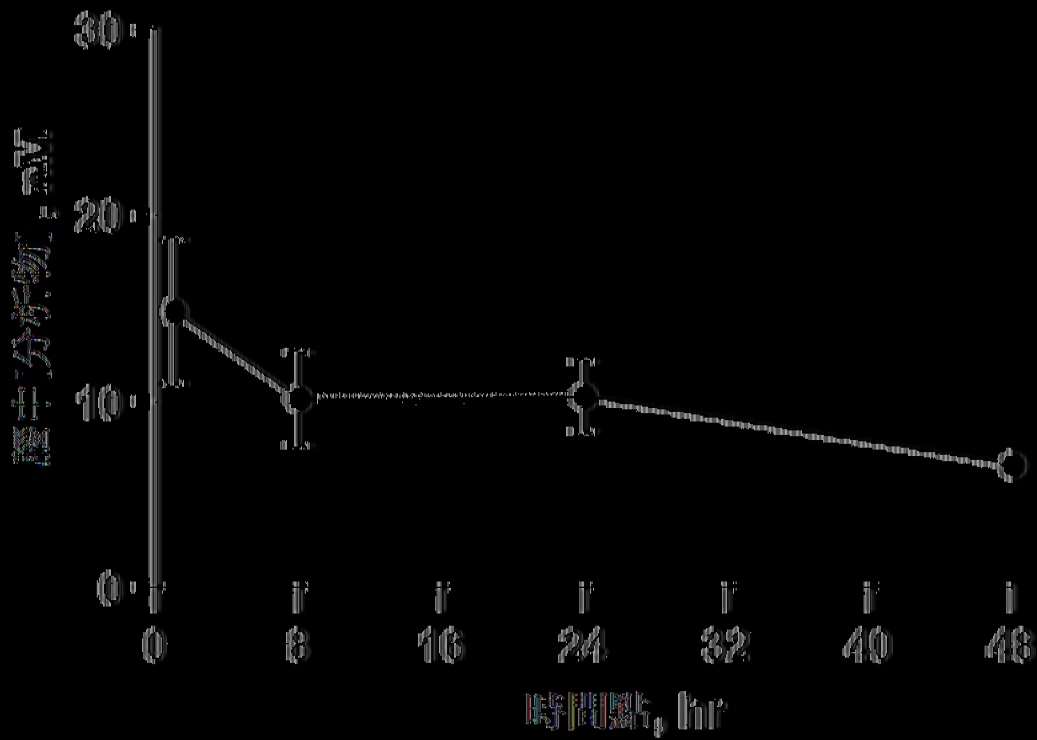
[圖 5A]

EV:DDUA 融合物 4 膈 PK



(同 5B)

EV:DDUA 融合物 6 膈 PK



(同 5C)

