



(21)申請案號：108133139

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 12 日

(51)Int. Cl. : C07K14/315 (2006.01) A61K39/09 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/12 美國 62/730,199

(71)申請人：美商兒童醫療中心公司 (美國) THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION (US)  
美國

(72)發明人：馬利 理查德 MALLEY, RICHARD (US) ；路英杰 LU, YINGJIE (CN) ；張 帆 ZHANG, FAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：  
US 2015/0374811A1 US 2016/0090404A1  
WO 2012/155053A1

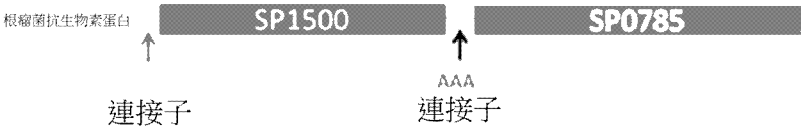
審查人員：余家嫻

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：11 共 340 頁

(54)名稱  
肺炎鏈球菌融合蛋白疫苗

(57)摘要  
本發明提供用於預防及/或治療肺炎鏈球菌感染之技術。  
Technologies for the prevention and/or treatment of pneumococcal infections.

指定代表圖：



【圖1】



I852943

## 【發明摘要】

### 【中文發明名稱】

肺炎鏈球菌融合蛋白疫苗

### 【英文發明名稱】

PNEUMOCOCCAL FUSION PROTEIN VACCINES

### 【中文】

本發明提供用於預防及/或治療肺炎鏈球菌感染之技術。

### 【英文】

Technologies for the prevention and/or treatment of pneumococcal infections.

### 【指定代表圖】

圖1

### 【代表圖之符號簡單說明】

無

## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

肺炎鏈球菌融合蛋白疫苗

### 【英文發明名稱】

PNEUMOCOCCAL FUSION PROTEIN VACCINES

### 【技術領域】

### 【先前技術】

【0001】肺炎鏈球菌(*Streptococcus pneumoniae*)仍為嚴重疾病之主要原因，該等疾病包括全世界兒童及成人之菌血症、敗血症、腦膜炎及肺炎。嬰兒、幼年兒童、老年人及具有某些潛在醫學病狀之個體中發病率及死亡率較高。

【0002】肺炎鏈球菌(*S. pneumoniae*)為在約5-10%健康成人及20-40%健康兒童中定殖鼻咽的革蘭氏陽性囊封球菌(Gram-positive encapsulated coccus)。當肺炎鏈球菌運載至耳咽管、鼻竇、肺、血流、腦膜、關節空間、骨骼及腹腔中時，正常定殖變得具有感染性。肺炎鏈球菌感染為菌血症、肺炎、腦膜炎、鼻竇炎及急性中耳炎之最常見原因[CDC，2010]。

【0003】肺炎鏈球菌疾病可為侵襲性或非侵襲性的。非侵襲性疾病、非菌血症性肺炎鏈球菌肺炎之最常見形式仍為肺炎住院之最常見原因中之一者。侵襲性肺炎鏈球菌疾病(IPD)定義為自正常無菌位點(例如腦脊髓液、血液、關節流體、胸膜液或腹膜液)分離之肺炎鏈球菌。在年齡兩極(在老年成人及年齡小於2歲之幼年兒童中) IPD發病率最高。在美國，在第一種肺炎鏈球菌疫苗出現之前，肺炎鏈球菌每年在年齡小於5歲的兒

童中引起約17,000例侵襲性疾病，包括700例腦膜炎及200例死亡[CDC，2000]。經報導，發展中國家發病率及死亡率最高，但在工業化國家中疾病負荷亦相當大。

【0004】肺炎鏈球菌具有若干使得生物體能夠避開免疫系統之毒性因子。實例包括防止宿主免疫細胞吞噬作用之多醣囊、抑制補體介導之調理作用之蛋白酶及引起宿主細胞溶解之蛋白質。在多醣囊中，複合多醣之存在形成肺炎鏈球菌(pneumococci)分化成不同血清型之基礎。迄今為止，已識別出接近100種肺炎鏈球菌血清型。

【0005】目前在美國可獲得兩種用於肺炎鏈球菌之疫苗：肺炎鏈球菌結合疫苗(Pneumococcal Conjugate Vaccine，PCV13或Prevnar 13®)及肺炎鏈球菌多醣疫苗(Pneumococcal Polysaccharide Vaccine，PPSV23或Pneumovax®)。PCV13無法針對大多數已知肺炎鏈球菌血清型提供保護。即使PPSV23包括比PCV13更多的肺炎鏈球菌血清型之多醣組分，但其誘導之免疫反應既不長效，在後續攻擊中亦不具有記憶性。PPSV23保護成人及老年人免患侵襲性肺炎鏈球菌疾病；然而，在肺炎之預防中未觀測到一致的作用[Gruber等人，2008]。

【0006】因此，醫學上需要針對大範圍之肺炎鏈球菌血清型提供T細胞依賴型免疫的疫苗。

#### 【發明內容】

【0007】本發明解決用於預防及/或治療肺炎鏈球菌感染之適合技術的缺乏。本發明尤其解決提供具有足夠保護免受侵襲性肺炎鏈球菌疾病及肺炎影響的免疫原性之疫苗的挑戰。本文所描述之技術可針對大範圍之肺炎鏈球菌血清型誘導T及B細胞反應及/或提供免疫，該等血清型包括一或



多種未包括於市售疫苗(例如PCV13或PPSV23)中之血清型。

【0008】 在一些實施例中，與由融合蛋白之個別抗原性組分誘導的反應相比，本文所述之融合蛋白在向個體投與時可誘導較高之Th17反應，其可高至少25%或更多，包括例如至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%或更多。在一些實施例中，與由融合蛋白之個別抗原性組分誘導的反應相比，本文所述之融合蛋白在向個體投與時可誘導較高之Th17反應，其可為至少1.1倍或更多，包括例如至少1.2倍、至少1.3倍、至少1.4倍、至少1.5倍、至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍或更多。

【0009】 在一些實施例中，在向個體投與時，本文所述之融合蛋白可誘導對於一或多種代表性非疫苗肺炎鏈球菌血清型之免疫反應，該等血清型不包括於市售疫苗，例如PCV13或PPSV23中。在一些實施例中，在向個體投與時，本文所述之融合蛋白可誘導對於一或多種非疫苗肺炎鏈球菌血清型之免疫反應，該等血清型係選自由6B、16F、15A及35B組成之群。

#### 【圖式簡單說明】

【0010】 當與隨附圖式一起閱讀時，將自各種說明性實施例之以下描述更充分地理解本文中所描述之本發明教示。應理解，下文所描述之圖式僅出於說明之目的，且並不意欲以任何方式限制本發明教示之範疇。

【0011】 圖1為例示性CP1融合蛋白之示意圖。此類例示性CP1融合蛋白包含生物素結合蛋白，諸如截短根瘤菌抗生物素蛋白(rhizavidin)蛋白質(例如野生型根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質之胺基酸45-179 (表示為Rhavi))、第一連接子(例如GGGGSSS連接子 (SEQ ID NO: 37))、SP1500

多肽(例如肺炎鏈球菌蛋白質SP1500之胺基酸27-278)、第二連接子(例如胺基酸序列或連接子AAA (SEQ ID NO: 38))及SP0785多肽(例如肺炎鏈球菌蛋白質SP0785之胺基酸33-399)。在一些實施例中，CP1融合蛋白可進一步包含His標籤。對於GGGGSSS連接子(SEQ ID NO: 37)，SSS胺基酸序列可來自PET21/24b質體上之Sac I位點，其中添加GGGG胺基酸序列(SEQ ID NO: 61)以產生具有最小位阻之可撓性連接子。或者，可合成GGGGSSS連接子(SEQ ID NO: 37)。AAA胺基酸序列(SEQ ID NO: 38)可來自PET21/24b質體上之Not I位點，或經合成。

【0012】 圖2說明對例示性融合蛋白CP1之SP1500及SP0785多肽組分的免疫反應。左圖展示對例示性融合蛋白CP1之SP1500多肽及SP0785多肽的Th17反應。Th17反應展示為在刺激用單獨霍亂毒素或用有佐劑霍亂毒素之SP1500或SP0785多肽免疫接種之小鼠之末梢血液樣品之後，培養基中分泌之IL-17A的幾何平均濃度。圖式上各點表示一隻小鼠分泌之IL-17A。右圖展示在用單獨霍亂毒素或用有佐劑霍亂毒素之SP1500或SP0785多肽免疫接種，及用肺炎鏈球菌鼻內攻擊之後，對於肺炎鏈球菌定殖之保護。圖式上各點表示一隻小鼠每次鼻部洗滌之肺炎鏈球菌CFU。兩圖中之水平條柱分別表示各群組所分泌之IL-17A之幾何平均值(左圖)及每次鼻部洗滌CFU之幾何平均值(右圖)。藉由曼-惠特尼U測試(Mann-Whitney U test)以統計方式分析資料。CT：霍亂毒素；CFU：群落形成單位；ELISA：酶聯免疫吸附分析法；IL-17A：介白素17A。 \*\* $p<0.01$ ；\*\*\* $p<0.001$ 。

【0013】 圖3說明對例示性融合蛋白CP1之免疫反應。左圖展示對例示性融合蛋白CP1之Th17反應。Th17反應展示為在刺激用均有佐劑霍亂

毒素之截短根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質(Rhavi)或CP1免疫接種之小鼠之末梢血液樣品之後，培養基中分泌之IL-17的幾何平均濃度。圖式上各點表示一隻小鼠分泌之IL-17A。右圖展示在用有佐劑霍亂毒素之截短根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質(Rhavi)、CP1或經殺滅(不活化)肺炎鏈球菌全細胞(WCC)免疫接種，及用肺炎鏈球菌鼻內攻擊之後，對於肺炎鏈球菌定殖之保護。圖式上各點表示一隻小鼠每次鼻部洗滌之肺炎鏈球菌CFU。兩圖中之水平條柱分別表示各群組所分泌之IL-17A之幾何平均值(左圖)及每次鼻部洗滌CFU之幾何平均值(右圖)。藉由曼-惠特尼U測試以統計方式分析資料。CT：霍亂毒素；CFU：群落形成單位；IL-17A：介白素17A；rhavi：截短根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質；(全長根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質之胺基酸45-179)。\*\*\* $p < 0.001$ 。

【0014】圖4說明針對代表性肺炎鏈球菌血清型(例如血清型6B)之功能性抗體在CP1免疫血清中之存在。將肺炎鏈球菌血清型6B與加熱不活化免疫前(P0)及免疫(P3)血清(來自用有佐劑磷酸鋁之CP1免疫接種的兩隻兔(87及88)中之每一者，在各種稀釋度下)一起在經修改之濃縮調理吞噬作用分析法(COPA)中培育。在隔夜培育之後，在血清瓊脂盤上計數各稀釋度及血清組合之群落形成單位(CFU)。藉由肺炎鏈球菌之殺滅率(亦即在與免疫血清一起培育後CFU之減少)來展示功能性抗體之存在。圖式上之各垂直條柱表示在指示時間點(圖式底部)指示CP1血清及稀釋度之各樣品之CFU/ml。

【0015】圖5說明針對代表性肺炎鏈球菌血清型(例如血清型15A)之功能性抗體在CP1免疫血清中之存在。將肺炎鏈球菌血清型15A與加熱不活化免疫前(P0)及免疫(P3)血清(來自用有佐劑磷酸鋁之CP1免疫接種的兩

隻兔(87及88)中之每一者，在1/2稀釋度下)一起在經修改之濃縮調理吞噬作用分析法(COPA)中培育。在隔夜培育之後，在血液瓊脂盤上計數各血清之群落形成單位(CFU)。藉由肺炎鏈球菌之殺滅率(亦即在與免疫血清一起培育後CFU之減少)來展示功能性抗體之存在。圖式上之各垂直條柱表示在指示時間點(圖式底部)指示CP1血清之各樣品之CFU/ml。

【0016】 圖6說明針對代表性肺炎鏈球菌血清型(例如血清型35B)之功能性抗體在CP1免疫血清中之存在。將肺炎鏈球菌血清型35B與加熱不活化免疫前(P0)及免疫(P3)血清(來自用有佐劑磷酸鋁之CP1免疫接種的兩隻兔(87及88)中之每一者，在1/2稀釋度下)一起在經修改之濃縮調理吞噬作用分析法(COPA)中培育。在隔夜培育之後，在血液瓊脂盤上計數各血清之群落形成單位(CFU)。藉由肺炎鏈球菌之殺滅率(亦即在與免疫血清一起培育後CFU之減少)來展示功能性抗體之存在。圖式上之各垂直條柱表示在指示時間點(圖式底部)指示CP1血清之各樣品之CFU/ml。

【0017】 圖7說明針對代表性肺炎鏈球菌血清型之功能性抗體的存在。將肺炎鏈球菌血清型6B (圖A)、16F (圖D)、15A (圖B)及35B (圖C)分別與加熱不活化免疫前(P0)及免疫(P3)血清(來自用有佐劑磷酸鋁之CP1免疫接種的兔(87、88及1762)，在各種稀釋度下)一起在經修改之濃縮調理吞噬作用分析法(COPA)中培育。藉由肺炎鏈球菌之殺滅率來展示功能性抗體之存在。結果表示為相對於與匹配的免疫前(P0)血清一起培育，在與免疫(P3)血清一起培育後，殺滅活性之百分比，亦即肺炎鏈球菌群落形成單位(CFU)之減少百分比。圖A-圖D之各垂直條柱表示針對指示肺炎鏈球菌血清型(各圖式頂部)，在指示CP1血清(各圖表底部)之指示稀釋度下所觀測到之殺滅活性百分比，

【0018】 圖8說明相較於SP1500或SP0785多肽，對例示性融合蛋白CP1之免疫反應(例如Th17反應)。用有佐劑霍亂毒素之CP1、SP1500或SP0785多肽免疫接種，或用有佐劑霍亂毒素之Rhavi蛋白質(對照物)免疫接種小鼠。Th17反應經展示為在用純化SP0785多肽(圖A)、純化SP1500多肽(圖B)或經殺滅(不活化)肺炎鏈球菌全細胞(WCV；圖C)刺激經免疫接種小鼠之末梢血液樣品之後，培養基中分泌之IL-17A之幾何平均濃度。圖式上各點表示一隻小鼠分泌之IL-17A。水平條柱表示各群組之所分泌之IL-17A之幾何平均值。CT：霍亂毒素。

【0019】 圖9說明相較於融合蛋白SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT，對例示性融合蛋白CP1之免疫反應(例如Th17反應)。用有佐劑霍亂毒素之CP1或SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT免疫接種，或用有佐劑霍亂毒素之Rhavi蛋白質(對照物)免疫接種小鼠。Th17反應展示為在用純化SP0785多肽(圖A)或純化SP1500多肽(圖B)刺激經免疫接種之小鼠之末梢血液樣品之後，培養基中分泌之IL-17A的幾何平均濃度。圖式上各點表示一隻小鼠分泌之IL-17A。水平條柱表示各群組之所分泌之IL-17A之幾何平均值。CT：霍亂毒素。

【0020】 圖10說明相較於SP0785、SP1500及Rhavi多肽之混合物(非結合)，對例示性融合蛋白CP1之免疫反應(例如Th17反應)。用有佐劑霍亂毒素之CP1或SP0785、SP1500及Rhavi多肽之混合物(非結合)免疫接種，或用有佐劑霍亂毒素之Rhavi蛋白質(對照物)免疫接種小鼠。Th17反應經展示為在用純化SP0785多肽(圖A)、純化SP1500多肽(圖B)或經殺滅(不活化)肺炎鏈球菌全細胞(WCV；圖C)刺激經免疫接種小鼠之末梢血液

樣品之後，培養基中分泌之IL-17A之幾何平均濃度。圖式上各點表示一隻小鼠分泌之IL-17A。水平條柱表示各群組之所分泌之IL-17A之幾何平均值。CT：霍亂毒素；混合物：SP0785、SP1500及Rhavi多肽之混合物(非結合)。

【0021】圖11說明例示性融合蛋白CP1及融合蛋白SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT (PdT融合物)針對綿羊紅血球之溶血性活性。將綿羊紅血球與陽性對照蛋白質肺炎鏈球菌溶血素(pneumolysin) (Ply)、類肺炎鏈球菌溶血素(pneumolysoid) PdT、CP1或融合蛋白SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT以x軸上指示之濃度一起培育。在y軸上標繪如藉由上澄液之OD<sub>420</sub>所量測之溶血性活性。

#### 【實施方式】

#### 相關申請案之交叉參考

【0022】本申請案主張2018年9月12日申請的美國臨時申請案第62/730,199號之權利，其內容特此以全文併入本文中。

#### 某些定義

【0023】在本申請案中，除非另外自上下文顯見，否則(i)術語「一」可理解為意謂「至少一」；(ii)術語「或」可理解為意謂「及/或」；(iii)術語「包含」及「包括」可理解為涵蓋詳細列舉之組分或步驟，無論以其自身或連同一或多個額外組分或步驟呈現；及(iv)術語「約」及「大致」可理解為准許如一般技術者所將理解的標準差；及(v)當提供範圍時，包含端點。

【0024】約：當在本文中關於值使用時，術語「約」係指對於所指

之值而言類似的值。一般而言，在熟悉上下文的情況下，熟習此項技術者應瞭解由該上下文中之「約」所涵蓋的相關變化程度。舉例而言，在一些實施例中，術語「約」可涵蓋在所參考值之25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更少的一系列值。

**【0025】投與：**如本文所用，術語「投與」通常係指向個體或系統投與組合物以達成為該組合物或包括於該組合物中之試劑的遞送。一般技術者將意識到可在合適環境中用於向個體(例如人類)投與之多種途徑。舉例而言，在一些實施例中，投與可為經眼、經口、非經腸、局部等。在一些特定實施例中，投與可為經支氣管(例如藉由支氣管滴注)、經頰、經皮(其可為或可包含例如局部至真皮、皮內、皮間、透皮等中之一或多者)、經腸、動脈內、皮內、胃內、髓內、肌肉內、鼻內、腹膜內、鞘內、靜脈內、心室內、特定器官內(例如肝內)、經黏膜、經鼻、經口、經直腸、皮下、舌下、局部、經氣管(例如藉由氣管內滴注)、經陰道、經玻璃體等。在一些實施例中，投與可僅涉及單個劑量(dose)。在一些實施例中，投與可涉及施用固定數目之劑量。在一些實施例中，投與可涉及為間歇性(例如在時間上分隔開之複數個劑量)及/或週期性(例如由恆定時間段分隔開之個別劑量)給藥(dosing)之給藥。在一些實施例中，投與可涉及持續給藥(例如灌注)持續至少所選時間段。

**【0026】試劑：**一般而言，如本文所用，術語「試劑」可用於指任何化學類別，包括例如多肽、核酸、醣、脂質、小分子、金屬或其組合或複合物之化合物或實體。在合適情形下，如熟習此項技術者將自上下文顯見，該術語可用於指為或包含細胞或生物體或其部分、提取物或組分之實

體。或者或另外，如上下文將闡明，該術語可用於指天然產物，在於其係存在於自然界中及/或自自然界獲得的。在一些情況下，再一次地，如自上下文顯見，該術語可用於指人造之一或多種實體，在於其經設計、工程改造及/或經由人工活動產生及/或不存在於自然界中。在一些實施例中，試劑可以經分離或純形式使用；在一些實施例中，試劑可以粗製形式使用。在一些實施例中，可以集合或庫形式提供潛在試劑，例如其可經篩選以識別或表徵其內之活性劑。在一些情況下，術語「試劑」可指為或包含聚合物之化合物或實體；在一些情況下，該術語可指包含一或多種聚合部分體之化合物或實體。在一些實施例中，術語「試劑」可指不為聚合物及/或實質上不含任何聚合物及/或實質上不含一或多種特定聚合部分體之化合物或實體。在一些實施例中，該術語可指缺乏或實質上不含任何聚合部分體之化合物或實體。

**【0027】胺基酸：**在其最廣泛意義上，如本文所用，術語「胺基酸」係指可例如經由形成一或多個肽鍵併入多肽鏈中之任何化合物及/或物質。在一些實施例中，胺基酸具有通式結構 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{R})-\text{COOH}$ 。在一些實施例中，胺基酸為天然存在之胺基酸。在一些實施例中，胺基酸為非天然胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為D-胺基酸；在一些實施例中，胺基酸為L-胺基酸。「標準胺基酸」係指通常發現於天然存在之肽中之二十種標準L-胺基酸中之任一者。「非標準胺基酸」係指除標準胺基酸以外的任何胺基酸，無論其以合成方式製備或自天然來源獲得。在一些實施例中，包括多肽中之羧基及/或胺基端胺基酸之胺基酸可含有與以上通式結構相比之結構修飾。舉例而言，在一些實施例中，與通式結構相比，胺基酸可藉由甲基化、醯胺化、乙醯化、聚乙二醇化、糖基化、磷酸化及/或



取代(例如胺基、羧酸基、一或多個質子及/或羥基之取代)來修飾。在一些實施例中，與含有在其他方面相同的未經修飾胺基酸之多肽相比，此類修飾可例如改變含有經修飾胺基酸之多肽的循環半衰期。在一些實施例中，與含有在其他方面相同的未經修飾胺基酸之多肽相比，此類修飾不顯著改變含有經修飾胺基酸之多肽的相關活性。如自上下文顯見，在一些實施例中，術語「胺基酸」可用於指游離胺基酸；在一些實施例中，其可用於指多肽之胺基酸殘基。

**【0028】抗體：**如本文所用，術語「抗體」係指包括足以賦予與特定目標抗原之特異性結合的典型免疫球蛋白序列元件的多肽。如此項技術中已知，天然產生之完整抗體為大致150 kDa四聚試劑，其包含兩個相同重鏈多肽(各自約50 kDa)及兩個相同輕鏈多肽(各自約25 kDa)，其彼此結合成為通常稱為「Y形」結構之結構。各重鏈包含至少四個域(各自約110個胺基酸長)：胺基端可變(VH)域(位於Y結構之頂端處)，繼之以三個恆定域：CH1、CH2及羧基端CH3(位於Y之主幹之底部處)。稱為「轉換區(switch)」之短區連接重鏈可變區及恆定區。「鉸鏈」將CH2及CH3域連接至抗體其餘部分。此鉸鏈區中之兩個二硫鍵使完整抗體中之兩個重鏈多肽彼此連接。各輕鏈包含兩個域：胺基端可變(VL)域，繼之以羧基端恆定(CL)域，其彼此由另一個「轉換區」分隔開。完整抗體四聚體包含兩個重鏈-輕鏈二聚體，其中該等重鏈及輕鏈藉由單個二硫鍵彼此連接；另外兩個二硫鍵使重鏈鉸鏈區彼此連接，使得二聚體彼此連接且形成四聚體。天然產生之抗體亦經糖基化，通常在CH2域上經糖基化。天然抗體中各域之結構的特徵在於由兩個β褶板(sheet)(例如3、4或5股褶板)呈壓縮反向平行β桶形式相對於彼此堆積而形成的「免疫球蛋白摺疊」。各可變域含有三

個稱為「互補決定區」(CDR1、CDR2及CDR3)之高變環及四個在某種程度上恆定之「構架」區(FR1、FR2、FR3及FR4)。當天然抗體摺疊時，FR區形成為域提供結構構架之 $\beta$ 褶板，且使來自重鏈及輕鏈之CDR環區在三維空間中結合在一起，以使得其產生位於Y結構頂端處之單個高變抗原結合位點。天然存在之抗體的Fc區結合於補體系統之元件，且亦結合於效應細胞，包括(例如)介導細胞毒性之效應細胞上的受體。如此項技術中已知，Fc區對Fc受體之親和力及/或其他結合屬性可經由糖基化或其他修飾來加以調節。在一些實施例中，根據本發明產生及/或利用之抗體包括經糖基化之Fc域，包括具有經修飾或工程改造之此類糖基化的Fc域。出於本發明之目的，在一些實施例中，包括足夠如於天然抗體中所發現之免疫球蛋白域序列之任何多肽或多肽複合物可稱為及/或用作「抗體」，無論此類多肽為天然產生的(例如由對抗原起反應之生物體產生)，或藉由重組工程改造、化學合成或其他人工系統或方法論產生。在一些實施例中，抗體為多株抗體；在一些實施例中，抗體為單株抗體。在一些實施例中，抗體具有小鼠、兔、靈長類動物或人類抗體所特有之恆定區序列。在一些實施例中，如此項技術中已知，抗體序列元件經人類化、靈長類化、嵌合等。此外，在合適實施例中(除非另外陳述或自上下文顯見，否則)，如本文所用，術語「抗體」可指此項技術已知或研發的用於在替代性呈現中利用抗體結構及功能性特徵之構築體或形式中的任一者。舉例而言，在一些實施例中，根據本發明使用之抗體呈選自(但不限於)以下之形式：完整IgA、IgG、IgE或IgM抗體；雙特異性或多特異性抗體(例如Zybodies<sup>®</sup>等)；抗體片段，諸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')<sub>2</sub>片段、Fd'片段、Fd片段及經分離之CDR或其集合；單鏈Fv；多肽-Fc融合物；單域抗體(例如鯊魚單域抗

體，諸如IgNAR或其片段)；駝樣抗體(cameloid antibody)；遮蔽抗體(例如 Probodies<sup>®</sup>)；Small Modular ImmunoPharmaceuticals(「SMIPs<sup>TM</sup>」)；單鏈或串聯雙功能抗體(TandAb<sup>®</sup>)；VHH；Anticalins<sup>®</sup>；Nanobodies<sup>®</sup>微型抗體；BiTE<sup>®</sup>；錨蛋白重複蛋白質或DARPINs<sup>®</sup>；Avimers<sup>®</sup>；DART；TCR樣抗體；Adnectins<sup>®</sup>；Affilins<sup>®</sup>；Trans-bodies<sup>®</sup>；Affibodies<sup>®</sup>；TrimerX<sup>®</sup>；MicroProteins；Fynomers<sup>®</sup>、Centyrins<sup>®</sup>；及KALBITOR<sup>®</sup>。在一些實施例中，抗體可能缺少在其天然產生的情況下將具有之共價修飾(例如附接聚糖)。在一些實施例中，抗體可含有共價修飾(例如附接聚糖、有效負載物[例如可偵測部分體、治療部分體、催化部分體等]或其他側基[例如聚乙二醇等])。

**【0029】抗原：**如本文所用，術語「抗原」係指(i)誘導免疫反應之試劑；及/或(ii)結合至T細胞受體(例如當藉由MHC分子呈現時)或結合至抗體之試劑。在一些實施例中，抗原誘導體液反應(例如包括產生抗原特異性抗體)；在一些實施例中，抗原誘導細胞反應(例如涉及T細胞，其受體特異地與抗原相互作用)。在一些實施例中，抗原誘導體液反應及細胞反應。在一些實施例中，抗原與抗體結合且可能誘導或可能不會誘導生物體中之特定生理反應。一般而言，抗原可為或包括任何化學實體，諸如小分子、核酸、多肽、碳水化合物、脂質、聚合物(在一些實施例中除了生物聚合物之外(例如除了核酸或胺基酸聚合物之外))等。在一些實施例中，抗原為或包含多肽。在一些實施例中，抗原為或包含多醣。一般技術者將瞭解，一般而言，抗原可以經分離或純形式提供，或者可以粗製形式提供(例如與其他材料一起，例如以提取物，諸如細胞提取物或其他含有抗原的來源之相對粗製製備物形式)。在一些實施例中，根據本發明使用

之抗原以粗製形式提供。在一些實施例中，抗原為重組抗原。在一些實施例中，抗原為多肽或多醣，其在投與個體後誘導對於此類多肽或多醣之特異性及/或臨床上相關之免疫反應。在一些實施例中，選擇抗原以誘導對於此類多肽或多醣之特異性及/或臨床上相關之免疫反應。

**【0030】與……相結合(associated with)：**若一個實體之存在、水準及/或形式與另一實體之存在、水準及/或形式相關，則術語如本文所用，兩個實體彼此「相結合」。在一些實施例中，若兩個或更多個實體直接或間接相互作用，使得其彼此為及/或保持物理上接近，則其彼此物理上「相結合」。在一些實施例中，物理上彼此相結合之兩個或更多個實體彼此共價連接。在一些實施例中，物理上彼此相結合之兩個或更多個實體不彼此共價連接，但其非共價結合，例如藉助於親和力相互作用、靜電相互作用、氫鍵、凡得瓦爾力相互作用(van der Waals interaction)、疏水相互作用、磁性及其組合。

**【0031】結合(binding)：**應理解，如本文所用，術語「結合」通常係指在兩個或更多個實體之間或之中的非共價結合。「直接」結合涉及實體或部分體之間的物理接觸；間接結合涉及藉助於與一或多個中間實體物理接觸之物理相互作用。在兩個或更多個實體之間的結合通常可在多種背景中之任一者下評估：包括在相互作用之實體或部分體以隔離形式研究或在更複雜系統之情況下(例如在與載體實體共價或以其他方式結合及/或在生物系統或細胞中時)。

**【0032】載體蛋白：**如本文所用，術語「載體蛋白」係指蛋白質或肽，其與半抗原(例如小型肽或脂質)或免疫原性較小之抗原(例如多醣)偶合、複合或以其他方式結合，且誘導或改良對於此類偶合或複合或以其他方式

方式結合之半抗原(例如小型肽或脂質)或免疫原性較小之抗原(例如多醣)的免疫反應。在一些實施例中，此類免疫反應為或包含對於與此類載體蛋白偶合、複合或以其他方式結合之半抗原或免疫原性較小之抗原的反應。在一些實施例中，此類免疫反應為或包含對於載體蛋白及與此類載體蛋白偶合、複合或以其他方式結合之半抗原或免疫原性較小之抗原的反應。在一些實施例中，未發生對載體蛋白本身之顯著免疫反應。在一些實施例中，可偵測到對於載體蛋白之免疫反應；在一些此類實施例中，對於此類載體蛋白之免疫反應較強。在一些實施例中，載體蛋白與一或多種其他分子偶合、複合或以其他方式結合。

**【0033】定殖：**如本文所用，術語「定殖」一般係指微生物在目標位點或表面生長之能力。舉例而言，術語「定殖」係指微生物(例如細菌)在宿主之解剖學位點(例如黏膜之膜、胃腸道、損傷位點、器官等)處生長之能力。

**【0034】組合療法：**如本文所用，術語「組合療法」係指其中個體暴露於兩種或更多種治療方案(例如兩種或更多種治療劑)之彼等情況。在一些實施例中，兩種或更多種方案可同時投與；在一些實施例中，此類方案可依序投與(例如在投與第二方案之任何劑量之前投與第一方案之所有「劑量」)；在一些實施例中，此類試劑以重疊給藥方案投與。在一些實施例中，「投與」組合療法可涉及向接受組合中之其他試劑或儀器治療之個體投與一或多種試劑或儀器治療。為了清楚起見，組合療法不需要個別試劑以單一組合物形式一起投與(或甚至不必須同時)，儘管在一些實施例中，兩種或更多種試劑或其活性部分體可一起以組合組合物形式或甚至以組合化合物形式(例如作為單一化學複合物或共價實體之一部分)投與。

【0035】**衍生物**：如本文所用，術語「衍生物」或其文法等效物係指參考物質之結構類似物。即，「衍生物」為展示與參考物質之顯著結構類似性，例如共用核心或共通結構，但亦以某些離散方式不同之物質。此類物質將稱為「衍生自」該參考物質。在一些實施例中，衍生物為可藉由化學操作自參考物質產生之物質。在一些實施例中，衍生物為可經由進行實質上類似於(例如與其共用複數個步驟)產生參考物質之方法的合成方法產生之物質。

【0036】**域**：如本文所用，術語「域」係指實體之區段或部分。在一些實施例中，「域」與實體之特定結構性及/或功能性特徵相關聯，使得當域物理上自其親本實體之其餘部分分離時，其實質上或完全保持特定結構性及/或功能性特徵。或者或另外，域可為或包括實體之部分，其在自彼(親本)實體分離且與不同(接收)實體連接時，實質上保持及/或賦予接收實體在親本實體中表徵其之一或多種結構性及/或功能性特徵。在一些實施例中，域為分子(例如小分子、碳水化合物、脂質、核酸或多肽)之區段或部分。在一些實施例中，域為多肽之區段；在一些此類實施例中，域之特徵為特定結構元件(例如特定胺基酸序列或序列基元(sequence motif)、 $\alpha$ -螺旋特徵、 $\beta$ -褶板特徵、捲曲螺旋特徵、無規捲曲特徵等)及/或特定功能性特徵(例如結合活性、酶活性、摺疊活性、信號傳導活性等)。

【0037】**劑型或單位劑型**：熟習此項技術者應瞭解，術語「劑型」可用於指用於投與個體之活性劑(例如治療劑或診斷劑)之物理離散單位。通常，各此類單位含有預定量之活性劑。在一些實施例中，此類量為適合於根據已確定當向相關群體投與(亦即以治療給藥方案)時與所要或有益結果相關之給藥方案投與之單位劑量(或其整個部分)。一般技術者瞭解，向

特定個體投與之治療組合物或治療劑之總量係由一或多名主治醫師確定且可涉及投與多個劑型。

**【0038】給藥方案：**熟習此項技術者將瞭解，術語「給藥方案」可用於指個別地向個體投與之一組單位劑量(通常超過一個)，其通常由時間段分隔開。在一些實施例中，既定治療劑具有推薦給藥方案，其可涉及一或多個劑量。在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量，其中每一者均在時間上與其他劑量分隔開。在一些實施例中，個別劑量由長度相同之時間段彼此分隔開；在一些實施例中，給藥方案包含複數個劑量及分隔開個別劑量之至少兩種不同時間段。在一些實施例中，給藥方案內之所有劑量具有相同單位給藥量(dose amount)。在一些實施例中，給藥方案內之不同劑量具有不同之量。在一些實施例中，給藥方案包含呈第一給藥量之第一劑量，繼之以呈不同於第一給藥量之第二給藥量的一或多個額外劑量。在一些實施例中，給藥方案包含呈第一給藥量之第一劑量，繼之以呈與第一給藥量相同之第二給藥量的一或多個額外劑量。在一些實施例中，給藥方案在跨越相關群體投與時與所要或有益結果相關(亦即為治療給藥方案)。

**【0039】片段：**如本文所描述之材料或實體之「片段」具有包括整體之離散部分，但缺乏整體中存在之一或多個部分體的結構。在一些實施例中，片段由此類離散部分組成。在一些實施例中，片段包括整體之離散部分，離散部分與整體共有整體中存在之一或多種功能性特徵。在一些實施例中，片段由此類離散部分組成。在一些實施例中，片段由整體中存在之特徵結構元件或部分體組成或包含特徵結構元件或部分體。在一些實施例中，聚合物(例如多肽或多醣)之片段包含以下或由以下組成：至少3、

4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500或更多個如存在於整個聚合物中之單體單元(例如殘基)。在一些實施例中，聚合物片段包含以下或由以下組成：存在於整個聚合物中之單體單元(例如殘基)之至少約5%、10%、15%、20%、25%、30%、25%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%。在一些實施例中，整個材料或實體可被稱作整體之「親本」。

**【0040】同源性：**如本文所用，術語「同源性」係指聚合分子之間，例如核酸分子(例如DNA分子及/或RNA分子)之間及/或多肽分子之間的整體相關性。在一些實施例中，若聚合分子序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致，則將其視為彼此「同源」。在一些實施例中，若聚合分子序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致(例如在對應位置處含有具有相關化學特性之殘基)，則將其視為彼此「同源」。舉例而言，如一般技術者所熟知，某些胺基酸通常彼此類似地分類為「疏水性」或「親水性」胺基酸及/或分類為具有「極性」或「非極性」側鏈。將一種胺基酸取代為另一種相同類型之胺基酸通常可視為「同源」取代。

**【0041】一致性：**如本文所用，術語「一致性」係指聚合分子之



間，例如核酸分子(例如DNA分子及/或RNA分子)之間及/或多肽分子之間的整體相關性。在一些實施例中，若聚合分子序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致，則將其視為彼此「實質上一致」。舉例而言，兩個核酸或多肽序列之一致性百分比的計算可藉由出於最佳比較目的比對兩個序列來進行(例如可將間隙引入第一及第二序列中之一者或兩者以用於最佳比對，且可出於比較目的忽略非一致序列)。在一些實施例中，出於比較目的比對之序列長度為參考序列長度之至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、至少99.5%或實質上100%。隨後比較對應位置處之核苷酸。當第一序列中之一個位置由與第二序列中對應位置相同之殘基(例如核苷酸或胺基酸)佔據時，則分子在彼位置處一致。在考慮到為了兩個序列之最佳比對需要引入的間隙之數目及各間隙之長度的情況下，兩個序列之間的一致性百分比取決於由該等序列共享之一致位置之數目。可使用數學演算法來實現序列之比較及兩個序列之間的一致性百分比之測定。舉例而言，可使用Meyers及Miller，1989之演算法(其已併入至ALIGN程式(2.0版)中)測定兩個核苷酸序列之間的一致性百分比。在一些例示性實施例中，藉由ALIGN程式使用PAM120權重殘基表、間隙長度罰分12及間隙處罰4來比較核酸序列。或者，兩個核苷酸序列之間的一致性百分比可使用GCG套裝軟體中之GAP程式，使用NWSgapdna.CMP矩陣來測定。

**【0042】改良、增加、抑制或減少：**如本文所用，術語「改良」、「增加」、「抑制」、「減少」或其文法等效物指示相對於基線或其他參考量

測值之值。在一些實施例中，合適的參考量測值可為或包含在特定系統(例如在單個個體中)中之量測值，該特定系統在除不存在(例如之前及/或之後)特定試劑或治療外在其他方面相當之條件下，或在存在合適的相當參考試劑之情況下。在一些實施例中，合適的參考量測值可為或包含在相當系統中之量測值，已知或預期該相當系統在相關試劑或治療存在下以特定方式反應。

**【0043】免疫有效量或免疫有效劑量：**如本文所用，「免疫有效量」或「免疫有效劑量」係指抗原性或免疫原性物質(例如抗原、免疫原、免疫原性複合物、免疫原性組合物、疫苗或醫藥組合物)的量，其在以單個劑量或作為一系列劑量之一部分投與個體時，足以增強個體自身針對隨後暴露於病原體之免疫反應。在一些實施例中，病原體為肺炎鏈球菌。在一些實施例中，免疫反應係針對一或多種不同血清型之肺炎鏈球菌。在一些實施例中，免疫反應係針對兩種或更多種不同血清型之肺炎鏈球菌。在一些實施例中，免疫反應係針對九種或更多種不同血清型之肺炎鏈球菌。在一些實施例中，免疫反應係針對十三種或更多種不同血清型之肺炎鏈球菌。在一些實施例中，免疫反應係針對十五種或更多種不同血清型之肺炎鏈球菌。在一些實施例中，免疫反應係針對二十三種或更多種不同血清型之肺炎鏈球菌。在一些實施例中，免疫反應係針對二十四種或更多種不同血清型之肺炎鏈球菌。免疫有效量可基於待治療之個體、個體之物種、期望誘導之免疫反應程度等而變化。在一些實施例中，免疫有效量足以治療或保護患有疾病或處於患有疾病之風險下的個體。在一些實施例中，免疫有效量係指無毒但足夠之量，其可為在任何個體中治療、減弱或預防感染及/或疾病(例如細菌感染、肺炎鏈球菌感染、細菌定殖、肺炎鏈球菌定

殖、與細菌感染相關之併發症、與肺炎鏈球菌感染相關之併發症等)之量。在一些實施例中，免疫有效量足以在向個體投與後誘導免疫保護性反應。

**【0044】免疫保護性反應或保護性反應：**如本文所用，「免疫保護性反應」或「保護性反應」係指介導抗原或免疫原誘導之免疫記憶的免疫反應。在一些實施例中，免疫保護性反應係藉由向個體投與例如抗原、免疫原、免疫原性複合物、免疫原性組合物、疫苗或醫藥組合物之物質來誘導。在一些實施例中，免疫保護涉及以下中之一或多者：主動免疫監視、相較於在未接受過免疫之個體(naïve subject)中所觀測到之反應更快速且有效的在免疫活化後之反應、有效清除活化劑或病原體，繼之以快速消退炎症。在一些實施例中，免疫保護性反應為應變性免疫反應。在一些實施例中，免疫保護性反應足以保護經免疫接種之個體免於由疫苗所針對之一或多種特定病原體引起之產毒性感染(例如肺炎鏈球菌感染)。

**【0045】免疫接種：**如本文所用，「免疫接種」或其文法等效物係指在個體中誘導對於感染性生物體或因子之免疫反應(「主動免疫接種」)，或者向個體提供針對感染性生物體或因子之免疫系統組分(「被動免疫接種」)的過程。在一些實施例中，免疫接種涉及向個體投與一或多種抗原、免疫原、免疫原性複合物、疫苗、免疫分子(諸如抗體)、免疫血清、免疫細胞(諸如T細胞或B細胞)或醫藥組合物。在一些實施例中，免疫接種係藉由向個體投與免疫有效量之物質(例如抗原、免疫原、免疫原性複合物、免疫原性組合物、疫苗、免疫分子(諸如抗體)、免疫血清、免疫細胞(諸如T細胞或B細胞)或醫藥組合物來進行。在一些實施例中，免疫接種在個體中引起免疫保護性反應。在一些實施例中，藉由向個體投與抗原性或

免疫原性物質(例如抗原、免疫原、免疫原性複合物、疫苗或醫藥組合物)來進行主動免疫接種。在一些實施例中，藉由向個體投與免疫系統組分(例如諸如抗體之免疫分子、免疫血清或諸如T細胞或B細胞之免疫細胞)來進行被動免疫接種。

**【0046】經分離：**如本文所用，術語「經分離」或其文法等效物係指物質及/或實體，其(1)與其在最初產生時結合之組分中之至少一些分隔開(無論在自然界中及/或在實驗環境中)，及/或(2)由人工設計、產生、製備及/或製造。經分離物質及/或實體可與約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%、約80%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或多於約99%的與其最初結合之其他組分分隔開。在一些實施例中，經分離試劑為約80%、約85%、約90%、約91%、約92%、約93%、約94%、約95%、約96%、約97%、約98%、約99%或大於約99%純。如本文所用，若物質實質上不含其他組分，則該物質為「純」的。在一些實施例中，如熟習此項技術者將理解，在已與某些其他組分(諸如一或多種載劑或賦形劑(例如緩衝劑、溶劑、水等)組合之後，物質可仍視為「經分離」或甚至「純」的；在此類實施例中，物質之分離或純度百分比在不包括此類載劑或賦形劑的情況下計算。僅給出一個實例，在一些實施例中，在以下情況時，認為自然存在之諸如多肽或多醣之生物聚合物「經分離」：**a)**由於其來源或衍生源，不與自然界中其原生狀態中伴隨其之組分中之一些或全部結合；**b)**其實質上不含來自與在自然界中產生其之物種相同的物種之其他多肽或核酸；**c)**由來自不為在自然界中產生其之物種的細胞或其他表現系統之組分表現，或在其他情況下與來自不為在自然界中產生其之物種的細胞或其

他表現系統之組分結合。因此，舉例而言，在一些實施例中，化學合成或在與在自然界中產生其之細胞系統不同的細胞系統中合成之多肽或多醣視為「經分離」之多肽或多醣。或者或另外，在一些實施例中，已經受一或多種純化技術之多肽或多醣可在其已與a)自然界中與其結合；及/或b)在最初產生時與其結合之其他組分分隔開之程度上視為「經分離」多肽或多醣。

**【0047】連接子：**如本文所用，術語「連接子」用於指連接兩種或更多種元件以形成多元件因子之實體。舉例而言，一般技術者應理解，結構包括兩個或更多個兩個功能性或組織域的多肽通常包括在此類域之間將其彼此連接之一段胺基酸。在一些實施例中，包含連接子元件之多肽具有通式S1-L-S2之整體結構，其中S1及S2可相同或不同且表示藉由連接子(L)彼此結合之兩個域。在一些實施例中，多肽連接子之長度為至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100個或更多個胺基酸。在一些實施例中，連接子之特徵在於其趨向於不採用剛性三維結構，而是向多肽提供可撓性。可在工程改造多肽(例如融合多肽)時適用之多種不同連接子元件為此項技術中已知的(Holliger等人，1993；Poljak，1994)。

**【0048】醫藥組合物：**如本文所用，術語「醫藥組合物」係指其中活性劑連同一或多種醫藥學上可接受之載體一起調配的組合物。在一些實施例中，活性劑在治療方案中以適合於投與之單位給藥量呈現，該治療方案展示在向相關群體投與時統計學上顯著的達成預定治療作用之機率。在一些實施例中，醫藥組合物可專門調配為用於以固體或液體形式投與，包

括適宜於以下之彼等醫藥組合物：經口投與，例如灌藥(水性或非水性溶液或懸浮液)、錠劑(例如靶向經頰、舌下及全身吸收之彼等錠劑)、大丸劑、散劑、顆粒、用於向舌施用之糊劑；非經腸投與，例如藉由皮下、肌肉內、靜脈內或硬膜外注射以例如無菌溶液或懸浮液或持續釋放調配物形式投與；局部施用，例如以施用至皮膚、肺或口腔之乳膏、軟膏或控制釋放貼片或噴霧形式施用；陰道內或直腸內，例如以子宮托、乳膏或泡沫形式；舌下；經眼；經皮；或經鼻、經肺及向其他黏膜表面。

**【0049】醫藥學上可接受：**如本文所用，應用於用以調配如本文所揭示之組合物之載體、稀釋劑或賦形劑的術語「醫藥學上可接受」意謂該載體、稀釋劑或賦形劑必須與組合物之其他成分相容且對其接受者無毒。

**【0050】多醣：**如本文所用，術語「多醣」係指聚合碳水化合物分子，其包含藉由醣苷、磷酸二酯或其他鍵結合在一起之單醣之長鏈，且在水解後得到組份單醣或寡醣。多醣在結構上範圍從直鏈至高度分支鏈。實例包括儲存多醣，諸如澱粉及肝醣；結構多醣，諸如纖維素及幾丁質及微生物多醣；及在微生物中發現之抗原性多醣，包括(但不限於)莢膜多醣(CPS)、O多醣(OPS)、核心O多醣(COPS)及脂多醣(LPS)。

**【0051】多肽：**如本文所用，術語「多肽」一般具有其此項技術中公認的至少三個胺基酸(例如藉由肽鍵彼此連接)之聚合物之含義。一般技術者將瞭解術語「多肽」意欲具有足夠之一般性，以便不僅涵蓋具有本文中所述之完整序列的多肽，且亦涵蓋表示此類完整多肽之功能性片段(亦即保持至少一種活性的片段)的多肽。此外，一般技術者應理解，蛋白質序列一般容許一些取代而不會破壞活性。因此，如本文所用，相關術語「多肽」內涵蓋任何保持活性且與相同類別之另一多肽共有至少約30-

40%整體序列一致性(通常大於約50%、60%、70%或80%，且進一步通常包括至少一個一致性高得多的區，一致性在一或多個高度保守區中通常大於90%或甚至95%、96%、97%、98%或99%，通常涵蓋至少3-4個且通常至多20個或更多個胺基酸)的多肽。多肽可含有L-胺基酸、D-胺基酸或兩者，且可含有此項技術中已知之多種胺基酸修飾或類似物中之任一者。適用修飾包括例如末端乙醯化、醯胺化、甲基化等。在一些實施例中，蛋白質可包含天然胺基酸、非天然胺基酸、合成胺基酸及其組合。

**【0052】預防：**如本文關於疾病、病症及/或醫學病狀所用，術語「預防(prevent)」或「預防(prevention)」係指降低罹患疾病、病症及/或病狀之風險，及/或延遲發作，及/或降低特定疾病、病症或病狀之一或多種特徵或症狀之頻率及/或嚴重程度。在一些實施例中，在群體基礎上評估預防，使得若在對疾病、病症或病狀敏感之群體中觀測到疾病、病症或病狀之一或多種症狀之發展、頻率及/或強度的統計學上顯著之降低，則視試劑為「預防」特定疾病、病症或病狀。在一些實施例中，當疾病、病症或病狀之發作已延遲了預定時間段時，可視為完成預防。

**【0053】蛋白質：**如本文所用，術語「蛋白質」涵蓋多肽。蛋白質可包括除胺基酸外之部分體(例如可為糖蛋白、蛋白聚糖等)及/或可以其他方式加工或修飾。一般技術者將瞭解，「蛋白質」可為如由細胞(在存在或不存在信號序列之情況下)產生之完整多肽鏈，或可為其特徵部分。一般技術者將瞭解，蛋白質有時可包括超過一個多肽鏈，其例如藉由一或多個二硫鍵連接或藉由其他手段結合。多肽可含有l-胺基酸、d-胺基酸或兩者，且可含有此項技術中已知之多種胺基酸修飾或類似物中之任一者。適用修飾包括例如末端乙醯化、醯胺化、甲基化等。在一些實施例中，蛋白

質可包含天然胺基酸、非天然胺基酸、合成胺基酸及其組合。術語「肽」一般用於指長度小於約100個胺基酸、小於約50個胺基酸、小於20個胺基酸或小於10個胺基酸之多肽。在一些實施例中，蛋白質為抗體、抗體片段、其生物學活性部分及/或其特徵部分。

**【0054】重組：**如本文所用，術語「重組」意欲指藉由重組手段經設計、工程改造、製備、表現、產生、製造及/或分離之多肽，諸如使用轉染成宿主細胞中之重組表現載體表現的多肽；自重組組合人類多肽庫分離之多肽；自動物(例如小鼠、兔、綿羊、魚等)分離之多肽，該動物經基因轉殖或以其他方式經操作以表現一或多種基因或基因組分，其編碼及/或指導表現多肽或其一或多個組分、部分、元件或域；及/或藉由任何其他方式製備、表現、產生或分離之多肽，該等方式涉及將所選核酸序列元件彼此拼接或接合，化學合成所選序列元件及/或以其他方式產生編碼及/或指導表現多肽或其一或多個組分、部分、元件或域的核酸。在一些實施例中，在自然界中發現此類所選序列元件中之一或多者。在一些實施例中，此類所選序列元件中之一或多者經電腦模擬設計。在一些實施例中，一或多個此類所選序列元件由已知序列元件之突變誘發(例如活體內或活體外)產生，該已知序列元件例如來自天然或合成來源，諸如在(例如人類、小鼠等之)相關源生物體之生殖系中。

**【0055】參考：**如本文所用，術語「參考」描述相對於其進行比較之標準物或對照物。舉例而言，在一些實施例中，將有關試劑、動物、個體、群體、樣品、序列或值與參考或對照試劑、動物、個體、群體、樣品、序列或值進行比較。在一些實施例中，參考物或對照物實質上與相關測試或測定同時測試及/或測定。在一些實施例中，參考物或對照物為視



情況在有形介質中實施之歷史參考物或對照物。通常，如熟習此項技術者將理解，參考物或對照物在與經受評估者相當的條件或環境下測定或表徵。熟習此項技術者將瞭解何時存在足夠類似性以證明對特定可能參考物或對照物之依賴及/或與其進行之比較。

**【0056】反應：**如本文所用，對治療之「反應」可指由治療引起或與治療相關之個體病狀中之任何有益變化。此類改變可包括病狀之穩定(例如防止在不存在治療之情況下將發生的惡化)、病狀之症狀之改善，及/或對於病狀之治癒的預期之改善等。其可指個體反應或腫瘤反應。可根據廣泛多種標準(包括臨床標準及客觀標準)量測個體或腫瘤反應。用於評估反應之技術包括(但不限於)臨床檢驗、正電子發射斷層攝影法、胸部X射線CT掃描、MRI、超音波、內視鏡檢法、腹腔鏡檢查、獲自個體之樣品中生物標記物之存在或含量、細胞學及/或組織學。可以任何合適方式選擇準確的反應標準，其限制條件為當比較個體及/或腫瘤之群組時，基於相同或相當之測定反應率標準來評估待比較群組。一般技術者將能夠選擇合適標準。

**【0057】風險：**如將自上下文瞭解，疾病、病症及/或病狀之「風險」係指特定個體罹患疾病、病症及/或病狀之可能性。在一些實施例中，風險表示為百分比。在一些實施例中，風險為0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90至多100%。在一些實施例中，風險表達為相對於與參考樣品或參考樣品群組相關聯之風險的風險。在一些實施例中，參考樣品或參考樣品群組具有疾病、病症、病狀及/或事件之已知風險。在一些實施例中，參考樣品或參考樣品群組來自與特定個體類似之個體。在一些實施例中，相對風險為0、1、2、3、

4、5、6、7、8、9、10或更大。

**【0058】血清型：**如本文所用，術語「血清型」亦稱為血清變型(serovar)，係指細菌或病毒之物種內或不同個體之免疫細胞中的不同變化。該等微生物、病毒或細胞基於其細胞表面抗原分類在一起，從而允許生物體至亞種水準之流行病學分類。具有常見抗原之血清變型群組可稱為血清組(serogroup)或有時稱為血清群(serocomplex)。

**【0059】個體：**如本文所用，術語「個體」係指生物體，通常哺乳動物(例如人類，在一些實施例中包括出生前人類形式)。在一些實施例中，個體罹患相關疾病、病症或病狀。在一些實施例中，個體對疾病、病症或病狀敏感。在一些實施例中，個體呈現疾病、病症或病狀之一或多種症狀或特徵。在一些實施例中，個體不呈現疾病、病症或病狀之任何症狀或特徵。在一些實施例中，個體為具有一或多種特徵之某人，該等特徵特徵為對於疾病、病症或病狀之易感性或風險。在一些實施例中，個體為患者。在一些實施例中，個體為投與及/或已投與診斷及/或療法之個體。

**【0060】對……敏感：**對疾病、病症或病狀「敏感」之個體處於罹患疾病、病症或病狀風險下。在一些實施例中，對疾病、病症或病狀敏感之個體不呈現疾病、病症或病狀之任何症狀。在一些實施例中，對疾病、病症或病狀敏感之個體尚未診斷患有疾病、病症及/或病狀。在一些實施例中，對疾病、病症或病狀敏感之個體為已暴露於與罹患疾病、病症或病狀相關之條件的個體。在一些實施例中，罹患疾病、病症及/或病狀之風險為基於群體之風險(例如罹患疾病、病症或病狀之個體的家族成員)。

**【0061】症狀減少：**如本文所用，當特定疾病、病症或病狀之一或多種症狀之量值(例如強度、嚴重程度等)及/或頻率降低時，「症狀減少」

例如至統計學上及/或臨床上顯著或相關之水準。出於清楚起見，將特定症狀發作的延遲視為症狀頻率降低之一種形式。

**【0062】治療：**如本文所用，術語「治療(treatment)」(亦「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指任何投與部分或完全緩解、改善、減輕、抑制特定疾病、病症及/或病狀之一或多種症狀、特徵及/或病因，延遲其發作、降低其嚴重程度及/或降低其發病率的療法。在一些實施例中，此類治療可為對不呈現相關疾病、病症及/或病狀之徵象之個體及/或僅呈現疾病、病症及/或病狀之早期徵象之個體進行的治療。或者或另外，此類治療可為對呈現相關疾病、病症及/或病狀之一或多種確立徵象之個體進行的治療。在一些實施例中，治療可為對已診斷為罹患相關疾病、病症及/或病狀之個體進行的治療。在一些實施例中，治療可為對已知具有一或多種在統計學上與相關疾病、病症及/或病狀發展風險增加相關的易感性因素之個體的治療。

**【0063】疫苗接種：**如本文所用，術語「疫苗接種」係指投與意欲對例如致病因子產生免疫反應之組合物。出於本發明之目的，疫苗接種可在暴露於致病因子之前、期間及/或之後投與，且在一些實施例中，在暴露於因子之前、期間及/或之後不久投與。在一些實施例中，疫苗接種包括在時間上適當間隔開地多次投與疫苗接種組合物。在一些實施例中，疫苗接種起始免疫接種。

### 某些實施例之詳細描述

**【0064】**本發明大體上係關於肺炎鏈球菌之新穎免疫原性融合蛋白，其可用於例如誘導及/或增加免疫保護性反應，或減少處於肺炎鏈球菌感染風險下或罹患肺炎鏈球菌感染之個體中的肺炎鏈球菌定殖。

【0065】在美國當前可獲得兩種肺炎鏈球菌之疫苗。PCV13 (13價結合物疫苗)已批准用於預防兒童中由疫苗中所含有之13種血清型引起之侵襲性肺炎鏈球菌疾病(IPD)及用於預防成人中之肺炎及IPD。在此疫苗中，13種肺炎鏈球菌血清型之醣類與CRM197蛋白質之共價結合產生醣-蛋白質結合物，其能夠誘導針對由醣類表示之13種肺炎鏈球菌血清型中之一或多者的T細胞依賴型免疫反應。[PREVNAR 13處方資訊，2017]。儘管在批准此疫苗之後，PCV13中所含有之多重抗藥性血清型之肺炎鏈球菌的感染似乎減少，但注意到多重抗藥性血清型35B、23A、23B及15B之感染增加，該等血清型僅為超過84種未包括於PCV13中之已知肺炎鏈球菌血清型中之幾種。此外，據報導，PCV13針對血清型3之活性很小，因為血清型3仍保持在群體中之流行率[Richter等人，2014]。

【0066】第二種疫苗PPSV23為23價多醣疫苗，且經指示用於預防年齡大於50歲之成人或年齡大於2歲之處於增加的肺炎鏈球菌疾病風險下之人類中之肺炎鏈球菌疾病。其包含來自23種肺炎鏈球菌血清型之純化莢膜多醣。儘管與PCV13相比，此疫苗具有保護免受更多血清型影響之潛力，但其不提供針對新出現的血清型35B、23A及23B之保護。另外，PPSV23引發T細胞非依賴型多醣免疫反應，其刺激成熟B淋巴球而非T淋巴球。因此，此疫苗僅誘導既不長效，在後續攻擊中亦不具有記憶性之免疫反應。PPSV23對於定殖並不有效。另外，多醣型疫苗不用於年齡小於2歲之嬰兒及兒童，因為該等兒童對T細胞非依賴型抗原反應不良[PNEUMOVAX 23處方資訊，2017；CDC，2010]。資料表明PPSV23可保護成人及老年人免患IPD；然而，在肺炎之預防中未觀測到一致的作用[Gruber等人，2008]。

【0067】本發明所揭示之新穎免疫原性蛋白質比起用於針對肺炎鏈球菌感染免疫接種患者的當前可用選項具有實質性優勢。此類免疫原性蛋白質可用於例如誘導及/或增加免疫保護性反應或減少個體中之肺炎鏈球菌定殖，該等個體為諸如處於肺炎鏈球菌感染風險下或罹患肺炎鏈球菌感染之個體。

### 融合蛋白

【0068】本發明描述肺炎鏈球菌之新穎免疫原性融合蛋白。在WO2014/124228中，發明人證實肺炎鏈球菌抗原SP0785及SP1500個別地在已暴露於肺炎鏈球菌之再刺激人類PBMC及小鼠脾細胞中引發強烈的IL-17回憶反應。用SP0785加霍亂毒素佐劑或用SP1500加霍亂毒素佐劑免疫接種小鼠引起肺炎鏈球菌定殖之顯著減少(約100倍)。用SP0785與類肺炎鏈球菌溶血素PdT之融合物，或SP0785與進一步結合於傷寒沙門桿菌(*Salmonella typhi*)之多醣的類肺炎鏈球菌溶血素PdT之融合物免疫接種，保護80%之小鼠在活肺炎鏈球菌之致死性攻擊中免患敗血症。用SP0785、SP1500與進一步結合於傷寒沙門桿菌之多醣的類肺炎鏈球菌溶血素PdT之融合物免疫接種，亦引起肺炎鏈球菌定殖之顯著減少(約10倍)。

【0069】本文所描述及/或使用之融合蛋白提供改良之免疫原性及對蛋白質刺激之IL-17反應，以及肺炎鏈球菌定殖之進一步減少及保護免患侵襲性疾病。

【0070】融合蛋白包括一種、兩種或更多種引發(例如主要引發) T細胞反應或引發T細胞及B細胞反應之多肽。在一些實施例中，融合蛋白包含表1中所列之多肽中之一或多者。在一些實施例中，融合蛋白包含表1中所列之多肽中之兩者。在一些實施例中，融合蛋白包含表1中所列之多肽

中之三者。在一些實施例中，融合蛋白包含由表1中所列之基因中之一或多者編碼的多肽中之一或多者。在一些實施例中，融合蛋白包含由表1中所列之基因中之兩者或更多者編碼的多肽中之兩者。在一些實施例中，融合蛋白包含由表1中所列之基因中之三者編碼的三種多肽。

表1.融合蛋白之例示性多肽組分

| Locus標籤名稱及描述                          | 蛋白質<br>SEQ ID No. | DNA<br>SEQ ID No. | NCBI寄存編號   |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|------------|
| 根瘤菌抗生物素蛋白，全長                          | 1                 | 9                 | --         |
| 根瘤菌抗生物素蛋白，截短[aa 45-179]<br>(表示為Rhavi) | 2                 | 10                | n/a        |
| SP0785，全長(TIGR4病毒株)                   | 3                 | 11                | ABJ54007.1 |
| SP0785，截短[aa 33-399]                  | 4                 | 12                | n/a        |
| SP0785，共通全長                           | 5                 | n/a               | n/a        |
| SP1500，全長(TIGR4病毒株)                   | 6                 | 13                | AAK75591.1 |
| SP1500，截短[aa 27-278]                  | 7                 | 14                | n/a        |
| SP1500，共通全長                           | 8                 | n/a               | n/a        |

【0071】 在一些實施例中，融合蛋白包含一或多種具有包含SEQ ID NO: 3-8中之任一者的胺基酸序列之肺炎鏈球菌之抗原性多肽，或其抗原性片段。在一些實施例中，融合蛋白包含兩種具有包含SEQ ID NO: 3-8中之任一者的胺基酸序列之抗原性多肽，或其抗原性片段。在一些實施例中，融合蛋白包含(i)具有包含SEQ ID NO: 3-8中之任一者的胺基酸序列之兩種抗原性多肽，或其抗原性片段，及(i)包含SEQ ID NO: 1或2之生物素結合部分體(biotin-binding moiety)，或其生物素結合片段。在一些此類實施例中，至少一種抗原性多肽為或包含SP0785多肽(例如SEQ ID NO: 3-5)。在一些此類實施例中，至少一種抗原性多肽為或包含SP1500多肽(例如SEQ ID NO: 6-8)。

【0072】 在一些實施例中，融合蛋白包含一或多種與表1中所列出之肺炎鏈球菌多肽同源的多肽，例如自不同肺炎鏈球菌血清型分離之

SP0785多肽或SP1500多肽。肺炎鏈球菌之個別血清型含有相對於彼此之許多突變，且該等突變中之一些在不同血清型之間產生不同蛋白質序列。熟習此項技術者可容易地用來自不同肺炎鏈球菌血清型之同源胺基酸序列取代胺基酸序列或其部分。在一些實施例中，抗原性多肽與表1中所列之多肽或其抗原性片段具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%一致性。可使用血清型變異來設計表1中所列之多肽之此類變異體。

【0073】在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白包含一或多種表1中所列出之多肽之片段，例如根瘤菌抗生物素蛋白之生物素結合片段、具有或不具有信號序列之SP0785多肽的抗原性片段，或具有或不具有信號序列之SP1500多肽的抗原性片段。在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白包含尺寸與表1中所列之多肽接近的截短突變體。舉例而言，其可能自一或兩個末端缺乏至多一個、兩個、三個、四個、五個、十個或二十個胺基酸(指融合蛋白中之組分多肽)。在一些實施例中，片段為SEQ ID NO: 1-8中之任一者之截短片段，其自SEQ ID NO: 1-8中之任一者之N端、C端或兩者缺乏1-5、1-10或1-20個胺基酸殘基。在一些實施例中，片段為SEQ ID NO: 1-8中之任一者之截短片段，其自SEQ ID NO: 1-8中之任一者之N端、C端或兩者缺乏1-10個胺基酸殘基。舉例而言，片段可在SEQ ID NO: 1-8中之任一者之N端及C端處缺乏10個胺基酸殘基，產生缺乏20個胺基酸殘基之蛋白質。亦涵蓋例如1-10、11-20、21-30或31-40個胺基酸之內在缺失。

【0074】在一些實施例中，融合蛋白包含N端多肽及C端多肽。在一些實施例中，N端多肽及C端多肽中之一者或兩者為抗原性多肽，例如具

有包含SEQ ID NO: 3-8中之一或多者的胺基酸序列的多肽，或其抗原性片段或變異體。在一些實施例中，N端多肽及C端多肽中之一者或兩者為生物素結合部分體，例如具有包含SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的多肽，或其生物素結合片段。在一些實施例中，N端多肽或C端多肽中之一者為生物素結合部分體，例如具有包含SEQ ID NO: 1或2之胺基酸序列的多肽，或其生物素結合片段，且另一末端多肽為抗原性多肽，例如具有包含SEQ ID NO: 3-8中之一或多者的胺基酸序列的多肽，或其抗原性片段或變異體。

**【0075】** 在一些實施例中，N端多肽及C端多肽彼此直接結合。在一些實施例中，N端多肽及C端多肽經由連接子肽連接。可調節連接子(若存在)之長度及/或胺基酸以獲得可撓性更高、半剛性或剛性連接子。例示性可撓性肽連接子經展示為SEQ ID NO: 37-40。連接子之長度通常可為1-40，諸如3-10或10-30，且尤其為3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20個胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白包含一個連接子。在一些實施例中，融合蛋白包含兩個連接子。在一些實施例中，一或兩個連接子係選自SEQ ID NO: 37 (GGGGSSS)及SEQ ID NO: 38 (AAA)。在一些實施例中，融合蛋白包含SEQ ID NO: 37 (GGGGSSS)及SEQ ID NO: 38 (AAA)。在一些實施例中，融合蛋白包含來自Not I限制位點之胺基酸序列AAA (SEQ ID NO: 38)殘基。在一些實施例中，融合蛋白包含SEQ ID NO: 37 (GGGGSSS)之連接子及來自Not I限制位點之胺基酸序列AAA (SEQ ID NO: 38)殘基。

**【0076】** 例示性融合蛋白展示於表2中。



表2.例示性融合蛋白

| Locus標籤名稱及描述                                               | 蛋白質<br>SEQ ID No. | DNA<br>SEQ ID No. |
|------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| SP1500-SP0785                                              | 17                | 27                |
| SP0785-SP1500                                              | 18                | 28                |
| Rhavi-SP1500-SP0785                                        | 19                | 29                |
| Rhavi-SP0785-SP1500                                        | 20                | 30                |
| SP1500-SP0785-Rhavi                                        | 21                | 31                |
| SP0785-SP1500-Rhavi                                        | 22                | 32                |
| Rhavi-連接子(GGGGSSS)-SP1500-連接子<br>(AAA)-SP0785<br>(亦表示為CP1) | 23                | 33                |
| Rhavi-連接子(GGGGSSS)-SP0785-連接子<br>(AAA)-SP1500              | 24                | 34                |
| SP1500-連接子(GGGGSSS)-SP0785-連接子<br>(AAA)-Rhavi              | 25                | 35                |
| SP0785-連接子(GGGGSSS)-SP1500-連接子<br>(AAA)-Rhavi              | 26                | 36                |

【0077】 在一些實施例中，本發明提供與表2中所列之融合蛋白具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或100%序列一致性的融合蛋白。在一些實施例中，融合蛋白為或包括與SEQ ID NO: 17-26中之任一者具有至少80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，融合蛋白為或包括與SEQ ID NO: 23具有至少80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，融合蛋白為或包括與CP1具有至少80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性的胺基酸序列。

【0078】 在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含表2中所示之融合蛋白之抗原性片段。在一些實施例中，融合蛋白為或包括SEQ ID NO: 17-26中之任一者之抗原性片段。舉例而言，融合蛋白可能缺乏來自SEQ ID NO: 17-26中之任一者的N端、C端或兩者之至多一個、兩個、三個、四個、五個、十個或二十個胺基酸。在一些實施例中，自N端及C端移除

相同數目之殘基，而在其他實施例中，相較於C端，自N端移除不同數目之殘基。在一些實施例中，融合蛋白為或包括SEQ ID NO: 23之抗原性片段。在一些實施例中，融合蛋白為或包括CP1之抗原性片段。

【0079】在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白包含生物素結合部分體。在一些實施例中，融合蛋白包含生物素結合部分體及一或多種多肽抗原。在一些實施例中，融合蛋白包含生物素結合部分體及兩種或更多種多肽抗原。如本文所用，「生物素結合部分體」係指生物素結合多肽或蛋白質、其生物素結合片段或其生物素結合域。在一些實施例中，融合蛋白之生物素結合部分體包含根瘤菌抗生物素蛋白或其生物素結合片段，如WO 2012/155053中所進一步描述，其內容以全文引用之方式併入本文中。

【0080】在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白包含生物素結合部分體，其為或包含與SEQ ID NO: 1 (根瘤菌抗生物素蛋白)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之多肽，或其生物素結合片段。在一些實施例中，融合蛋白包含生物素結合部分體，其為或包含與SEQ ID NO: 2 (根瘤菌抗生物素蛋白之胺基酸45-179，表示為Rhavi)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的多肽，或其生物素結合片段。在一些實施例中，融合蛋白包含多肽，其包含與SEQ ID NO: 4 (肺炎鏈球菌SP0785多肽之胺基酸33-399)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的胺基酸序列，或其抗原性片段。在一些實施例中，融合蛋白包含多肽，其包含與SEQ ID NO: 7 (肺炎鏈球菌SP1500多肽之胺基酸27-278)之序列具有至少80%、85%、90%、

95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的胺基酸序列，或其抗原性片段。

【0081】在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白包含以下中之每一者：(a)生物素結合部分體，其為或包含與SEQ ID NO: 1 (根瘤菌抗生物素蛋白)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之多肽，或其生物素結合片段；(b)多肽，其包含與SEQ ID NO: 4 (肺炎鏈球菌SP0785多肽之胺基酸33-399)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的胺基酸序列，或其抗原性片段；及(c)多肽，其包含與SEQ ID NO: 7 (肺炎鏈球菌SP1500多肽之胺基酸27-278)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的胺基酸序列，或其抗原性片段。在一些實施例中，融合蛋白進一步包含一或多個連接子。在一些實施例中，一或多個連接子係選自SEQ ID NO: 37 (GGGGSSS)及SEQ ID NO: 38 (AAA)。在一些實施例中，融合蛋白包含來自Not I限制位點之胺基酸序列AAA (SEQ ID NO: 38)殘基。在一些實施例中，融合蛋白包含SEQ ID NO: 37 (GGGGSSS)之連接子及來自Not I限制位點之胺基酸序列AAA (SEQ ID NO: 38)殘基。

【0082】在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白包含以下中之每一者：(a)生物素結合部分體，其為或包含與SEQ ID NO: 2 (根瘤菌抗生物素蛋白之胺基酸45-179，表示為Rhavi)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的多肽，或其生物素結合片段；(b)多肽，其包含與SEQ ID NO: 4 (肺炎鏈球菌SP0785多肽之胺基酸33-399)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、

98%、99%或100%一致性的胺基酸序列，或其抗原性片段；及(c)多肽，其包含與SEQ ID NO: 5 (肺炎鏈球菌SP1500多肽之胺基酸27-278)之序列具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性的胺基酸序列，或其抗原性片段。在一些實施例中，融合蛋白進一步包含一或多個連接子。在一些實施例中，一或多個連接子係選自SEQ ID NO: 37 (GGGGSSS)及SEQ ID NO: 38 (AAA)。在一些實施例中，融合蛋白包含來自Not I限制位點之胺基酸序列AAA (SEQ ID NO: 38)殘基。在一些實施例中，融合蛋白包含SEQ ID NO: 37 (GGGGSSS)之連接子及來自Not I限制位點之胺基酸序列AAA (SEQ ID NO: 38)殘基。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包含與序列SEQ ID NO: 23具有至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，融合蛋白包含胺基酸序列SEQ ID NO: 23。在一些實施例中，融合蛋白由胺基酸序列SEQ ID NO: 23 (CP1)組成。

【0083】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包括表1中所列之多肽之變異體或片段。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白包括由表1中所列之基因之變異體或片段編碼之多肽。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白中所包括之片段的尺寸與表1中所列之全長多肽或多肽接近。舉例而言，其可自一或兩個末端缺乏至多一個、兩個、三個、四個、五個、十個、二十個或三十個胺基酸。在一些實施例中，片段之長度為25-50個胺基酸，或長度為50-100個、或100-150個、或150-200個、或200-250個、或250-300個、或300-350個胺基酸。在一些實施例中，片段產生自由表現宿主(例如大腸桿菌(*E. coli*)、昆蟲細胞株(例如桿狀病毒表現系統)或哺

乳動物(例如人類或中國倉鼠卵巢)細胞株)處理或部分處理信號序列。上文所述之片段或其子片段(例如8-50、8-30或8-20個胺基酸殘基之片段)較佳具有下文所述之生物活性中之一者，諸如使所釋放之IL-17之量增加至少1.5倍或2倍或更多(例如呈絕對量度或相對於對照蛋白質)。

【0084】各基因及多肽之DNA及蛋白質序列可藉由在公開可用資料庫中檢索Locus標籤，例如肺炎鏈球菌TIGR4基因組中之英特茲基因(Entrez Gene) (在全球資訊網上之NCBI NIH網站上，在www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene)來識別，且所指示序列亦包括於本發明之範疇內。

【0085】表1之某些多肽、其變異體及構成融合蛋白之各種實施例之組分的額外例示性多肽及連接子更詳細地描述於下文中。

#### ***SP0785多肽(例如SEQ ID NO: 3-5)及其變異體***

【0086】SP0785為WO 2014/124228中所描述之保守假想肺炎鏈球菌蛋白質。在一些實施例中，SP0785多肽為跨越肺炎鏈球菌病毒株保存的流出轉運蛋白。在一些實施例中，SP0785多肽為或包含全長SP0785多肽。舉例而言，在一些實施例中，全長SP0785多肽具有399個胺基酸(38 kDa)且由如SEQ ID NO: 3中所闡述之胺基酸序列表示。預測SEQ ID NO: 3之胺基酸1-32為SP0785多肽之信號序列及跨膜域(全長蛋白質之胺基酸1-32)。在一些實施例中，融合蛋白包含肺炎鏈球菌之SP0785多肽。在一些實施例中，融合蛋白包含SP0785多肽之至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、367或399個連續胺基酸。

【0087】在一些實施例中，融合蛋白之SP0785多肽包含SEQ ID NO: 3 [全長]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、367或399個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之SP0785多肽包含與SEQ ID NO: 3 [全長]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350、367或399個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。

【0088】在一些實施例中，融合蛋白之SP0785多肽包含SEQ ID NO: 4 [減去信號序列及跨膜域]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350或367個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之SP0785多肽包含與SEQ ID NO: 4 [減去信號序列及跨膜域]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350或367個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。

【0089】序列變化在不同肺炎鏈球菌血清型之間在蛋白質層級發生，且將說明來自不同肺炎鏈球菌血清型之SP785序列之組合的共通序列

提供為SEQ ID NO: 5。因此，在一些實施例中，融合蛋白包括多肽，其具有包含SEQ ID NO: 5或由SEQ ID NO: 5組成之胺基酸序列，或其抗原性片段(例如代替具有包含SEQ ID NO: 3或4中之一者的胺基酸序列之多肽)。在一些實施例中，融合蛋白之SP0785多肽包含SEQ ID NO: 5 [共通]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350或367個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之SP0785多肽包含與SEQ ID NO: 5 [共通]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、250、300、350或367個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。

【0090】編碼SP0785多肽之例示性核苷酸序列在本文中提供為SEQ ID NO: 11。

### ***SP1500多肽(例如SEQ ID NO: 6-8)及其變異體***

【0091】SP1500描述於WO 2014/124228中。在一些實施例中，SP1500多肽為跨越肺炎鏈球菌病毒株保存的胺基酸ABC輸送體，胺基酸結合多肽。在一些實施例中，SP1500多肽為或包含全長SP1500多肽。舉例而言，在一些實施例中，全長SP1500多肽具有278個胺基酸(28 kDa)且由如SEQ ID NO: 6中所闡述之胺基酸序列表示。預測SEQ ID NO: 6之胺基酸1-26為SP1500多肽之信號序列(全長蛋白質之胺基酸1-26)。在一些實施例中，融合蛋白包含肺炎鏈球菌之SP1500多肽。在一些實施例中，融

合蛋白包含SP1500多肽之至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、252或278個連續胺基酸。

【0092】在一些實施例中，融合蛋白之SP1500多肽包含SEQ ID NO: 6 [全長]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、252或278個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之SP1500多肽包含與SEQ ID NO: 6 [全長]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200、252或278個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。

【0093】在一些實施例中，融合蛋白之SP1500多肽包含SEQ ID NO: 7 [減去信號序列]中所示之序列中之至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200或252個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之SP1500多肽包含與SEQ ID NO: 7 [減去信號序列]中所示之序列中之至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200或252個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。



【0094】序列變化在不同肺炎鏈球菌血清型之間在蛋白質層級發生，且將說明來自不同肺炎鏈球菌血清型之SP1500序列之組合的共通序列提供為SEQ ID NO: 8。在一些實施例中，融合蛋白包括多肽，其具有包含SEQ ID NO: 8或由SEQ ID NO: 8組成之胺基酸序列，或其抗原性片段(例如代替具有包含SEQ ID NO: 6或7中之一者的胺基酸序列之多肽)。在一些實施例中，融合蛋白之SP1500多肽包含SEQ ID NO: 8 [共通]中所示之序列中之至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200或252個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之SP1500多肽包含與SEQ ID NO: 8 [共通]中所示之序列中之至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150、200或252個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。

【0095】編碼SP1500多肽之例示性核苷酸序列在本文中提供為SEQ ID NO: 14。

### **根瘤菌抗生物素蛋白**

【0096】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白為非共價多抗原呈現系統(Multiple Antigen Presenting System, MAPS)免疫原性複合物之組分。在一些實施例中，MAPS複合物利用生物素或生物素衍生物與根瘤菌抗生物素蛋白(一種與人類蛋白質不具有顯著預測同源性的生物素結合蛋白)之間的高親和力(解離常數 $[K_D] \approx 10^{-15} M$ )非共價結合。

【0097】根瘤菌抗生物素蛋白為抗生物素蛋白蛋白質家族中天然存

在之二聚蛋白質，首先發現於埃特里根瘤菌(*Rhizobium etli*)，一種菜豆之共生菌中。根瘤菌抗生物素蛋白與雞抗生物素蛋白(一種通常存在於蛋類中之蛋白質)僅具有22%胺基酸一致性，但具有涉及生物素結合之胺基酸殘基之較高保留率(Helppolainen等人，2007])。在一些實施例中，根瘤菌抗生物素蛋白之核苷酸序列闡述於SEQ ID NO: 9中。在一些實施例中，根瘤菌抗生物素蛋白之胺基酸序列闡述於SEQ ID NO: 1中。預測SEQ ID NO: 1之胺基酸1-44為根瘤菌抗生物素蛋白之信號序列(全長蛋白質之胺基酸1-44)。在一些實施例中，融合蛋白包含根瘤菌抗生物素蛋白。在一些實施例中，融合蛋白包含根瘤菌抗生物素蛋白多肽之至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150或179個連續胺基酸。

【0098】在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽包含SEQ ID NO: 1 [全長]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150或179個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽包含與SEQ ID NO: 1 [全長]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100、150或179個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。

【0099】在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽包含SEQ ID NO: 2 [減去信號序列]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、

12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100或135個連續胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽包含與SEQ ID NO: 2 [減去信號序列]中所示之序列的至少7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、45、50、60、65、70、75、80、85、90、95、100或135個連續胺基酸至少60%或更加(包括例如至少65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)一致的胺基酸序列。

【0100】在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸50-179。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸55-179。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸60-179。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸65-179。

【0101】在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸45-175。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸45-171。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸45-167。在一些實施例中，融合蛋白之根瘤菌抗生物素蛋白多肽為或包含SEQ ID NO: 1之胺基酸45-163。

### **連接子或間隔子**

【0102】在一些實施例中，融合蛋白包含一或多個連接子。在一些實施例中，連接子為或包含一或多個胺基酸。在一些實施例中，融合蛋白

包含藉由連接子接合至生物素結合部分體之抗原性多肽。在一些實施例中，融合蛋白包含第一抗原性多肽、第二抗原性多肽、生物素結合部分體及至少一個連接子。在一些實施例中，第一抗原性多肽及第二抗原性多肽藉由連接子接合。在一些實施例中，第一抗原性多肽或第二抗原性多肽藉由連接子接合至生物素結合部分體。在一些實施例中，第一抗原性多肽及第二抗原性多肽藉由第一連接子接合；且第一抗原性多肽或第二抗原性多肽藉由第二連接子接合至生物素結合部分體。

【0103】在一些實施例中，連接子在兩個蛋白質部分體之間插入結構。在一些實施例中，結構為或包含 $\alpha$ -螺旋。在一些實施例中，結構為或包含 $\beta$ -摺疊股(strand)。在一些實施例中，結構為或包含捲曲/彎曲。在一些實施例中，結構為或包含轉角。在一些實施例中，連接子減少藉由連接子接合之兩個蛋白質部分體之間的位阻。在一些實施例中，連接子減少藉由連接子接合之兩個蛋白質部分體之間的不利相互作用。在一些實施例中，連接子包含甘胺酸及絲胺酸殘基之混合物。在一些實施例中，連接子可額外包含蘇胺酸、脯胺酸及/或丙胺酸殘基。在一些實施例中，連接子為親水性的。在一些實施例中，連接子為疏水性的。在一些實施例中，連接子增加含有連接子之融合蛋白之穩定性。

【0104】在一些實施例中，連接子不干擾其所接合至之抗原性多肽之摺疊。在一些實施例中，連接子不干擾其所接合至之抗原性多肽之抗原性。在一些實施例中，連接子不降低其所接合至之抗原性多肽之抗原性。在一些實施例中，連接子不消除其所接合至之抗原性多肽之抗原性。在一些實施例中，藉由比較多肽與接合至連接子之多肽來確定連接子之作用。

【0105】在一些實施例中，連接子不干擾其所接合至之生物素結合

部分體之摺疊。在一些實施例中，連接子不干擾其所接合至之生物素結合部分體之生物素結合能力。在一些實施例中，連接子不降低其所接合至之生物素結合部分體之生物素結合能力。在一些實施例中，連接子不消除其所接合至之生物素結合部分體之生物素結合能力。在一些實施例中，藉由比較生物素結合部分體與接合至連接子之生物素結合部分體來確定連接子之作用。

**【0106】** 在一些實施例中，連接子不具有抗原性。在一些實施例中，連接子不引發T細胞反應。在一些實施例中，連接子不引發B細胞反應。在一些實施例中，連接子不誘導T細胞或B細胞反應。

**【0107】** 在一些實施例中，連接子包含兩個或更多個胺基酸。在一些實施例中，連接子之長度可為3-100、5-100、10-100、20-100、30-100、40-100、50-100、60-100、70-100、80-100、90-100、5-55、10-50、10-45、10-40、10-35、10-30、10-25、10-20、10-15、3-10、3-9、3-8、3-7、3-6、3-5、3-4或2-3個胺基酸。在一些實施例中，連接子包含在10-100、10-90、10-80、10-70、10-60、10-50、10-40、10-30、10-20、10-15個之間的胺基酸。在一些實施例中，連接子包含至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95個胺基酸。在一些實施例中，連接子為或包含2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95或100個胺基酸。

**【0108】** 在一些實施例中，連接子為可撓性連接子。可撓性連接子可適用於接合需要一定程度之運動或相互作用的域，且可包括小型非極性(例如Gly)或極性(例如Ser或Thr)胺基酸。併入Ser或Thr亦可藉由與水分子

形成氫鍵來維持連接子在水性溶液中之穩定性，且因此減少連接子與蛋白質部分體之間的不利相互作用。在一些實施例中，連接子包含小型非極性(例如Gly)或極性(例如Ser或Thr)胺基酸。在一些實施例中，連接子為Gly-Ser連接子。

【0109】在一些實施例中，連接子為或包含GGGGSSS (SEQ ID NO: 37)之胺基酸序列。在一些實施例中，連接子為或包含(GGGGS)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 39)之序列，其中n表示重複GGGGS (SEQ ID NO: 62)單元之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，多肽連接子可具有為或包含GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 41) (亦即(GGGGS)<sub>3</sub> (SEQ ID NO: 41)) 或 GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 42) (亦即(GGGGS)<sub>6</sub> (SEQ ID NO: 42))之胺基酸序列。在一些實施例中，連接子包含Gly、Ser、Thr、Ala、Lys及Glu中之一或多者。在一些實施例中，連接子為或包含KESGSVSSEQLAQFRSLD (SEQ ID NO: 43)。在一些實施例中，連接子為或包含EGKSSGSGSESKST (SEQ ID NO: 44)。在一些實施例中，連接子為或包含(Gly)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 45)，其中n表示重複Gly殘基之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，連接子為或包含GGG。在一些實施例中，連接子為或包含(Gly)<sub>6</sub> (SEQ ID NO: 40)。在一些實施例中，連接子為或包含(Gly)<sub>8</sub> (SEQ ID NO: 46)。在一些實施例中，連接子為或包含GSAGSAAGSGEF (SEQ ID NO: 47)。在一些實施例中，連接子為或包含AAA (SEQ ID NO: 38)之胺基酸序列。

【0110】在一些實施例中，連接子為剛性連接子。剛性連接子適用於保持域之間的固定距離且維持其獨立功能。當域之空間分離對於保持融合物中之一或多種組分之穩定性或生物活性至關重要時，剛性連接子亦可為適用的。在一些實施例中，連接子為或包含(EAAAK)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 48)，其中n表示重複EAAAK (SEQ ID NO: 63)單元之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，連接子為或包含A(EAAAK)<sub>n</sub>A，(SEQ ID NO: 49)，其中n表示重複EAAAK (SEQ ID NO: 63)單元之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，連接子為或包含A(EAAAK)<sub>n</sub>A (SEQ ID NO: 108)，其中n表示重複EAAAK (SEQ ID NO: 63)單元之數目且為2、3、4或5。在一些實施例中，連接子為或包含A(EAAAK)<sub>4</sub>ALEA(EAAAK)<sub>4</sub>A (SEQ ID NO: 50)。在一些實施例中，連接子為或包含[A(EAAAK)<sub>n</sub>A]<sub>m</sub>，(SEQ ID NO: 51)，其中n為2、3或4且m為1或2。在一些實施例中，連接子為或包含AEAAAKEAAKA (SEQ ID NO: 52)。

【0111】在一些實施例中，連接子為或包含(X-Pro)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 53)，其中X指示任何胺基酸，其中n表示重複X-Pro單元之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，連接子為或包含(Ala-Pro)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 54)，其中n表示重複Ala-Pro單元之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，連接子為或包含(Ala-Pro)<sub>n</sub> (SEQ ID

NO: 109)，其中n表示重複Ala-Pro單元之數目且為5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16或17。

【0112】在一些實施例中，連接子為或包含(Lys-Pro)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 55)，其中n表示重複Lys-Pro單元之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，連接子為或包含(Gln-Pro)<sub>n</sub> (SEQ ID NO: 56)，其中n表示重複Gln-Pro單元之數目且為1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30或更大。在一些實施例中，連接子為或包含(Ala-Pro)<sub>7</sub> (SEQ ID NO: 57)。

【0113】在一些實施例中，連接子為或包含GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP (GAG連接子，SEQ ID NO: 58)。在一些實施例中，連接子為或包含GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP (GAG2連接子，SEQ ID NO: 59)。在一些實施例中，連接子為或包含GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP (GAG3連接子，SEQ ID NO: 60)。

【0114】適合之連接子或間隔子亦包括具有與以上例示性連接子至少50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更加同源或一致之胺基酸序列的彼等連接子或間隔子。

【0115】適合於與一些實施例一起使用之額外連接子可見於2012年3月2日申請之美國專利公開案第2012/0232021號，及[Chen，2013]，其揭示內容以全文引用之方式併入本文中。



## 經標記之融合蛋白

【0116】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白可包含標籤。標籤可為N端或C端。舉例而言，標籤可添加至多肽(經由編碼DNA序列上之添加或修改)以促進純化、偵測、溶解性或賦予蛋白質其他所需特徵。在一些實施例中，標籤可為可用於親和純化之肽、寡肽或多肽。在一些實施例中，標籤為、包含或衍生自以下中之一或多者：聚組胺酸(His)、麩胱甘肽S-轉移酶(GST)、串聯親和純化(TAP)、FLAG、myc、人類流感血球凝集素(HA)、麥芽糖結合蛋白(MBP)、水泡性口炎病毒醣蛋白(VSV-G)、硫化還原蛋白、V5、抗生物素蛋白、抗生蛋白鏈菌素、生物素羧基載體蛋白(BCCP)、鈣調蛋白、Nus、S標籤、脂蛋白D及半乳糖苷酶。在一些實施例中，His標籤為或包含H<sub>n</sub>之胺基酸序列，其中n為2與10之間的整數(SEQ ID NO: 64)。例示性His標籤包括HHHHHH (SEQ ID NO: 15)及MSYYHHHHHH (SEQ ID NO: 16)。在其他實施例中，融合蛋白不含諸如蛋白質純化標籤之標籤，且藉由不依賴於對純化標籤之親和力的方法純化。在一些實施例中，融合蛋白在表1之多肽或表2之融合蛋白之一或兩個末端上包含不超過1、2、3、4、5、10或20個額外胺基酸。

【0117】在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白可含有膜易位序列(MTS)，以促進將融合蛋白引入哺乳動物細胞中及隨後刺激細胞介導之免疫反應。例示性膜易位序列包括卡堡氏纖維母細胞生長因子(Kaposi fibroblast growth factor)之信號序列中之疏水性區、突觸核蛋白(synuclein)之MTS、觸角足突變(Antennapedia)同源域之第三螺旋、SN50、整合素3 h-區、HIV Tat、pAntp、PR-39、阿貝素(abaecin)、蜜蜂素(apidaecin)、Bac5、Bac7、嚙齒瘡蟲(P. berghei) CS蛋白質及描述於美

國專利第6,248, 558號、第6,432,680號及第6,248,558號中之彼等MTS。

## 核酸

【0118】在一些實施例中，本發明提供編碼本文所描述之多肽及/或融合蛋白中之一或多者的核酸，例如DNA、RNA或其類似物。本文所描述之多肽之潛在DNA序列可以不影響蛋白質產物之序列的方式經修飾，且此類序列包括於本發明中。在一些實施例中，DNA序列可經密碼子優化以改良在宿主(諸如例如大腸桿菌之細菌細胞株、昆蟲細胞株(例如使用桿狀病毒表現系統)或哺乳動物(例如人類或中國倉鼠卵巢)細胞株)中之表現。

【0119】在一些實施例中，本發明提供與表1、表2中提供之核酸序列或其變異體或部分至少70%、80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致之核酸，例如DNA、RNA或其類似物。在一些實施例中，核酸之長度為600-2000、800-1800、1000-1600、1200-1400個核苷酸。在一些實施例中，核酸之長度為600-1600、800-1800、1000-2000、2000-3000或3000-4000個核苷酸。在一些實施例中，核酸可用於重組產生表1或表2之多肽或融合蛋白，或其抗原性片段。在一些實施例中，核酸可用作疫苗。

【0120】將編碼SP0785 (SEQ ID NO: 3及4)之變異體的核酸序列提供為SEQ ID NO: 11及12。將編碼SP1500 (SEQ ID NO: 6及7)之變異體的核酸序列提供為SEQ ID NO: 13及14。編碼不同融合蛋白(SEQ ID NO: 17-26)之核酸序列提供為SEQ ID NO: 27-36。在所有情況下，由於基因密碼中之簡併，一般技術者可考慮其他DNA序列(包括多個密碼子優化序列)以編碼此類多肽及融合蛋白。

【0121】可在多種調節元素之控制下，將編碼表1或表2之多肽或融合蛋白之核酸或其片段選殖入多種表現載體中之任一者中，且可與其他相關序列形成融合物。選殖核酸之方法為此項技術中之常規及習知方法。關於描述本申請案中所提及之分子生物學方法(例如分離、選殖、修飾、標記、操作、定序及以其他方式處理或分析核酸及/或蛋白質)的一般參考文獻，參見例如Sambrook等人，1989；Ausubel等人，1995；Davis等人，1986；Hames等人，1985；Dracopoli等人，2018；及Coligan等人，2018。

### **融合蛋白之用途**

【0122】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白不具有或具有極小溶血性活性。舉例而言，在一些實施例中，可在與紅血球(例如綿羊紅血球)在不同稀釋度下一起培育融合蛋白之後，藉由比濁法(OD<sub>420</sub>)確立本文所述之融合蛋白之溶血性活性，以測定50%紅血球溶解之蛋白質濃度。在一些此類實施例中，對於給定之蛋白質濃度，本文所描述之融合蛋白之溶血性活性可由小於0.4或更低(包括例如小於0.3、小於0.25、小於0.2或更低)之OD<sub>420</sub>表徵。

【0123】在一些實施例中，本文所描述之肺炎鏈球菌之多肽及融合蛋白及其片段及變異體為免疫原性的。該等多肽及融合蛋白在哺乳動物(例如小鼠、大鼠、天竺鼠或人類)中可為免疫原性的。抗原性多肽或融合蛋白通常為能夠在分析法中或在個體中提昇顯著免疫反應之一種抗原性多肽或融合蛋白。免疫反應可為先天性的、體液的、細胞介導的或黏膜的(組合先天性、體液及細胞介導免疫之要素)。舉例而言，抗原性多肽或融合蛋白可增加由T細胞產生之IL-17的量。或者或另外，抗原性多肽或融合

蛋白可(i)誘導抗體(例如中和抗體)產生，該等抗體結合至多肽及/或整個細菌，(ii)誘導Th17免疫，(iii)活化CD4+ T細胞反應，例如藉由增加CD4+ T細胞之數目及/或增加CD4+ T細胞至感染或再感染位點之定位，(iv)活化CD8+ T細胞反應，例如藉由增加CD8+ T細胞之數目及/或增加CD8+ T細胞至感染或再感染位點之定位，(v)活化CD4+及CD8+反應，(vi)活化CD4-/CD8-免疫，(vii)誘導Th1免疫，(viii)誘導抗微生物肽，(ix)活化先天性免疫，或前述之任何組合。在一些實施例中，抗原性多肽或融合蛋白引發可偵測量之對彼抗原具有特異性之抗體的產生。

【0124】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白為抗原或具有抗原性特性。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白為載體蛋白或具有載體特性。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白為抗原及載體蛋白。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白具有載體特性及抗原性特性。

【0125】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白為免疫原性複合物(例如如WO 2012/155007中所述之多抗原呈現系統(MAPS)複合物，其全部內容出於本文中所指示之目的以引用之方式併入本文中)之抗原。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白為免疫原性複合物之載體蛋白。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白為免疫原性複合物之載體蛋白及抗原。

【0126】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白的多肽與人類自體抗原及/或腸道共生細菌(例如某些擬桿菌(*Bacteroides*)、梭菌(*Clostridium*)、細梭菌(*Fusobacterium*)、真菌(*Eubacterium*)、瘤胃球菌(*Ruminococcus*)、消化球菌(*Peptococcus*)、消化鏈球菌(*Peptostreptococcus*)、雙叉桿菌(*Bifidobacterium*)、艾氏菌(*Escherichia*)及乳桿菌(*Lactobacillus*)屬)具有小於20%、30%、40%、50%、60%或

70%一致性。人類自體抗原之實例包括胰島素、增殖細胞核抗原、細胞色素P450及髓磷脂鹼性蛋白。

【0127】包括於本文所述之融合蛋白中之多肽可包含一或多個免疫原性部分及一或多個非免疫原性部分。免疫原性部分可藉由各種方法，包括蛋白質微陣列、ELISPOT/ELISA技術及/或對於所討論之多肽之不同缺失突變體(例如片段)之特異性分析法來識別。免疫原性部分亦可藉由電腦演算法來識別。一些此類演算法，如EpiMatrix (由EpiVax研發)，使用計算矩陣方法。用於識別抗原性抗原決定基的其他計算工具包括PEPVAC (混雜基於抗原決定基之疫苗(Promiscuous EPitope-based VACcine)，由 Dana Farber Cancer Institute 在全球資訊網上於 [immunax.dfci.harvard.edu/PEPVAC](http://immunax.dfci.harvard.edu/PEPVAC) 代管)、MHCPre d (其使用部分最小平方法，且由 The Jenner Institute 在全球資訊網上於 [www.jenner.ac.uk/MHCPre d](http://www.jenner.ac.uk/MHCPre d) 代管)，及在全球資訊網上於 [tools.immuneepitope.org](http://tools.immuneepitope.org) 之 Immune Epitope Database 演算法。本文所述之多肽之抗原性片段包含至少一個免疫原性部分，如藉由演算法(例如見於 [www.syfpeithi.de](http://www.syfpeithi.de) 之 SYFPEITHI 演算法)以實驗方式量測或識別。

【0128】SP0785及SP1500之代表性預測抗原決定基分別呈現於表3及表4中。

表3.例示性SP0785多肽之353個總預測MHC II結合位點(HLA-DRB1\*0101)的前20個

| 對偶基因           | 數目 | 開始  | 結束  | SEQ ID NO: | 序列              | 所使用之方法              | 百分等級  |
|----------------|----|-----|-----|------------|-----------------|---------------------|-------|
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 253 | 267 | 68         | SPAAGNNTGSKYPYT | 共通(CombLib.,SMM,NN) | 93.69 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 302 | 316 | 69         | VMDDSKNYVWIVDEQ | 共通(comblib.,smm,nn) | 91.95 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 252 | 266 | 70         | ASPAAGNNTGSKYPY | 共通(comblib.,smm,nn) | 90.60 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 251 | 265 | 71         | AASPAAGNNTGSKYP | 共通(comblib.,smm,nn) | 90.11 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 325 | 339 | 72         | SLGNADAENQEITSG | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.98 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 224 | 238 | 73         | FTSKVYPDKKWTGKL | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 268 | 282 | 74         | IDVTGEVGDLKQGFS | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 352 | 366 | 75         | SSLEEGKEVKADEAT | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 353 | 367 | 76         | SLEEGKEVKADEATN | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 267 | 281 | 77         | TIDVTGEVGDLKQGF | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.24 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 255 | 269 | 78         | AAGNNTGSKYPYTID | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.19 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 110 | 124 | 79         | PQLPAPVGGEDATVQ | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.05 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 111 | 125 | 80         | QLPAPVGGEDATVQS | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.05 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 112 | 126 | 81         | LPAPVGGEDATVQSP | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.05 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 113 | 127 | 82         | PAPVGGEDATVQSPT | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.05 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 114 | 128 | 83         | APVGGEDATVQSPTP | 共通(comblib.,smm,nn) | 89.05 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 254 | 268 | 84         | PAAGNNTGSKYPYTI | 共通(comblib.,smm,nn) | 88.73 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 256 | 270 | 85         | AGNNTGSKYPYTIDV | 共通(comblib.,smm,nn) | 88.21 |

| 對偶基因           | 數目 | 開始  | 結束  | SEQ ID NO: | 序列              | 所使用之方法               | 百分等級  |
|----------------|----|-----|-----|------------|-----------------|----------------------|-------|
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 225 | 239 | 86         | TSKVYPDKKWTGKLS | 共通(combilib.,smm,nn) | 87.42 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 223 | 237 | 87         | SFTSKVYPDKKWTGK | 共通(combilib.,smm,nn) | 86.32 |

表4.例示性SP1500多肽之239個總預測MHC II結合位點(HLA-DRB1\*0101)的前20個

| 對偶基因           | 數目 | 開始  | 結束  | SEQ ID NO: | 肽                | 所使用之方法               | 百分等級  |
|----------------|----|-----|-----|------------|------------------|----------------------|-------|
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 125 | 139 | 88         | AQAGSSGYADFEANP  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 93.70 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 54  | 68  | 89         | TVNWQPIDWDLKEAE  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 90.32 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 146 | 160 | 90         | VANKEANQYQTFNEA  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 90.02 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 53  | 67  | 91         | ITVNWQPIDWDLKEA  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.97 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 52  | 66  | 92         | GITVNWQPIDWDLKE  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 55  | 69  | 93         | VNWQPIDWDLKEAEL  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 228 | 242 | 94         | KDGKFQEISQKWFGGE | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 229 | 243 | 95         | DGKFQEISQKWFGED  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 230 | 244 | 96         | GKFQEISQKWFGEDV  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 231 | 245 | 97         | KFQEISQKWFGEDVA  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 239 | 253 | 98         | WFGEDVATKEVKEGQ  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.54 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 124 | 138 | 99         | GAQAGSSGYADFEAN  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 89.06 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 227 | 241 | 100        | YKDGKFQEISQKWFG  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 88.56 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 220 | 234 | 101        | NEAFSSLYKDGKFQE  | 共通(comb.lib./smm/nn) | 87.65 |

| 對偶基因           | 數目 | 開始  | 結束  | SEQ ID NO: | 肽               | 所使用之方法                | 百分等級  |
|----------------|----|-----|-----|------------|-----------------|-----------------------|-------|
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 51  | 65  | 102        | YGITVNWQPIDWDLK | 共通(comb.lib./simm/nn) | 85.94 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 78  | 92  | 103        | WNGYSATDERREKVA | 共通(comb.lib./simm/nn) | 85.92 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 208 | 222 | 104        | ARKEDTNLVKKINEA | 共通(comb.lib./simm/nn) | 85.34 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 82  | 96  | 105        | SATDERREKVAFSNS | 共通(comb.lib./simm/nn) | 84.78 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 79  | 93  | 106        | NGYSATDERREKVAF | 共通(comb.lib./simm/nn) | 84.52 |
| HLA-DRB1*01:01 | 1  | 80  | 94  | 107        | GYSATDERREKVAFS | 共通(comb.lib./simm/nn) | 84.52 |



### 免疫原性及疫苗組合物

【0129】本發明亦提供本文所述之一或多種融合蛋白之免疫原性組合物(例如疫苗組合物)或包含本文所述之一或多種融合蛋白之免疫原性組合物。在一些實施例中，免疫原性組合物包含一或多種與表2中所列之融合蛋白具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或100%序列一致性的融合蛋白。在一些實施例中，免疫原性組合物包含為或包括與SEQ ID NO: 17-26中之任一者具有至少80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性之胺基酸序列的融合蛋白。在一些實施例中，免疫原性組合物包含為或包括與SEQ ID NO: 23具有至少80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性之胺基酸序列的融合蛋白。在一些實施例中，免疫原性組合物包含為或包括與CP1 (例如如圖1中所述)具有至少80%、85%、90%、95%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性之胺基酸序列的融合蛋白。

【0130】在一些實施例中，免疫原性組合物亦可包含本文所述之融合蛋白之部分，例如內在缺失突變體、截短突變體及片段。在一些實施例中，該等融合蛋白之部分為免疫原性的。融合蛋白之部分之免疫原性容易使用用於測定全長融合蛋白之免疫原性的相同分析法來測定。在一些實施例中，融合蛋白之部分具有與全長融合蛋白實質上相同之免疫原性。在一些實施例中，免疫原性不低於表2之融合蛋白之免疫原性的10%、20%、30%、40%或50%。

### 多組分免疫原性及疫苗組合物

【0131】在一些實施例中，本文所述之免疫原性組合物(例如疫苗組合物)包括本文所述之融合蛋白及額外一或多種、或兩種或更多種已知肺

炎鏈球菌抗原。在一些情況下，已知肺炎鏈球菌抗原主要為抗體目標。在一些情況下，已知肺炎鏈球菌抗原為多醣。在一些情況下，已知肺炎鏈球菌抗原針對肺炎鏈球菌定殖，或肺炎鏈球菌誘導之敗血症、肺炎、腦膜炎、中耳炎、鼻竇炎或其他位點或器官之肺炎鏈球菌感染提供保護。

**【0132】**一種合適的此項技術中公認的肺炎鏈球菌抗原之類別為肺炎鏈球菌表面蛋白質A (PspA)及PspA之衍生物。PspA之衍生物包括具有非脯胺酸嵌段之富含脯胺酸區段(PR+NPB，亦稱為PRN且在Daniels等人，2010中進一步描述)，及包含PspA之富含脯胺酸區域(例如含有序列PAPAP (SEQ ID NO: 65)、PKP、PKEPEQ (SEQ ID NO: 66)及PEKP (SEQ ID NO: 67)中之一或多者且視情況包括非脯胺酸嵌段的區域)之全部或片段的相關構築體。在一些實施例中，PspA之片段或變異體包含具有非脯胺酸嵌段及PspA序列之10、20、30、40個或更多個額外胺基酸之富含脯胺糖區段。含有NPB之肽尤其具有免疫原性，表明NPB可為重要抗原決定基。

**【0133】**另一合適的此項技術中公認的肺炎鏈球菌抗原之類別為類肺炎鏈球菌溶血素。類肺炎鏈球菌溶血素與肺炎鏈球菌蛋白質肺炎鏈球菌溶血素(PLY或Ply)具有同源性，但與肺炎鏈球菌溶血素相比毒性較低。類肺炎鏈球菌溶血素可為天然存在之或經工程改造之肺炎鏈球菌溶血素之衍生物。在一些實施例中，類肺炎鏈球菌溶血素與肺炎鏈球菌溶血素具有至少70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。在一些實施例中，在關於對於紅血球之溶血性活性及多形核白血球之抑制中之一或兩者的分析法中，類肺炎鏈球菌溶血素展現之毒性為肺炎鏈球菌溶血素的小於二分之一、1/10、1/20、1/50、1/100、1/200、1/500或

1/1000。兩種分析法均描述於Saunders等人，1989中。例示性類肺炎鏈球菌溶血素包括PdT，進一步描述於Berry等人，1995中之三重突變體；Pd-A及Pd-B，進一步描述於Paton等人，1991中；rPd2及rPd3，進一步描述於Ferreira等人，2006中；Ply8、MPLY及L460D，進一步描述於例如US 2009/0285846及L. Mitchell，2011中；或其變異體。在一些實施例中，肺炎鏈球菌溶血素在催化性中心，諸如胺基酸428或433或其附近處具有突變。

【0134】其他合適之肺炎鏈球菌抗原包括膽鹼結合蛋白A (CbpA)及其衍生物(Ogunniyi等人，2001)；肺炎鏈球菌表面黏附素A (PsaA)；酪蛋白水解蛋白酶A；分選酶A (SrtA)；菌毛1 RrgA黏附素；PpmA；PrtA；PavA；LytA；Stk-PR；PcsB；RrgB及其衍生物。CpbA衍生物包括WO 2012/134975中所述之構築體。此類構築體可包含CpbA之R2域、R21及/或R22子域之一或多個複本，或其活性變異體及片段，或其任何組合。此類構築體可進一步包含類肺炎鏈球菌溶血素。

【0135】在一些實施例中，免疫原性組合物(例如疫苗組合物)含有一或多種本文所述之融合蛋白與一或多種來自表1之多肽，或其抗原性片段或變異體，呈混合物形式組合。在一些實施例中，混合物含有產生自由表現宿主(例如大腸桿菌、昆蟲細胞株(例如桿狀病毒表現系統)或哺乳動物細胞株(例如人類或中國倉鼠卵巢))處理或部分處理信號序列之全長多肽及片段。

【0136】在一些實施例中，免疫原性組合物在不存在任何其他抗原之情況下含有SEQ ID NO: 17-26中之任一者的一或多種融合蛋白。在一些實施例中，免疫原性組合物在不存在任何其他抗原之情況下含有SEQ

ID NO: 23之融合蛋白。在一些實施例中，免疫原性組合物在不存在其他抗原之情況下，含有與SEQ ID NO: 1-8中之任一者的一或多種額外蛋白質組合之SEQ ID NO: 17-26中之任一者的一或多種融合蛋白。在一些實施例中，免疫原性組合物在不存在任何其他抗原之情況下，含有與SEQ ID NO: 1-8中之任一者的一或多種額外蛋白質組合之SEQ ID NO: 23之融合蛋白。

【0137】在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白可與肺炎鏈球菌多醣結合。在一些實施例中，本文所描述之融合蛋白可非共價複合至肺炎鏈球菌多醣。肺炎鏈球菌多醣可例如如美國專利案第5,623,057號、美國專利案第5,371,197號或PCT/US2011/023526中所描述。非共價複合物可為例如如PCT/US2012/037412、PCT/US2012/037541及Zhang等人，2013中所描述之多抗原呈現系統(MAPS)之彼等複合物。

【0138】在一些實施例中，本文所述之融合蛋白共價結合至另一分子。此可例如增加融合蛋白之半衰期、溶解性、生物可用性或免疫原性。可共價結合至融合蛋白之分子包括碳水化合物、生物素、聚(乙二醇)(PEG)、聚唾液酸、N-丙醯化聚唾液酸、核酸、多醣及PLGA。存在許多不同類型之PEG，其在低於300 g/mol至超過10,000,000 g/mol之分子量範圍內。PEG鏈可為直鏈、分支鏈或具有梳形或星形幾何結構。在一些實施例中，融合蛋白共價結合至刺激免疫系統之部分體。此類部分體之一個實例為脂質部分體。在一些情況下，脂質部分體藉由諸如TLR-2或TLR-4之鐸樣受體(TLR)識別，且活化先天性免疫系統。

【0139】在一些實施例中，使用已知方法將本文所述之融合蛋白及一或多種額外組分混合在一起以形成多組分免疫原性組合物。在一些實施

例中，使用已知方法奈米囊封本文所述之融合蛋白及一或多種額外組分。在一些實施例中，使用已知方法將本文所述之融合蛋白及一或多種額外組分模製成奈米或微粒子。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白及一或多種額外組分使用已知方法經由共價鍵結合以形成多組分免疫原性組合物。在一些實施例中，本文所述之融合蛋白及一或多種額外組分使用已知方法非共價接合以形成多組分免疫原性組合物。組合融合蛋白與一或多種額外組分之額外方法描述於例如PCT/US2012/37412及PCT/US2009/44956中。

### **基於核酸之免疫原性組合物及疫苗**

**【0140】** 本發明亦提供編碼本文所述之融合蛋白之一或多種核酸的免疫原性組合物(例如疫苗組合物)，或包含編碼本文所述之融合蛋白之一或多種核酸的免疫原性組合物。在一些實施例中，免疫原性組合物包含編碼與表2中所列之融合蛋白具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或100%序列一致性的融合蛋白之一或多種核酸。在一些實施例中，免疫原性組合物包含編碼為或包括與SEQ ID NO: 17-26中之任一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性之胺基酸序列的融合蛋白之核酸。在一些實施例中，免疫原性組合物包含編碼為或包括與SEQ ID NO: 23具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%一致性之胺基酸序列的融合蛋白之核酸。在一些實施例中，免疫原性組合物包含編碼為或包括與CP1具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性之胺基酸序列的融合蛋白之核酸。

**【0141】** 在一些實施例中，免疫原性組合物包含與SEQ ID NO: 27-36中之任一者具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、

99%、99.5%或100%一致性的一或多種核酸。在一些實施例中，免疫原性組合物包含與SEQ ID NO: 33具有至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%或100%一致性之核酸。在所有情況下，由於基因密碼中之簡併，其他DNA序列(包括多個密碼子優化序列)可編碼此類融合蛋白。在一些實施例中，該等核酸在經免疫接種之個體中表現，使得產生所編碼之肺炎鏈球菌融合蛋白，且如此產生之肺炎鏈球菌融合蛋白在經免疫接種之個體中具有免疫刺激性或免疫保護性作用。

【0142】此類含核酸免疫刺激性組合物可包含例如複製起點，及/或驅動編碼SEQ ID NO: 27-36之一或多種融合蛋白的一或多種核酸之表現的啟動子。此類組合物亦可包含其中插入啟動子(有時強效病毒啟動子)之細菌質體載體、編碼SEQ ID NO: 17-26之一或多種融合蛋白的一或多種核酸，及聚腺苷酸化/轉錄終止序列。在一些情況下，核酸係DNA。在一些態樣中，核酸係RNA。

### **免疫原性及疫苗組合物之用途**

【0143】在一些實施例中，包括一或多種本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗的特徵在於，如藉由ELISA及/或藉由功能性抗體分析法所量測，對於一或多種融合蛋白的調理作用潛能或免疫反應中之一或多者相對於預定水準有所增加。在一些實施例中，如藉由ELISA及/或藉由功能性抗體分析法所量測，對於一或多種融合蛋白的調理作用潛能或免疫反應中之一或多者相對於預定水準增加至少30%或更多，包括例如至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多。在一些實施例中，如藉由ELISA及/或藉由功能性抗體分析法所量測，對於一或多種融合蛋白的調理作用潛能或免疫反應中之一或多者相對於預定水

準增加至少1倍、2倍、3倍、4倍或5倍。在一些實施例中，預定水準為免疫前水準(例如在個體未經免疫接種，或在不存在本文所述之一或多種融合蛋白之情況下經免疫接種時觀測到的水準)。

【0144】在一些實施例中，在向個體投與時，包括本文所述之一或多種融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗誘導針對肺炎鏈球菌之免疫反應。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗誘導針對一或多種肺炎鏈球菌血清型之免疫反應。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗誘導針對一或多種肺炎鏈球菌血清型之保護性免疫反應。在一些實施例中，免疫反應為抗體或B細胞反應。在一些實施例中，免疫反應為T細胞反應。在一些實施例中，免疫反應為先天性免疫反應。在一些實施例中，免疫反應為CD4+ T細胞反應(包括Th1、Th2或Th17反應)，或CD8+ T細胞反應，或CD4+及CD8+ T細胞反應，或CD4-/CD8- T細胞反應。在一些實施例中，免疫反應為抗體或B細胞反應及T細胞反應。在一些實施例中，免疫反應為抗體或B細胞反應、T細胞反應及先天性免疫反應。

【0145】在一些實施例中，包括本文所述之一或多種融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗可用於肺炎鏈球菌之預防及/或治療性治療。因此，本發明提供一種用於免疫接種罹患肺炎鏈球菌感染或對肺炎鏈球菌感染敏感之個體的方法，其包含投與免疫有效量之包括本文所述之一或多種融合蛋白的任何免疫原性組合物或疫苗。接受免疫接種之個體可為雄性或雌性，且可為嬰兒、兒童、青少年或成年。在一些實施例中，所治療之個體為人類。在其他實施例中，個體為非人類動物。

【0146】在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文所描述之融

合蛋白的免疫原性組合物或疫苗治療或預防肺炎鏈球菌感染。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之侵襲性肺炎鏈球菌疾病(IPD)。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之菌血症。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之敗血症。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之器官損傷。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之腦膜炎。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之肺炎。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之中耳炎。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗治療或預防歸因於肺炎鏈球菌感染之鼻竇炎。

【0147】在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文所描述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗抑制或降低肺炎鏈球菌感染之發病率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之侵襲性肺炎鏈球菌疾病(IPD)之發病率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之菌血症之發病率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之敗血症之發病率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之器官損傷之發生率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之腦膜炎之



發病率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之肺炎之發病率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之中耳炎之發病率。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗抑制或降低歸因於肺炎鏈球菌感染之鼻竇炎之發病率。

**【0148】** 在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文所描述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗降低肺炎鏈球菌感染之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之侵襲性肺炎鏈球菌疾病(IPD)之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之菌血症之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之敗血症之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之器官損傷之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之腦膜炎之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之肺炎之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之中耳炎之嚴重程度。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗降低歸因於肺炎鏈球菌感染之鼻竇炎之嚴重程度。

**【0149】** 在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文所描述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗抑制肺炎鏈球菌自個體傳輸至另一個體。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗在個體中抑制

肺炎鏈球菌定殖。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗在個體之鼻咽中抑制肺炎鏈球菌定殖。

【0150】在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文所描述之融合蛋白之免疫原性組合物或疫苗在個體中以大於對照組合物之水準誘導針對肺炎鏈球菌之免疫反應。在一些實施例中，在向個體投與時，免疫原性組合物或疫苗以大於對照組合物之水準誘導針對一或多種肺炎鏈球菌血清型之免疫反應。在一些實施例中，水準比對照組合物大約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%。

【0151】在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文所描述之融合蛋白之免疫原性組合物或疫苗以大於對照組合物之水準誘導可幫助防止肺炎鏈球菌定著的免疫反應。在一些實施例中，免疫原性組合物或疫苗以大於對照組合物之水準防止定殖。在一些實施例中，免疫原性組合物或疫苗在非定殖或未感染個體中以大於對照組合物之水準抑制肺炎鏈球菌感染。在一些實施例中，免疫原性組合物或疫苗在已被定殖之個體中以大於對照組合物之水準減少肺炎鏈球菌定殖之持續時間。在一些實施例中，水準比對照組合物大約1%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約11%、約12%、約13%、約14%、約15%、約16%、約17%、約18%、約19%、約20%、約21%、約22%、約23%、約24%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約

60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%或約95%。

### **抗體組合物**

【0152】一些實施例提供抗體組合物，其包含在經包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗免疫接種之哺乳動物中培養的抗體。在一些實施例中，抗體包含至少一種選自由以下組成之群的抗體：單株Ab (mAb)及抗個體基因型抗體。在一些實施例中，抗體組合物包含經分離之 $\gamma$ 球蛋白部分。在一些實施例中，抗體組合物包含多株抗體。在一些實施例中，向個體投與抗體組合物。

### **疫苗調配物**

【0153】包含本文所述之融合蛋白的特定疫苗之最佳組分量可藉由涉及觀測個體中之合適免疫反應的標準研究來確定。在初次免疫接種之後，個體可接受在時間上充分間隔開之一次或若干次追加免疫接種。

【0154】包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗，及/或其製劑可以單位劑型調配以便於投與及劑量均一性。任何特定個體或生物體之特定治療有效劑量水準可視多種因素而定，包括感染之嚴重程度或風險程度；所用特定疫苗或疫苗組合物之活性；所用特定疫苗或疫苗組合物之其他特徵；個體之年齡、體重、一般健康狀況、性別、個體之膳食、個體之藥物動力學狀況、投與時間(例如相對於個體之其他活動，諸如飲食、睡覺、接受包括其他疫苗劑量之其他藥品等)、投與途徑、所用特定疫苗或疫苗組合物之排泄速率、與所用之疫苗組合物組合或同時使用疫苗；及醫學領域中熟知之類似因素。

【0155】根據本發明使用的包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗可根據已知技術調配成組合物(例如醫藥組合物)。疫苗製備一

般描述於Vaccine Design (Powell及Newman, 1995)中。舉例而言, 免疫量之疫苗產物可與一或多種有機或無機、液體或固體、醫藥學上適合之載劑材料一起調配。

【0156】一般而言, 醫藥學上可接受之載劑包括與醫藥投藥相容之溶劑、分散介質及其類似物。舉例而言, 可充當醫藥學上可接受之載劑的材料包括(但不限於): 糖, 諸如乳糖、葡萄糖、右旋糖及蔗糖; 澱粉, 諸如玉米澱粉及馬鈴薯澱粉; 纖維素及其衍生物, 諸如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素及乙酸纖維素; 粉末狀黃耆; 麥芽; 明膠; 滑石; 賦形劑, 諸如可可脂及栓劑蠟; 油, 諸如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油及大豆油; 多元醇, 諸如甘油、丙二醇及液體聚乙二醇; 酯, 諸如油酸乙酯及月桂酸乙酯; 瓊脂; 緩衝劑, 諸如氫氧化鎂; 褐藻酸; 無熱原質水; 等張生理鹽水; 林格氏溶液(Ringer's solution); 乙醇及磷酸酯緩衝溶液, 以及其他無毒可相容潤滑劑, 諸如月桂基硫酸鈉及硬脂酸鎂, 以及防腐劑, 且抗氧化劑根據調配者之判斷亦可存在於組合物中(Martin, 1975)。

【0157】疫苗可藉由任何可用方法(包括例如習知混合、成粒、溶解、凍乾或類似方法), 藉由組合一或多種本文所述之融合蛋白與載劑及/或其他視情況存在之組分來調配。

【0158】可將包含本文所述之一或多種融合蛋白的疫苗凍乾, 直至將要使用疫苗為止, 此時將其用稀釋劑當場復原。在一些實施例中, 疫苗組分或組合物在一或多種其他組分(例如佐劑)存在下凍乾, 且用生理鹽水溶液當場復原。或者, 個別組分或組分之集合可分別凍乾及/或儲存(例如在疫苗接種套組中), 該等組分經復原, 且在使用之前混合或分別投與個

體。

【0159】凍乾可產生更穩定的組合物(例如藉由防止或減少多醣抗原之分解)。疫苗或疫苗組分之凍乾在此項技術中已熟知。通常，液體疫苗或疫苗組分通常在防結塊劑(諸如糖，諸如蔗糖或乳糖)存在下經冷凍乾燥，。在一些實施例中，防結塊劑以例如10-200 mg/ml之初始濃度存在。凍乾通常在一系列步驟內進行，例如循環以-69℃開始，歷經3小時逐漸調節至-24℃，接著保持此溫度18小時，接著歷經1小時逐漸調節至-16℃，接著保持此溫度6小時，接著歷經3小時逐漸調節至+34℃，且最後在9小時內保持此溫度。

【0160】在一些實施例中，包含本文所述之融合蛋白的疫苗為液體。在一些實施例中，液體為經復原之凍乾物。在一些實施例中，疫苗之pH值為約5、約6、約7或約8。在一些實施例中，疫苗之pH值在約5與約7.5之間。在一些實施例中，疫苗之pH值在5與7.5之間。在一些實施例中，疫苗之pH值在約5.3與約6.3之間。在一些實施例中，疫苗之pH值在5.3與6.3之間。在一些實施例中，疫苗之pH值為約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4或約7.5。

【0161】根據本發明使用之疫苗或疫苗組分可併入脂質體、脂質卷、生物可降解聚合物(諸如聚丙交酯、聚乙交酯及聚-丙交酯-共-乙交酯)或免疫刺激複合物(ISCOMS)中。

【0162】在某些情況下，可能需要延長根據本發明使用之疫苗之作用或釋放，例如藉由減緩一或多種疫苗組分之吸收。此類吸收之延遲可例

如藉由使用具有不良水溶性之結晶或非晶形材料之液體懸浮液來實現。產物之吸收速率則視其溶解速率而定，而溶解速率又可視尺寸及形式而定。或者或另外，可藉由將一或多種疫苗組分溶解或懸浮於油煤劑中來實現延遲吸收。可注射積存形式亦可用於延遲吸收。此類積存形式可藉由將一或多種疫苗組分之微囊基質形成為生物可降解聚合物網路來製備。視聚合物與疫苗組分之比率及所用特定聚合物之性質而定，可控制釋放速率。

【0163】可根據本發明採用之生物可降解聚合物之實例包括例如聚(原酸酯)及聚(酸酐)。一種特定例示性聚合物為聚丙交酯-聚乙交酯。

【0164】亦可藉由將產物包覆於與身體組織相容之脂質體或微乳液中來製備積存可注射調配物。

【0165】聚合遞送系統亦可用於非積存調配物，包括例如經口調配物。舉例而言，生物可降解、生物相容聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸等可用於經口調配物中。多醣抗原或結合物可用此類聚合物調配，例如以製備粒子、微粒、擠出物、固態分散體、摻合物或其他組合，以便促進適用調配物(例如經口)之製備。

【0166】根據本發明使用之包含本文所述之一或多種融合蛋白的疫苗包括免疫原性組合物，且可額外包括一或多種額外活性劑(亦即發揮生物作用，而非惰性成分的試劑)。舉例而言，在疫苗製劑中常包括一或多種佐劑。應瞭解，此類額外試劑可與一或多種其他疫苗組分一起調配，或可分開保持，且在投與時或接近投與時組合。在一些實施例中，此類額外組分可與其他疫苗組分之一些或所有在為了達成相關作用之合適時間窗口內分開投與。

## 佐劑

【0167】包含本文所述之融合蛋白的疫苗調配物及免疫原性組合物可包括佐劑。佐劑一般為增強對抗原之免疫反應之試劑。佐劑可基於其主要作用機制大體上分成兩類：疫苗遞送系統及免疫刺激性佐劑(參見例如 Singh等人，2003)。在大部分疫苗調配物中，佐劑向免疫系統提供信號，使得免疫系統產生對抗原之反應，且需要抗原來驅動對病原體之反應的特異性。疫苗遞送系統通常為粒子調配物，例如乳液、微粒、免疫刺激複合物(ISCOM)、奈米粒子(其可為例如粒子及/或基質)及脂質體。相比之下，免疫刺激性佐劑有時來自或衍生自病原體，且可表示病原體相關分子模式(PAMP)，例如脂多醣(LPS)、單磷醯基脂質A (MPL)或含CpG之DNA，其活化先天性免疫系統之細胞。

【0168】或者，佐劑可分類為有機及無機的。無機佐劑包括通常用於人類疫苗之礬鹽，諸如磷酸鋁、非晶形羥基磷酸硫酸鋁，及氫氧化鋁。有機佐劑包含包括大分子之有機分子。有機佐劑之非限制性實例包括霍亂毒素/類毒素、其他腸毒素/類毒素或革蘭氏陰性細菌(Gram-negative bacteria)之不穩定毒素/類毒素、介白素(例如IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12、IL-15、IL-18等)、干擾素(例如 $\gamma$ 干擾素)、顆粒球巨噬細胞群落刺激因子(GM-CSF)、巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)及腫瘤壞死因子(TNF)。

【0169】佐劑亦可藉由其誘導之反應來分類。在一些實施例中，佐劑誘導Th1細胞或Th2細胞之產生、增殖或活化。在其他實施例中，佐劑誘導B細胞之產生、增殖或活化。在其他實施例中，佐劑誘導抗原呈現細胞之活化。該等類別不相互排斥；在一些情況下，佐劑活化超過一種類型

之細胞。

【0170】在一些實施例中，佐劑誘導Th17細胞之產生、增殖或活化。佐劑可促使CD4+或CD8+ T細胞分泌IL-17。在一些實施例中，誘導Th17細胞之產生、增殖或活化的佐劑為在以下分析法中產生至少2倍(且在一些情況下10倍)實驗樣品與對照物之比率的一種佐劑。在分析法中，實驗者比較由以下兩個細胞群體所分泌之IL-17量：(1)來自經佐劑及已知誘導Th17產生、增殖或活化之多肽免疫接種之動物的細胞，及(2)來自經佐劑及無關(對照)多肽治療之動物的細胞。誘導Th17細胞之產生、增殖或活化之佐劑可使得群體(1)之細胞產生與群體(2)之細胞相比超過2倍或超過10倍的IL-17。IL-17可例如藉由ELISA或ELISPOT量測。某些毒素，諸如霍亂毒素及不穩定毒素(由腸毒性大腸桿菌或ETEC產生)活化Th17反應。因此，在一些實施例中，佐劑為毒素或類毒素。霍亂毒素成功地用於小鼠模型以與來自表1之某些多肽一起誘導保護性免疫。一種形式之不穩定毒素係由Intercell生產。亦可使用作為佐劑具有活性但毒性顯著較低之不穩定毒素(類毒素)之突變體衍生物。不穩定毒素之例示性解毒突變體衍生物包括缺乏ADP核糖基轉移酶活性之突變體。不穩定毒素之特定解毒突變體衍生物包括LTK7 (Douce等人，1995)及LTK63 (Williams等人，2004)、LT-G192 (Douce等人，1999)及LTR72 (Giuliani等人，1998)。

【0171】在一些實施例中，佐劑包含VLP (病毒樣粒子)。一種此類佐劑平台( $\alpha$ 病毒複製子)使用 $\alpha$ 病毒誘導Th17細胞之活化且由Alphavax生產。在 $\alpha$ 病毒複製子系統之一些實施例中， $\alpha$ 病毒可經工程改造以表現相關抗原、相關細胞介素(例如IL-17或刺激IL-17產生之細胞介素)或兩者，且可在輔助細胞株中產生。更詳細資訊可見於美國專利第5,643,576號及第



6,783,939號中。在一些實施例中，將疫苗調配物與編碼細胞介素之核酸組合投與個體。

【0172】某些類別之佐劑活化鐸樣受體(TLR)以便活化Th17反應。TLR為可在白血球膜上找到且識別外來抗原(包括微生物抗原)之熟知蛋白質。投與已知TLR配位體以及相關抗原(例如以融合蛋白形式)可促進對相關抗原具有特異性之免疫反應的發展。活化TLR之一種例示性佐劑包含單磷醯基脂質A (MPL)。傳統上，MPL係作為獲自革蘭氏陰性細菌(諸如明尼蘇達沙門氏菌(*S. minnesota*))之解毒脂多醣(LPS)內毒素產生。特定言之，LPS之依序酸及鹼水解產生免疫活性脂質A部分(其為MPL)，且缺乏醣基團及除一者之外存在於LPS中的磷酸酯之全部。多種合成TLR促效劑(尤其TLR-4促效劑)揭示於Evans等人，2003中。與MPL佐劑類似，該等合成化合物經由TLR活化先天性免疫系統。另一類型之TLR促效劑為合成磷脂二聚體，例如E6020 (Ishizaka等人，2007)。各種TLR促效劑(包括TLR-4促效劑)已由例如Infectious Disease Research Institute (IRDI)、Corixa、Esai、Avanti Polar Lipids, Inc.及Sigma Aldrich生產及/或出售。活化TLR之另一例示性佐劑包含MPL、海藻糖雙白喉菌酸酯(Trehalose Dicoynomylate，TDM)及溴化二十八基二甲基銨(DDA)之混合物。另一TLR活化佐劑為R848 (雷西莫特(resiquimod))。

【0173】在一些實施例中，佐劑為或包含皂素。通常，皂素為三萜糖苷，諸如自皂皮樹(*Quillaja saponaria tree*)之樹皮分離之彼等。來自生物來源之皂素提取物可進一步分級分離(例如藉由層析法)以分離具有最佳佐劑活性且具有可接受之毒性的提取物部分。用作佐劑之來自皂皮樹之提取物之典型部分稱為部分A及C。

【0174】在一些實施例中，使用佐劑之組合。佐劑之三個例示性組合為MPL及蠐、E6020及蠐以及MPL及ISCOM。

【0175】佐劑可共價或非共價結合至抗原。在一些實施例中，佐劑可包含經由活化抗原呈現細胞(APC)誘導發炎反應之蛋白質。在一些實施例中，該等蛋白質中之一或多者可以重組方式與所選抗原融合，以使得所得融合分子促進樹突狀細胞成熟，活化樹突狀細胞以產生細胞介素及趨化細胞素，且最終促進抗原向T細胞之呈現及起始T細胞反應(例如參見Wu等人，2005)。

【0176】在一些實施例中，包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗與佐劑組合調配及/或投與。在一些實施例中，佐劑係選自由磷酸鋁、氫氧化鋁及氫氧化磷酸鋁組成之群。在一些實施例中，佐劑包含磷酸鋁。在一些實施例中，佐劑為磷酸鋁。

【0177】通常，疫苗之每一劑量中存在相同佐劑或佐劑混合物。然而，視情況，佐劑可與疫苗之第一劑量一起且不與後續劑量(亦即追加注射)一起投與。或者，強效佐劑可與疫苗之第一劑量一起投與，且較弱佐劑或強效佐劑之較低劑量可與後續劑量一起投與。佐劑可在向個體投與抗原之前、與投與抗原同時或投與抗原之後(有時在1、2、6或12小時內，且有時在1、2或5天內)投與。某些佐劑適合於人類個體、非人類動物或兩者。

【0178】根據本發明使用之疫苗可包括抗微生物療法或與其同時投與。舉例而言，此類疫苗可包括一或多種殺死病原體或延緩病原體生長之試劑或與其一起投與。此類試劑包括例如青黴素(penicillin)、萬古黴素(vancomycin)、紅黴素(erythromycin)、阿奇黴素(azithromycin)及克拉黴

素(clarithromycin)、頭孢噻肟(cefotaxime)、頭孢曲松(ceftriaxone)、左氧氟沙星(levofloxacin)、加替沙星(gatifloxacin)。

【0179】或者或另外，根據本發明使用之疫苗可包括一或多種其他疫苗或療法或與其一起投與。舉例而言，一或多種非肺炎鏈球菌抗原可包括於疫苗中或與其一起投與。

### **額外組分及賦形劑**

【0180】除本文所述之融合蛋白及上述佐劑以外，疫苗調配物或免疫原性組合物可包括一或多種額外組分。

【0181】在一些實施例中，疫苗調配物或免疫原性組合物可包括一或多種穩定劑，諸如糖(諸如蔗糖、葡萄糖或果糖)、磷酸鹽(諸如磷酸氫二鈉、磷酸二氫鉀、磷酸氫二鉀或磷酸二氫鈉)、麩胺酸鹽(諸如L-麩胺酸二氫鈉)、明膠(諸如經處理之明膠、水解明膠或豬明膠)、胺基酸(諸如精胺酸、天冬醯胺、組胺酸、L-組胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、離胺酸、苯丙胺酸、酪胺酸及其烷基酯)、肌核苷或硼酸鈉。

【0182】在一些實施例中，疫苗調配物或免疫原性組合物包括一或多種緩衝劑，諸如酸性碳酸鈉與抗壞血酸之混合物。在一些實施例中，疫苗調配物可在生理鹽水(諸如磷酸鹽緩衝生理鹽水(PBS))或蒸餾水中投與。

【0183】在一些實施例中，疫苗調配物或免疫原性組合物包括一或多種界面活性劑，例如(但不限於)聚山梨醇酯80 (TWEEN 80)、聚山梨醇酯20 (TWEEN 20)、聚乙二醇對(1,1,3,3-四甲基丁基)-苯基醚(TRITON X-100)及具有甲醛及環氧乙烷之4-(1,1,3,3-四甲基丁基)酚聚合物

(TYLOXAPOL)。界面活性劑可為離子或非離子的。

【0184】在一些實施例中，疫苗調配物或免疫原性組合物包括一或多種鹽，諸如氯化鈉、氯化銨、氯化鈣或氯化鉀。

【0185】在一些實施例中，疫苗或免疫原性組合物中包括防腐劑。在其他實施例中，不使用防腐劑。防腐劑最常呈多劑量疫苗小瓶形式使用，且較不常需要呈單個劑量疫苗小瓶形式。在一些實施例中，防腐劑為2-苯氧基乙醇、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯、苧醇及/或山梨酸。

### 投藥方法

【0186】在一些實施例中，向處於罹患肺炎鏈球菌疾病風險下之個體(例如嬰兒、幼兒、青少年或大齡成體)投與包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗。在一些實施例中，將免疫原性組合物或疫苗投與罹患肺炎鏈球菌疾病風險升高之個體，例如免疫功能不全個體，患有以下之個體：鎌狀細胞疾病或其他血紅素病、先天性或後天性無脾症、脾功能不全、慢性腎衰竭或腎病症候群、與用免疫抑止藥物或放射療法治療相關之疾病(包括惡性贅瘤、白血病、淋巴瘤、霍奇金氏疾病(Hodgkin's disease)或實體器官移植)、先天性或後天性免疫缺乏症、HIV感染、腦脊髓液漏泄、耳蝸植入、慢性心臟病、慢性肺病、糖尿病、酒精中毒、慢性肝病、吸菸、哮喘、全身性惡性腫瘤、多發性骨髓瘤或實體器官移植。應瞭解，可在個體未診斷患有疾病之任何症狀的情況下認為個體處於罹患疾病之風險下。舉例而言，若已知個體已處於或意欲處於具有相對較高感染風險之情況下，則將認為該個體處於罹患疾病之風險下。

【0187】可利用任何有效投與途徑，諸如經口、經鼻、經腸、非經

腸、肌肉內或靜脈內、皮下、經皮、皮內、經直腸、經陰道、局部、經眼、經肺或藉由接觸施用。在一些實施例中，免疫原性組合物或疫苗可經注射(例如經由肌肉內、腹膜內、皮內及/或皮下途徑)；或經由黏膜遞送(例如至口腔/消化、呼吸及/或泌尿生殖道)。鼻內投與可尤其適用於一些情形，例如用於治療肺炎或中耳炎(因為可更有效地避免肺炎鏈球菌之鼻咽載運，因此在其最早階段緩解感染)。在一些實施例中，可能需要藉由不同途徑投與不同劑量之免疫原性組合物或疫苗；在一些實施例中，可能需要經由不同途徑投與一個劑量之不同組分。

**【0188】** 在一些實施例中，皮內投與醫藥組合物(例如免疫原性組合物或疫苗)。皮內注射之習知技術(「曼托程序(Mantoux procedure)」)包含以下步驟：清潔皮膚，且隨後用一隻手拉伸，在較窄之標準規格針(gauge needle) (26-31標準規格)之斜邊(bevel)朝向上方之情況下，將針以10-15°之角度插入。一旦插入針之斜面，降低針之針筒且進一步推進，同時提供輕微壓力以使其在皮膚下抬升。接著極緩慢地注射液體，藉此在皮膚表面形成泡或凸塊，接著緩慢抽出針。

**【0189】** 已描述經特定設計以將液體試劑投與至皮膚中或穿過皮膚投與之裝置，例如描述於WO 99/34850及EP 1092444中之裝置，亦描述於例如以下中之裝置：WO 01/13977；美國專利第5,480,381號、美國專利第5,599,302號、美國專利第5,334,144號、美國專利第5,993,412號、美國專利第5,649,912號、美國專利第5,569,189號、美國專利第5,704,911號、美國專利第5,383,851號、美國專利第5,893,397號、美國專利第5,466,220號、美國專利第5,339,163號、美國專利第5,312,335號、美國專利第5,503,627號、美國專利第5,064,413號、美國專利第5,520,639號、美

國專利第4,596,556號、美國專利第4,790,824號、美國專利第4,941,880號、美國專利第4,940,460號、WO 97/37705及WO 97/13537。皮內投與免疫原性組合物或疫苗之其他方法可包括習知注射器及針，或經設計用於以下之裝置：衝擊式遞送固體疫苗(WO 99/27961)或經皮貼片(WO 97/48440；WO 98/28037)；或施加至皮膚表面(經皮(transdermal)或經皮(transcutaneous)遞送，WO 98/20734；WO 98/28037)。

**【0190】**如上文所述，醫藥組合物(例如免疫原性組合物或疫苗)可以單個劑量或多個劑量投與。應瞭解，只要在時間窗口內向個體投與所有相關組分，投與即為單個「劑量」；並不必需單個組合物中存在每一組份。舉例而言，在小於24小時之時段內投與兩種不同免疫原性組合物或疫苗視為單個劑量。僅給出一個實例，具有不同抗原性組分之免疫原性組合物或疫苗可以分開的組合物形式，但作為單個劑量之一部分投與。如上文所指出，此類分開的組合物可經由不同途徑或經由相同途徑投與。或者或另外，在其中免疫原性組合物或疫苗與額外類型之活性劑組合的實施例中，免疫原性組合物或疫苗可經由一個途徑投與，且第二活性劑可藉由相同途徑或藉由不同途徑投與。

**【0191】**如達成所要結果所需，以此類量及持續此類時間投與醫藥組合物(例如免疫原性組合物或疫苗)。在本發明之一些實施例中，免疫原性組合物或疫苗包含免疫有效量之至少免疫原性組合物。達成免疫有效量所需之確切量取決於免疫原性組合物可不同，且在個體與個體之間，取決於個體之物種、年齡及一般狀況、疾病階段、特定醫藥混合物、其投與模式及其類似物可不同。

**【0192】**選擇各醫藥組合物(例如免疫原性組合物或疫苗)劑量中之

本文所述之融合蛋白的量，以使疫苗在如本文所述投與時誘導合適免疫保護性反應而無顯著不利副作用。

【0193】在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文所描述之融合蛋白的醫藥組合物誘導Th1及/或Th17細胞反應。在一些實施例中，在向個體投與時，醫藥組合物誘導針對肺炎鏈球菌之調理/殺菌反應。在一些實施例中，在向個體投與時，包含本文揭示之融合蛋白的醫藥組合物降低黏膜表面之肺炎鏈球菌傳輸及/或定殖比率。在一些實施例中，醫藥組合物在傳輸時降低鼻咽或肺之肺炎鏈球菌傳輸及/或定殖比率。

【0194】一些實施例提供一種針對肺炎鏈球菌感染免疫接種個體之方法，其包含向該個體投與免疫有效量之包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物。一些實施例提供一種針對肺炎鏈球菌感染免疫接種個體之方法，其包含向該個體投與免疫有效量之包含本文所述之融合蛋白的疫苗組合物。一些實施例提供一種針對肺炎鏈球菌感染免疫接種個體之方法，其包含向該個體投與免疫有效量之包含本文所述之融合蛋白的醫藥組合物。

### **組合預防或組合療法**

【0195】在一些實施例中，包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗可與另一試劑組合投與。在一些實施例中，試劑為或包含PCV13。在一些實施例中，試劑為或包含PPSV23。在一些實施例中，試劑為或包含抗生素。

### **給藥**

【0196】在一些實施例中，投與包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗可涉及遞送單個劑量。在一些實施例中，投與可涉及初始劑量，繼之以一個或若干個充分間隔開之額外免疫接種劑量。免疫接種時

程係用於在個體之一或多個指定年齡藉由一或多種指定投與途徑來投與一或多種指定劑量之一或多種指定肺炎鏈球菌疫苗的程式。

**【0197】** 本發明提供涉及向嬰兒個體投與至少一個劑量之疫苗的免疫接種方法。在一些實施例中，嬰兒個體年齡為18個月或更年輕。在一些實施例中，嬰兒個體年齡為12個月或更年輕。在一些實施例中，嬰兒個體先前已接受一或多個劑量之結合肺炎鏈球菌多醣疫苗；在其他實施例中，嬰兒個體未接受過肺炎鏈球菌疫苗。在一些實施例中，嬰兒個體先前已感染肺炎鏈球菌或暴露於肺炎鏈球菌感染。

**【0198】** 本發明提供涉及向幼兒個體投與至少一個劑量之疫苗的免疫接種方法。在一些實施例中，幼兒個體年齡為5歲或更年輕。在一些實施例中，幼兒個體年齡為4歲或更年輕。在一些實施例中，幼兒個體先前已接受一或多個劑量之結合肺炎鏈球菌多醣疫苗；在其他實施例中，幼兒個體未接受過肺炎鏈球菌疫苗。在一些實施例中，幼兒個體先前已感染肺炎鏈球菌或暴露於肺炎鏈球菌感染。

**【0199】** 本發明提供涉及向青少年個體投與至少一個劑量之疫苗的免疫接種方法。在一些實施例中，青少年個體年齡為18歲或更年輕。在一些實施例中，青少年個體年齡為15歲或更年輕。在一些實施例中，青少年個體先前已接受一或多個劑量之結合肺炎鏈球菌多醣疫苗；在其他實施例中，青少年個體未接受過肺炎鏈球菌疫苗。在一些實施例中，青少年個體先前已感染肺炎鏈球菌或暴露於肺炎鏈球菌感染。

**【0200】** 本發明提供涉及向成年個體投與至少一個劑量之疫苗的免疫接種方法。在一些實施例中，成年個體年齡大於約50歲。在一些實施例中，成年個體年齡大於約65歲。在一些實施例中，成年個體先前已接受一



或多個劑量之結合肺炎鏈球菌多醣疫苗；在其他實施例中，成年個體未接受過肺炎鏈球菌疫苗。在一些實施例中，成年個體先前已感染肺炎鏈球菌或暴露於肺炎鏈球菌感染。

【0201】提供本發明之免疫接種時程以在個體中誘導免疫反應(例如免疫保護性反應)，其足以在個體之群體及/或亞群中減少至少一個選自由以下組成之群的量度：至少一種感染、疾病或病症之發病率、流行率、頻率及/或嚴重程度，及/或感染、疾病或病症之至少一種代替標記物。補充免疫接種時程係相對於其補充之標準時程具有此作用的一種免疫接種時程。補充時程可需要見於標準時程之本文揭示之免疫原性組合物或疫苗的額外投藥及/或超量免疫原性劑量，或需要並非標準時程一部分之免疫原性組合物或疫苗的投藥。本發明之完整免疫接種時程可包含標準時程及補充時程。出於說明之目的提供例示性樣品免疫接種時程。評估本文所論述之免疫原性反應之方法的詳細描述允許在不進行不當實驗的情況下對樣品免疫接種時程進行改變。

【0202】在本發明之一個實施例中，通常在個體年齡超過約2週、超過約5週、超過約1歲、超過約2歲、超過約15歲或超過約18歲時進行肺炎鏈球菌疫苗之第一次投與。

【0203】在本發明之一個實施例中，通常在個體年齡超過約50歲、超過約55歲、超過約60歲、超過約65歲或超過約70歲時進行肺炎鏈球菌疫苗之第一次投與。

【0204】在本發明之一些實施例中，採用疫苗之單次投藥。單次投藥有可能可達成本發明之目的，尤其當一或多種所用疫苗多肽、多醣及/或結合物或其組合較強效時，且在此類情況下，單個劑量時程足以誘導持

續免疫保護性反應。

【0205】在一些實施例中，為了更大免疫保護性功效及覆蓋度，需要投與兩個或更多個劑量之疫苗。因此，在一些實施例中，劑量之數目為至少兩個、至少三個或更多個劑量。不存在固定之最大劑量數目，然而，不進行比達成所要作用所必需更頻繁之免疫接種為優良臨床實驗規範。

【0206】不希望受理論約束，根據本發明投與之疫苗第一劑量可視為「準備(priming)」劑量。在一些實施例中，免疫接種時程中包括超過一個劑量。在此類情境下，後續劑量可視為「追加(boosting)」劑量。

【0207】可向未接受過免疫之個體(此前從未接受過結合多醣疫苗的個體)投與準備劑量。在一些實施例中，可在投與根據本發明之初始疫苗劑量的至少五年或更久前，向先前已接受過結合多醣疫苗之個體投與準備劑量。在其他實施例中，可在投與根據本發明之準備疫苗的至少二十年或更久前，向先前已接受過結合多醣疫苗之個體投與準備劑量。

【0208】當免疫接種時程需要兩個或更多個獨立劑量時，考慮劑量之間的時間間隔。兩次連續劑量之間的時間間隔可在整個免疫接種時程期間相同，或其可隨個體年齡而變化。在本發明之免疫接種時程中，一旦已投與第一疫苗劑量，在投與後續劑量之前存在第一時間間隔。第一時間間隔一般為至少約2週、1個月、6週、2個月、3個月、6個月、9個月、12個月或更長。在投與超過一個後續劑量之情況下，可在此類後續劑量之間提供第二(或更多)時間間隔。在一些實施例中，後續劑量之間的所有時間間隔具有相同長度；在其他實施例中，第二時間間隔可在長度方面變化。在一些實施例中，後續劑量之間的時間間隔可為至少約12個月、至少約15個月、至少約18個月、至少約21個月或至少約2年。在一些實施例中，劑

量之間的時間間隔可為至多3年、至多約4年或至多約5年或10年或更長。在一些實施例中，後續劑量之間的時間間隔可隨個體老化而減少。

**【0209】** 熟習此項技術者應瞭解，存在第一次投藥之時序、最短時間間隔、最大時間間隔及總投藥數(絕對地說或在陳述時間段內)之各種條件的多種可能組合及子組合，且該等組合及子組合中之全部雖在此處未明確列舉，但應視為在發明者預期內。

### **用於測定免疫反應之分析法**

**【0210】** 在一些實施例中，評估包含本文所述之融合蛋白之醫藥組合物、免疫原性組合物或疫苗之免疫原性的方法包含使用一或多種活體外生物分析法評價、量測及/或比較免疫反應，包括B細胞及T細胞反應，諸如藉由ELISA、多重ELISA、MSD、Luminex、流式細胞測量術之抗體含量，如藉由OPK、血清殺菌殺滅率(SBA)、凝集、運動性、細胞毒性或黏著性所量測之Th1/Th17細胞反應、細胞介素含量量測值及功能性抗體含量；及肺炎鏈球菌疾病(例如肺炎、菌血症、腦膜炎、敗血症、中耳炎、鼻咽定殖)之動物模型中之活體內分析法。活體內分析法之參數包括自黏膜表面或血流之細菌清除率，減弱或預防菌血症、腦膜炎、敗血症或中耳炎，減少或預防鼻咽定殖，降低死亡率，及在為免疫原性組合物之目標的肺炎鏈球菌病原體攻擊後之被動及主動保護。在一些實施例中，將免疫反應與對照組合物進行比較。

**【0211】** 在一些實施例中，評估包含本文所述之融合蛋白之醫藥組合物、免疫原性組合物或疫苗之效能的方法包含 使用一或多種活體外生物分析法評價、量測及/或比較免疫反應，包括B細胞及T細胞反應，諸如藉由ELISA、多重ELISA、MSD、Luminex、流式細胞測量術之抗體含

量，如藉由OPK、血清殺菌殺滅度(SBA)、內化、活性中和、凝集、運動性、細胞毒性或黏著性所量測之Th1/Th17細胞反應、細胞介素含量量測值及功能性抗體含量；及肺炎鏈球菌疾病(例如肺炎、菌血症、腦膜炎、敗血症、中耳炎、鼻咽定殖)之動物模型中之活體內分析法。參數包括自黏膜表面或血流之細菌清除或減少率，減弱或預防菌血症、腦膜炎、敗血症或中耳炎，減少或預防鼻咽定殖，降低死亡率，及在為免疫原性組合物之目標的肺炎鏈球菌病原體攻擊後之被動及主動保護。在一些實施例中，將免疫反應與對照組合物進行比較。

【0212】一般而言，可能需要評估兩者之間的體液反應、細胞反應及/或相互作用。在評估體液反應之情況下，可例如在投與初始或追加劑量的疫苗之前及/或之後(及/或與在不存在抗原性刺激之情況下的抗體含量相比)測定對於特定病原體抗原(例如多肽或多醣，血清型特異性或跨越兩種或更多種血清型保存)之抗體力價及/或類型(例如全IgG、IgG1、IgG2、IgM、IgA等)。細胞反應可藉由監測對於抗原之反應(諸如延遲型過敏反應等)來評估。細胞反應亦可藉由評價末梢血液單核細胞(PBMC)單核球對用相關抗原刺激之反應來直接量測。可在針對特定病原體抗原的酶聯免疫斑點(ELISpot)分析法中評估前驅體及記憶B細胞群體。

【0213】RIA方法經由在懸浮液中用放射性標記之多醣或多肽培育血清來偵測特異性抗體(例如Schiffman等人，1980)。隨後用硫酸銨使抗原-抗體複合物沈澱，且分析放射性標記集結粒之每分鐘計數(cpm)。

【0214】在ELISA偵測方法中，來自經疫苗接種之個體之血清的特異性抗體係藉由與已吸附至固體載體之抗原(例如多肽或多醣，血清型特異性或跨越兩種或更多種血清型保存)一起培育而定量(例如Koskela及

Leinonen (1981)；Kojima等人，1990；Concepcion及Frasch，2001)。使用酶結合的二級偵測抗體來偵測經結合抗體。ELISA亦允許藉由使用同型或子類別特異性二級抗體對免疫反應進行同型及子類別分析(亦即IgM對比IgG或IgG1對比IgG2)，該等二級抗體可經調適以評價抗體之親合力(Anttila等人，1998；Romero-Steiner等人，2005)。多重分析法(例如Luminex)有助於同時偵測多種抗原之抗體。抗原與在光譜上不同之微球體結合，該等微球體與血清混合且一起培育。使用二級抗體(例如R-藻紅素(Phycoerythrin)結合山羊抗人類IgG)偵測與經塗佈微球體上之抗原結合的抗體。

【0215】評估血清中之功能性抗體的方法為調理吞噬作用分析法(opsonophagocytic assay，OPA)，其僅定量可調理細菌，引起細菌的攝取及殺滅之抗體，標準分析法利用人類吞噬效應細胞、補體源、細菌及稀釋血清。分析法讀數為相較於單獨與補體及人類細胞一起培育之細菌，存在 $\geq 50\%$ 殺滅率的血清終點力價(Romero-Steiner等人，1997)。此殺滅率OPA亦可藉由利用攜帶不同抗生素抗性標記物之目標病原體病毒株來多重化(Kim等人，2003)。另一類型之多重調理素分析法為非殺滅分析法，其中藉由FC評價在稀釋血清加補體源存在下，與來自目標病原體之抗原結合之螢光染色囊封病原體或螢光微球體的吞噬效應細胞捕捉率(Martinez等人，1999)。血清抗體加補體之調理活性亦可藉由量測吞噬人類效應細胞對所攝取之病原體之氧化反應來評價(Munro等人1985；Ojo-Amaize等人1995)。

【0216】某些活體內模型系統可用於評價由包含本文所述之融合蛋白的免疫原性組合物或疫苗誘導之血清抗體所提供的保護。在此類被動保

護系統中，用病原體加稀釋血清攻擊小鼠或大鼠，且測定對肺炎、菌血症、器官或組織之定殖提供保護之血清的終點力價或死亡率(Stack等人1998；Saeland等人2000)。

【0217】在一些實施例中，免疫接種功效可藉由分析一或多種細胞介素含量來測定，該分析藉由在免疫接種之後刺激來自個體之T細胞來進行。一或多種細胞介素含量可與免疫接種之前相同個體之一或多種細胞介素含量進行比較。一或多種細胞介素含量增加，諸如相較於免疫接種前細胞介素含量增加1.5倍、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍或更多，將指示對免疫原性組合物或疫苗之反應增加。在一些實施例中，一或多種細胞介素係選自GM-CSF；IL-1 $\alpha$ ；IL-1 $\beta$ ；IL-2；IL-3；IL-4；IL-5；IL-6；IL-7；IL-8；IL-10；IL-12；IL-17A、IL-17F或IL-17家族之其他成員；IL-22；IL-23；IFN- $\alpha$ ；IFN- $\beta$ ；IFN- $\gamma$ ；MIP-1 $\alpha$ ；MIP-1 $\beta$ ；TGF- $\beta$ ；TNF $\alpha$ 或TNF- $\beta$ 。在一非限制性實例中，免疫接種功效可藉由分析IL-17含量(尤其IL-17A)來測定，該分析藉由在免疫接種之後刺激來自個體之T細胞來進行。IL-17含量可與免疫接種之前相同個體之IL-17含量進行比較。IL-17 (例如IL-17A)含量增加，諸如增加1.5倍、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍或更多，將指示對免疫原性組合物或疫苗之反應增加。

【0218】在一些實施例中，關於肺炎鏈球菌殺滅率，可在T細胞或來自患者之抗體存在下分析嗜中性白血球。肺炎鏈球菌殺滅率增加，諸如增加1.5倍、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍或更多，將指示對免疫原性組合物或疫苗之反應增加。舉例而言，可量測Th17細胞活化，其中Th17細胞活化增加，諸如增加1.5倍、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍或

100倍或更多，與對免疫原性組合物或疫苗之反應增加相關。在另一非限制性實例中，可量測Th1細胞活化，其中Th1細胞活化增加，諸如增加1.5倍、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍或更多，與對免疫原性組合物或疫苗之反應增加相關。亦可量測對免疫原性組合物或疫苗具有特異性的抗體之含量，其中特異性抗體含量增加，諸如增加1.5倍、2倍、5倍、10倍、20倍、50倍或100倍或更多，與功效增加相關。在一些實施例中，使用該等分析法中之兩者或更多者。舉例而言，可量測IL-17含量及免疫原性組合物或疫苗特異性抗體之含量。或者，可追蹤流行病學標記物，諸如與未經疫苗接種之個體相比的經疫苗接種之個體中肺炎鏈球菌感染之發病率、嚴重程度或持續時間。

**【0219】**亦可在諸如小鼠攻擊模型之各種模型系統中分析免疫原性組合物或疫苗功效。舉例而言，可使用BALB/c或C57BL/6小鼠品系。在向個體投與測試免疫原性組合物或疫苗(以單個劑量或多個劑量形式)之後，實驗者投與攻擊劑量之肺炎鏈球菌。在一些情況下，鼻內投與之攻擊劑量足以及在未經疫苗接種之動物中引起肺炎鏈球菌定殖(尤其鼻部定殖)，且在一些情況下，經由吸氣投與之攻擊劑量足以及在未經疫苗接種之動物中引起敗血症及高致死率。在一些情況下，經由腹膜內注射投與之攻擊劑量足以及在未經疫苗接種之動物中引起敗血症及高致死率。在一些情況下，經由靜脈內注射投與之攻擊劑量足以及在未經疫苗接種之動物中引起敗血症及高致死率。可隨後量測在經疫苗接種之動物中定殖之減少或致死率之降低。

**【0220】**某些活體內模型系統可用於評價由本發明疫苗誘導之血清抗體所提供的保護。在此類被動保護系統中，用病原體加稀釋血清攻擊小

鼠或大鼠，且測定對菌血症、器官或組織之定殖提供保護之血清的終點力價或死亡率(Stack等人1998；Saeland等人2000)。

### 例證說明

**實例1：由融合蛋白CP1之SP0785及SP1500組分介導的Th17反應之誘導及針對小鼠中之肺炎鏈球菌鼻部定殖的保護**

#### 目標：

【0221】此實例比較在用佐劑霍亂毒素(CT)鼻部免疫接種之後，個別肺炎鏈球菌蛋白質SP0785及SP1500與例示性融合蛋白CP1刺激Th17反應，及保護小鼠免遭肺炎鏈球菌鼻部定殖的能力。例示性融合蛋白CP1為包含截短根瘤菌抗生物素蛋白(胺基酸[45-179]，表示為Rhavi)、SP0785多肽及SP1500多肽的融合蛋白。在一些實施例中，融合蛋白CP1為或包含Rhavi-連接子(GGGGSSS)-SP1500-連接子(AAA)-SP0785。

#### 概述：

1.如由在用佐劑霍亂毒素(CT)鼻內免疫接種之後介白素17A (IL-17A)之分泌所證明，肺炎鏈球菌蛋白質SP0785及SP1500，及融合蛋白CP1可各自在小鼠中產生較強Th17反應。

2.藉由用SP1500或SP0785及CT，或用CP1及CT單獨鼻內免疫接種小鼠，肺炎鏈球菌鼻部定殖顯著減少。

#### 材料及方法：

#### 重組蛋白產生

【0222】經組胺酸標記之重組蛋白於大腸桿菌(*Escherichia coli*)中表現且使用鎳-氨基三乙酸親和性層析法純化。用Superdex 200管柱用尺寸排阻層析法進行第二次純化。使用二辛可寧酸(bicinchoninic acid，



BCA)蛋白質分析套組(Bio-Rad)量測蛋白質濃度。

調配物

【0223】使用霍亂毒素(CT)作為佐劑以用於鼻內免疫接種以輔助誘導對於單獨蛋白質之T細胞反應。在投與之前，將蛋白質或肺炎鏈球菌全細胞疫苗(表5中所指示之量)與含1 µg CT之生理鹽水溶液以每劑量20 µl之最終體積混合。

鼻內小鼠免疫接種方案

【0224】對於用有佐劑CT之蛋白質及氯仿不活化之肺炎鏈球菌全細胞疫苗(WCC)鼻內免疫接種，C57BL/6小鼠(n=10之群組)相隔1週接受2次免疫接種。關於在作為刺激劑之合適抗原存在下之離體IL-17A刺激，在最後一次免疫接種之後3週獲取末梢血液樣品。

表5.小鼠鼻內免疫接種研究組

| 群組 | 抗原     | 劑量<br>(蛋白質) | 佐劑 | 小鼠之<br>數目 | 免疫接種<br>時程(天) | 血液收集<br>(天) |
|----|--------|-------------|----|-----------|---------------|-------------|
| A  | -      | -           | CT | 10        | 0，7           | 28          |
| B  | SP0785 | 10 µg       | CT | 10        | 0，7           | 28          |
| C  | -      | -           | CT | 10        | 0，7           | 28          |
| D  | SP1500 | 10 µg       | CT | 10        | 0，7           | 28          |
| E  | CP1    | 15 µg       | CT | 10        | 0，7           | 28          |
| F  | Rhavi  | 15 µg       | CT | 10        | 0，7           | 28          |
| G  | WCC    | 100 µg      | CT | 10        | 0，7           | 28          |

縮寫：CP1：融合蛋白1 (Rhavi-連接子(GGGGSSS)-SP1500-連接子(AAA)-SP0785)；Rhavi：截短根瘤菌抗生物素蛋白，胺基酸[45-179]；WCC：肺炎鏈球菌全細胞疫苗(氯仿不活化)；CT：霍亂毒素

注意：所有重組蛋白經His標記。

來自全血之IL-17A誘導及量測值

【0225】在96孔圓底盤中進行在最後一次鼻內免疫接種之後3週採集

之末梢血液樣品的離體刺激。所有刺激劑均以10 µg/ml之最終濃度稀釋於刺激培養基(DMEM F-12；10% FBS，50 µM 2-巰基乙醇，10 µg/ml環丙沙星(ciprofloxacin))中。在各孔中，將25 µl肝素化血液添加至225 µl含有指示刺激劑之刺激培養基中，隨後在37°C下伴隨5% CO<sub>2</sub>培育6天。離心之後收集上澄液，且用ELISA套組(R&D系統)分析IL-17A。

### **鼻咽肺炎鏈球菌感染及定殖之量測**

【0226】在收集血液之後一至2週，小鼠用10<sup>7</sup> CFU之6B型肺炎鏈球菌(603病毒株)鼻內攻擊。在感染後7天，對經安樂死之小鼠進行鼻咽洗滌。在血液瓊脂盤上生長之後計算每次鼻部洗滌之肺炎鏈球菌CFU。

### **統計分析**

【0227】使用PRISM (GraphPad Software)進行統計分析。使用曼-惠特尼U測試分析關於IL-17A濃度及鼻咽定殖密度之所有資料。計算各群組之IL-17A幾何平均濃度，且計算各群組之定殖幾何平均密度。

### **結果及論述：**

**在用SP1500、SP0785或CP1鼻內免疫接種之後的IL-17A反應及定殖之減少。**

【0228】如圖2左圖中可見，如由在用純化SP0785或SP1500離體刺激末梢血液之後增加的IL-17A產生所指示，相較於單獨用CT免疫接種，用有佐劑CT之SP0785或SP1500鼻內免疫接種誘導較強抗原特異性Th17反應。增加之IL-17A分泌與在攻擊經免疫接種小鼠之後7天，自鼻咽洗液回收之肺炎鏈球菌CFU之對應統計學上顯著之降低相關(圖2，右圖)。

【0229】如圖3左圖中可見，當在用CT鼻內免疫接種之後，將Rhavi蛋白質與Rhavi-連接子(GGGGSSS)-SP1500-連接子(AAA)-SP0785 (CP1)

之蛋白質融合物比較時，CP1保持IL-17A之抗原特異性誘導。當該等小鼠用肺炎鏈球菌攻擊且與肺炎鏈球菌全細胞疫苗鼻內免疫接種相比時，如藉由肺炎鏈球菌CFU所量測，單獨的Rhavi不具有保護性作用，而CP1具有與經殺滅(不活化)肺炎鏈球菌全細胞相當之保護性作用(圖3，右圖)。

## **實例2：針對融合蛋白CP1之抗血清之殺滅活性**

### **材料及方法：**

#### **細菌之生長**

【0230】將肺炎鏈球菌病毒株6B、15A、16F及35B接種至具有酵母提取物之托德休伊特培養液(Todd Hewitt Broth, THB)之10 mL培養物中。在37℃下在5% CO<sub>2</sub>中培育培養物4-7小時，直至OD<sub>600</sub>達到0.5-0.8(中等對數期)。藉由在3,000 g下在4℃下旋轉7分鐘收集細菌，且將細菌集結粒再懸浮於具有10%甘油之10 mL THB中，儲存在-80℃下。藉由用5%綿羊血液(Becton, Dickenson, and Company)連續稀釋胰蛋白酶大豆瓊脂上之冷凍儲備液，及在5% CO<sub>2</sub>中在37℃下持續培育18至24小時測定群落形成單位(CFU)估計值。

#### **濃縮調理吞噬作用分析法(COPA)**

【0231】將肺炎鏈球菌之冷凍儲備液解凍且以 $2 \times 10^5$  CFU/ml再懸浮於分析緩衝液(具有10%加熱不活化FBS之漢克氏緩衝生理鹽水(Hank's buffered saline))中。向96孔盤各孔中添加10  $\mu$ l細菌懸浮液，繼之以20  $\mu$ l稀釋於分析緩衝液中之加熱不活化兔血清，以在分析法中測試。在震盪下在室溫下培育細菌及兔血清30分鐘。向各孔中添加10  $\mu$ l仔兔補體(Pel-Freeze Biologicals)，隨後在震盪下在室溫下培育30分鐘。用分析緩衝液洗滌HL60細胞(ATCC)且以 $1 \times 10^7$ 個細胞/毫升再懸浮。向各孔中添加40  $\mu$ l

之HL60懸浮液(HL60與細菌比率200:1)，隨後在37°C下在震盪下在5% CO<sub>2</sub>下培育1小時。將盤轉移至冰中，且培育20分鐘。隨後將各樣品(未經稀釋，1/5及1/25稀釋水溶液)接種於5%血液瓊脂盤上。在37°C及5% CO<sub>2</sub>下培育隔夜之後，對各樣品及稀釋度計數CFU。

### 兔血清

【0232】用每劑量100 ug之Rhavi-連接子(GGGGSSS)-SP1500-連接子(AAA)-SP0785 (CP1，經His標記)及0.625 mg來自AlPO<sub>4</sub>之元素鋁免疫接種紐西蘭白兔(n=3)，持續總計三個劑量，各免疫接種之間隔兩週(兔87、88及1762)。在免疫接種之前(P0)及第三次免疫接種(P3)之後兩週收集血清且在-80°C下儲存。

### 結果及論述：

#### 針對CP1之抗體之肺炎鏈球菌調理吞噬作用的活性

【0233】建立經修改之濃縮調理吞噬作用分析法(COPA)以研究蛋白質抗體介導之肺炎鏈球菌殺滅。與免疫前血清(P0)相比，分析來自兩隻經CP1免疫接種之兔的血清(來自兔子87及88之P3)。在兩隻兔所測試的所有稀釋度下，對於肺炎鏈球菌血清型6B (一種併入市售Pneumovax 13疫苗中之類型)，相較於與免疫前血清(P0)一起培育，與P3免疫血清一起培育引起CFU之減少(圖4)，或在相同結果之替代性呈現中，殺滅活性百分比增加(圖7，圖A)。免疫血清之殺滅活性視HL60細胞及活性補體而定(資料未示出)。對未併入市售疫苗中之兩種血清型肺炎鏈球菌血清型15A (圖5及圖7，圖B：1/2稀釋度)及血清型35B (圖6及圖7，圖C：1/2稀釋度)分析相同血清。針對肺炎鏈球菌血清型16F (另一種未併入市售疫苗中之血清型)，相較於免疫前血清(P0)，分析來自用CP1免疫接種的第三隻兔之血清(來自

兔1762之P3) (圖7，圖D：1/2、1/6、1/18、1/54稀釋度)。對於所測試之所有兔及非疫苗血清型，相較於與免疫前血清(P0)一起培育，與P3免疫血清一起培育使得CFU減少，或替代性地呈現殺滅活性百分比增加。免疫血清之殺滅活性視HL60細胞及活性補體而定(資料未示出)。

**實例3：用SP0785、SP1500及截短根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質Rhavi之混合物(非結合)，或用融合蛋白CP1或SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT免疫接種之後，小鼠中Th17反應之誘導的比較**

**材料及方法：**

### **重組蛋白產生**

【0234】經組胺酸標記之重組蛋白於大腸桿菌中表現且使用鎳-氨基三乙酸親和性層析法純化。用Superdex 200管柱用尺寸排阻層析法進行第二次純化。使用二辛可寧酸(BCA)蛋白質分析套組(Bio-Rad)量測蛋白質濃度。

### **調配物**

【0235】使用霍亂毒素(CT)作為佐劑以用於鼻內免疫接種以輔助誘導對於單獨蛋白質之T細胞反應。在投與之前，將蛋白質(表6中所指示之量)與含1 µg CT之生理鹽水溶液混合至每劑量20 µl之最終體積。

### **鼻內小鼠免疫接種方案**

【0236】對於用有佐劑CT之蛋白質鼻內免疫接種，C57BL/6小鼠(n=15之群組)相隔1週接受2次免疫接種。關於在作為刺激劑之合適抗原存在下之離體IL-17A刺激，在最後一次免疫接種之後3週獲取末梢血液樣品。

表6.小鼠鼻內免疫接種研究組

| 群組 | 抗原                                           | 劑量<br>(蛋白質) | 佐劑 | 小鼠之<br>數目 | 免疫接種<br>時程(天) | 血液收<br>集(天) |
|----|----------------------------------------------|-------------|----|-----------|---------------|-------------|
| A  | -                                            | -           | CT | 15        | 0，7           | 28          |
| B  | CP1                                          | 10 µg       | CT | 15        | 0，7           | 28          |
| C  | Rhavi+SP0785+SP1500混合物                       | 10 µg       | CT | 15        | 0，7           | 28          |
| D  | SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-<br>連接子(SSVDKL)-PdT | 17 µg       | CT | 15        | 0，7           | 28          |
| E  | SP0785                                       | 10 µg       | CT | 15        | 0，7           | 28          |
| F  | SP1500                                       | 10 µg       | CT | 15        | 0，7           | 28          |

縮寫：CP1：融合蛋白1 (Rhavi-連接子(GGGGSSSS)-SP1500-連接子(AAA)-SP0785)；Rhavi：截短根瘤菌抗生物素蛋白，胺基酸[45-179]；CT：霍亂毒素

注意：所有重組蛋白經His標記。

來自全血之IL-17A誘導及量測值

【0237】在96孔圓底盤中進行在最後一次鼻內免疫接種之後3週採集之末梢血液樣品的離體刺激。所有刺激劑(經純化蛋白質或經殺滅(不活化)肺炎鏈球菌全細胞)均以10 µg/ml之最終濃度稀釋於刺激培養基(DMEM F-12；10% FBS，50 µM 2-巰基乙醇，10 µg/ml環丙沙星)中。在各孔中，將25 µl肝素化血液添加至225 µl含有指示刺激劑之刺激培養基中，隨後在37℃下伴隨5% CO<sub>2</sub>培育6天。離心之後收集上澄液，且用ELISA套組(R&D系統)分析IL-17A。

統計分析

【0238】使用PRISM (GraphPad Software)進行統計分析。使用曼-惠特尼U測試分析關於IL-17A濃度之所有資料。計算各群組之IL-17A幾何平均濃度。

結果及論述：

**用SP1500、SP0785及Rhavi蛋白質之混合物，或用CP1或SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT鼻內免疫接種之後的IL-17A反應。**

【0239】如圖8中可見，相較於用有佐劑CT之SP0785或SP1500或單獨用CT (對照物)免疫接種，用有佐劑CT之CP1鼻內免疫接種誘導更強的抗原特異性Th17反應。Th17反應由在用純化SP0785 (圖A)、純化SP1500 (圖B)或經殺滅(不活化)肺炎鏈球菌全細胞(WCV；圖C)離體刺激經免疫接種小鼠之末梢血液之後，IL-17A產生之增加指示。

【0240】如圖9中可見，相較於用有佐劑CT之融合蛋白SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT或單獨用CT (對照物)免疫接種，用有佐劑CT之CP1鼻內免疫接種誘導亦更強的抗原特異性Th17反應。Th17反應由在用純化SP0785 (圖A)或純化SP1500 (圖B)離體刺激經免疫接種小鼠之末梢血液之後，IL-17A產生之增加指示。

【0241】如圖10中可見，相較於用有佐劑CT之SP0785、SP1500及Rhavi之組合(混合物)或單獨用CT (對照物)免疫接種，用有佐劑CT之CP1鼻內免疫接種誘導更強的抗原特異性Th17反應。Th17反應由在用純化SP0785 (圖A)、純化SP1500 (圖B)或經殺滅(不活化)肺炎鏈球菌全細胞(WCV；圖C)離體刺激經免疫接種小鼠之末梢血液之後，IL-17A產生之增加指示。

**實例4：CP1及SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT之溶血性活性之比較**

**材料及方法：**

**重組蛋白產生**

【0242】經組胺酸標記之重組融合蛋白 CP1 及 SP0785- 連接子 (SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT於大腸桿菌中表現且使用鎳-氨基三乙酸親和性層析法純化。用Superdex 200管柱用尺寸排阻層析法進行第二次純化。使用二辛可寧酸(BCA)蛋白質分析套組(Bio-Rad)量測蛋白質濃度。

#### 用於融合蛋白溶血性活性之分析法

【0243】分析法自Benton等人，1997改編。分析緩衝液含有10 mM 二硫蘇糖醇、含0.1%牛血清白蛋白之PBS pH 7.4，及2%綿羊紅血球。綿羊紅血球如下製備：添加200  $\mu$ l 綿羊血液+1 ml PBS pH 7.4，充分混合，集結且在8,000 rpm下洗滌3次，每次30秒；最後使血球再懸浮於10 ml冷藏PBS中且保持在冰上直至使用。藉由稀釋肺炎鏈球菌溶血素標準物(Ply)、類肺炎鏈球菌溶血素PdT及融合蛋白(CP1及SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT)來以每孔100  $\mu$ l在整個盤上以指定濃度進行測試，隨後向所有孔添加50  $\mu$ l 2%綿羊紅血球來進行分析法。將盤在37℃下培育30分鐘。在培育之後，在室溫下以2,000 rpm離心盤5分鐘，且將100  $\mu$ l上澄液轉移至空96孔盤中以量測OD<sub>420</sub>下之吸光度。[Benton, K.A., J.C. Paton及D.E. Briles. 1997. Differences in virulence for mice among *Streptococcus pneumoniae* strains of capsular types 2, 3, 4, 5, and 6 are not attributable to differences in pneumolysin production. Infect Immun. 65:1237-44.]

#### 結果及論述：

【0244】如圖11中可見，與融合蛋白CP1一起培育綿羊紅血球未引起任何測試濃度下之溶血。分別在超過1 mg/ml及0.5 mg/ml之濃度下，與



融合蛋白SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT或單獨的類肺炎鏈球菌溶血素PdT一起培育引起綿羊紅血球之幾乎完全溶血。該等結果展示兩種融合蛋白之SP0785及SP1500部分體不促成溶血性活性。融合蛋白SP0785-連接子(SSSGG)-SP1500-連接子(SSVDKL)-PdT之溶血性活性實際上可歸因於類肺炎鏈球菌溶血素PdT。

序列

【0245】 SEQ ID NO: 1，根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質，全長[胺基酸1-179]：

MIITSLYATFGTIADGRRTSGGKTMIRTNAAALVFAVATSALAFDASNFKDFSSIASASSSWQ  
NQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATG  
WTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLDK

【0246】 SEQ ID NO: 2，截短根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質，表示為Rhavi [胺基酸45-179]：

FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGT  
FIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTE  
NKSLLDK

【0247】 SEQ ID NO: 3，SP0785蛋白質，全長[胺基酸1-399]，TIGR4病毒株：

MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLVV  
AKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQAL  
VKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGG  
EDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVL  
STLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSV  
GQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAAAPAGNNTGSKYPYTI  
DVTGEVGDLLKQGFVSVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDSDKNYVWIVDEQQK  
AKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

【0248】 SEQ ID NO: 4，缺乏信號序列之SP0785蛋白質[胺基酸33-399]：

註釋：一個T394A與SP0785 NCBI序列ABJ54007.1及YP816180錯

配

FRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSE  
GQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP  
VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQV  
MVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAA  
GNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLLKQGFVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAK  
KVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

【0249】SEQ ID NO: 5，共通SP0785蛋白質[胺基酸1-399] (SEQ

ID NOS 110-134分別以所示順序揭示於下文中)：

|              |    |                                                                                     |     |
|--------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| WP_081570978 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_054387396 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_097557828 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_000728643 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_061632343 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_050965059 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_055387306 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_050203943 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_000728633 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_088799985 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_061764363 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_050259582 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_023396621 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_000728632 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_061366681 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_061743315 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_057525500 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_000728639 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_084572368 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_084351434 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_050214972 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_050208881 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_088793209 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_069123032 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_000728647 | 1  | MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGT VTAKNEQYVYFDASK | 80  |
| WP_081570978 | 81 | GDLDEILVSVGDKVSEGGALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP    | 160 |
| WP_054387396 | 81 | GDLDEILVSVGDKVSEGGALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP    | 160 |
| WP_097557828 | 81 | GDLDEILVSVGDKVSEGGALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP    | 160 |
| WP_000728643 | 81 | GDLDEILVSVGDKVSEGGALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP    | 160 |

WP\_061633543 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPQPLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_050965059 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_055387306 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_050203943 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_000728633 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_088799985 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_061764363 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_050259582 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_023396621 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_000728632 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_061366281 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_061743315 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_057525500 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_000728639 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_084572368 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_084354434 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_050214972 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_050208881 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_088799309 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_069123032 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160  
WP\_000728647 81 GDLDEILVSVGDKVSEGGQALVKYSSSEAAQAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTP 160

WP\_081570978 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_054387396 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_087557828 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_000728643 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_061633543 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_050965059 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_055387306 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_050203943 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_000728633 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_088799985 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_061764363 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_050259582 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_023396621 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_000728632 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_061366281 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_061743315 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_057525500 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_000728639 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_084572368 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_084354434 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_050214972 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_050208881 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_088799309 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_069123032 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240  
WP\_000728647 161 VAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGEL 240

WP\_081570978 241 SEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYITDVTGEVGD LKQGFSVNI EVK 320  
WP\_054387396 241 SEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYITDVTGEVGD LKQGFSVNI EVK 320  
WP\_097557828 241 SEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYITDVTGEVGD LKQGFSVNI EVK 320  
WP\_000728643 241 SEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYITDVTGEVGD LKQGFSVNI EVK 320  
WP\_061633543 241 SEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAAASPAAGNNTGSKYPYITDVTGEVGD LKQGFSVNI EVK 320

|                              |     |                                                                                    |     |
|------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <a href="#">WP_050965059</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_055387306</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_050203943</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_000728633</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_088799585</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_061764363</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_050259582</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_023396621</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_000728632</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_061366281</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_061743315</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_057525500</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_000728639</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_084572368</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_084354434</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_050214972</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_050208881</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_088793209</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_069123032</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
| <a href="#">WP_000728647</a> | 241 | SEYNLANLSVGQEVSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTTIDVTGEVGDLEKQGFVSVNIEVK | 320 |
|                              |     |                                                                                    |     |
| <a href="#">WP_081570978</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_054387396</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_097557828</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_000728643</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_061633543</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_050965059</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_055387306</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_050203943</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_000728633</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_088799585</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_061764363</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_050259582</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_023396621</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_000728632</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_061366281</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_061743315</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_057525500</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_000728639</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_084572368</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_084354434</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_050214972</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_050208881</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_088793209</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_069123032</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |
| <a href="#">WP_000728647</a> | 321 | SKTKAILVPVSSSLVMDNSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQBITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN   | 399 |

【0250】SEQ ID NO: 6，SP1500蛋白質，全長[胺基酸1-278]，

TIGR4病毒株：

MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGF  
DIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQV  
LVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKND  
RIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSSLYKDGK  
FQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ

【0251】SEQ ID NO: 7，缺乏信號序列之SP1500蛋白質[胺基酸27-

278] :

TSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLK  
EAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGS  
SGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYN  
VFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ

【0252】 SEQ ID NO: 8，共通SP1500蛋白質[胺基酸1-278] (SEQ

ID NOS 6及135-157分別以所示順序揭示於下文中)：

|                     |    |                                                                                   |     |
|---------------------|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <u>WP_000759187</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_050213573</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_061814735</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_084843602</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_000759185</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_050261378</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_050220771</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>CKA82396</u>     | 1  | ----mkkwMKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV | 76  |
| <u>WP_088802838</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_049512265</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>CKL85404</u>     | 1  | ----mkkwMKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV | 76  |
| <u>EHZ28755</u>     | 1  | -----MLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV        | 68  |
| <u>WP_100128002</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_053039665</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_101514844</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_050242061</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_023941000</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>EH815463</u>     | 1  | -----MLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV        | 69  |
| <u>EH834295</u>     | 1  | -----MLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV        | 69  |
| <u>CCM08008</u>     | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>KGI27253</u>     | 1  | ----mkkwMKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV | 76  |
| <u>WP_088777969</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>WP_050223531</u> | 1  | -----MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV    | 72  |
| <u>CKJ33697</u>     | 1  | mkkwMKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAV     | 80  |
| <u>WP_000759187</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP_050213573</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP_061814735</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP_084843602</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP_000759185</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP_050261378</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP_050220771</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>CKA82396</u>     | 77 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 156 |
| <u>WP_088802838</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP_049512265</u> | 73 | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA  | 152 |

|                     |     |                                                                                    |     |
|---------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <u>CKL85404</u>     | 77  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKLSGITTAKDMNGKTLGAQA   | 156 |
| <u>EHZ28755</u>     | 69  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA   | 148 |
| <u>WP 100128002</u> | 73  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMAGKTLGAQA   | 152 |
| <u>WP 053039665</u> | 73  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATYERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKLSGITTAKDMTGKTLGAQA   | 152 |
| <u>WP 101514844</u> | 73  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSHNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMAGKTLGAQA  | 152 |
| <u>WP 050242061</u> | 73  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMAGKTLGAQA   | 152 |
| <u>WP 023941000</u> | 73  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMAGKTLGAQA   | 152 |
| <u>EHE15463</u>     | 69  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA   | 148 |
| <u>EHE34295</u>     | 69  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQA   | 148 |
| <u>CCM08008</u>     | 73  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATYERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKLSGITTAKDMTGKTLGAQA   | 152 |
| <u>KGI27253</u>     | 77  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKLSGITTAKDMTGKTLGAQA   | 156 |
| <u>WP 088777969</u> | 73  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMAGKTLGAQA   | 152 |
| <u>WP 050223531</u> | 73  | FEKYGITTINWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSHNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMAGKTLGAQA | 152 |
| <u>CKJ33697</u>     | 81  | FEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKLSGITTAKDMTGKTLGAQA   | 160 |
|                     |     |                                                                                    |     |
| <u>WP 000759187</u> | 153 | GSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 050213573</u> | 153 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEVNQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 061814735</u> | 153 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 084843602</u> | 153 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 000759185</u> | 153 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 050261378</u> | 153 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 050220771</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
|                     |     |                                                                                    |     |
| <u>CKA82396</u>     | 157 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 236 |
| <u>WP 088802838</u> | 153 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 049512265</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIEGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>CKL85404</u>     | 157 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 236 |
| <u>EHZ28755</u>     | 149 | GSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 228 |
| <u>WP 100128002</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 053039665</u> | 153 | GSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 101514844</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 050242061</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 023941000</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>EHE15463</u>     | 149 | GSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 228 |
| <u>EHE34295</u>     | 149 | GSSGYADFEANPELLKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 228 |
| <u>CCM08008</u>     | 153 | GSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>KGI27253</u>     | 157 | GSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLEIEAFVAG   | 236 |
| <u>WP 088777969</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>WP 050223531</u> | 153 | GSSGYADFEANPAILKDIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLETEAFVAG   | 232 |
| <u>CKJ33697</u>     | 161 | GSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEABGVLDYINVFTVGLEIEAFVAG   | 240 |
|                     |     |                                                                                    |     |
| <u>WP 000759187</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>WP 050213573</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>WP 061814735</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKNGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>WP 084843602</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>WP 000759185</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>WP 050261378</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>WP 050220771</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>CKA82396</u>     | 237 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 282 |
| <u>WP 088802838</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>WP 049512265</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |
| <u>CKL85404</u>     | 237 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 282 |
| <u>EHZ28755</u>     | 229 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 274 |
| <u>WP 100128002</u> | 233 | ARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEBISQKWFGEDVATKEVKEGQ                                    | 278 |

|                     |     |                                                |     |
|---------------------|-----|------------------------------------------------|-----|
| <u>WP_053039665</u> | 233 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 278 |
| <u>WP_101514844</u> | 233 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 278 |
| <u>WP_050242061</u> | 233 | TRKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 278 |
| <u>WP_023941000</u> | 233 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 278 |
| <u>EHE15463</u>     | 229 | SRKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 274 |
| <u>EHE34295</u>     | 229 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 274 |
| <u>CCM08008</u>     | 233 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEG- | 277 |
| <u>KGI27253</u>     | 237 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 282 |
| <u>WP_088777959</u> | 233 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 278 |
| <u>WP_050223531</u> | 233 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 278 |
| <u>CKJ33697</u>     | 241 | ARKEDTTLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ | 286 |

【0253】 SEQ ID NO: 9，編碼全長根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質之根瘤菌抗生物素蛋白基因：

TTGATTATTACGAGTTTATATGCAACCTTCGGTACGATCGCCGACGGTCGGCGCACATCAGGAG  
GAAAAACCATGATCCGTACTAATGCAGTTGCAGCACTTGTGTTTGCTGTAGCAACCTCAGCTCT  
TGCTTTTCGATGCAAGCAACTTCAAGGATTTTTCAGCATCGCATCGGCTTCCAGCAGTTGGCAG  
AACCAGTCCGGCTCGACGATGATCATTCAAGTCGACTCGTTCCGAAATGTCTCCGGCCAATATG  
TAAACAGAGCCCAGGGCACC GGATGCCAGAACTCGCCCTATCCGCTAACAGGAAGGGTAAACGG  
GACGTTTCATCGCATTTTTCGGTTCGGCTGGAACAATTCGACGGGAGAACTGCAATTCCGCAACCGGA  
TGGACCGGCTACGCACAGGTCAACGGCAACAACACTGAGATAGTCACGAGCTGGAACCTCGCTT  
ACGAAGGCGGCTCCGGTCCGGCCATTGAGCAAGGACAAGACACTTTCAGTACGTGCCGACGAC  
TGAGAACAAAAGCCTCTTGAAGGATTAA

【0254】 SEQ ID NO: 10，根瘤菌抗生物素蛋白基因，其編碼截短根瘤菌抗生物素蛋白蛋白質，表示為Rhavi [胺基酸45-179]：

TTTGATGCGAGTAACTTTAAAGATTTTCAGCTCTATTGCGAGCGCCAGTAGCTCTTGGCAGAATC  
AGAGTGGCAGCACCATGATTATCCAGGTGGATTCTTTTCGGCAACGTTAGTGGCCAGTATGTTAA  
TCGTGCGCAGGGCAGGGTTGCCAGAACTCTCCGTACCCGCTGACCGGCCGCGTGAATGGCAGC  
TTTATCGCCTTCAGCGTTGGCTGGAACAATTCTACCGAAAAGTGTAAAGTGCAACCGGCTGGA  
CGGGTTATGCGCAGGTGAACGGTAACAATACCGAAATTGTTACGAGCTGGAATCTGGCCTATGA  
AGGCGGTTCTGGCCCGGCAATCGAACAGGGTCAGGATACCTTTTCAGTACGTTCGGACCACGGAA  
AACAAAAGCCTGCTGAAAGAT

【0255】 SEQ ID NO: 11，SP0785基因，其編碼全長SP0785蛋白質[胺基酸1-399]，TIGR4病毒株：

ATGAAGAAAAAGAATGGTAAAGCTAAAAAGTGGCAACTGTATGCAGCAAT  
CGGTGCTGCGAGTGTAGTTGTATTGGGTGCTGGGGGGATTTTACTCTTTA  
GACAACCTTCTCAGACTGCTCTAAAAGATGAGCCTACTCATCTTGTTGTT  
GCCAAGGAAGGAAGCGTGGCCTCCTCTGTTTTATTGTCAGGGACAGTAAC

AGCAAAAAATGAACAATATGTTTATTTTGATGCTAGTAAGGGTGATTTAG  
ATGAAATCCTTGTTTCTGTGGGCGATAAGGTCAGCGAAGGGCAGGCTTTA  
GTCAAGTACAGTAGTTCAGAAGCGCAGGCGGCCTATGATTACAGCTAGTCG  
AGCAGTAGCTAGGGCAGATCGTCATATCAATGAACTCAATCAAGCACGAA  
ATGAAGCCGCTTCAGCTCCGGCTCCACAGTTACCAGCGCCAGTAGGAGGA  
GAAGATGCAACGGTGCAAAGCCCAACTCCAGTGGCTGGAAATTCTGTTGC  
TTCTATTGACGCTCAATTGGGTGATGCCCCGTGATGCGCGTGCAGATGCTG  
CGGCGCAATTAAGCAAGGCTCAAAGTCAATTGGATGCAACAACTGTTCTC  
AGTACCCTAGAGGGAAGTGTGGTGAAGTCAATAGCAATGTTTCTAAATC  
TCCAACAGGGGCGAGTCAAGTTATGGTTCATATTGTCAGCAATGAAAATT  
TACAAGTCAAGGGAGAATTGTCTGAGTACAATCTAGCCAACCTTTCTGTA  
GGTCAAGAAGTAAGCTTTACTTCTAAAGTGTATCCTGATAAAAAATGGAC  
TGGGAAATTAAGCTATATTTCTGACTATCCTAAAAACAATGGTGAAGCAG  
CTAGTCCAGCAGCCGGGAATAATACAGGTTCTAAATACCCTTATACTATT  
GATGTGACAGGCGAGGTTGGTGATTTGAAACAAGGTTTTTCTGTCAACAT  
TGAGGTTAAAAGCAAACTAAGGCTATTCTTGTTCTGTTAGCAGTCTAG  
TAATGGATGATAGTAAAAATTATGTCTGGATTGTGGATGAACAACAAAAG  
GCTAAAAAGTTGAGGTTTCATTGGGAAATGCTGACGCAGAAAATCAAGA  
AATCACTTCTGGTTTAACGAACGGTGCTAAGGTCATCAGTAATCCAACAT  
CTTCCTTGGAAGAAGGAAAAGAGGTGAAGGCTGATGAAGCAACTAAT

【0256】 SEQ ID NO: 12，SP0785基因，其編碼缺乏信號序列之

SP0785蛋白質[胺基酸33-399]：

TTTAGACAACCTTCTCAGACTGCTCTAAAAGATGAGCCTACTCATCTTGTTGTTGCCAAGGAAGGAAGCGTGGGCTC  
CTCTGTTTTATTGTACAGGACAGTAACAGCAAAAAATGAACAATATGTTTATTTTGATGCTAGTAAGGGTGATTTAG  
ATGAAATCCTTGTTTCTGTGGGCGATAAGGTCAGCGAAGGGCAGGCTTTAGTCAAGTACAGTAGTTCAGAAGCGCAG  
GCGGCCTATGATTACAGTAGTCGAGCAGTAGCTAGGGCAGATCGTCATATCAATGAACTCAATCAAGCACGAAATGA  
AGCCGCTTCAGCTCCGGCTCCACAGTTACCAGCGCCAGTAGGAGGAGAAGATGCAACGGTGCAAAGCCCAACTCCAG  
TGGCTGGAAAATTCTGTTGCTTCTATTGACGCTCAATTGGGTGATGCCCCGTGATGCGCGTGCAGATGCTGCGGCGCAA  
TTAAGCAAGGCTCAAAGTCAATTGGATGCAACAACTGTTCTCAGTACCCTAGAGGGAAGTGTGGTGAAGTCAATAG  
CAATGTTTCTAAATCTCCAACAGGGGCGAGTCAAGTTATGGTTCATATTGTCAGCAATGAAAATTTACAAGTCAAGG  
GAGAATTGTCTGAGTACAATCTAGCCAACCTTTCTGTAGGTCAAGAAGTAAGCTTTACTTCTAAAGTGTATCCTGAT  
AAAAATGGACTGGGAAATTAAGCTATATTTCTGACTATCCTAAAAACAATGGTGAAGCAGCTAGTCCAGCAGCCGG  
GAATAATACAGGTTCTAAATACCCTTATACTATTGATGTGACAGGCGAGGTTGGTGATTTGAAACAAGGTTTTTCTG  
TCAACATTGAGGTTAAAAGCAAACTAAGGCTATTCTTGTTCTGTTAGCAGTCTAGTAATGGATGATAGTAAAAAT  
TATGTCTGGATTGTGGATGAACAACAAAAGGCTAAAAAAGTTGAGGTTTCATTGGGAAATGCTGACGCAGAAAATCA  
AGAAATCACTTCTGGTTTAACGAACGGTGCTAAGGTCATCAGTAATCCAACATCTTCCTTGGAAGAAGGAAAAGAGG  
TGAAGGCTGATGAAGCAACTAAT



【0257】 SEQ ID NO: 13，SP1500基因，其編碼全長SP1500蛋白質

[胺基酸1-278]，TIGR4病毒株：

ATGAAAAAATGGATGCTTGTATTAGTCAGTCTGATGACTGCTTTGTTCTT  
AGTAGCTTGTGGGAAAAATTCTAGCGAACTAGTGGAGATAATTGGTCAA  
AGTACCAGTCTAACAAGTCTATTACTATTGGATTTGATAGTACTTTTGT  
CCAATGGGATTTGCTCAGAAAGATGGTTCTTATGCAGGATTTGATATTGA  
TTTAGCTACAGCTGTTTTTAAAAATACGGAATCACGGTAAATTGGCAAC  
CGATTGATTGGGATTTGAAAGAAGCTGAATTGACAAAAGGAACGATTGAT  
CTGATTTGGAATGGCTATTCCGCTACAGACGAACGCCGTGAAAAGGTGGC  
TTTCAGTAACTCATATATGAAGAATGAGCAGGTATTGGTTACGAAGAAAT  
CATCTGGTATCACGACTGCAAAGGATATGACTGGAAAGACATTAGGAGCT  
CAAGCTGGTTCATCTGGTTATGCGGACTTTGAAGCAAATCCAGAAATTTT  
GAAGAATATTGTCGCTAATAAGGAAGCGAATCAATACCAAACCTTTAATG  
AAGCCTTGATTGATTTGAAAAACGATCGAATTGATGGTCTATTGATTGAC  
CGTGTCTATGCAAACCTATTATTTAGAAGCAGAAGGTGTTTTAAACGATTA  
TAATGTCTTTACAGTTGGACTAGAAACAGAAGCTTTTGCGGTTGGAGCCC  
GTAAGGAAGATACAACTTGTTAAGAAGATAAATGAAGCTTTTTCTAGT  
CTTTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATCAGCCAAAAATGGTTTGGAGA  
AGATGTAGCAACCAAAGAAGTAAAAGAAGGACAG

【0258】 SEQ ID NO: 14，SP1500基因，其編碼缺乏信號序列之

SP1500蛋白質[胺基酸27-278]：

ACTAGTGGAGATAATTGGTCAAAGTACCAAGTCTATTACTATTGGATTTGATAGTACTTTTGTCCAAT  
GGGATTTGCTCAGAAAGATGGTTCTTATGCAGGATTTGATATTGATTTAGCTACAGCTGTTTTTAAAAATACGGAA  
TCACGGTAAATTGGCAACCGATTGATTGGGATTTGAAAGAAGCTGAATTGACAAAAGGAACGATTGATCTGATTTGG  
AATGGCTATTCCGCTACAGACGAACGCCGTGAAAAGGTGGCTTTTCAGTAACTCATATATGAAGAATGAGCAGGTATT  
GGTTACGAAGAAATCATCTGGTATCACGACTGCAAAGGATATGACTGGAAAGACATTAGGAGCTCAAGCTGGTTCAT  
CTGGTTATGCGGACTTTGAAGCAAATCCAGAAATTTTGAAGAATATTGTCGCTAATAAGGAAGCGAATCAATACCAA  
ACCTTTAATGAAGCCTTGATTGATTTGAAAAACGATCGAATTGATGGTCTATTGATTGACCGTGTCTATGCAAACCTA  
TTATTTAGAAGCAGAAGGTGTTTTAAACGATTATAATGTCTTTACAGTTGGACTAGAAACAGAAGCTTTTGCGGTTG  
GAGCCCGTAAGGAAGATACAACTTGTTAAGAAGATAAATGAAGCTTTTTCTAGTCTTTACAAGGACGGCAAGTTC  
CAAGAAATCAGCCAAAAATGGTTTGGAGAAGATGTAGCAACCAAAGAAGTAAAAGAAGGACAG

【0259】 SEQ ID NO: 15，His標籤1：

HHHHHH

【0260】 SEQ ID NO: 16，His標籤2：

MSYYHHHHHH

【0261】 SEQ ID NO: 17，融合蛋白SP1500-SP0785：

MTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDL  
KEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAG  
SSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDY  
NVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQFRQ  
PSQTALKDEPTHLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQA  
LVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAG  
NSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVH  
IVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNN  
TGSKYPTYTIDVTGEVGDLDKQGFVSNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVE  
VSLGNADAENQEITSGLT NGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

【0262】 SEQ ID NO: 18，融合蛋白SP0785-SP1500：

MFRQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVS  
EGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPT  
PVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQ  
VMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPA  
AGNNTGSKYPTYTIDVTGEVGDLDKQGFVSNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKA  
KKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATNTSGDNWSKYQSNKSIT  
IGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGY  
SATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNI  
VANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFAVGAR  
KEDTNLVKKINEAFSSLYKDGGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ

【0263】 SEQ ID NO: 19，融合蛋白Rhavi-SP1500-SP0785：

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNG  
TFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP  
AIEQQQDTFQYVPTTENKSLKDTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDID  
LATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVT  
KKSSGITTTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRID  
GLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFVAGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQE  
ISQKWFGEDVATKEVKEGQFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFD  
ASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPA  
PQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEG  
TVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGK  
LSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLLKQGFVSVNIEVKSKTKAILVPVSSL  
VMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLT  
NGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

**【0264】 SEQ ID NO: 20，融合蛋白Rhavi-SP0785-SP1500：**  
MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYP  
LTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP  
AIEQQQDTFQYVPTTENKSLKDFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQY  
VYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAA  
SAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLS  
TLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKK  
WTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLLKQGFVSVNIEVKSKTKAILVP  
VSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVK  
ADEATNTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQP  
IDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKSSGITTTAKDMTGKTL  
GAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEG  
VLNDYNVFTVGLE  
TEAFVAGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ

**【0265】 SEQ ID NO: 21，融合蛋白SP1500-SP0785-Rhavi：**

MTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDL  
KEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAG  
SSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDY  
NVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGGKFQFISQKWFGEDEVATKEVKEGQFRQ  
PSQTALKDEPTHLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQA  
LVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAG  
NSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVH  
IVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNN  
TGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVE  
VSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATNFDASNFKDFSSIASASSSWQ  
NQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATG  
WTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP AIEQGQDTFQYVPTTENKSLLKD

**【0266】 SEQ ID NO: 22 ，融合蛋白SP0785-SP1500-Rhavi：**

MFRQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSV  
GDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAP  
VGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLE  
GTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKV  
YPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVN  
IEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLT  
NGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATNTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGF  
DIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQV  
LVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKND  
RIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGGK  
FQFISQKWFGEDEVATKEVKEGQFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYV  
NRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAY  
EGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLLKD

**【0267】 SEQ ID NO: 23 ，融合蛋白CP1，Rhavi- 連接子**

**(GGGGSSS)-SP1500-連接子(AAA)-SP0785：**

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPY  
LTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGP  
AIEQGQDTFQYVPTTENKSLLKDGGGGSSSTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGF

AQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDE  
RREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILK  
NIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLE  
TEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGGKFQEISQKWFGEDEVATKEVKEGQAAAF  
RQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSV  
GDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAP  
VGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLE  
GTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSTSKV  
YPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVN  
IEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLT  
NGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

【0268】SEQ ID NO: 24，融合蛋白 Rhavi-GGGGSSS-SP0785-

AAA-SP1500：

MFDASNFKDFESSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYP  
LTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTIIVTSWNLAYEGGSGP  
AIEQQQDTFQYVPTTENKSLLDGSGSSSFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTV  
TAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELN  
QARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQL  
DATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSTTS  
KVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVKSK  
TKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSL  
EEGKEVKADEATNAAATSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFE  
KYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGIT  
TAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRV  
YANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGGKFQEISQKWFGE  
DEVATKEVKEGQ

【0269】SEQ ID NO: 25，融合蛋白 SP1500-GGGGSSS-SP0785-

AAA-Rhavi：

MTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDL  
KEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAG  
SSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDY  
NVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGGKFQEISQKWFGEDEVATKEVKEGQGGG  
GSSSFRQPSQTALKDEPTHLLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGD  
KVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATVQ

SPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSKSPTG  
ASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAA  
SPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVKSKTKAILVPVSSLMDDSKNYVWIVDEQ  
QKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATNAAAFDASNFKDFS  
SIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNN  
STENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQQQDQTFQYVPTTENKSLKLD

**【0270】 SEQ ID NO: 26 ， 融合蛋白 SP0785-連接子(GGGGSSS)-**

**SP1500-連接子(AAA)-Rhavi：**

MFRQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSV  
GDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAP  
VGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLE  
GTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFSTSKVYPDKKWTG  
KLSYISDYPKNNGEAA SPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLDKQGFVSVNIEVKSKTKAILVPVSS  
LMDDSKNYVWIVDEQ QKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADE  
ATNGGGSSSTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEEKYGITV  
NWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMNEQVLVTKKSSGITTAKDMTG  
KTLGAQAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLE  
AEGVLNDYNVFTVGLETEAFVAGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGFQEI SQKWFGE DVATKE  
VKEGQAAAFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPY  
PLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQQQDQ  
TFQYVPTTENKSLKLD

**【0271】 SEQ ID NO: 27 ， 編碼融合蛋白 SP1500-SP0785之密碼子**

**優化核酸序列**

ATGACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACA  
GCACTTTTGTGCCGATGGGTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTTTCGATATTGACCT  
GGCGACCGCTGTCTTTGAGAAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTG  
AAAGAGGCCGAACCTACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATG  
AGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAGTGTGGTAACCAA  
GAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGT  
AGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAG

AGGCCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGG  
TCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTAT  
AATGTTTTTACCCTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCA  
ACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAAT  
TAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAATTTCCGCCAA  
CCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGG  
CATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGAACAATACGTGTACTTCGATGC  
TAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCA  
CTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCGC  
GTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGCGCCAGCACC  
GCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCGAGCCCCGACCCGGTTGCGGGT  
AATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCCGTGCGGATGCGGCTG  
CTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACCTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCACCTTGAGGGGTAC  
CGTTGTGCAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGTGCGAGCCAGGTTATGGTCCAC  
ATTGTGAGCAATGAAAACCTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGA  
GCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGTT  
GAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCGGCAACAAT  
ACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTCGGCGACCTGAAACAGGGTT  
TTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGTTAGCTCCCTGGT  
GATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTCGACGAGCAACAGAAAGCGAAAAAAGTTGAA  
GTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACGGTGCGA  
AAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTAC  
GAAC

【0272】 SEQ ID NO: 28，編碼融合蛋白SP0785-SP1500之密碼子

優化核酸序列

ATGTTTCGCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTGTTGCGAAAG  
AGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGAACAATACGT  
GTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGC  
GAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCC  
GCGCAGTGGCGCGTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAG

CGCGCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCGAGCCCCGACC  
CCGGTTGCGGGTAATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCCGTG  
CGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCAC  
CTTGGAGGGTACCGTTGTCTGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCCAACGGGTGCGAGCCAG  
GTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAACTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACC  
TGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTGAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATG  
GACCGGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCA  
GCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTGCGCGACC  
TGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGT  
TAGTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTGACGAGCAACAGAAAGCG  
AAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGA  
CCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGC  
CGACGAAGCTACGAACACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGAGCATCACG  
ATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATGGGTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTT  
TCGATATTGACCTGGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGAT  
TGATTGGGACCTGAAAGAGGCCGAACCTACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTAC  
TCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAG  
TGTTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGG  
TGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACATC  
GTTGCGAATAAAGAGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACG  
ATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGT  
TCTGAACGATTATAATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTCGCGGTTGGTGCGCGC  
AAGGAAGATACCAACCTGGTTAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCA  
AGTTCCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGG  
CCAA

【0273】 SEQ ID NO: 29 ，編碼融合蛋白 Rhavi-SP1500-SP0785 之

密碼子優化核酸序列：

ATGTTGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAGA  
ATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTC AATATGT  
TAATCGTGACAGGGTACGGGTTGTCAGAAATCTCCGTACCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGGC  
ACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTT



GGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTA  
TGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACC  
GAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGACACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGA  
GCATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATGGGTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTA  
CGCGGGTTTCGATATTGACCTGGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGG  
CAGCCGATTGATTGGGACCTGAAAGAGGCCGAACTCACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGA  
ATGGTTACTCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAA  
TGAACAAGTGTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAG  
ACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGA  
AAAACATCGTTGCGAATAAAGAGGCCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCT  
GAAAAACGATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCC  
GAGGGCGTTCTGAACGATTATAATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTCGCGGTTG  
GTGCGCGCAAGGAAGATACCAACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAA  
GGACGGCAAGTTCCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTT  
AAAGAGGGCCAATTTTCGCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTG  
TTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGA  
ACAATACGTGTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTTCTGGTGAGCGTGGGTGAC  
AAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACA  
GCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGA  
GGCCGCAAGCGCGCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGACG  
AGCCCGACCCCGGTTGCGGGTAATTCGGTGCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTG  
ATGCCCGTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGT  
GCTGAGCACCTTGAGGGTACCGTTGTGGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGT  
GCGAGCCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAAACCTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCG  
AGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGA  
TAAGAAATGGACCGGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAAATGGCGAGGCAGCC  
TCCCCGGCAGCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGG  
TCGGCGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTT  
GGTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTGACGAGCAA  
CAGAAAGCGAAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGT  
CTGGTCTGACCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGA  
GGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAAC

【0274】 SEQ ID NO: 30，編碼融合蛋白 Rhavi-SP0785-SP1500 之  
密碼子優化核酸序列：

ATGTTTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAGA  
ATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATGT  
TAATCGTGCACAGGGTACGGGTGTCAGAATTCTCCGTACCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGGC  
ACGTTTCATCGCTTTTACGCGTCGGTTGGAACAATTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTT  
GGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTA  
TGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACC  
GAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGACTTTTCGCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGA  
CCCATCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTAC  
TGCCAAAACGAACAATACGTGTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTG  
AGCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGG  
CAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCA  
AGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGCGCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGAT  
GCGACGGTGCAGAGCCCGACCCCGGTTGCGGGTAATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGG  
GTGACGCGCGTGATGCCCCTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGA  
CGCGACGACGGTGCTGAGCACCTTGGAGGGTACCGTTGTCGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAG  
AGCCCAACGGGTGCGAGCCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAAACCTTACAGGTCAAGG  
GTGAGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAA  
GGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAAT  
GGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACG  
TAACCGGTGAGGTGCGCGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGAC  
CAAGGCAATTTTGGTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATT  
GTCGACGAGCAACAGAAAAGCGAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACC  
AAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGA  
AGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAACACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATAC  
CAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATGGGTTTTCGCGCAA  
AAGACGGTAGCTACGCGGGTTTCGATATTGACCTGGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCAT  
TACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTGAAAGAGGCCGAACCTACCCAAAGGCACCATC  
GACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACA  
GCTATATGAAGAATGAACAAGTGTTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGA  
CATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCGAAT  
CCTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAGAGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAG  
CACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTA  
TTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTATAATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAG  
GCATTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCAACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTA  
GCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGC  
GACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAA

【0275】 SEQ ID NO: 31 ， 編碼融合蛋白 SP1500-SP0785-Rhavi 之  
第 116 頁(發明說明書)

密碼子優化核酸序列：

ATGACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACA  
GCACTTTTGTGCCGATGGGT'TTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTTTCGATATTGACCT  
GGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTG  
AAAGAGGCCGAACCTACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATG  
AGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAGTGTTGGTAACCAA  
GAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGT  
AGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAG  
AGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGG  
TCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTAT  
AATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCA  
ACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAAT  
TAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAATTTCGCCAA  
CCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGG  
CATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGAACAATACGTGTACTTTCGATGC  
TAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCA  
CTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGCCGC  
GTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGCGCCAGCACC  
GCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCGAGCCCCGACCCCGGTTGCGGGT  
AATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCCGTGCGGATGCGGCTG  
CTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACCTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCACCTTGGAGGGTAC  
CGTTGTGCAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCCAACGGGTGCGAGCCAGGTTATGGTCCAC  
ATTGTGAGCAATGAAAACCTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGA  
GCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGTT  
GAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCGGCAACAAT  
ACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTCGGCGACCTGAAACAGGGTT  
TTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGTTAGCTCCCTGGT  
GATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTGCGACGAGCAACAGAAAGCGAAAAAAGTTGAA  
GTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACGGTGCGA  
AAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTAC  
GAACTTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAG  
AATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATG  
TTAATCGTGACAGGGTACGGGTTGTGAGAATTCTCCGTACCCGCTGACCGGTGCTGTTAACGG  
CACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTCTACTGAAAAATTGCAACAGCGCGACCGGT  
TGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAATCGTCACGTCTTGGGAATCTGGCGT  
ATGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGAC  
CGAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGAC

【0276】 SEQ ID NO: 32，編碼融合蛋白 SP0785-SP1500-Rhavi 之

密碼子優化核酸序列：

ATGTTTCGCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTGTTGCCAAAG  
AGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGAACAATACGT  
GTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGC  
GAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCACTCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCC  
GCGCAGTGGCGCGTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAG  
CGCGCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGACAGAGCCCGACC  
CCGGTTGCGGGTAATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCGTG  
CGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCAC  
CTTGAGGGTACCGTTGTCGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGTGCGAGCCAG  
GTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAACTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACC  
TGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATG  
GACCGGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCA  
GCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTGCGCGACC  
TGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGT  
TAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTCGACGAGCAACAGAAAGCG

AAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGA  
CCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGC  
CGACGAAGCTACGAACACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGAGCATCACG  
ATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATGGGTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTT  
TCGATATTGACCTGGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGAT  
TGATTGGGACCTGAAAGAGGGCCGAACCTACCCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTAC  
TCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAG  
TGTTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGG  
TGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACATC  
GTTGCGAATAAAGAGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACG  
ATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGT  
TCTGAACGATTATAATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTTCGCGGTGGTGCGCGC  
AAGGAAGATACCAACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCA  
AGTTCCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGG  
CCAATTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAG  
AATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATG  
TTAATCGTGACAGGGTACGGGTGTGTCAGAATTCTCCGTACCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGG  
CACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGT  
TGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGT  
ATGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGAC  
CGAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGAC

【0277】 SEQ ID NO: 33 ， 編 碼 融 合 蛋 白 CP1 Rhavi- 連 接 子

(GGGGSSS)-SP1500-連接子(AAA)-SP0785之密碼子優化核酸序列：

ATGTTGACCGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAGAATCAATCTGGTAG  
CACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATGTTAATCGTGACAGGGTACGGGTTGTC  
AGAATTCTCCGTACCCGCTGACCGGTCGTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTCTACT  
GAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAAATCGTCACGTCCCTG  
GAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCG  
AGAATAAGTCCCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGACCGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGC  
AACAGAGCATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATGGGTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGG  
TTTCGATATTGACCTGGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACC  
TGAAAGAGGCCGAACCTACCCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAA  
AAGTTGCGCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAGTCTTTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGC

GAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCGAATCCTGAGA  
TTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAGAGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAAC  
GATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTA  
TAATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCAACCTGGTTAAAA  
AGATTAAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGCAGCGCAAGTTCCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGAT  
GTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAAGCGGCCGCATTTCCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCC  
GACCCATCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACG  
AACAAACGCTGTACTTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGCGTGACAAAAGTTAGCGAA  
GGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGCG  
CGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGCGCCAGCACCCGAGCTGCCGGCTCCGG  
TGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCGAGGCCCGACCCCGGTTGCGGGTAATTGCGTCCCGACATCGATGCGCAGCTG  
GGTGACGCGCGTGATGCCCGTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGT  
GCTGAGCACCTTGGAGGGTACCGTTGTGGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGTGCGAGCCAGGTTA  
TGGTCCACATTGTGAGCAATGAAAACCTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTT  
GGTCAAGAGGTGAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGCGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTA  
CCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACG  
TAACCGGTGAGCTCGGCGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTG  
GTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTGACGAGCAACAGAAAGCGAAAAA  
AGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACSGTGCGAAAGTTA  
TTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAAC

【0278】SEQ ID NO: 34，編碼融合蛋白Rhavi-連接子(GGGGSSS)-

SP0785-連接子(AAA)-SP1500之密碼子優化核酸序列：

ATGTTTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAGA  
ATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATGT  
TAATCGTGCACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTACCCGCTGACCGGTGCTGTTAACGGC  
ACGTTTCATCGCTTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTCTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTT  
GGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAATCGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTA  
TGAGGGTGGCAGCGTCCGGCTATTGAACAGGGCCAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACC  
GAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGTTTCGCCAACCGAGCCAGA  
CTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGT  
GCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGAACAATACGTGTACTTCGATGCTAGCAAGGGT  
GATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGAAGT  
ATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGCCGACCG  
TCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGCGCCAGCACCCGAGCTGCCG

GCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCAGAGCCCGACCCCGGTTGCGGGTAATTCGGTCG  
CCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCCGTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAG  
CAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCACCTTGGAGGGTACCGTTGTGCAA  
GTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCCAACGGGTGCGAGCCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCA  
ATGAAAACCTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGGTCA  
AGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGTTGAGCTACATC  
AGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCGGCAACAATACCGGCTCTA  
AGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTGCGCGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAA  
TATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGAT  
AGCAAGAATTATGTGTGGATTGTGCGACGAGCAACAGAAAGCGAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGG  
GCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACGGTGCGAAAGTTATTAG  
CAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAACCGGCCG  
CAACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACAG  
CACTTTTGTGCCGATGGGTTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTTTTCGATATTGACCTG  
GCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTGA  
AAGAGGCCGAACTCACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATGA  
GCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAGTGTTGGTAACCAAG  
AAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTA  
GCTCTGGCTATGCGGATTTGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAGA  
GGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGGT  
CTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTATA  
ATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCAA  
CCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATT  
AGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAA

【0279】SEQ ID NO: 35，編碼融合蛋白 SP1500- 連接子

(GGGGSSS)-SP0785-連接子(AAA)-Rhavi之密碼子優化核酸序列：

ATGACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACA  
GCACTTTTGTGCCGATGGGTTTTCGCGCAAAAAGACGGTAGCTACGCGGGTTTTCGATATTGACCT  
GGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTG  
AAAGAGGCCGAACTCACCAAAGGCACCATCGACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATG  
AGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACAGCTATATGAAGAATGAACAAGTGTTGGTAACCAA

GAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGT  
AGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAG  
AGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGG  
TCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTAT  
AATGTTTTTACCGTGGGTCTGGGAGACTGAGGCATTGCGGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCA  
ACCTGGTTAAAAAGATTAAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAAT  
TAGCCAGAAGTGGTTCCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAAGGCGGTGGC  
GGTTCGAGCTCGTTTTCCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTG  
TTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGA  
ACAATACGTGTACTTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGAC  
AAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACA  
GCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGA  
GGCCGCAAGCGCGCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCAG  
AGCCCGACCCCGGTTGCGGGTAATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTG  
ATGCCCCTGCGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACCTGGACGCGACGACGGT  
GCTGAGCACCTTGGAGGGTACCGTTGTGCAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGT  
GCGAGCCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAACTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCG  
AGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGA  
TAAGAAATGGACCGGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCC  
TCCCCGGCAGCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGG  
TCGGCGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTT  
GGTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTCGACGAGCAA  
CAGAAAGCGAAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGT  
CTGGTCTGACCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGA  
GGTCAAAGCCGACGAAGCTACGAACCGGCCGCATTGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCA  
GCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGA  
CAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATGTTAATCGTGACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCT  
CCGTACCCGCTGACCGGTGCTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATT  
CTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACAC  
CGAAATCGTCAAGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGC  
CAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGAC

【0280】SEQ ID NO: 36，編碼融合蛋白 SP0785- 連接子  
(GGGGSSS)-SP1500-連接子(AAA)-Rhavi之密碼子優化核酸序列：



ATGTTTCGCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCATCTGGTTGTTGCGAAAG  
AGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTTACTGCCAAAAACGAACAATACGT  
GTACTTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATTCTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGC  
GAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCCTCCGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCC  
GCGCAGTGGCGCGTGCCGACCGTCACATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAG  
CGCGCCAGCACCGCAGCTGCCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCGAGAGCCCGACC  
CCGGTTGCGGGTAATTCCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCCGTG  
CGGATGCGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCAC  
CTTGAGGGGTACCGTTGTCTGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGTGCGAGCCAG  
GTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAAACCTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAGCGAGTATAACC  
TGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCTACCCGGATAAGAAATG  
GACCGGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAATGGCGAGGCAGCCTCCCCGGCA  
GCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCATCGACGTAACCGGTGAGGTCCGGCGACC  
TGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTGAAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGT  
TAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAAGAATTATGTGTGGATTGTGCGACGAGCAACAGAAAGCG  
AAAAAGTTGAAGTGAGCCTGGGCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGA  
CCAACGGTGCGAAAGTTATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGC  
CGACGAAGCTACGAACGGCGGTGGCGGTTTCGAGCTCGACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATAC  
CAGAGCAACAAGAGCATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATGGGTTTCGCGCAA  
AAGACGGTAGCTACGCGGGTTTCGATATTGACCTGGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCAT  
TACGGTTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTGAAAGAGGCCGAACCTACCAAAGGCACCATC  
GACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAGCAACA  
GCTATATGAAGAATGAACAAGTGTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGACCGCGAAAGA  
CATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCGGATTTTCGAGGCGAAT  
CCTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAGAGGCGAACCAGTACCAGACCTTTAACGAAG  
CACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGGTCTGCTGATCGATCGTGTGTACGCGAACTA  
TTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTATAATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAG  
GCATTTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGATACCAACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTA  
GCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCCGGTGAAGATGTTGC  
GACGAAAGAGGTTAAAGAGGGCCAACGGCCGCATTTCGACGCATCCAACCTTTAAAGACTTTAGCA  
GCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTGGCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGA  
CAGCTTTGGTAACGTCAGCGGTCAATATGTTAATCGTGCACAGGGTACGGGTGTGTCAGAATTCT  
CCGTACCCGCTGACCGGTGCTGTTAACGGCACGTTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATT  
CTACTGAAAATTGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACAC  
CGAAATCGTCAAGTCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGC  
CAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGAC

【0281】 SEQ ID NO: 37，連接子序列[7個胺基酸]：

GGGGSSS

【0282】 SEQ ID NO: 38，連接子序列[3個胺基酸]：

AAA

【0283】 SEQ ID NO: 39，連接子序列[5個胺基酸重複]：

(GGGGS)<sub>n</sub>

【0284】 SEQ ID NO: 40，連接子序列[6個胺基酸]：

GGGGGG

【0285】 SEQ ID NO: 41，連接子序列[15個胺基酸]：

GGGGSGGGGSGGGGS

【0286】 SEQ ID NO: 42，連接子序列[30個胺基酸]：

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGS

【0287】 SEQ ID NO: 43，連接子序列[18個胺基酸]：

KESGSVSSEQLAQFRSLD

【0288】 SEQ ID NO: 44，連接子序列[14個胺基酸]：

EGKSSGSGSESKST

【0289】 SEQ ID NO: 45，連接子序列：

(Gly)<sub>n</sub>

【0290】 SEQ ID NO: 46，連接子序列[8胺基酸]：

GGGGGGGG

【0291】 SEQ ID NO: 47，連接子序列[12個胺基酸]：

GSAGSAAGSGEF

【0292】 SEQ ID NO: 48，連接子序列[5個胺基酸重複]：

(EAAAK)<sub>n</sub>

【0293】 SEQ ID NO: 49，連接子序列：

A(EAAAK)<sub>n</sub>A

【0294】 SEQ ID NO: 50，連接子序列：

A(EAAAK)<sub>4</sub>ALEA(EAAAK)<sub>4</sub>A

【0295】 SEQ ID NO: 51，連接子序列：

[A(EAAAK)<sub>n</sub>A]<sub>m</sub>

【0296】 SEQ ID NO: 52，連接子序列[12個胺基酸]：

AEAAAKEAAAKA

【0297】 SEQ ID NO: 53，連接子序列[2個胺基酸重複]：

(XP)<sub>n</sub>

【0298】 SEQ ID NO: 54，連接子序列：

(AP)<sub>n</sub>

【0299】 SEQ ID NO: 55，連接子序列：

(KP)<sub>n</sub>

【0300】 SEQ ID NO: 56，連接子序列：

(QP)<sub>n</sub>

【0301】 SEQ ID NO: 57，連接子序列[14個胺基酸]：

APAPAPAPAPAPAP

【0302】 SEQ ID NO: 58，GAG連接子序列[21個胺基酸]：

GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP

【0303】 SEQ ID NO: 59，GAG2連接子序列[39個胺基酸]：

GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAP

【0304】 SEQ ID NO: 60，GAG3連接子序列[57個胺基酸]：

GAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPGGGGGAAAAAGGGGGGAPG  
GGGGAAAAAGGGGGGAP

### 參考文獻

Anttila M, Eskola J, Ahman H, Käyhty H. Avidity of IgG for *Streptococcus pneumoniae* type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. J Infect Dis. 1998 Jun;177(6):1614-21.

Ausubel FM et al. 1995. Current Protocols in Molecular Biology, N.Y., John Wiley & Sons.

Berry, A. M. et al. (1995) Infection and Immunity 63: 1969-74)

Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2000;49:1-55.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010;59:1-24.

Coligan JE et al. 2018. Current Protocols in Protein Science, John Wiley & Sons, Inc.

Daniels, C. C. et al. (2010) Infection and Immunity 78:2163-72

Davis et al. 1986. Basic Methods in Molecular Biology, Elsevier Sciences Publishing, Inc., New York.

Douce et al. Mutants of *Escherichia coli* heat-labile toxin lacking ADP-ribosyltransferase activity act as non-toxic, mucosal adjuvants. PNAS Vol. 92, pp. 1644-1648, February 1995.

Douce et al. Genetically detoxified mutants of heat-labile toxin from *Escherichia coli* are able to act as oral adjuvants" Infect Immun. 1999 Sep;67(9):4400-6)

Dracopoli, N et al. 2018. Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, Inc.;

Evans JT et al. Enhancement of antigen-specific immunity via the TLR-4 ligands MPL adjuvant and Ribi.529. Expert Rev Vaccines 2003 Apr;2(2):219-29.

Ferreira et al. "DNA vaccines based on genetically detoxified derivatives of pneumolysin fail to protect mice against challenge with *Streptococcus pneumoniae*" FEMS Immunol Med Microbial (2006) 46: 291-297)

Giuliani MM et al. Mucosal adjuvant activity and immunogenicity of LTR72, a novel mutant of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin with partial knockout of ADP-ribosyltransferase activity. J Exp Med. 1998 Apr 6;187(7):1123-32.

Gruber MF, Pratt D, Haase M. Licensing of pneumococcal conjugate vaccines for children and adults: Regulatory perspective from the European Medicines Agency and the U.S. Food and Drug Administration. In: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH, eds.

Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine. Washington, DC: ASM Press; 2008;183-96.

Hames et al. 1985. Nucleic Acid Hybridization, IL Press.

Helppolainen SH, Nurminen KP, Määttä JA, Halling KK, Slotte JP, Huhtala T, et al. Rhizavidin from Rhizobium etli: the first natural dimer in the avidin protein family. Biochem J. 2007;405:397- 405.

Holliger P, Prospero T, Winter G. "Diabodies": small bivalent and bispecific antibody fragments. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 Jul 15;90(14):6444-8.

Ishizaka ST et al. "E6020: a synthetic Toll-like receptor 4 agonist as a vaccine adjuvant." Expert Rev. Vaccines. 2007 Oct; 6(5):773-84.

Kim KH, Yu J, Nahm MH. Efficiency of a pneumococcal opsonophagocytic killing assay improved by multiplexing and by coloring colonies. Clin Diagn Lab Immunol. 2003 Jul; 10(4):616-21.

Kojima K, Ishizaka A, Oshika E, Taguchi Y, Tomizawa K, et al. Quantitation of IgG subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides by ELISA, using Pneumovax-specific antibodies as a reference. Tohoku J Exp Med. 1990 Jul;161(3):209-15.

Koskela M, Leinonen M. Comparison of ELISA and RIA for measurement of pneumococcal antibodies before and after vaccination with 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine. J Clin Pathol. 1981 Jan;34(1):93-8.

Martin, EW, Ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. 15th ed.

Easton, PA: Mack Publishing Company, 1975.

Martinez JE, Romero-Steiner S, Pilishvili T, Barnard S, Schinsky J, et al. A flow cytometric opsonophagocytic assay for measurement of functional antibodies elicited after vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Clin Diagn Lab Immunol. 1999 Jul;6(4):581-6.

Meyers and Miller. CABIOS, 1989, 4:11-17.

Mitchell L. Protective Immune Responses to *Streptococcus pneumoniae* Pneumolysoids, ASM2011 conference abstract, 2011.

Moffitt KL, Malley R, Lu, Y-J. Identification of Protective Pneumococcal Th17 Antigens from the Soluble Fraction of a Killed Whole Cell Vaccine. 2012 PLoS ONE 7(8):e43445.

Munro CS, Stanley PJ, Cole PJ. Assessment of biological activity of immunoglobulin preparations by using opsonized micro-organisms to stimulate neutrophil chemiluminescence. Clin Exp Immunol. 1985 Jul;61(1):183-8.

Ojo-Amaize EA, Church JA, Barka NE, Agopian MS, Peter JB. A rapid and sensitive chemiluminescence assay for evaluation of functional opsonic activity of *Haemophilus influenzae* type b-specific antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. 1995 May;2(3):286-90.

Paton J. C. et al. "Purification and immunogenicity of genetically obtained pneumolysin toxoids and their conjugation to *Streptococcus pneumoniae* type 19F polysaccharide" Infect Immun 1991 July;

59(7):2297-304

PNEUMOVAX® 23(prescribing information). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; May 2015.

PREVNAR 13® (prescribing information). New York, NY: Pfizer; August 2017.

Poljak RJ. Production and structure of diabodies. *Structure*. 1994 Dec 15;2(12):1121-3.

Powell MF and Newman MJ, Eds. 1995. *Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach*. New York, NY: Plenum Press.

Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13 valent conjugate vaccine in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:6484-9.

Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, Dykes J, Anderson P, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1997 Jul;4(4):415-22.

Romero-Steiner S, Holder PF, Gomez de Leon P, Spear W, Hennessy TW, et al. Avidity determinations for *Haemophilus influenzae* Type b anti-polyribosylribitol phosphate antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005 Sep;12(9):1029-35.

Saeland E, Vidarsson G, Jonsdottir I. Pneumococcal pneumonia and



bacteremia model in mice for the analysis of protective antibodies. Microb Pathog. 2000 Aug;29(2):81-91.

Sambrook J et al. 1989. Molecular Cloning, a Laboratory Manual. Cold Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y.

Saunders F. K. et al. Pneumolysin, the thiol- activated toxin of *Streptococcus pneumoniae*, does not require a thiol group for *in vitro* activity. Infect Immun 1989 August; 57(8):2547-52).

Singh et al. Curr. HIV Res. 2003 1:309-20.

Stack AM, Malley R, Thompson CM, Kobzik L, Siber GR, et al. Minimum protective serum concentrations of pneumococcal anti-capsular antibodies in infant rats. J Infect Dis. 1998 Apr;177(4):986-90.

Williams et al, Innate imprinting by the modified heat-labile toxin of *Escherichia coli* (LTK63) provides generic protection against lung infectious disease. The Journal of Immunology 2004 173:7435-7443.

Wu W, Huang J, Duan B, Traficante DC, Hong H, et al. Th17-stimulating protein vaccines confer protection against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Sep 1;186(5):420-7.

Zhang F, Lu YJ, Malley R. Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:13564-9.

WO2012/155007

WO 2012/155053

US 2009/0285846

**等效物**

【0305】熟習此項技術者將認識到，或使用至多常規實驗即能夠確定本文所述之本發明之特定實施例的許多相等物。本發明之範疇並不意欲限於以上描述，而是如以下申請專利範圍中所闡述：

【補充序列表】

<110> 美商兒童醫療中心公司(THE CHILDREN'S MEDICAL CENTER CORPORATION)

<120> 肺炎鏈球菌融合蛋白疫苗

<130> 701039-093500TWPT

<140> TW 108133139

<141> 2019-09-12

<150> 62/730,199

<151> 2018-09-12

<160> 157

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 179

<212> PRT

<213> 未知

<220>

<223> 未知描述：根瘤菌抗生物素蛋白序列

<400> 1

Met Ile Ile Thr Ser Leu Tyr Ala Thr Phe Gly Thr Ile Ala Asp Gly  
1 5 10 15

Arg Arg Thr Ser Gly Gly Lys Thr Met Ile Arg Thr Asn Ala Val Ala  
20 25 30

Ala Leu Val Phe Ala Val Ala Thr Ser Ala Leu Ala Phe Asp Ala Ser  
35 40 45

Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala Ser Ser Ser Trp Gln  
50 55 60

Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val Asp Ser Phe Gly Asn  
65 70 75 80

Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn  
85 90 95

Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly Thr Phe Ile Ala Phe  
100 105 110

Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys Asn Ser Ala Thr Gly  
115 120 125

Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn Thr Glu Ile Val Thr  
130 135 140

Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Ile Glu Gln  
145 150 155 160

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

Leu Lys Asp

<210> 2  
<211> 135  
<212> PRT  
<213> 未知

<220>  
<223> 未知描述：截短根瘤菌抗生物素蛋白序列

<400> 2  
Phe Asp Ala Ser Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala Ser  
1 5 10 15

Ser Ser Trp Gln Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val Asp  
20 25 30

Ser Phe Gly Asn Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly Thr  
35 40 45

Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly Thr  
50 55 60

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Phe         | Ile | Ala | Phe | Ser | Val | Gly | Trp | Asn | Asn | Ser | Thr | Glu | Asn | Cys | Asn |  |
| 65          |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Ser         | Ala | Thr | Gly | Trp | Thr | Gly | Tyr | Ala | Gln | Val | Asn | Gly | Asn | Asn | Thr |  |
|             |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
| Glu         | Ile | Val | Thr | Ser | Trp | Asn | Leu | Ala | Tyr | Glu | Gly | Gly | Ser | Gly | Pro |  |
|             |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |  |
| Ala         | Ile | Glu | Gln | Gly | Gln | Asp | Thr | Phe | Gln | Tyr | Val | Pro | Thr | Thr | Glu |  |
|             |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |
| Asn         | Lys | Ser | Leu | Leu | Lys | Asp |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|             | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <210> 3     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <211> 399   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <212> PRT   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <213> 肺炎鏈球菌 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| <400> 3     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Met         | Lys | Lys | Lys | Asn | Gly | Lys | Ala | Lys | Lys | Trp | Gln | Leu | Tyr | Ala | Ala |  |
| 1           |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |
| Ile         | Gly | Ala | Ala | Ser | Val | Val | Val | Leu | Gly | Ala | Gly | Gly | Ile | Leu | Leu |  |
|             |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |
| Phe         | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Thr | His | Leu |  |
|             |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |
| Val         | Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly |  |
|             | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |
| Thr         | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |  |
| 65          |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
| Gly         | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu |  |
|             |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly

|                                                                 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| 290                                                             |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Glu                                                             | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys |  |  |  |  |
| 305                                                             |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |  |  |  |
| Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |  |  |  |  |
| Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |  |  |  |  |
| Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile |     |     |     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |  |  |  |  |
| Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser |     |     |     |     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |  |  |  |  |
| Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn     |     |     |     |     | 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |  |  |  |  |
| <210> 4                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <211> 367                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <212> PRT                                                       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <213> 肺炎鏈球菌                                                     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| <400> 4                                                         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Phe                                                             | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Thr | His | Leu |  |  |  |  |
| 1                                                               |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |  |  |
| Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly |     |     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |  |  |  |  |
| Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys |     |     |     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |  |  |  |  |
| Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu |     |     |     |     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |  |  |  |  |
| Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |

I852943

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |    |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|----|
| 65  |     |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     |     | 75  |     |     |     |  |  | 80 |
| Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Arg | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |  |  |    |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |  |  |    |
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |  |  |    |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |  |  |    |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |  |  |    |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     |     | 125 |  |  |    |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |  |  |    |
|     |     |     | 130 |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     |     | 140 |  |  |    |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |  |  |    |
| 145 |     |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     |     | 155 |     |     | 160 |  |  |    |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |  |  |    |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |  |  |    |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |  |  |    |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |  |  |    |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |  |  |    |
| 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |  |    |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |  |  |    |
| 210 |     |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     | 220 |     |     |     |  |  |    |
| Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr |  |  |    |
| 225 |     |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     |     | 235 |     |     | 240 |  |  |    |
| Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala |  |  |    |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     | 255 |  |  |    |
| Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly |  |  |    |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |  |  |    |



Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
275 280 285

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
290 295 300

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
305 310 315 320

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
325 330 335

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
340 345 350

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
355 360 365

<210> 5  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37)..(37)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (45)..(46)  
<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (48)..(49)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (51)..(52)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (60)..(60)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (111)..(111)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (121)..(122)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (124)..(124)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (132)..(132)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (140)..(141)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (156)..(157)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (269)..(269)  
<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (282)..(282)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (288)..(288)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (306)..(306)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (308)..(308)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (337)..(337)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (351)..(351)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (384)..(384)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (394)..(394)  
<223> 任何胺基酸

<400> 5  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1                  5                  10                  15  
  
Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
                  20                  25                  30  
  
Phe Arg Gln Pro Xaa Gln Thr Ala Xaa Lys Asp Glu Xaa Xaa His Xaa  
          35                  40                  45

Xaa Val Xaa Xaa Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Xaa Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Xaa Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Xaa Xaa Asp Xaa His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Xaa Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Xaa Xaa Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Xaa Xaa Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Xaa Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Xaa Ala Ala Ser Pro Ala Xaa  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Xaa Gly Xaa Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Xaa Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Xaa Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Xaa  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Xaa Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 6  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 6  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Val | Ala | Cys | Gly | Lys | Asn | Ser | Ser | Glu | Thr | Ser | Gly | Asp | Asn | Trp |
| 20  |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Lys | Tyr | Gln | Ser | Asn | Lys | Ser | Ile | Thr | Ile | Gly | Phe | Asp | Ser | Thr |
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Val | Pro | Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp | Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Ile | Asp | Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu | Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Asn | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys | Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr | Ser | Ala | Thr | Asp | Glu | Arg |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Ser | Ser | Gly | Ile | Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Lys | Thr | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Glu | Ala | Asn | Pro | Glu | Ile | Leu | Lys | Asn | Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 7  
<211> 252  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 7  
Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr  
1 5 10 15

Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp  
20 25 30

Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu  
35 40 45

Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys  
50 55 60

Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr  
65 70 75 80

Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr  
85 90 95

Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr  
100 105 110

Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser  
115 120 125

Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile  
130 135 140

Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu  
145 150 155 160

Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val  
165 170 175

Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn  
180 185 190

Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg  
195 200 205

Lys Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser  
210 215 220

Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly  
225 230 235 240

Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln  
245 250

<210> 8  
<211> 274  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(2)



<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (9)..(9)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (20)..(20)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (23)..(23)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (32)..(32)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (76)..(76)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (106)..(106)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (116)..(116)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (130)..(130)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (140)..(140)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (143)..(143)

<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (161)..(162)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (165)..(165)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (172)..(172)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (177)..(177)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (191)..(191)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (222)..(222)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (229)..(229)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (234)..(235)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (243)..(243)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (250)..(250)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (264)..(264)

<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES

<222> (274)..(274)

<223> 任何胺基酸

<400> 8

Xaa Xaa Val Leu Val Ser Leu Met Xaa Ala Leu Phe Leu Val Ala Cys  
1 5 10 15

Gly Lys Asn Xaa Ser Glu Xaa Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Xaa  
20 25 30

Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met  
35 40 45

Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu  
50 55 60

Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Xaa Asn Trp Gln Pro  
65 70 75 80

Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp  
85 90 95

Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Xaa Glu Arg Arg Glu Lys Val  
100 105 110

Ala Phe Ser Xaa Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys  
115 120 125

Lys Xaa Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Xaa Gly Lys Xaa Leu  
130 135 140

Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro

|                                                                 |     |     |     |
|-----------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|
| 145                                                             | 150 | 155 | 160 |
| Xaa Xaa Leu Lys Xaa Ile Val Ala Asn Lys Glu Xaa Asn Gln Tyr Gln | 165 | 170 | 175 |
| Xaa Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Xaa Gly | 180 | 185 | 190 |
| Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly | 195 | 200 | 205 |
| Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Xaa Glu Ala | 210 | 215 | 220 |
| Phe Ala Val Gly Xaa Arg Lys Glu Asp Xaa Xaa Leu Val Lys Lys Ile | 225 | 230 | 235 |
| Asn Glu Xaa Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Xaa Gly Lys Phe Gln Glu Ile | 245 | 250 | 255 |
| Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Xaa Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu | 260 | 265 | 270 |
| Gly Xaa                                                         |     |     |     |

<210> 9  
<211> 540  
<212> DNA  
<213> 未知

<220>  
<223> 未知描述：根瘤菌抗生物素蛋白序列

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 9                                                           |     |
| ttgattatta cgagtttata tgcaaccttc ggtacgatcg ccgacggtcg gcgcacatca | 60  |
| ggaggaaaaa ccatgatccg tactaatgca gttgcagcac ttgtgtttgc tgtagcaacc | 120 |
| tcagctcttg ctttcgatgc aagcaacttc aaggattttt caagcatcgc atcggcttcc | 180 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| agcagttggc agaaccagtc cggctcgacg atgatcattc aagtcgactc gttcggaaat  | 240 |
| gtctccggcc aatatgtaaa cagagcccag ggcaccggat gccagaactc gccctatccg  | 300 |
| ctaacaggaa gggtaaaccgg gacgttcata gcattttcgg tcggctggaa caattcgacg | 360 |
| gagaactgca attccgcaac cggatggacc ggctacgcac aggtcaacgg caacaacact  | 420 |
| gagatagtca cgagctggaa cctcgcttac gaaggcggct ccggtccggc cattgagcaa  | 480 |
| ggacaagaca ctttcagta cgtgccgacg actgagaaca aaagcctctt gaaggattaa   | 540 |

<210> 10  
<211> 405  
<212> DNA  
<213> 未知

<220>  
<223> 未知描述：截短根瘤菌抗生物素蛋白序列

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 10<br>tttgatgcga gtaactttaa agatttcagc tctattgcga gcgccagtag ctcttggcag | 60  |
| aatcagagtg gcagcaccat gattatccag gtggattctt tcggcaacgt tagtggccag             | 120 |
| tatgttaatc gtgcgcaggg cacgggttgc cagaactctc cgtacccgct gaccggccgc             | 180 |
| gtgaatggca cgtttatcgc cttcagcgtt ggctggaaca attctaccga aaactgtaat             | 240 |
| agtgcaccg gctggacggg ttatgcgcag gtgaacggta acaataccga aattgttacg              | 300 |
| agctggaatc tggcctatga aggcggttct gccccggcaa tcgaacaggg tcaggatacc             | 360 |
| tttcagtacg ttccgaccac ggaaaacaaa agcctgctga aagat                             | 405 |

<210> 11  
<211> 1197  
<212> DNA  
<213> 肺炎鏈球菌

|                                                                                 |     |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 11<br>atgaagaaaa agaattggtaa agctaaaaag tggcaactgt atgcagcaat cggctgctgcg | 60  |
| agtgtagttg tattgggtgc tggggggatt ttactcttta gacaaccttc tcagactgct               | 120 |
| ctaaaagatg agcctactca tcttgttgtt gccaaaggaag gaagcgtggc ctctctgttt              | 180 |
| ttattgtcag ggacagtaac agcaaaaaat gaacaatatg tttattttga tgctagtaag               | 240 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ggtgatttag atgaaatcct tgtttctgtg ggcgataagg tcagcgaagg gcaggcttta  | 300  |
| gtcaagtaca gtagttcaga agcgcaggcg gccatgatt cagctagtcg agcagtagct   | 360  |
| agggcagatc gtcatatcaa tgaactcaat caagcacgaa atgaagccgc ttcagctccg  | 420  |
| gctccacagt taccagcgcc agtaggagga gaagatgcaa cggtgcaaag cccaactcca  | 480  |
| gtggctggaa attctgttgc ttctattgac gctcaattgg gtgatgcccg tgatgcgct   | 540  |
| gcagatgctg cggcgcaatt aagcaaggct caaagtcaat tggatgcaac aactgttctc  | 600  |
| agtaccctag agggaaactgt ggtcgaagtc aatagcaatg ttctaaatc tccaacaggg  | 660  |
| gcgagtcaag ttatggttca tattgtcagc aatgaaaatt tacaagtcaa gggagaattg  | 720  |
| tctgagtaca atctagccaa cttttctgta ggtcaagaag taagctttac ttctaaagt   | 780  |
| tatcctgata aaaaatggac tgggaaatta agctatattt ctgactatcc taaaaacaat  | 840  |
| ggtgaagcag ctagtccagc agccgggaat aatacaggtt ctaaataccc ttatactatt  | 900  |
| gatgtgacag gcgaggttgg tgatttgaaa caaggttttt ctgtcaacat tgaggttaaa  | 960  |
| agcaaaaacta aggctattct tgttccgtgt agcagtctag taatggatga tagtaaaaat | 1020 |
| tatgtctgga ttgtggatga acaacaaaag gctaaaaaag ttgaggtttc attgggaaat  | 1080 |
| gctgacgcag aaaatcaaga aatcacttct ggtttaacga acggtgctaa ggtcatcagt  | 1140 |
| aatccaacat cttccttggga agaaggaaaa gaggtgaagg ctgatgaagc aactaat    | 1197 |

<210> 12  
<211> 1101  
<212> DNA  
<213> 肺炎鏈球菌

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 12<br>tttagacaac cttctcagac tgctctaaaa gatgagccta ctcattttgt tgttgccaag | 60  |
| gaaggaagcg tggcctcctc tgtttttattg tcagggacag taacagcaaa aaatgaacaa            | 120 |
| tatgtttatt ttgatgctag taagggtgat ttagatgaaa tccttgtttc tgtgggcgat             | 180 |
| aaggtcagcg aagggcaggc tttagtcaag tacagtagtt cagaagcgca ggcggcctat             | 240 |
| gattcagcta gtcgagcagt agctagggca gatcgtcata tcaatgaact caatcaagca             | 300 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| cgaaatgaag ccgcttcagc tccggctcca cagttaccag cgccagtagg aggagaagat  | 360  |
| gcaacggtgc aaagcccaac tccagtggct ggaaattctg ttgcttctat tgacgctcaa  | 420  |
| ttgggtgatg cccgtgatgc gcgtgcagat gctgcggcgc aattaagcaa ggctcaaagt  | 480  |
| caattggatg caacaactgt tctcagtacc ctagagggaa ctgtggtcga agtcaatagc  | 540  |
| aatgtttcta aatctccaac aggggcgagt caagttatgg ttcataattgt cagcaatgaa | 600  |
| aatttacaag tcaagggaga attgtctgag tacaatctag ccaacctttc tgtaggtcaa  | 660  |
| gaagtaagct ttacttctaa agtgtatcct gataaaaaat ggactgggaa attaagctat  | 720  |
| atttctgact atcctaaaaa caatggtgaa gcagctagtc cagcagccgg gaataataca  | 780  |
| ggttctaaat acccttatac tattgatgtg acaggcgagg ttggtgattt gaaacaagg   | 840  |
| ttttctgtca acattgaggt taaaagcaaa actaaggcta ttcttgttcc tgttagcagt  | 900  |
| ctagtaatgg atgatagtaa aaattatgtc tggatttgagg atgaacaaca aaaggctaaa | 960  |
| aaagttgagg tttcattggg aaatgctgac gcagaaaatc aagaaatcac ttctggttta  | 1020 |
| acgaacggtg ctaagggtcat cagtaatcca acatcttcct tggagaagg aaaagaggtg  | 1080 |
| aaggctgatg aagcaactaa t                                            | 1101 |

<210> 13  
<211> 834  
<212> DNA  
<213> 肺炎鏈球菌

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 13<br>atgaaaaaat ggatgcttgt attagtcagt ctgatgactg ctttgttctt agtagcttgt | 60  |
| gggaaaaatt ctagcgaaac tagtggagat aattgggtcaa agtaccagtc taacaagtct            | 120 |
| attactattg gatttgatag tacttttggt ccaatgggat ttgtcagaa agatggttct              | 180 |
| tatgcaggat ttgatattga tttagctaca gctgtttttg aaaaatacgg aatcacggt              | 240 |
| aattggcaac cgattgattg ggatttgaaa gaagctgaat tgacaaaagg aacgattgat             | 300 |
| ctgatttgga atggctattc cgctacagac gaacgccgtg aaaagggtggc tttcagtaac            | 360 |
| tcatatatga agaattagca ggtattgggt acgaagaaat catctgggtat cacgactgca            | 420 |
| aaggatatga ctggaagac attaggagct caagctgggt catctgggtta tgcggacttt             | 480 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| gaagcaaadc cagaaatctt gaagaatatt gtcgctaata aggaagcgaa tcaataccaa  | 540 |
| acctttaatg aagcccttgat tgatttgaaa aacgatcgaa ttgatggctc attgattgac | 600 |
| cgtgtctatg caaactatta tttagaagca gaagggtgtt taaacgatta taatgtcttt  | 660 |
| acagttaggac tagaaacaga agcttttgcg gttggagccc gtaaggaaga taaaaacttg | 720 |
| gttaagaaga taaatgaagc tttttctagt ctttacaagg acggcaagtt ccaagaaatc  | 780 |
| agccaaaaat ggtttggaga agatgtagca accaaagaag taaaagaagg acag        | 834 |
| <210> 14                                                           |     |
| <211> 756                                                          |     |
| <212> DNA                                                          |     |
| <213> 肺炎鏈球菌                                                        |     |
| <400> 14                                                           |     |
| actagtggag ataattggtc aaagtaccag tctaacaagt ctattactat tggatttgat  | 60  |
| agtacttttg ttccaatggg atttgctcag aaagatgggt cttatgcagg atttgatatt  | 120 |
| gatttagcta cagctgtttt tgaaaaatac ggaatcacgg taaattggca accgattgat  | 180 |
| tgggatttga aagaagctga attgacaaaa ggaacgattg atctgatttg gaatggctat  | 240 |
| tccgctacag acgaacgccg tgaaaagggt gctttcagta actcatatat gaagaatgag  | 300 |
| caggatattg ttacgaagaa atcatctggt atcacgactg caaaggatat gactggaaag  | 360 |
| acattaggag ctcaagctgg ttcattctggt tatgcggact ttgaagcaaa tccagaaatt | 420 |
| ttgaagaata ttgtcgctaa taaggaagcg aatcaatacc aaacctttta tgaagccttg  | 480 |
| attgatttga aaaacgatcg aattgatggt ctattgattg accgtgtcta tgcaaactat  | 540 |
| tatttagaag cagaagggtgt tttaaacyat tataatgtct ttacagtttg actagaaaca | 600 |
| gaagcttttg cggttggagc ccgtaaggaa gatacaaact tggttaagaa gataaatgaa  | 660 |
| gctttttcta gtctttacaa ggacggcaag ttccaagaaa tcagccaaaa atggtttgga  | 720 |
| gaagatgtag caaccaaaga agtaaaagaa ggacag                            | 756 |

<210> 15  
<211> 6  
<212> PRT



<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成6xHis標籤

<400> 15

His His His His His His  
1 5

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 16

Met Ser Tyr Tyr His His His His His His  
1 5 10

<210> 17

<211> 620

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 17

Met Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile  
1 5 10 15

Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys  
20 25 30

Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe  
35 40 45

Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu  
50 55 60

Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly  
65 70 75 80

Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser  
85 90 95

Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile  
100 105 110

Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly  
115 120 125

Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn  
130 135 140

Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala  
145 150 155 160

Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg  
165 170 175

Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr  
180 185 190

Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala  
195 200 205

Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser  
210 215 220

Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe  
225 230 235 240

Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln Phe Arg Gln  
245 250 255

Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu Val Val Ala  
260 265 270

Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly Thr Val Thr  
275 280 285

Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys Gly Asp Leu  
290 295 300

Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala  
305 310 315 320

Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr Asp Ser Ala  
325 330 335

Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu Leu Asn Gln  
340 345 350

Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu Pro Ala Pro  
355 360 365

Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro Val Ala Gly  
370 375 380

Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala Arg Asp Ala  
385 390 395 400

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser Gln Leu Asp  
405 410 415

Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val Glu Val Asn  
420 425 430

Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val Met Val His  
435 440 445

Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu Ser Glu Tyr  
450 455 460

Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe Thr Ser Lys  
465 470 475 480

Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr Ile Ser Asp  
485 490 495

Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala Gly Asn Asn  
500 505 510

Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly Glu Val Gly  
515 520 525

Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys Ser Lys Thr  
530 535 540

Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp Asp Ser Lys  
545 550 555 560

Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys Lys Val Glu  
565 570 575

Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile Thr Ser Gly  
580 585 590

Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser Ser Leu Glu  
595 600 605

Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
610 615 620

<210> 18  
<211> 620  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 18  
Met Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His  
1 5 10 15

Leu Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser  
20 25 30

Gly Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser  
35 40 45

Lys Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser  
50 55 60

Glu Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala  
65 70 75 80

Tyr Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn  
85 90 95

Glu Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln  
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr  
115 120 125

Pro Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp  
130 135 140

Ala Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln  
145 150 155 160

Ser Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val  
165 170 175

Val Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln  
180 185 190

Val Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu  
195 200 205

Leu Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Phe | Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ala | Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val |
|     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met |
| 290 |     |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Lys | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ile | Thr | Ser | Gly | Leu | Thr | Asn | Gly | Ala | Lys | Val | Ile | Ser | Asn | Pro | Thr |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Ser | Leu | Glu | Glu | Gly | Lys | Glu | Val | Lys | Ala | Asp | Glu | Ala | Thr | Asn |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Ser | Gly | Asp | Asn | Trp | Ser | Lys | Tyr | Gln | Ser | Asn | Lys | Ser | Ile | Thr |
| 370 |     |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ile | Gly | Phe | Asp | Ser | Thr | Phe | Val | Pro | Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe | Asp | Ile | Asp | Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val | Asn | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys |  |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     |     | 430 |     |  |
| Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys | Gly | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr |  |
|     |     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     |     | 445 |     |  |
| Ser | Ala | Thr | Asp | Glu | Arg | Arg | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr |  |
|     |     |     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     |     | 460 |     |  |
| Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val | Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Ser | Ser | Gly | Ile | Thr |  |
|     |     |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     | 480 |  |
| Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr | Gly | Lys | Thr | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser |  |
|     |     |     |     | 485 |     |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |  |
| Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe | Glu | Ala | Asn | Pro | Glu | Ile | Leu | Lys | Asn | Ile |  |
|     |     |     |     | 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |  |
| Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala | Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu |  |
|     |     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |  |
| Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp | Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val |  |
|     |     |     | 530 |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |  |
| Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn |  |
|     |     |     |     |     | 545 |     |     | 550 |     |     | 555 |     |     |     | 560 |  |
| Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu | Glu | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg |  |
|     |     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     | 575 |     |  |
| Lys | Glu | Asp | Thr | Asn | Leu | Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser | Ser |  |
|     |     |     |     | 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |  |
| Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys | Phe | Gln | Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp | Phe | Gly |  |
|     |     |     | 595 |     |     |     |     | 600 |     |     |     |     | 605 |     |     |  |
| Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys | Glu | Val | Lys | Glu | Gly | Gln |     |     |     |     |  |

610

615

620

<210> 19  
<211> 755  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 19  
Met Phe Asp Ala Ser Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala  
1                  5                  10                  15

Ser Ser Ser Trp Gln Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val  
                  20                  25                  30

Asp Ser Phe Gly Asn Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly  
          35                  40                  45

Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly  
          50                  55                  60

Thr Phe Ile Ala Phe Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys  
65                  70                  75                  80

Asn Ser Ala Thr Gly Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn  
                  85                  90                  95

Thr Glu Ile Val Thr Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly  
          100                  105                  110

Pro Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr  
          115                  120                  125

Glu Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys  
          130                  135                  140

Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val  
145                  150                  155                  160



Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile  
165 170 175

Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp  
180 185 190

Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr  
195 200 205

Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu  
210 215 220

Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val  
225 230 235 240

Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys  
245 250 255

Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala  
260 265 270

Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln  
275 280 285

Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile  
290 295 300

Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala  
305 310 315 320

Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr  
325 330 335

Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys  
340 345 350

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys | Phe | Gln |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |
| Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp | Phe | Gly | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys | Glu | Val |  |
|     |     | 370 |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |
| Lys | Glu | Gly | Gln | Phe | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu |  |
|     |     | 385 |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| Pro | Thr | His | Leu | Val | Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val |  |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| Leu | Leu | Ser | Gly | Thr | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe |  |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| Asp | Ala | Ser | Lys | Gly | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp |  |
|     |     | 435 |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| Lys | Val | Ser | Glu | Gly | Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala |  |
|     |     | 450 |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |  |
| Gln | Ala | Ala | Tyr | Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Arg | Ala | Asp | Arg |  |
|     |     | 465 |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     |     | 480 |  |
| His | Ile | Asn | Glu | Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro |  |
|     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     |     | 495 |     |  |
| Ala | Pro | Gln | Leu | Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln |  |
|     |     |     | 500 |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |  |
| Ser | Pro | Thr | Pro | Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln |  |
|     |     | 515 |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |  |
| Leu | Gly | Asp | Ala | Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser |  |
|     |     | 530 |     |     |     | 535 |     |     |     | 540 |     |     |     |     |     |  |
| Lys | Ala | Gln | Ser | Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu |  |
|     |     | 545 |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     | 560 |  |

Gly Thr Val Val Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly  
565 570 575

Ala Ser Gln Val Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val  
580 585 590

Lys Gly Glu Leu Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln  
595 600 605

Glu Val Ser Phe Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly  
610 615 620

Lys Leu Ser Tyr Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala  
625 630 635 640

Ser Pro Ala Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile  
645 650 655

Asp Val Thr Gly Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn  
660 665 670

Ile Glu Val Lys Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser  
675 680 685

Leu Val Met Asp Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln  
690 695 700

Gln Lys Ala Lys Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu  
705 710 715 720

Asn Gln Glu Ile Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser  
725 730 735

Asn Pro Thr Ser Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu  
740 745 750

Ala Thr Asn  
755

<210> 20  
<211> 755  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 20  
Met Phe Asp Ala Ser Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala  
1 5 10 15

Ser Ser Ser Trp Gln Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val  
20 25 30

Asp Ser Phe Gly Asn Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly  
35 40 45

Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly  
50 55 60

Thr Phe Ile Ala Phe Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys  
65 70 75 80

Asn Ser Ala Thr Gly Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn  
85 90 95

Thr Glu Ile Val Thr Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly  
100 105 110

Pro Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr  
115 120 125

Glu Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala  
130 135 140

Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val

I852943

145                      150                      155                      160

Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln  
165 170 175

Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val  
180 185 190

Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser  
195 200 205

Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala  
210 215 220

Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala  
225 230 235 240

Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp  
245 250 255

Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser  
260 265 270

Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala  
275 280 285

Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu  
290 295 300

Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys  
305 310 315 320

Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val Met Val His Ile Val Ser Asn Glu  
325 330 335

Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu  
340 345 350

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe | Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |
| Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr | Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn |  |
|     | 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |  |
| Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala | Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly | Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly |  |
|     |     |     |     | 405 |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys | Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val |  |
|     |     |     | 420 |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met | Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile |  |
|     | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala | Lys | Lys | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn |  |
|     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |  |
| Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu | Ile | Thr | Ser | Gly | Leu | Thr | Asn | Gly | Ala |  |
| 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     | 480 |     |  |
| Lys | Val | Ile | Ser | Asn | Pro | Thr | Ser | Ser | Leu | Glu | Glu | Gly | Lys | Glu | Val |  |
|     |     |     |     | 485 |     |     |     |     | 490 |     |     |     | 495 |     |     |  |
| Lys | Ala | Asp | Glu | Ala | Thr | Asn | Thr | Ser | Gly | Asp | Asn | Trp | Ser | Lys | Tyr |  |
|     |     | 500 |     |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |  |
| Gln | Ser | Asn | Lys | Ser | Ile | Thr | Ile | Gly | Phe | Asp | Ser | Thr | Phe | Val | Pro |  |
|     | 515 |     |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |  |
| Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp | Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe | Asp | Ile | Asp |  |
|     | 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |  |
| Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu | Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val | Asn | Trp | Gln |  |

545 550 555 560

Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile  
565 570 575

Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys  
580 585 590

Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr  
595 600 605

Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr  
610 615 620

Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn  
625 630 635 640

Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr  
645 650 655

Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp  
660 665 670

Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu  
675 680 685

Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu  
690 695 700

Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys  
705 710 715 720

Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu  
725 730 735

Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys  
740 745 750

Glu Gly Gln  
755

<210> 21  
<211> 755  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 21  
Met Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile  
1 5 10 15

Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys  
20 25 30

Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe  
35 40 45

Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu  
50 55 60

Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly  
65 70 75 80

Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser  
85 90 95

Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile  
100 105 110

Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly  
115 120 125

Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn  
130 135 140



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala | Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |     |
| Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp | Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |
| Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |
| Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu | Glu | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Asn | Leu | Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Ser | Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys | Phe | Gln | Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp | Phe |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |     |
| Gly | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys | Glu | Val | Lys | Glu | Gly | Gln | Phe | Arg | Gln |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     | 255 |     |
| Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Thr | His | Leu | Val | Val | Ala |
|     |     | 260 |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly | Thr | Val | Thr |
|     |     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys | Gly | Asp | Leu |
|     | 290 |     |     |     |     |     | 295 |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu | Gly | Gln | Ala |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |     |
| Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Ala | Tyr | Asp | Ser | Ala |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Arg | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu | Leu | Asn | Gln |
|     |     | 340 |     |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |

Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu Pro Ala Pro  
355 360 365

Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro Val Ala Gly  
370 375 380

Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala Arg Asp Ala  
385 390 395 400

Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser Gln Leu Asp  
405 410 415

Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val Glu Val Asn  
420 425 430

Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val Met Val His  
435 440 445

Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu Ser Glu Tyr  
450 455 460

Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe Thr Ser Lys  
465 470 475 480

Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr Ile Ser Asp  
485 490 495

Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala Gly Asn Asn  
500 505 510

Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly Glu Val Gly  
515 520 525

Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys Ser Lys Thr  
530 535 540

Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp Asp Ser Lys  
545 550 555 560

Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys Lys Val Glu  
565 570 575

Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile Thr Ser Gly  
580 585 590

Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser Ser Leu Glu  
595 600 605

Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn Phe Asp Ala Ser  
610 615 620

Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala Ser Ser Ser Trp Gln  
625 630 635 640

Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val Asp Ser Phe Gly Asn  
645 650 655

Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly Thr Gly Cys Gln Asn  
660 665 670

Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly Thr Phe Ile Ala Phe  
675 680 685

Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys Asn Ser Ala Thr Gly  
690 695 700

Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn Thr Glu Ile Val Thr  
705 710 715 720

Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Ile Glu Gln  
725 730 735

Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr Glu Asn Lys Ser Leu  
740 745 750

Leu Lys Asp  
755

<210> 22  
<211> 755  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 22  
Met Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His  
1 5 10 15

Leu Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser  
20 25 30

Gly Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser  
35 40 45

Lys Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser  
50 55 60

Glu Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala  
65 70 75 80

Tyr Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn  
85 90 95

Glu Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln  
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr  
115 120 125

Pro Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp  
130 135 140

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Ser | Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Val | Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |
| Val | Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Leu | Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser |
| 210 |     |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Phe | Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Tyr | Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Ala | Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |
| Gly | Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Lys | Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Lys | Lys | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu |
|     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Ile | Thr | Ser | Gly | Leu | Thr | Asn | Gly | Ala | Lys | Val | Ile | Ser | Asn | Pro | Thr |

340 345 350

Ser Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
355 360 365

Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr  
370 375 380

Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp  
385 390 395 400

Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu  
405 410 415

Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys  
420 425 430

Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr  
435 440 445

Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr  
450 455 460

Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr  
465 470 475 480

Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser  
485 490 495

Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile  
500 505 510

Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu  
515 520 525

Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val  
530 535 540

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn |
| 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     | 560 |
| Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu | Glu | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg |
|     |     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     | 575 |     |
| Lys | Glu | Asp | Thr | Asn | Leu | Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser | Ser |
|     |     |     | 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |     |
| Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys | Phe | Gln | Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp | Phe | Gly |
|     |     | 595 |     |     |     |     | 600 |     |     |     |     | 605 |     |     |     |
| Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys | Glu | Val | Lys | Glu | Gly | Gln | Phe | Asp | Ala | Ser |
|     | 610 |     |     |     |     | 615 |     |     |     |     | 620 |     |     |     |     |
| Asn | Phe | Lys | Asp | Phe | Ser | Ser | Ile | Ala | Ser | Ala | Ser | Ser | Ser | Trp | Gln |
| 625 |     |     |     |     | 630 |     |     |     |     | 635 |     |     |     |     | 640 |
| Asn | Gln | Ser | Gly | Ser | Thr | Met | Ile | Ile | Gln | Val | Asp | Ser | Phe | Gly | Asn |
|     |     |     | 645 |     |     |     |     |     | 650 |     |     |     |     | 655 |     |
| Val | Ser | Gly | Gln | Tyr | Val | Asn | Arg | Ala | Gln | Gly | Thr | Gly | Cys | Gln | Asn |
|     |     |     | 660 |     |     |     |     | 665 |     |     |     |     | 670 |     |     |
| Ser | Pro | Tyr | Pro | Leu | Thr | Gly | Arg | Val | Asn | Gly | Thr | Phe | Ile | Ala | Phe |
|     |     | 675 |     |     |     |     | 680 |     |     |     |     | 685 |     |     |     |
| Ser | Val | Gly | Trp | Asn | Asn | Ser | Thr | Glu | Asn | Cys | Asn | Ser | Ala | Thr | Gly |
|     | 690 |     |     |     |     | 695 |     |     |     |     | 700 |     |     |     |     |
| Trp | Thr | Gly | Tyr | Ala | Gln | Val | Asn | Gly | Asn | Asn | Thr | Glu | Ile | Val | Thr |
| 705 |     |     |     |     | 710 |     |     |     |     | 715 |     |     |     |     | 720 |
| Ser | Trp | Asn | Leu | Ala | Tyr | Glu | Gly | Gly | Ser | Gly | Pro | Ala | Ile | Glu | Gln |
|     |     |     | 725 |     |     |     |     |     | 730 |     |     |     | 735 |     |     |
| Gly | Gln | Asp | Thr | Phe | Gln | Tyr | Val | Pro | Thr | Thr | Glu | Asn | Lys | Ser | Leu |

740745750

Leu Lys Asp  
755

<210> 23  
<211> 765  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 23  
Met Phe Asp Ala Ser Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala  
151015

Ser Ser Ser Trp Gln Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val  
202530

Asp Ser Phe Gly Asn Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly  
354045

Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly  
505560

Thr Phe Ile Ala Phe Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys  
65707580

Asn Ser Ala Thr Gly Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn  
859095

Thr Glu Ile Val Thr Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly  
100105110

Pro Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr  
115120125

Glu Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Thr  
130135140



Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile  
145 150 155 160

Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly  
165 170 175

Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys  
180 185 190

Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu  
195 200 205

Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser  
210 215 220

Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met  
225 230 235 240

Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr  
245 250 255

Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser  
260 265 270

Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val  
275 280 285

Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile  
290 295 300

Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr  
305 310 315 320

Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val  
325 330 335

Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys  
340 345 350

Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu  
355 360 365

Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu  
370 375 380

Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln Ala Ala Ala Phe Arg  
385 390 395 400

Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu Val Val  
405 410 415

Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly Thr Val  
420 425 430

Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys Gly Asp  
435 440 445

Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu Gly Gln  
450 455 460

Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr Asp Ser  
465 470 475 480

Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu Leu Asn  
485 490 495

Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu Pro Ala  
500 505 510

Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro Val Ala  
515 520 525

Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala Arg Asp  
530 535 540

Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser Gln Leu  
545 550 555 560

Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val Glu Val  
565 570 575

Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val Met Val  
580 585 590

His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu Ser Glu  
595 600 605

Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe Thr Ser  
610 615 620

Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr Ile Ser  
625 630 635 640

Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala Gly Asn  
645 650 655

Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly Glu Val  
660 665 670

Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys Ser Lys  
675 680 685

Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp Asp Ser  
690 695 700

Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys Lys Val  
705 710 715 720

Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile Thr Ser  
725 730 735

Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser Ser Leu  
740 745 750

Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
755 760 765

<210> 24  
<211> 765  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 24  
Met Phe Asp Ala Ser Asn Phe Lys Asp Phe Ser Ser Ile Ala Ser Ala  
1 5 10 15

Ser Ser Ser Trp Gln Asn Gln Ser Gly Ser Thr Met Ile Ile Gln Val  
20 25 30

Asp Ser Phe Gly Asn Val Ser Gly Gln Tyr Val Asn Arg Ala Gln Gly  
35 40 45

Thr Gly Cys Gln Asn Ser Pro Tyr Pro Leu Thr Gly Arg Val Asn Gly  
50 55 60

Thr Phe Ile Ala Phe Ser Val Gly Trp Asn Asn Ser Thr Glu Asn Cys  
65 70 75 80

Asn Ser Ala Thr Gly Trp Thr Gly Tyr Ala Gln Val Asn Gly Asn Asn  
85 90 95

Thr Glu Ile Val Thr Ser Trp Asn Leu Ala Tyr Glu Gly Gly Ser Gly  
100 105 110

Pro Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr Val Pro Thr Thr  
115 120 125

Glu Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Phe

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |  |
| Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Thr | His | Leu | Val |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly | Thr |  |
|     |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys | Gly |  |
|     |     |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu | Gly |  |
| 195 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Ala | Tyr | Asp |  |
| 210 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Arg | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu | Leu |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu | Pro |  |
|     |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro | Val |  |
|     |     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala | Arg |  |
| 275 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser | Gln |  |
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val | Glu |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val | Met |  |
|     |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |  |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu | Ser |  |
|     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |  |
| Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe | Thr |  |
|     |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |
| Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr | Ile |  |
|     | 370 |     |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |  |
| Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala | Gly |  |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     | 400 |  |
| Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly | Glu |  |
|     |     |     | 405 |     |     |     |     |     | 410 |     |     |     |     | 415 |     |  |
| Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys | Ser |  |
|     |     | 420 |     |     |     |     |     | 425 |     |     |     |     | 430 |     |     |  |
| Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met | Asp | Asp |  |
|     | 435 |     |     |     |     |     | 440 |     |     |     |     | 445 |     |     |     |  |
| Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala | Lys | Lys |  |
|     | 450 |     |     |     |     | 455 |     |     |     |     | 460 |     |     |     |     |  |
| Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu | Ile | Thr |  |
| 465 |     |     |     |     | 470 |     |     |     |     | 475 |     |     |     | 480 |     |  |
| Ser | Gly | Leu | Thr | Asn | Gly | Ala | Lys | Val | Ile | Ser | Asn | Pro | Thr | Ser | Ser |  |
|     |     |     | 485 |     |     |     |     |     | 490 |     |     |     |     | 495 |     |  |
| Leu | Glu | Glu | Gly | Lys | Glu | Val | Lys | Ala | Asp | Glu | Ala | Thr | Asn | Ala | Ala |  |
|     |     | 500 |     |     |     |     |     | 505 |     |     |     |     | 510 |     |     |  |
| Ala | Thr | Ser | Gly | Asp | Asn | Trp | Ser | Lys | Tyr | Gln | Ser | Asn | Lys | Ser | Ile |  |
|     | 515 |     |     |     |     |     | 520 |     |     |     |     | 525 |     |     |     |  |
| Thr | Ile | Gly | Phe | Asp | Ser | Thr | Phe | Val | Pro | Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys |  |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 530 |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |     |
| Asp | Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe | Asp | Ile | Asp | Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe |
| 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     |     | 555 |     |     |     |     | 560 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val | Asn | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu |
|     |     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     | 575 |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Lys | Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys | Gly | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly |
|     |     |     | 580 |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Ser | Ala | Thr | Asp | Glu | Arg | Arg | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser |
|     |     | 595 |     |     |     |     | 600 |     |     |     |     | 605 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val | Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Ser | Ser | Gly | Ile |
| 610 |     |     |     |     |     | 615 |     |     |     |     | 620 |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr | Gly | Lys | Thr | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly |
| 625 |     |     |     |     | 630 |     |     |     |     | 635 |     |     |     |     | 640 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe | Glu | Ala | Asn | Pro | Glu | Ile | Leu | Lys | Asn |
|     |     |     |     | 645 |     |     |     |     | 650 |     |     |     |     | 655 |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala | Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala |
|     |     |     | 660 |     |     |     |     | 665 |     |     |     |     |     | 670 |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp | Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg |
|     |     | 675 |     |     |     |     | 680 |     |     |     |     | 685 |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr |
|     | 690 |     |     |     |     | 695 |     |     |     |     | 700 |     |     |     |     |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu | Glu | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala |
| 705 |     |     |     |     | 710 |     |     |     |     | 715 |     |     |     |     | 720 |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Asn | Leu | Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser |
|     |     |     |     | 725 |     |     |     |     | 730 |     |     |     |     | 735 |     |

Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe  
740 745 750

Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln  
755 760 765

<210> 25  
<211> 765  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 25  
Met Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile  
1 5 10 15

Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys  
20 25 30

Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe  
35 40 45

Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu  
50 55 60

Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly  
65 70 75 80

Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser  
85 90 95

Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile  
100 105 110

Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly  
115 120 125



Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn  
130 135 140

Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala  
145 150 155 160

Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg  
165 170 175

Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr  
180 185 190

Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala  
195 200 205

Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser  
210 215 220

Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe  
225 230 235 240

Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln Gly Gly Gly  
245 250 255

Gly Ser Ser Ser Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu  
260 265 270

Pro Thr His Leu Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val  
275 280 285

Leu Leu Ser Gly Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe  
290 295 300

Asp Ala Ser Lys Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp  
305 310 315 320

Lys Val Ser Glu Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala  
325 330 335

Gln Ala Ala Tyr Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg  
340 345 350

His Ile Asn Glu Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro  
355 360 365

Ala Pro Gln Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln  
370 375 380

Ser Pro Thr Pro Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln  
385 390 395 400

Leu Gly Asp Ala Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser  
405 410 415

Lys Ala Gln Ser Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu  
420 425 430

Gly Thr Val Val Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly  
435 440 445

Ala Ser Gln Val Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val  
450 455 460

Lys Gly Glu Leu Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln  
465 470 475 480

Glu Val Ser Phe Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly  
485 490 495

Lys Leu Ser Tyr Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala  
500 505 510

Ser Pro Ala Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile  
515 520 525

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Asp | Val | Thr | Gly | Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn |  |
| 530 |     |     | 535 |     |     | 540 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ile | Glu | Val | Lys | Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser |  |
| 545 |     |     | 550 |     |     | 555 |     |     | 560 |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Val | Met | Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln |  |
|     |     |     | 565 |     |     | 570 |     |     | 575 |     |     |     |     |     |     |  |
| Gln | Lys | Ala | Lys | Lys | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu |  |
|     |     |     | 580 |     |     | 585 |     |     | 590 |     |     |     |     |     |     |  |
| Asn | Gln | Glu | Ile | Thr | Ser | Gly | Leu | Thr | Asn | Gly | Ala | Lys | Val | Ile | Ser |  |
| 595 |     |     | 600 |     |     | 605 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Asn | Pro | Thr | Ser | Ser | Leu | Glu | Glu | Gly | Lys | Glu | Val | Lys | Ala | Asp | Glu |  |
| 610 |     |     | 615 |     |     | 620 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ala | Thr | Asn | Ala | Ala | Ala | Phe | Asp | Ala | Ser | Asn | Phe | Lys | Asp | Phe | Ser |  |
| 625 |     |     | 630 |     |     | 635 |     |     | 640 |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Ile | Ala | Ser | Ala | Ser | Ser | Ser | Trp | Gln | Asn | Gln | Ser | Gly | Ser | Thr |  |
|     |     |     | 645 |     |     | 650 |     |     | 655 |     |     |     |     |     |     |  |
| Met | Ile | Ile | Gln | Val | Asp | Ser | Phe | Gly | Asn | Val | Ser | Gly | Gln | Tyr | Val |  |
|     |     |     | 660 |     |     | 665 |     |     | 670 |     |     |     |     |     |     |  |
| Asn | Arg | Ala | Gln | Gly | Thr | Gly | Cys | Gln | Asn | Ser | Pro | Tyr | Pro | Leu | Thr |  |
| 675 |     |     | 680 |     |     | 685 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Arg | Val | Asn | Gly | Thr | Phe | Ile | Ala | Phe | Ser | Val | Gly | Trp | Asn | Asn |  |
| 690 |     |     | 695 |     |     | 700 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Thr | Glu | Asn | Cys | Asn | Ser | Ala | Thr | Gly | Trp | Thr | Gly | Tyr | Ala | Gln |  |
| 705 |     |     | 710 |     |     | 715 |     |     | 720 |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Asn | Gly | Asn | Asn | Thr | Glu | Ile | Val | Thr | Ser | Trp | Asn | Leu | Ala | Tyr |  |
|     |     |     | 725 |     |     | 730 |     |     | 735 |     |     |     |     |     |     |  |

Glu Gly Gly Ser Gly Pro Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln  
740 745 750

Tyr Val Pro Thr Thr Glu Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp  
755 760 765

<210> 26  
<211> 764  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 26  
Met Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His  
1 5 10 15

Leu Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser  
20 25 30

Gly Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser  
35 40 45

Lys Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser  
50 55 60

Glu Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala  
65 70 75 80

Tyr Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn  
85 90 95

Glu Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln  
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr  
115 120 125

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|
| Pro | Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp |  |  |  |  |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Ala | Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln |  |  |  |  |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |  |  |  |  |
| Ser | Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |  |  |
| Val | Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln |  |  |  |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |  |  |
| Val | Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu |  |  |  |  |
|     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Leu | Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser |  |  |  |  |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Phe | Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser |  |  |  |  |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |  |
| Tyr | Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala |  |  |  |  |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |  |  |  |  |
| Ala | Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr |  |  |  |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |  |  |  |
| Gly | Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val |  |  |  |  |
|     |     |     | 275 |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |  |  |  |
| Lys | Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met |  |  |  |  |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |  |  |  |
| Asp | Asp | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala |  |  |  |  |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     | 320 |     |  |  |  |  |
| Lys | Lys | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu |  |  |  |  |

325 330 335

Ile Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr  
340 345 350

Ser Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr  
370 375 380

Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro  
385 390 395 400

Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp  
405 410 415

Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln  
420 425 430

Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile  
435 440 445

Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys  
450 455 460

Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys  
465 470 475 480

Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu  
485 490 495

Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro  
500 505 510

Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln  
515 520 525

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp | Arg | Ile | Asp | Gly |
| 530 |     |     |     |     |     | 535 |     |     |     |     | 540 |     |     |     |     |
| Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly |
| 545 |     |     |     |     | 550 |     |     |     | 555 |     |     |     |     | 560 |     |
| Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu | Glu | Thr | Glu | Ala |
|     |     |     | 565 |     |     |     |     | 570 |     |     |     |     |     | 575 |     |
| Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Asn | Leu | Val | Lys | Lys | Ile |
|     |     | 580 |     |     |     |     |     | 585 |     |     |     |     | 590 |     |     |
| Asn | Glu | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys | Phe | Gln | Glu | Ile |
|     | 595 |     |     |     |     | 600 |     |     |     |     |     | 605 |     |     |     |
| Ser | Gln | Lys | Trp | Phe | Gly | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys | Glu | Val | Lys | Glu |
| 610 |     |     |     |     |     | 615 |     |     |     |     | 620 |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Ala | Ala | Ala | Phe | Asp | Ala | Ser | Asn | Phe | Lys | Asp | Phe | Ser | Ser |
| 625 |     |     |     |     | 630 |     |     |     |     | 635 |     |     |     | 640 |     |
| Ile | Ala | Ser | Ala | Ser | Ser | Ser | Trp | Gln | Asn | Gln | Ser | Gly | Ser | Thr | Met |
|     |     |     | 645 |     |     |     |     |     | 650 |     |     |     |     | 655 |     |
| Ile | Ile | Gln | Val | Asp | Ser | Phe | Gly | Asn | Val | Ser | Gly | Gln | Tyr | Val | Asn |
|     |     | 660 |     |     |     |     |     | 665 |     |     |     |     | 670 |     |     |
| Arg | Ala | Gln | Gly | Thr | Gly | Cys | Gln | Asn | Ser | Pro | Tyr | Pro | Leu | Thr | Gly |
|     |     | 675 |     |     |     |     |     | 680 |     |     |     | 685 |     |     |     |
| Arg | Val | Asn | Gly | Thr | Phe | Ile | Ala | Phe | Ser | Val | Gly | Trp | Asn | Asn | Ser |
|     | 690 |     |     |     |     | 695 |     |     |     |     | 700 |     |     |     |     |
| Thr | Glu | Asn | Cys | Asn | Ser | Ala | Thr | Gly | Trp | Thr | Gly | Tyr | Ala | Gln | Val |
| 705 |     |     |     |     | 710 |     |     |     |     | 715 |     |     |     | 720 |     |
| Asn | Gly | Asn | Asn | Thr | Glu | Ile | Val | Thr | Ser | Trp | Asn | Leu | Ala | Tyr | Glu |

725

730

735

Gly Gly Ser Gly Pro Ala Ile Glu Gln Gly Gln Asp Thr Phe Gln Tyr  
740 745 750

Val Pro Thr Thr Glu Asn Lys Ser Leu Leu Lys Asp  
755 760

<210> 27  
<211> 1860  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 27                                                           |     |
| atgaccagcg gcgacaattg gtccaaatac cagagcaaca agagcatcac gatcggttc   | 60  |
| gacagcactt ttgtgccgat gggtttcgcg caaaaagacg gtagctacgc gggtttcgat  | 120 |
| attgacctgg cgaccgtgt ctttgagaaa tacggcatta cggttaattg gcagccgatt   | 180 |
| gattgggacc tgaaagaggc cgaactcacc aaaggcacca tcgacctgat ctggaatggt  | 240 |
| tactccgcaa ccgatgagcg tcgcgaaaaa gttgccttca gcaacagcta tatgaagaat  | 300 |
| gaacaagtgt tggtaaccaa gaaatctagc ggcattacga ccgcgaaaga catgaccggt  | 360 |
| aagacgctgg gtgcgcaggc cggtagctct ggctatgcgg atttcgaggc gaatcctgag  | 420 |
| attctgaaaa acatcgttgc gaataaagag gcgaaccagt accagacctt taacgaagca  | 480 |
| ctgatcgacc tgaaaaacga tcgcattgac ggtctgctga tcgatcgtgt gtacgcgaac  | 540 |
| tattatctgg aagccgaggg cgttctgaac gattataatg tttttaccgt gggctctggag | 600 |
| actgaggcat tcgcggttgg tgcgcgcaag gaagatacca acctggttaa aaagattaat  | 660 |
| gaggcattta gtcactgta caaggacggc aagttccaag aaattagcca gaagtggttc   | 720 |
| ggtgaagatg ttgcgacgaa agaggttaaa gagggccaat ttcgccaacc gagccagact  | 780 |
| gcgttgaaag atgagccgac ccatctggtt gttgcgaaag agggcagcgt ggcatcgagc  | 840 |
| gtgctgctga gcggtacggt tactgccaaa aacgaacaat acgtgtactt cgatgctagc  | 900 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aagggtgatc tggatgaaat tctggtgagc gtgggtgaca aagttagcga aggccaggca  | 960  |
| ctggtgaagt attcatcctc cgaggcacag gcagcgtacg acagcgcaag ccgcgcagtg  | 1020 |
| gcgcgtgccg accgtcacat taacgaattg aaccaagcgc gtaacgaggc cgcaagcgcg  | 1080 |
| ccagcaccgc agctgccggc tccggtgggt ggccaagatg cgacggtgca gagcccgacc  | 1140 |
| ccggttgccg gtaattcggc cgccagcctc gatgcgcagc tgggtgacgc gcgtgatgcc  | 1200 |
| cgtcgcatg cggctgctca actgagcaag gctcagagcc aactggacgc gacgacggtg   | 1260 |
| ctgagcacct tggagggtac cgttgctgaa gtcaacagca atgtgagcaa gagcccaacg  | 1320 |
| ggtgcgagcc aggttatggt ccacattgtg agcaatgaaa acttacaggt caagggtgag  | 1380 |
| ctgagcgagt ataacctggc gaatctgagc gttggtcaag aggtcagctt taccagcaag  | 1440 |
| gtctaccggg ataagaaatg gaccggcaag ttgagctaca tcagcgacta cccgaagaac  | 1500 |
| aatggcgagg cagcctcccc ggccagccggc aacaataccg gctctaagta tccgtacacc | 1560 |
| atcgacgtaa ccggtgaggt cggcgacctg aaacagggtt ttagcgtgaa tatcgaagtg  | 1620 |
| aagtccaaga ccaaggcaat tttggttccg gttagctccc tggatgatgga cgatagcaag | 1680 |
| aattatgtgt ggattgtcga cgagcaacag aaagcgaaaa aagttgaagt gagcctgggc  | 1740 |
| aatgctgatg ccgagaacca agaaatcacg tctggtctga ccaacggtgc gaaagttatt  | 1800 |
| agcaaccgga ccagcagcct ggaagagggt aaagaggta aagccgacga agctacgaac   | 1860 |

<210> 28

<211> 1860

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<400> 28

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| atgtttcgcc aaccgagcca gactgcgttg aaagatgagc cgacctatct ggttggtgcg | 60  |
| aaagagggca gcgtggcatc gagcgtgctg ctgagcggta cggttactgc caaaaacgaa | 120 |
| caatacgtgt acttcgatgc tagcaagggt gatctggatg aaattctggt gagcgtgggt | 180 |
| gacaaaagta gcgaaggcca ggcactggtg aagtattcat cctccgaggc acaggcagcg | 240 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tacgacagcg caagccgcgc agtggcgcggt gccgaccgtc acattaacga attgaaccaa | 300  |
| gcgcgtaacg aggccgcaag cgcgccagca ccgcagctgc cggctccggt ggggtggcgaa | 360  |
| gatgcgacgg tgcagagccc gaccccgggt gcgggtaatt cggtcgccag catcgatgcg  | 420  |
| cagctgggtg acgcgcgtga tgcccgtgcg gatgcggctg ctcaactgag caaggctcag  | 480  |
| agccaactgg acgcgacgac ggtgctgagc accttgagg gtaccgttgt cgaagtcac    | 540  |
| agcaatgtga gcaagagccc aacgggtgcg agccaggtta tgggccacat tgtgagcaat  | 600  |
| gaaaacttac aggtcaaggg tgagctgagc gagtataacc tggcgaatct gagcgttggt  | 660  |
| caagaggta gctttaccag caaggcttac ccggataaga aatggaccgg caagttgagc   | 720  |
| tacatcagcg actaccgaa gaacaatggc gaggcagcct ccccggcagc cggcaacaat   | 780  |
| accggctcta agtatccgta caccatcgac gtaaccggtg aggtcggcga cctgaaacag  | 840  |
| ggttttagcg tgaatatcga agtgaagtc aagaccaagg caattttggt tccggttagc   | 900  |
| tccctggtga tggacgatag caagaattat gtgtggattg tcgacgagca acagaaagcg  | 960  |
| aaaaaagttg aagtgagcct gggcaatgct gatgccgaga accaagaaat cacgtctggt  | 1020 |
| ctgaccaacg gtgcgaaagt tattagcaac ccgaccagca gcctggaaga gggtaaagag  | 1080 |
| gtcaaagccg acgaagctac gaacaccagc ggcgacaatt ggtccaaata ccagagcaac  | 1140 |
| aagagcatca cgatcggtt cgacagcact tttgtgccga tgggtttcgc gcaaaaagac   | 1200 |
| ggtagctacg cgggtttcga tattgacctg gcgaccgtg tctttgagaa atacggcatt   | 1260 |
| acggttaatt ggcagccgat tgattgggac ctgaaagagg ccgaactcac caaaggcacc  | 1320 |
| atcgacctga tctggaatgg ttactccgca accgatgagc gtcgcgaaaa agttgccttc  | 1380 |
| agcaacagct atatgaagaa tgaacaagtg ttggtaacca agaatctag cggcattacg   | 1440 |
| accgcgaaag acatgaccgg taagacgtg ggtgcgcagg ccggtagctc tggctatgcg   | 1500 |
| gatttcgagg cgaatcctga gattctgaaa aacatcgttg cgaataaaga ggcgaaccag  | 1560 |
| taccagacct ttaacgaagc actgatcgac ctgaaaaacg atcgattga cggctctgctg  | 1620 |
| atcgatcgtg tgtacgcgaa ctattatctg gaagccgagg gcgttctgaa cgattataat  | 1680 |
| gtttttaccg tgggtctgga gactgaggca ttcgcggttg gtgcgcgcaa ggaagatacc  | 1740 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aacctggtta aaaagattaa tgaggcatTT agctcactgt acaaggacgg caagttccaa  | 1800 |
| gaaattagcc agaagtggTT cggTgaagat gttgcgacga aagaggTTaa agagggccaa  | 1860 |
| <210> 29                                                           |      |
| <211> 2265                                                         |      |
| <212> DNA                                                          |      |
| <213> 人工序列                                                         |      |
| <220>                                                              |      |
| <223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸                                               |      |
| <400> 29                                                           |      |
| atgttcgacg catccaactt taaagacttt agcagcatcg cgtccgcaag ctctagctgg  | 60   |
| cagaatcaat ctggtagcac catgattatc caagtggaca gctttggtaa cgtcagcggT  | 120  |
| caatatgtta atcgtgcaca gggTtacgggT tgtcagaatt ctccgtaccc gctgaccggT | 180  |
| cgtgttaacg gcacgttcat cgttttcagc gtcggttgga acaattctac tgaaaattgc  | 240  |
| aacagcgcga ccggttggaT gggctatgca caagtgaatg gcaataacac cgaaatcgtc  | 300  |
| acgtcctgga atctggcgta tgagggtggc agcggTccgg ctattgaaca gggccaggat  | 360  |
| accttccaat acgtccctac gaccgagaat aagtcccttc tgaaagacac cagcggcgac  | 420  |
| aattggTcca aataccagag caacaagagc atcacgatcg gcttcgacag cacttttgtg  | 480  |
| ccgatgggtt tcgcgcaaaa agacggtagc tacgcgggtt tcgatattga cctggcgacc  | 540  |
| gctgtctttg agaaatacgg cattacggtt aattggcagc cgattgattg ggacctgaaa  | 600  |
| gaggccgaac tcaccaaagg caccatcgac ctgatctgga atggttactc cgcaaccgat  | 660  |
| gagcgtcgcg aaaaagtTgc cttcagcaac agctatatga agaatgaaca agtgttggtT  | 720  |
| accaagaaat ctagcggcTat tacgaccgcg aaagacatga ccgTtaagac gctgggtgcg | 780  |
| caggccggTa gctctggcta tgcggatttc gaggcgaatc ctgagattct gaaaaacatc  | 840  |
| gttgcgaata aagaggcgaa ccagtaccag acctttaacg aagcactgat cgacctgaaa  | 900  |
| aacgatcgca ttgacggTct gctgatcgat cgtgtgtacg cgaactatta tctggaagcc  | 960  |
| gagggcgTtc tgaacgatta taatgttttt accgtgggtc tggagactga ggcatcgcg   | 1020 |
| gttggtgcgc gcaaggaaga taccaacctg gTtaaaaaga ttaatgaggc atttagctca  | 1080 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctgtacaagg acggcaagtt ccaagaaatt agccagaagt gggtcgggtga agatgttgcg | 1140 |
| acgaaagagg ttaaagaggg ccaatttcgc caaccgagcc agactgcgtt gaaagatgag  | 1200 |
| ccgacccatc tggttgttgc gaaagagggc agcgtggcat cgagcgtgct gctgagcgg   | 1260 |
| acggttactg ccaaaaacga acaatacgtg tacttcgatg ctagcaaggg tgatctggat  | 1320 |
| gaaattctgg tgagcgtggg tgacaaagtt agcgaaggcc aggcactggt gaagtattca  | 1380 |
| tcctccgagg cacaggcagc gtacgacagc gcaagccgcg cagtggcgcg tgccgaccgt  | 1440 |
| cacattaacg aattgaacca agcgcgtaac gaggccgcaa gcgcgccagc accgcagctg  | 1500 |
| ccggctccgg tgggtggcga agatgcgacg gtgcagagcc cgaccccggt tgcgggtaat  | 1560 |
| tcggtcgcca gcatcgatgc gcagctgggt gacgcgcgtg atgcccgctg ggatgcggct  | 1620 |
| gctcaactga gcaaggctca gagccaactg gacgcgacga cggctgtgag caccttgag   | 1680 |
| ggtaccgttg tcgaagtcaa cagcaatgtg agcaagagcc caacgggtgc gagccaggtt  | 1740 |
| atggtccaca ttgtgagcaa tgaaaactta cagggtcaagg gtgagctgag cgagtataac | 1800 |
| ctggcgaatc tgagcgttgg tcaagaggtc agctttacca gcaaggctta cccggataag  | 1860 |
| aaatggaccg gcaagttgag ctacatcagc gactaccgga agaacaatgg cgaggcagcc  | 1920 |
| tccccggcag ccggcaacaa taccggtctt aagtatccgt acaccatcga cgtaaccggt  | 1980 |
| gaggtcggcg acctgaaaca gggttttagc gtgaatatcg aagtgaagtc caagaccaag  | 2040 |
| gcaattttgg ttccggttag ctccctggtg atggacgata gcaagaatta tgtgtggatt  | 2100 |
| gtcgacgagc aacagaaagc gaaaaaagtt gaagtgagcc tgggcaatgc tgatgccgag  | 2160 |
| aaccaagaaa tcacgtctgg tctgaccaac ggtgcgaaag ttattagcaa cccgaccagc  | 2220 |
| agcctggaag agggtaaaga ggtcaaagcc gacgaagcta cgaac                  | 2265 |

<210> 30  
<211> 2265  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

<400> 30

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| atgttcgacg catccaactt taaagacttt agcagcatcg cgtccgcaag ctctagctgg  | 60   |
| cagaatcaat ctggtagcac catgattatc caagtggaca gctttggtaa cgtcagcgg   | 120  |
| caatatgtta atcgtgcaca gggtagcgggt tgtcagaatt ctccgtaccc gctgaccgg  | 180  |
| cgtgttaacg gcacgttcat cgccttcagc gtcggttggg acaattctac tgaaaattgc  | 240  |
| aacagcgcga ccggttggac gggctatgca caagtgaatg gcaataacac cgaaatcgtc  | 300  |
| acgtcctgga atctggcgta tgagggtggc agcgggtccgg ctattgaaca gggccaggat | 360  |
| accttccaat acgtccctac gaccgagaat aagtccttc tgaaagactt tcgccaaccg   | 420  |
| agccagactg cgttgaaaga tgagccgacc catctggttg ttgcgaaaga gggcagcgtg  | 480  |
| gcatcgagcg tgctgctgag cggtagcgtt actgccaaaa acgaacaata cgtgtacttc  | 540  |
| gatgctagca agggatgatc ggatgaaatt ctggtgagcg tgggtgacaa agttagcgaa  | 600  |
| ggccaggcac tggtaagta ttcattctcc gaggcacagg cagcgtacga cagcgcaagc   | 660  |
| cgcgcagtgg cgcgtgccga ccgtcacatt aacgaattga accaagcgcg taacgaggcc  | 720  |
| gcaagcgcgc cagcacgcga gctgccggct ccggtgggtg gcgaagatgc gacggtgcag  | 780  |
| agcccgaccc cggttcggg taattcggtc gccagcatcg atgcgcagct gggtagcgcg   | 840  |
| cgtgatgccc gtgcggatgc ggctgctcaa ctgagcaagg ctgagagcca actggacgcg  | 900  |
| acgacggtgc tgagcacctt ggagggtacc gttgtcgaa tcaacagcaa tgtgagcaag   | 960  |
| agcccaacgg gtgcgagcca ggttatggtc cacattgtga gcaatgaaaa cttacaggtc  | 1020 |
| aagggtgagc tgagcgagta taacctggcg aatctgagcg ttggtcaaga ggtcagcttt  | 1080 |
| accagcaagg tctaccgga taagaaatgg accggcaagt tgagctacat cagcgactac   | 1140 |
| ccgaagaaca atggcgaggc agcctccccg gcagccggca acaataccgg ctctaagtat  | 1200 |
| ccgtacacca tcgacgtaac cggtagggtc ggcgacctga aacagggttt tagcgtgaat  | 1260 |
| atcgaagtga agtccaagac caaggcaatt ttggttccgg ttagctccct ggtgatggac  | 1320 |
| gatagcaaga attatgtgtg gattgtcgac gagcaacaga aagcgaaaaa agttgaagtg  | 1380 |
| agcctgggca atgctgatgc cgagaaccaa gaaatcacgt ctggtctgac caacggtgcg  | 1440 |
| aaagttatta gcaacccgac cagcagcctg gaagagggtg aagagggtcaa agccgacgaa | 1500 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| gctacgaaca ccagcggcga caattggtcc aaataccaga gcaacaagag catcacgatc  | 1560 |
| ggcttcgaca gcacttttgt gccgatgggt ttcgcgcaaa aagacggtag ctacgcgggt  | 1620 |
| ttcgatattg acctggcgac cgctgtcttt gagaaatacg gcattacggt taattggcag  | 1680 |
| ccgattgatt gggacctgaa agaggccgaa ctacacaaag gcaccatcga cctgatctgg  | 1740 |
| aatggttact ccgcaaccga tgagcgtcgc gaaaaagttg ccttcagcaa cagctatatg  | 1800 |
| aagaatgaac aagtgttggg aaccaagaaa tctagcggca ttacgaccgc gaaagacatg  | 1860 |
| accggtaaga cgctgggtgc gcaggccggt agctctggct atgcggattt cgaggcgaat  | 1920 |
| cctgagattc tgaaaaacat cgttgcgaaat aaagaggcga accagtacca gacctttaac | 1980 |
| gaagcactga tcgacctgaa aaacgatcgc attgacggtc tgctgatcga tcgtgtgtac  | 2040 |
| gcgaactatt atctggaagc cgagggcgtt ctgaacgatt ataatgtttt taccgtgggt  | 2100 |
| ctgggagactg aggcattcgc ggttggtgcg cgcaaggaa ataccaacct ggttaaaaag  | 2160 |
| attaatgagg catttagctc actgtacaag gacggcaagt tccaagaaat tagccagaag  | 2220 |
| tggttcggtg aagatgttgc gacgaaagag gttaaagagg gccaa                  | 2265 |

- <210> 31
- <211> 2265
- <212> DNA
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 31                                                          |     |
| atgaccagcg gcgacaattg gtccaaatac cagagcaaca agagcatcac gatcggcttc | 60  |
| gacagcactt ttgtccgat gggtttcgcg caaaaagacg gtagctacgc gggtttcgat  | 120 |
| attgacctgg cgaccgtgt ctttgagaaa tacggcatta cggttaattg gcagccgatt  | 180 |
| gattgggacc tgaaagaggc cgaactcacc aaaggcacca tcgacctgat ctggaatggt | 240 |
| tactccgcaa ccgatgagcg tcgcgaaaaa gttgccttca gcaacagcta tatgaagaat | 300 |
| gaacaagtgt tggtaaccaa gaaatctagc ggcattacga ccgcgaaaga catgaccggt | 360 |
| aagacgctgg gtgcgcaggc cggtagctct ggctatgcgg atttcgaggc gaatcctgag | 420 |

|            |            |             |             |            |            |      |
|------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|------|
| attctgaaaa | acatcgttgc | gaataaagag  | gcgaaccagt  | accagacctt | taacgaagca | 480  |
| ctgacgcacc | tgaaaaacga | tcgcattgac  | ggctctgtga  | tcgacgtgt  | gtacgcgaac | 540  |
| tattatctgg | aagccgaggg | cgttctgaac  | gattataatg  | tttttaccgt | gggtctggag | 600  |
| actgaggcat | tcgcggttgg | tgcgcgcaag  | gaagatacca  | acctggttaa | aaagattaat | 660  |
| gaggcattta | gctcactgta | caaggacggc  | aagttccaag  | aaattagcca | gaagtggttc | 720  |
| ggtgaagatg | ttgcgacgaa | agaggttaaa  | gagggccaat  | ttcgccaacc | gagccagact | 780  |
| gcgttgaaa  | atgagccgac | ccatctgggt  | gttgcgaaa   | agggcagcgt | ggcatcgagc | 840  |
| gtgctgctga | gcggtacggt | tactgccaaa  | aacgaacaat  | acgtgtactt | cgatgctagc | 900  |
| aagggtgatc | tggatgaaat | tctggtgagc  | gtgggtgaca  | aagttagcga | aggccaggca | 960  |
| ctggtgaagt | attcactctc | cgaggcacag  | gcagcgtacg  | acagcgcaag | ccgcgcagtg | 1020 |
| gcgcgtgccg | accgtcacat | taacgaattg  | aaccaagcgc  | gtaacgaggc | cgcaagcgcg | 1080 |
| ccagcaccgc | agctgccggc | tccggtgggt  | ggcgaagatg  | cgacggtgca | gagcccgacc | 1140 |
| ccggttgccg | gtaattcgg  | cgccagcatc  | gatgcgcagc  | tgggtgacgc | gcgtgatgcc | 1200 |
| cgtgcggatg | cggctgctca | actgagcaag  | gctcagagcc  | aactggacgc | gacgacggtg | 1260 |
| ctgagcacct | tggagggtac | cgttgtcgaa  | gtcaacagca  | atgtgagcaa | gagcccaacg | 1320 |
| ggtgcgagcc | aggttatggt | ccacattgtg  | agcaatgaaa  | acttacaggt | caagggtgag | 1380 |
| ctgagcgagt | ataacctggc | gaatctgagc  | gttgggtcaag | aggtcagctt | taccagcaag | 1440 |
| gtctacccgg | ataagaaatg | gaccggcaag  | ttgagctaca  | tcagcgacta | cccgaagaac | 1500 |
| aatggcgagg | cagcctcccc | ggcagccggc  | aacaataccg  | gctctaagta | tccgtacacc | 1560 |
| atcgacgtaa | ccggtgaggt | cggcgacctg  | aaacagggtt  | ttagcgtgaa | tatcgaagtg | 1620 |
| aagtccaaga | ccaaggcaat | tttggttccg  | gttagctccc  | tggtgatgga | cgatagcaag | 1680 |
| aattatgtgt | ggattgtcga | cgagcaacag  | aaagcgaaaa  | aagttgaagt | gagcctgggc | 1740 |
| aatgctgatg | ccgagaacca | agaaatcacg  | tctggtctga  | ccaacggtgc | gaaagttatt | 1800 |
| agcaaccgga | ccagcagcct | ggaagagggt  | aaagagggtca | aagccgacga | agctacgaac | 1860 |
| ttcgacgcat | ccaacttta  | agacttttagc | agcatcgcgt  | ccgcaagctc | tagctggcag | 1920 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| aatcaatctg gtagcaccat gattatccaa gtggacagct ttggtaacgt cagcgggtcaa | 1980 |
| tatgttaatc gtgcacaggg tacgggttgt cagaattctc cgtacccgct gaccgggtcgt | 2040 |
| gttaacggca cgttcacgc tttcagcgtc ggttggaaca attctactga aaattgcaac   | 2100 |
| agcgcgaccg gttggacggg ctatgcacaa gtgaatggca ataacaccga aatcgtcacg  | 2160 |
| tcctggaatc tggcgtatga ggggtggcagc ggtccggcta ttgaacaggg ccaggatacc | 2220 |
| ttccaatacg tccctacgac cgagaataag tcccttctga aagac                  | 2265 |

<210> 32  
<211> 2265  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 32<br>atgtttcgcc aaccgagcca gactgcgttg aaagatgagc cgacccatct ggttggtgcg | 60  |
| aaagagggca gcgtggcatc gagcgtgctg ctgagcggta cggttactgc caaaaacgaa             | 120 |
| caatacgtgt acttcgatgc tagcaagggt gatctggatg aaattcttgt gagcgtgggt             | 180 |
| gacaaagtta gcgaaggcca ggcactggtg aagtattcat cctccgaggc acaggcagcg             | 240 |
| tacgacagcg caagccgcgc agtggcgcgt gccgaccgtc acattaacga attgaaccaa             | 300 |
| gcgcgtaacg aggccgcaag cgcgccagca ccgcagctgc cggctccggt gggtagcgaa             | 360 |
| gatgcgacgg tgcagagccc gaccccgtt gcgggtaatt cggtcgccag catcgatgcg              | 420 |
| cagctgggtg acgcgcgtga tgcccgtgcg gatgcggtg ctcaactgag caaggctcag              | 480 |
| agccaactgg acgcgacgac ggtgctgagc accttgagg gtaccgttgt cgaagtcac               | 540 |
| agcaatgtga gcaagagccc aacgggtgcg agccaggta tggtcacat tgtgagcaat               | 600 |
| gaaaacttac aggtcaaggg tgagctgagc gagtataacc tggcgaatct gagcgttgt              | 660 |
| caagaggtca gctttaccag caaggtctac ccggataaga aatggaccgg caagttgagc             | 720 |
| tacatcagcg actacccgaa gaacaatggc gaggcagcct ccccggcagc cggaacaat              | 780 |
| accggctcta agtatccgta caccatcgac gtaaccggtg aggtcggcga cctgaaacag             | 840 |



|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ggtttttagcg tgaatatcga agtgaagtcg aagaccaagg caattttggt tccggttagc | 900  |
| tccttggtga tggacgatag caagaattat gtgtggattg tcgacgagca acagaaagcg  | 960  |
| aaaaaagttg aagtgagcct gggcaatgct gatgccgaga accaagaaat cacgtctggt  | 1020 |
| ctgaccaacg gtgcgaaagt tattagcaac ccgaccagca gcctggaaga gggtaaagag  | 1080 |
| gtcaaagccg acgaagctac gaacaccagc ggcgacaatt ggtccaaata ccagagcaac  | 1140 |
| aagagcatca cgatcggtct cgacagcact tttgtgccga tgggtttcgc gcaaaaagac  | 1200 |
| ggtagctacg cgggtttcga tattgacctg gcgaccgctg tctttgagaa atacggcatt  | 1260 |
| acggttaatt ggcagccgat tgattgggac ctgaaagagg ccgaactcac caaaggcacc  | 1320 |
| atcgacctga tctggaatgg ttactccgca accgatgagc gtgcgaaaa agttgccttc   | 1380 |
| agcaacagct atatgaagaa tgaacaagtg ttggtaacca agaaatctag cggcattacg  | 1440 |
| accgcgaaag acatgaccgg taagacgctg ggtgcgcagg ccggtagctc tggctatgcg  | 1500 |
| gatttcgagg cgaatcctga gattctgaaa aacatcgttg cgaataaaga ggcgaaccag  | 1560 |
| taccagacct ttaacgaagc actgatcgac ctgaaaaacg atcgattga cggctctgctg  | 1620 |
| atcgatcgtg tgtacgcgaa ctattatctg gaagccgagg gcgttctgaa cgattataat  | 1680 |
| gtttttaccg tgggtctgga gactgaggca ttcgcggttg gtgcgcgcaa ggaagatacc  | 1740 |
| aacctggtta aaaagattaa tgaggcattt agctcactgt acaaggacgg caagttccaa  | 1800 |
| gaaattagcc agaagtgggt cgggtgaagat gttgcgacga aagaggttaa agagggccaa | 1860 |
| ttcgacgcat ccaactttaa agactttagc agcatcgct ccgcaagctc tagctggcag   | 1920 |
| aatcaatctg gtagcaccat gattatccaa gtggacagct ttggtaacgt cagcgggtcaa | 1980 |
| tatgttaatc gtgcacaggg tacgggttgt cagaattctc cgtaccgcgt gaccggtcgt  | 2040 |
| gttaacggca cgttcacgc tttcagcgtc ggttggaaca attctactga aaattgcaac   | 2100 |
| agcgcgaccg gttggacggg ctatgcacaa gtgaatggca ataacaccga aatcgtcacg  | 2160 |
| tcctggaatc tggcgtatga ggggtggcagc ggtccggtta ttgaacaggg ccaggatacc | 2220 |
| ttccaatacg tcctacgac cgagaataag tccttctga aagac                    | 2265 |

<211> 2295  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| <400> 33                                                            |      |
| atgttcgacg catccaactt taaagacttt agcagcatcg cgtccgcaag ctctagctgg   | 60   |
| cagaatcaat ctggtagcac catgattatc caagtggaca gctttggtaa cgtcagcgg    | 120  |
| caatatgtta atcgtgcaca ggggtacgggt tgtcagaatt ctccgtaccc gctgaccgg   | 180  |
| cgtgttaacg gcacgttcat cgccttcagc gtcggttgga acaattctac tgaaaattgc   | 240  |
| aacagcgcga ccggttggac gggctatgca caagtgaatg gcaataacac cgaaatcgtc   | 300  |
| acgtcctgga atctggcgta tgagggtggc agcgggtccgg ctattgaaca gggccaggat  | 360  |
| accttccaat acgtccctac gaccgagaat aagtccttc tgaaagacgg cggtagcggt    | 420  |
| tcgagctcga ccagcggcga caattgggcc aaataccaga gcaacaagag catcacgac    | 480  |
| ggcttcgaca gcacttttgt gccgatgggt ttcgcgcaaa aagacggtag ctacgcgggt   | 540  |
| ttcgatatg acctggcgac cgtgtcttt gagaaatacg gcattacggt taattggcag     | 600  |
| ccgattgatt gggacctgaa agaggccgaa ctacacaaag gcaccatcga cctgatctgg   | 660  |
| aatggttact ccgcaaccga tgagcgtcgc gaaaaagttg ccttcagcaa cagctatatg   | 720  |
| aagaatgaac aagtgttgggt aaccaagaaa tctagcggca ttacgaccgc gaaagacatg  | 780  |
| accggtgaaga cgttgggtgc gcaggccgggt agctctggct atgcggattt cgaggcgaat | 840  |
| cctgagattc tgaaaaacat cgttgcgat aaagaggcga accagtacca gaccttaac     | 900  |
| gaagcactga tcgacctgaa aaacgatcgc attgacggtc tgctgatcga tcgtgtgtac   | 960  |
| gcgaactatt atctggaagc cgagggcgtt ctgaacgatt ataattgttt taccgtgggt   | 1020 |
| ctggagactg aggcattcgc ggttggtgctg cgcaagggaag ataccaacct ggttaaaaag | 1080 |
| attaatgagg catttagctc actgtacaag gacggcaagt tccaagaaat tagccagaag   | 1140 |
| tggttcggtg aagatgttgc gacgaaagag gttaaagagg gccaaagcgc cgcatttcgc   | 1200 |
| caaccgagcc agactgcgtt gaaagatgag ccgacccatc tggttggttc gaaagagggc   | 1260 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| agcgtggcat cgagcgtgct gctgagcggc acggttactg ccaaaaacga acaatacgtg  | 1320 |
| tacttcgatg ctagcaaggg tgatctggat gaaattctgg tgagcgtggg tgacaaagtt  | 1380 |
| agcgaaggcc aggcactggt gaagtattca tcctccgagg cacaggcagc gtacgacagc  | 1440 |
| gcaagccgcg cagtggcgcg tgccgaccgt cacattaacg aattgaacca agcgcgtaac  | 1500 |
| gaggccgcaa gcgcgccagc accgcagctg ccggctccgg tgggtggcga agatgcgacg  | 1560 |
| gtgcagagcc cgaccccggt tgcgggtaat tcggtcgccg gcatcgatgc gcagctgggt  | 1620 |
| gacgcgcgtg atgcccgctg ggatgcggct gctcaactga gcaaggctca gagccaactg  | 1680 |
| gacgcgacga cggctgctgag caccctggag ggtaccgttg tcgaagtcaa cagcaatgtg | 1740 |
| agcaagagcc caacgggtgc gagccaggtt atggtccaca ttgtgagcaa tgaaaactta  | 1800 |
| caggtcaagg gtgagctgag cgagtataac ctggcgaatc tgagcgttgg tcaagaggtc  | 1860 |
| agctttacca gcaaggctca cccggataag aaatggaccg gcaagttgag ctacatcagc  | 1920 |
| gactaccgga agaacaatgg cgaggcagcc tccccgcag ccggcaacaa taccggctct   | 1980 |
| aagtatccgt acaccatcga cgtaaccggt gaggtcggcg acctgaaaca gggttttagc  | 2040 |
| gtgaatatcg aagtgaagtc caagaccaag gcaattttgg ttccggttag ctccctggtg  | 2100 |
| atggacgata gcaagaatta tgtgtggatt gtcgacgagc aacagaaagc gaaaaaagtt  | 2160 |
| gaagtgagcc tgggcaatgc tgatgccgag aaccaagaaa tcacgtctgg tctgaccaac  | 2220 |
| ggtgcgaaag ttattagcaa cccgaccagc agcctggaag agggtaaaga ggtcaaagcc  | 2280 |
| gacgaagcta cgaac                                                   | 2295 |

<210> 34  
<211> 2294  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 34                                                          |     |
| atgttcgacg catccaactt taaagacttt agcagcatcg cgtccgcaag ctctagctgg | 60  |
| cagaatcaat ctggtagcac catgattatc caagtggaca gctttggtaa cgtcagcggc | 120 |

|                                                                     |      |
|---------------------------------------------------------------------|------|
| caatatgtta atcgtgcaca ggggtacgggt tgtcagaatt ctccgtaccc gctgaccggt  | 180  |
| cggtgtaacg gcacgttcat cgttttcagc gtcggttgga acaattctac tgaaaattgc   | 240  |
| aacagcgcga ccggttggaac gggctatgca caagtgaatg gcaataacac cgaaatcgtc  | 300  |
| acgtcctgga atctggcgta tgagggtggc agcgggtccgg ctattgaaca gggccaggat  | 360  |
| accttccaat acgtccctac gaccgagaat aagtccttc tgaaagacgg cgggtggcgg    | 420  |
| tcgagctcgt ttccccaacc gagccagact gcgttgaaaag atgagccgac ccattctggtt | 480  |
| gttgcgaaaag agggcagcgt ggcatcgagc gtgctgctga gcggtacgggt tactgccaaa | 540  |
| aacgaacaat acgtgtactt cgatgctagc aagggtgac tggaatgaaat tctggtgagc   | 600  |
| gtgggtgaca aagttagcga aggccaggca ctgggtgaagt attcattctc cgaggcacag  | 660  |
| gcagcgtacg acagcgcaag ccgcgcagtg gcgcgtgccg accgtcacat taacgaattg   | 720  |
| aaccaagcgc gtaacgaggc cgcaagcgcg ccagcaccgc agctgccggc tccggtgggt   | 780  |
| ggcgaagatg cgacggtgca gagcccgacc ccggttgccg gtaattcgggt cgccagcatc  | 840  |
| gatgcgcagc tgggtgacgc gcgtgatgcc cgtgcggatg cggctgctca actgagcaag   | 900  |
| gctcagagcc aactggacgc gacgacggtg ctgagcacct tggagggtac cgttgctgaa   | 960  |
| gtcaacagca atgtgagcaa gagcccaacg ggtgcgagcc aggttatggt ccacattgtg   | 1020 |
| agcaatgaaa acttacaggt caagggtgag ctgagcgagt ataacctggc gaatctgagc   | 1080 |
| gttgggtcaag aggtcagctt taccagcaag gtctaccggg ataagaaatg gaccggcaag  | 1140 |
| ttgagctaca tcagcgacta cccgaagaac aatggcgagg cagcctcccc ggcagccggc   | 1200 |
| aacaataccg gctctaagta tccgtacacc atcgacgtaa ccggtgaggt cggcgacctg   | 1260 |
| aaacagggtt ttagcgtgaa tatcgaagtg aagtccaaga ccaaggcaat tttggttccg   | 1320 |
| gttagctccc tggatgatga cgatagcaag aattatgtgt ggattgtcga cgagcaacag   | 1380 |
| aaagcgaaaa aagtngaagt gagcctgggc aatgctgatg ccgagaacca agaaatcacg   | 1440 |
| tctggtctga ccaacggtgc gaaagtattt agcaaccgga ccagcagcct ggaagagggt   | 1500 |
| aaagaggtca aagccgacga agctacgaac cggccgcaac cagcggcgac aattggtcca   | 1560 |
| aataccagag caacaagagc atcacgatcg gcttcgacag cacttttgtg ccgatgggtt   | 1620 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tcgcgcaaaa agacggtagc tacgcgggtt tcgatattga cctggcgacc gctgtctttg  | 1680 |
| agaaatacgg cattacggtt aattggcagc cgattgattg ggacctgaaa gaggccgaac  | 1740 |
| tcaccaaagg caccatcgac ctgatctgga atggttactc cgcaaccgat gagcgtcgcg  | 1800 |
| aaaaagttagc cttcagcaac agctatatga agaataaaca agtgttggtg accaagaaat | 1860 |
| ctagcggcat tacgaccgcg aaagacatga ccggtaaagc gctgggtgcg caggccggtg  | 1920 |
| gctctggcta tgcggatttc gaggcgaatc ctgagattct gaaaaacatc gttgcgaata  | 1980 |
| aagaggcgaa ccagtaccag acctttaacg aagcactgat cgacctgaaa aacgatcgca  | 2040 |
| ttgacggtct gctgatcgat cgtgtgtacg cgaactatta tctggaagcc gagggcgttc  | 2100 |
| tgaacgatta taatgttttt accgtgggtc tggagactga ggcatcgcg gttgggtgcg   | 2160 |
| gcaaggaaga taccaacctg gttaaaaaga ttaatgaggc atttagctca ctgtacaagg  | 2220 |
| acggcaagtt ccaagaaatt agccagaagt ggttcgtga agatgttgcg acgaaagagg   | 2280 |
| ttaaagaggg ccaa                                                    | 2294 |

<210> 35  
<211> 2294  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

|                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 35                                                          |     |
| atgaccagcg gcgacaattg gtccaaatac cagagcaaca agagcatcac gatcggcttc | 60  |
| gacagcactt ttgtccgat gggtttcgcg caaaaagacg gtagctacgc gggtttcgat  | 120 |
| attgacctgg cgaccgctgt ctttgagaaa tacggcatta cggttaattg gcagccgatt | 180 |
| gattgggacc tgaaagaggc cgaactcacc aaaggcacca tcgacctgat ctggaatggt | 240 |
| tactccgcaa ccgatgagcg tcgcgaaaaa gttgccttca gcaacagcta tatgaagaat | 300 |
| gaacaagtgt tggtaaccaa gaaatctagc ggcattacga ccgcgaaaga catgaccggt | 360 |
| aagacgctgg gtgcgcaggc cggtagctct ggctatgcgg atttcgaggc gaatcctgag | 420 |
| attctgaaaa acatcgttgc gaataaagag gcgaaccagt accagacctt taacgaagca | 480 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| ctgatcgacc tgaaaaacga tcgcattgac ggtctgctga tcgatcgtgt gtacgcgaac  | 540  |
| tattatctgg aagccgaggg cgttctgaac gattataatg tttttaccgt gggctctggag | 600  |
| actgaggcat tcgcggttgg tgcgcgcaag gaagatacca acctggttaa aaagattaat  | 660  |
| gaggcattta gctcactgta caaggacggc aagtccaag aaattagcca gaagtggttc   | 720  |
| ggtgaagatg ttgcgacgaa agagggtaaa gagggccaag gcggtggcgg ttcgagctcg  | 780  |
| tttcgccaac cgagccagac tgcgttgaaa gatgagccga cccatctggt tgttcgaaa   | 840  |
| gagggcagcg tggcatcgag cgtgctgctg agcggtagcg ttactgccaa aaacgaacaa  | 900  |
| tacgtgtact tcgatgctag caagggtgat ctggatgaaa ttctggtgag cgtgggtgac  | 960  |
| aaagttagcg aagccagggc actggtgaag tattcatcct ccgaggcaca ggcagcgtac  | 1020 |
| gacagcgcaa gccgcgcagt ggcgcgtgcc gaccgtcaca ttaacgaatt gaaccaagcg  | 1080 |
| cgtaacgagg ccgcaagcgc gccagaccg cagctgccgg ctccggtggg tggcgaagat   | 1140 |
| gcgacggtgc agagcccgac cccggttgcg ggtaattcgg tcgccagcat cgatgcgcag  | 1200 |
| ctgggtgacg cgcgtgatgc ccgtgcggat gcggctgctc aactgagcaa ggctcagagc  | 1260 |
| caactggacg cgacgacggt gctgagcacc ttggagggtta ccgttgtcga agtcaacagc | 1320 |
| aatgtgagca agagcccaac ggggtgcgagc caggttatgg tccacattgt gagcaatgaa | 1380 |
| aacttacagg tcaagggtga gctgagcgag tataacctgg cgaatctgag cgttgggtcaa | 1440 |
| gaggtcagct ttaccagcaa ggtctacccg gataagaaat ggaccggcaa gttgagctac  | 1500 |
| atcagcgact acccgaagaa caatggcgag gcagcctccc cggcagccgg caacaatacc  | 1560 |
| ggctctaagt atccgtacac catcgacgta accggtgagg tcggcgacct gaaacagggt  | 1620 |
| tttagcgtga atatcgaagt gaagtccaag accaaggcaa ttttggttcc ggttagctcc  | 1680 |
| ctggtgatgg acgatagcaa gaattatgtg tggattgtcg acgagcaaca gaaagcgaaa  | 1740 |
| aaagttgaag tgagcctggg caatgctgat gccgagaacc aagaaatcac gtctggtctg  | 1800 |
| accaacggtg cgaaagttaa tagcaacccg accagcagcc tggaagaggg taaagaggtc  | 1860 |
| aaagccgacg aagctacgaa ccggccgcat tcgacgcac caactttaaa gactttagca   | 1920 |
| gcacgcgctc cgcaagctct agctggcaga atcaatctgg tagcaccatg attatccaag  | 1980 |

|                                                                    |      |
|--------------------------------------------------------------------|------|
| tggacagctt tggtaacgtc agcgggtcaat atgttaatcg tgcacagggt acgggttgtc | 2040 |
| agaattctcc gtacccgctg accggtcgtg ttaacggcac gttcacgct ttcagcgtcg   | 2100 |
| gttggaaaca ttctactgaa aattgcaaca gcgcgaccgg ttggacgggc tatgcacaag  | 2160 |
| tgaatggcaa taacaccgaa atcgtcacgt cctggaatct ggcgatatgag ggtggcagcg | 2220 |
| gtccggctat tgaacagggc caggatacct tccaatacgt ccctacgacc gagaataagt  | 2280 |
| cccttctgaa agac                                                    | 2294 |

<210> 36  
<211> 2294  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成聚核苷酸

|                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <400> 36<br>atgtttcgcc aaccgagcca gactgcgttg aaagatgagc cgacccatct ggttgttgcg | 60  |
| aaagagggca gcgtggcatc gagcgtgctg ctgagcggta cggttactgc caaaaacgaa             | 120 |
| caatacgtgt acttcgatgc tagcaagggt gatctggatg aaattcttgt gagcgtgggt             | 180 |
| gacaaagtta gcgaaggcca ggcactggtg aagtattcat cctccgaggc acaggcagcg             | 240 |
| tacgacagcg caagccgcgc agtggcgcgt gccgaccgtc acattaacga attgaaccaa             | 300 |
| gcgcgtaacg aggccgcaag cgcgccagca ccgcagctgc cggctccggt gggtggcgaa             | 360 |
| gatgcgacgg tgcagagccc gaccccgtt gcgggtaatt cggtcgccag catcgatgcg              | 420 |
| cagctgggtg acgcgcgtga tgcccgtgcg gatgcggtg ctcaactgag caaggctcag              | 480 |
| agccaactgg acgcgacgac ggtgctgagc accttgagg gtaccgttgt cgaagtcac               | 540 |
| agcaatgtga gcaagagccc aacgggtgcg agccaggtta tgggccacat tgtgagcaat             | 600 |
| gaaaacttac aggtcaaggg tgagctgagc gagtataacc tggcgaatct gagcgttgtt             | 660 |
| caagaggtca gctttaccag caaggtctac ccggataaga aatggaccgg caagttgagc             | 720 |
| tacatcagcg actacccgaa gaacaatggc gaggcagcct ccccggcagc cggaacaat              | 780 |
| accggctcta agtatccgta caccatcgac gtaaccggtg aggtcggcga cctgaaacag             | 840 |

|                                                                      |      |
|----------------------------------------------------------------------|------|
| ggtttttagcg tgaatatcga agtgaagtcc aagaccaagg caattttgggt tccggtttagc | 900  |
| tcccttggatga tggacgatag caagaattat gtgtggattg tcgacgagca acagaaaagcg | 960  |
| aaaaaagttg aagttagcct gggcaatgct gatgccgaga accaagaaat cacgtctggt    | 1020 |
| ctgaccaacg gtgcgaaagt tattagcaac ccgaccagca gcctggaaga gggtaaagag    | 1080 |
| gtcaaagccg acgaagctac gaacggcgggt ggcggttcga gctcgaccag cggcgacaat   | 1140 |
| tgggccaaat accagagcaa caagagcatc acgatcggct tcgacagcac ttttgtgccg    | 1200 |
| atgggttttcg cgcaaaaaga cggtagctac gcgggttttcg atattgacct ggcgaccgct  | 1260 |
| gtctttgaga aatacggcat tacggttaat tggcagccga ttgattggga cctgaaagag    | 1320 |
| gccgaactca ccaaaggcac catcgacctg atctggaatg gttactccgc aaccgatgag    | 1380 |
| cgtcgcgaaa aagttgcctt cagcaacagc tatatgaaga atgaacaagt gttggtaac     | 1440 |
| aagaaatcta gcggcattac gaccgcgaaa gacatgaccg gtaagacgct gggcgcgcag    | 1500 |
| gccggtagct ctggctatgc ggatttcgag gcgaatcctg agattctgaa aaacatcggt    | 1560 |
| gcgaataaag aggcgaacca gtaccagacc ttaacgaag cactgatcga cctgaaaaac     | 1620 |
| gatcgcattg acggtctgct gatcgatcgt gtgtacgcga actattatct ggaagccgag    | 1680 |
| ggcgttctga acgattataa tgtttttacc gtgggtctgg agactgaggc attcgcggtt    | 1740 |
| ggtgcgcgca aggaagatac caacctgggt aaaaagatta atgaggcatt tagctcactg    | 1800 |
| tacaaggacg gcaagttcca agaaattagc cagaagtgggt tcggtgaaga tgttgcgacg   | 1860 |
| aaagaggtta aagagggccca acggccgcat tcgacgcac caactttaaa gactttagca    | 1920 |
| gcatcgcgtc cgcaagctct agctggcaga atcaatctgg tagcaccatg attatccaag    | 1980 |
| tggacagctt tggtaacgtc agcggtcaat atgttaatcg tgcacagggt acgggttgtc    | 2040 |
| agaattctcc gtacccgctg accggtcgtg ttaacggcac gttcatcgtt ttcagcgtcg    | 2100 |
| gttgaacaa ttctactgaa aattgcaaca gcgcgaccgg ttggacgggc tatgcacaag     | 2160 |
| tgaatggcaa taacaccgaa atcgtcacgt cctggaatct ggcgtatgag ggtggcagcg    | 2220 |
| gtccggctat tgaacagggc caggatacct tccaatacgt ccctacgacc gagaataagt    | 2280 |
| cccttctgaa agac                                                      | 2294 |



<210> 37  
<211> 7  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 37  
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser  
1 5

<210> 38  
<211> 3  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 38  
Ala Ala Ala  
1

<210> 39  
<211> 150  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(150)  
<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個「Gly Gly Gly Gly Ser」重複單元

<220>  
<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 39  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

202530

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
354045

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
505560

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
65707580

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
859095

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
100105110

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
115120125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
130135140

Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
145150

<210> 40  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 40  
Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
15

<210> 41  
<211> 15

<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 41  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15

<210> 42  
<211> 30  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 42  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser  
20 25 30

<210> 43  
<211> 18  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 43  
Lys Glu Ser Gly Ser Val Ser Ser Glu Gln Leu Ala Gln Phe Arg Ser  
1 5 10 15

Leu Asp

<210> 44  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽  
  
<400> 44  
Glu Gly Lys Ser Ser Gly Ser Gly Ser Glu Ser Lys Ser Thr  
1                  5                  10

<210> 45  
<211> 30  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(30)  
<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個殘基

<220>  
<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 45  
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
1                  5                  10                  15

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
                  20                  25                  30

<210> 46  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 46  
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly  
1                  5

<210> 47  
<211> 12  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 47

Gly Ser Ala Gly Ser Ala Ala Gly Ser Gly Glu Phe  
1                  5                  10

<210> 48

<211> 150

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(150)

<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個「Glu Ala Ala Ala Lys」重複單元

<220>

<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 48

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu  
1                  5                  10                  15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala  
                  20                  25                  30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala  
                  35                  40                  45

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala  
                  50                  55                  60

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
65                  70                  75                  80

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu  
                  85                  90                  95

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala  
100 105 110

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala  
115 120 125

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala  
130 135 140

Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
145 150

<210> 49  
<211> 152  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(151)  
<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個「Glu Ala Ala Ala Lys」重複單元

<220>  
<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 49  
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu  
20 25 30

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala  
35 40 45

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala  
50 55 60

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala  
65 70 75 80

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
85 90 95

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu  
100 105 110

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala  
115 120 125

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala  
130 135 140

Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala  
145 150

<210> 50  
<211> 46  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 50  
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Ala Leu Glu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala  
20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala  
35 40 45

<210> 51  
<211> 44  
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1)..(44)

<223> 此序列可涵蓋1-2個「A(EAAAK)nA」重複單元，其中n=2-4

<220>

<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 51

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
1 5 10 15

Glu Ala Ala Ala Lys Ala Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala  
20 25 30

Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala  
35 40

<210> 52

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 52

Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala  
1 5 10

<210> 53

<211> 60

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>



<221> MOD\_RES  
<222> (1)..(1)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (3)..(3)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (5)..(5)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (7)..(7)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (9)..(9)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (11)..(11)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (13)..(13)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (15)..(15)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (17)..(17)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (19)..(19)  
<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (21)..(21)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (23)..(23)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (25)..(25)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (27)..(27)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (29)..(29)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (31)..(31)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (33)..(33)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (35)..(35)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (37)..(37)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (39)..(39)  
<223> 任何胺基酸

<220>

<221> MOD\_RES  
<222> (41)..(41)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (43)..(43)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (45)..(45)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (47)..(47)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (49)..(49)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (51)..(51)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (53)..(53)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (55)..(55)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (57)..(57)  
<223> 任何胺基酸

<220>  
<221> MOD\_RES  
<222> (59)..(59)  
<223> 任何胺基酸

<220>

I852943

<221> MISC\_FEATURE

<222> (1) .. (60)

<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個「Xaa Pro」重複單元

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 53

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

1                      5                      10                      15

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

20                      25                      30

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

35                      40                      45

Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro Xaa Pro

50                      55                      60

<210> 54

<211> 60

<212> PRT

### <213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$ 

### <223> 人工序列的描述：合成多肽

 $\langle 220 \rangle$ 

&lt;221&gt; MISC\_FEATURE

<222> (1)..(60)

<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個「Ala Pro」重複單元

 $\langle 220 \rangle$ 

<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 54

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

1                      5                      10                      15

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro

20                      25                      30

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro  
35 40 45

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro  
50 55 60

<210> 55  
<211> 60  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(60)  
<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個「Lys Pro」重複單元

<220>  
<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 55  
Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro  
1 5 10 15

Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro  
20 25 30

Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro  
35 40 45

Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro Lys Pro  
50 55 60

<210> 56  
<211> 60  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(60)  
<223> 此序列可涵蓋1-20、25或30個「Gln Pro」重複單元

<220>  
<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 56  
Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro  
1                  5                  10                  15

Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro  
                  20                  25                  30

Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro  
                  35                  40                  45

Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro Gln Pro  
          50                  55                  60

<210> 57  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 57  
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro  
1                  5                  10

<210> 58  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 58  
Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly  
1                  5                  10                  15

Gly Gly Gly Ala Pro  
20

<210> 59  
<211> 39  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 59  
Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly  
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro  
35

<210> 60  
<211> 57  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 60  
Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala Ala Gly  
20 25 30

Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ala Ala Ala Ala  
35 40 45

Ala Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Pro  
50 55

<210> 61  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 61  
Gly Gly Gly Gly  
1

<210> 62  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 62  
Gly Gly Gly Gly Ser  
1 5

<210> 63  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 63  
Glu Ala Ala Ala Lys  
1 5

<210> 64  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽



<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(10)  
<223> 此序列可涵蓋2-10個殘基  
  
<400> 64  
His His His His His His His His His His  
1                  5                  10

<210> 65  
<211> 5  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 65  
Pro Ala Pro Ala Pro  
1                  5

<210> 66  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 66  
Pro Lys Glu Pro Glu Gln  
1                  5

<210> 67  
<211> 4  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 67  
Pro Glu Lys Pro  
1

<210> 68  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 68  
Ser Pro Ala Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr  
1                  5                  10                  15

<210> 69  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 69  
Val Met Asp Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln  
1 5 10 15

<210> 70  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 70  
Ala Ser Pro Ala Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr  
1 5 10 15

<210> 71  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 71  
Ala Ala Ser Pro Ala Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro  
1 5 10 15

<210> 72  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 72  
Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile Thr Ser Gly  
1 5 10 15

<210> 73  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 73  
Phe Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu  
1 5 10 15

<210> 74  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 74  
Ile Asp Val Thr Gly Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser  
1                  5                  10                  15

<210> 75  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 75  
Ser Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr  
1                  5                  10                  15

<210> 76  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 76  
Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
1                  5                  10                  15

<210> 77  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 77  
Thr Ile Asp Val Thr Gly Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe  
1                  5                  10                  15

<210> 78  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 78  
Ala Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp  
1                  5                  10                  15

<210> 79  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 79  
Pro Gln Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln  
1                  5                  10                  15

<210> 80  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 80  
Gln Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser  
1                  5                  10                  15

<210> 81  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 81  
Leu Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro  
1                  5                  10                  15

<210> 82  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 82  
Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr  
1                  5                  10                  15

<210> 83  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 83  
Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
1                  5                  10                  15

<210> 84  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 84  
Pro Ala Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile  
1                  5                  10                  15

<210> 85  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 85  
Ala Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val  
1                  5                  10                  15

<210> 86  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 86  
Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser  
1                  5                  10                  15

<210> 87  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 87  
Ser Phe Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys  
1                  5                  10                  15

<210> 88  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 88  
Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro  
1                  5                  10                  15

<210> 89  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 89  
Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu  
1                  5                  10                  15

<210> 90  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 90  
Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala  
1                  5                  10                  15

<210> 91  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 91  
Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala  
1                  5                  10                  15

<210> 92  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 92  
Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu  
1                  5                  10                  15

<210> 93  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 93  
Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu  
1                  5                  10                  15

<210> 94  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 94  
Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu  
1                  5                  10                  15

<210> 95  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 95  
Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp  
1                  5                  10                  15

<210> 96  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 96  
Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val  
1                  5                  10                  15

<210> 97  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 97  
Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala  
1                  5                  10                  15

<210> 98  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 98  
Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln  
1                  5                  10                  15

<210> 99  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 99  
Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn  
1                  5                  10                  15

<210> 100  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 100  
Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly  
1                  5                  10                  15

<210> 101  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 101  
Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu  
1                  5                  10                  15

<210> 102  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 102  
Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys  
1                  5                  10                  15

<210> 103  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 103  
Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala  
1                  5                  10                  15



<210> 104  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 104  
Ala Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala  
1                  5                  10                  15

<210> 105  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 105  
Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser  
1                  5                  10                  15

<210> 106  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 106  
Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe  
1                  5                  10                  15

<210> 107  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 107  
Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser  
1                  5                  10                  15

<210> 108  
<211> 27  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成肽

<220>

<221> MISC\_FEATURE  
<222> (2)..(26)  
<223> 此區域可涵蓋2-5個「Glu Ala Ala Ala Lys」重複單元

<220>  
<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 108  
Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys  
1                    5                    10                    15

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala  
                      20                    25

<210> 109  
<211> 34  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成多肽

<220>  
<221> MISC\_FEATURE  
<222> (1)..(34)  
<223> 此序列可涵蓋5-17個「Ala Pro」重複單元

<220>  
<223> 參見針對取代及較佳實施例之詳細描述所作的說明

<400> 109  
Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro  
1                    5                    10                    15

Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro  
                      20                    25                    30

Ala Pro

<210> 110  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| <400> 110 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Met       | Lys | Lys | Lys | Asn | Gly | Lys | Ala | Lys | Lys | Trp | Gln | Leu | Tyr | Ala | Ala |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Ile       | Gly | Ala | Ala | Ser | Val | Val | Val | Leu | Gly | Ala | Gly | Gly | Ile | Leu | Leu |  |  |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Phe       | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Thr | His | Leu |  |  |
|           |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Val       | Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly |  |  |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Thr       | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |  |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gly       | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu |  |  |
|           |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Gly       | Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Ala | Tyr |  |  |
|           |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Asp       | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Arg | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |  |  |
|           |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Leu       | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |  |  |
|           | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Pro       | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |  |  |
| 145       |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Val       | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |  |  |
|           |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |
| Arg       | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |  |  |
|           |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |
|     |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |
| Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr |
|     |     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |
| Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala |
| 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |
| Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly |
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met | Asp |
|     |     |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |
| Asn | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala | Lys |
|     |     |     |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |
| Lys | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu | Ile |
| 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     | 365 |     |     |     |     |     |
| Thr | Ser | Gly | Leu | Thr | Asn | Gly | Ala | Lys | Val | Ile | Ser | Asn | Pro | Thr | Ser |
| 370 |     |     |     |     | 375 |     |     |     |     | 380 |     |     |     |     |     |
| Ser | Leu | Glu | Glu | Gly | Lys | Glu | Val | Lys | Ala | Asp | Glu | Ala | Thr | Asn |     |
| 385 |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     |     |

<210> 111  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 111  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Ile Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 112  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 112  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Asn | Pro | Thr | Pro |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |
|     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
|     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |
|     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     |     | 240 |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     | 255 |     |
| Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr |
|     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala |
|     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     |     | 285 |     |     |     |
| Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly |
|     | 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |
| Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     |     | 320 |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met | Asp |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     | 335 |     |
| Asp | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala | Lys |
|     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |     |



Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 113  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 113  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ser Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 114  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 114  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Thr Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 115  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 115  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Phe  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 116  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 116  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Val | Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Gly | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Ala | Tyr |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Arg | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |
| 245 |     |     |     | 250 |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |     |     |



Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Phe  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 117  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 117  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Ala Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 118  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 118

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Lys | Lys | Lys | Asn | Gly | Lys | Ala | Lys | Lys | Trp | Gln | Leu | Tyr | Ala | Ala |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Ile | Gly | Ala | Ala | Ser | Val | Val | Val | Leu | Gly | Ala | Gly | Gly | Ile | Leu | Leu |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Phe | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Ile | His | Leu |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Val | Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Thr | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| Gly | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Gly | Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Ala | Tyr |
|     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Arg | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |
|     |     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 119  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 119  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Gly Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 120  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 120  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Leu Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160



Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 121  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 121  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Pro | Ser | Pro | Thr | Pro |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |
| 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |
| Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr |
| 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |
| Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala |
| 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |
| Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly |
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met | Asp |
| 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |     |     |     |     |

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 122  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 122  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Ile Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Ile His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu         | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys |
| 305         |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |
| Ser         | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met | Asp |
|             |     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     | 335 |     |
| Asp         | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala | Lys |
|             |     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     | 350 |     |     |
| Lys         | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu | Ile |
|             |     | 355 |     |     |     |     | 360 |     |     |     |     |     | 365 |     |     |
| Thr         | Ser | Gly | Leu | Thr | Asn | Gly | Ala | Lys | Val | Ile | Ser | Asn | Pro | Thr | Ser |
|             |     | 370 |     |     |     | 375 |     |     |     |     |     | 380 |     |     |     |
| Ser         | Leu | Glu | Glu | Gly | Lys | Glu | Val | Lys | Ala | Asp | Glu | Ala | Thr | Asn |     |
| 385         |     |     |     |     | 390 |     |     |     |     | 395 |     |     |     |     |     |
| <210> 123   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <211> 399   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <212> PRT   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <213> 肺炎鏈球菌 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| <400> 123   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Met         | Lys | Lys | Lys | Asn | Gly | Lys | Ala | Lys | Lys | Trp | Gln | Leu | Tyr | Ala | Ala |
| 1           |     |     |     | 5   |     |     |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |
| Ile         | Gly | Ala | Ala | Ser | Val | Val | Val | Leu | Gly | Ala | Gly | Gly | Ile | Leu | Leu |
|             |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Phe         | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Leu | Thr | His | Leu |
|             |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Val         | Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly |
|             |     | 50  |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Thr         | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |
| 65          |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 124  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 124  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60



Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ser  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Ile Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 125  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 125  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Thr | His | Leu |
| 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |
| Val | Val | Ala | Lys | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly |
| 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |
| Thr | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Gly | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu |
| 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Ala | Tyr |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |
| Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Lys | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |
| 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Arg Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 126  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 126  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Ile His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ser  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Ile Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 127  
<211> 399

<212> PRT

<213> 肺炎鏈球菌

<400> 127

Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Lys Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Gln Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380



Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 128  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 128  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Val Asp Cys His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |  |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |  |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |  |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |  |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |  |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |  |
|     |     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |  |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |  |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     |     | 240 |  |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |  |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     |     | 255 |     |  |
| Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr |  |
|     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |  |
| Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala |  |
|     |     | 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |  |
| Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly |  |
|     |     | 290 |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |  |
| Glu | Val | Gly | Asp | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys |  |
| 305 |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     |     | 320 |  |
| Ser | Lys | Thr | Lys | Ala | Ile | Leu | Val | Pro | Val | Ser | Ser | Leu | Val | Met | Asp |  |
|     |     |     | 325 |     |     |     |     | 330 |     |     |     |     |     | 335 |     |  |
| Asp | Ser | Lys | Asn | Tyr | Val | Trp | Ile | Val | Asp | Glu | Gln | Gln | Lys | Ala | Lys |  |
|     |     | 340 |     |     |     |     | 345 |     |     |     |     |     | 350 |     |     |  |
| Lys | Val | Glu | Val | Ser | Leu | Gly | Asn | Ala | Asp | Ala | Glu | Asn | Gln | Glu | Ile |  |
|     |     | 355 |     |     |     | 360 |     |     |     |     |     | 365 |     |     |     |  |

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 129  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 129  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Tyr Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Val Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Arg Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 130  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 130  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Val Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Lys | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |
| 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |
| 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |
| Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr |
| 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |
| Ile | Ser | Asp | Tyr | Pro | Lys | Asn | Asn | Gly | Glu | Ala | Ala | Ser | Pro | Ala | Ala |
| 275 |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |     |     |
| Gly | Asn | Asn | Thr | Gly | Ser | Lys | Tyr | Pro | Tyr | Thr | Ile | Asp | Val | Thr | Gly |
| 290 |     |     |     |     | 295 |     |     |     |     | 300 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Gly | Asn | Leu | Lys | Gln | Gly | Phe | Ser | Val | Asn | Ile | Glu | Val | Lys |
| 305 |     |     |     |     | 310 |     |     |     |     | 315 |     |     |     |     | 320 |

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 131  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 131  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Ile Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Ile His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Lys Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Ala Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285



Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 132  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 132  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Val Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Thr | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |  |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu |  |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gly | Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Val | Tyr |  |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     |     | 110 |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Lys | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |  |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Pro | Ala | Pro | Gln | Leu |  |
|     |     |     |     |     |     | 130 |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |  |
| 145 |     |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |  |
|     |     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |  |
|     |     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |  |
|     |     |     |     |     |     |     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     | 205 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |  |
|     |     |     |     |     |     |     | 210 |     |     |     |     |     | 215 |     | 220 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Met | Val | His | Ile | Val | Ser | Asn | Glu | Asn | Leu | Gln | Val | Lys | Gly | Glu | Leu |  |
| 225 |     |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Ser | Glu | Tyr | Asn | Leu | Ala | Asn | Leu | Ser | Val | Gly | Gln | Glu | Val | Ser | Phe |  |
|     |     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |  |
|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |
| Thr | Ser | Lys | Val | Tyr | Pro | Asp | Lys | Lys | Trp | Thr | Gly | Lys | Leu | Ser | Tyr |  |
|     |     |     |     |     |     |     | 260 |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |  |

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Thr Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 133  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 133  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

Ile Gly Ala Ala Ser Val Val Val Leu Gly Ala Gly Gly Ile Leu Leu  
20 25 30

Phe Arg Gln Pro Ser Gln Thr Ala Leu Lys Asp Glu Pro Thr His Leu  
35 40 45

Val Val Ala Lys Glu Gly Ser Val Ala Ser Ser Ile Leu Leu Ser Gly  
50 55 60

Thr Val Thr Ala Lys Asn Glu Gln Tyr Val Tyr Phe Asp Ala Ser Lys  
65 70 75 80

Gly Asp Leu Asp Glu Ile Leu Val Ser Val Gly Asp Lys Val Ser Glu  
85 90 95

Gly Gln Ala Leu Val Lys Tyr Ser Ser Ser Glu Ala Gln Ala Ala Tyr  
100 105 110

Asp Ser Ala Ser Arg Ala Val Ala Lys Ala Asp Arg His Ile Asn Glu  
115 120 125

Leu Asn Gln Val Arg Asn Glu Ala Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gln Leu  
130 135 140

Pro Ala Pro Val Gly Gly Glu Asp Ala Thr Val Gln Ser Pro Thr Pro  
145 150 155 160

Val Ala Gly Asn Ser Val Ala Ser Ile Asp Ala Gln Leu Gly Asp Ala  
165 170 175

Arg Asp Ala Arg Ala Asp Ala Ala Ala Gln Leu Ser Lys Ala Gln Ser  
180 185 190

Gln Leu Asp Ala Thr Thr Val Leu Ser Thr Leu Glu Gly Thr Val Val  
195 200 205

Glu Val Asn Ser Asn Val Ser Lys Ser Pro Thr Gly Ala Ser Gln Val  
210 215 220

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 134  
<211> 399  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 134  
Met Lys Lys Lys Asn Gly Lys Ala Lys Lys Trp Gln Leu Tyr Ala Ala  
1 5 10 15

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ile | Gly | Ala | Ala | Ser | Val | Val | Val | Leu | Gly | Ala | Gly | Gly | Ile | Leu | Leu |
| 20  |     |     |     | 25  |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Arg | Gln | Pro | Ser | Gln | Thr | Ala | Leu | Lys | Asp | Glu | Pro | Thr | His | Leu |
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Val | Val | Ala | Asn | Glu | Gly | Ser | Val | Ala | Ser | Ser | Val | Leu | Leu | Ser | Gly |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Thr | Val | Thr | Ala | Lys | Asn | Glu | Gln | Tyr | Val | Tyr | Phe | Asp | Ala | Ser | Lys |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Gly | Asp | Leu | Asp | Glu | Ile | Leu | Val | Ser | Val | Gly | Asp | Lys | Val | Ser | Glu |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Gln | Ala | Leu | Val | Lys | Tyr | Ser | Ser | Ser | Glu | Ala | Gln | Ala | Ala | Tyr |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Ser | Ala | Ser | Arg | Ala | Val | Ala | Lys | Ala | Asp | Arg | His | Ile | Asn | Glu |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Asn | Gln | Ala | Arg | Asn | Glu | Ala | Ala | Ser | Ala | Gln | Ala | Pro | Gln | Leu |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Pro | Ala | Pro | Val | Gly | Gly | Glu | Asp | Ala | Thr | Val | Gln | Ser | Pro | Thr | Pro |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Val | Ala | Gly | Asn | Ser | Val | Ala | Ser | Ile | Asp | Ala | Gln | Leu | Gly | Asp | Ala |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Asp | Ala | Arg | Ala | Asp | Ala | Ala | Ala | Gln | Leu | Ser | Lys | Ala | Gln | Ser |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Gln | Leu | Asp | Ala | Thr | Thr | Val | Leu | Ser | Thr | Leu | Glu | Gly | Thr | Val | Val |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Asn | Ser | Asn | Val | Ser | Lys | Ser | Pro | Thr | Gly | Ala | Ser | Gln | Val |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |

Met Val His Ile Val Ser Asn Glu Asn Leu Gln Val Lys Gly Glu Leu  
225 230 235 240

Ser Glu Tyr Asn Leu Ala Asn Leu Ser Val Gly Gln Glu Val Ser Phe  
245 250 255

Thr Ser Lys Val Tyr Pro Asp Lys Lys Trp Thr Gly Lys Leu Ser Tyr  
260 265 270

Ile Ser Asp Tyr Pro Lys Asn Asn Gly Glu Ala Ala Ser Pro Ala Ala  
275 280 285

Gly Asn Asn Thr Gly Ser Lys Tyr Pro Tyr Thr Ile Asp Val Thr Gly  
290 295 300

Glu Val Gly Asp Leu Lys Gln Gly Phe Ser Val Asn Ile Glu Val Lys  
305 310 315 320

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Leu Val Pro Val Ser Ser Leu Val Met Asp  
325 330 335

Asp Ser Lys Asn Tyr Val Trp Ile Val Asp Glu Gln Gln Lys Ala Lys  
340 345 350

Lys Val Glu Val Ser Leu Gly Asn Ala Asp Ala Glu Asn Gln Glu Ile  
355 360 365

Thr Ser Gly Leu Thr Asn Gly Ala Lys Val Ile Ser Asn Pro Thr Ser  
370 375 380

Ser Leu Glu Glu Gly Lys Glu Val Lys Ala Asp Glu Ala Thr Asn  
385 390 395

<210> 135  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|
| <400> 135 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Met       | Lys | Lys | Trp | Met | Leu | Val | Leu | Val | Ser | Leu | Met | Thr | Ala | Leu | Phe |  |  |  |
| 1         |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Leu       | Val | Ala | Cys | Gly | Lys | Asn | Ser | Ser | Glu | Thr | Ser | Gly | Asp | Asn | Trp |  |  |  |
|           |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Ser       | Lys | Tyr | Gln | Ser | Asn | Lys | Ser | Ile | Thr | Ile | Gly | Phe | Asp | Ser | Thr |  |  |  |
|           |     | 35  |     |     |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Phe       | Val | Pro | Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp | Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe |  |  |  |
|           | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Asp       | Ile | Asp | Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu | Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val |  |  |  |
| 65        |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Asn       | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys | Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys |  |  |  |
|           |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Gly       | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr | Ser | Ala | Thr | Asp | Glu | Arg |  |  |  |
|           |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Arg       | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val |  |  |  |
|           |     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Leu       | Val | Thr | Lys | Lys | Ser | Ser | Gly | Ile | Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr |  |  |  |
|           | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Gly       | Lys | Thr | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe |  |  |  |
| 145       |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Glu       | Ala | Asn | Pro | Glu | Leu | Leu | Lys | Asn | Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Val |  |  |  |
|           |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |  |  |  |
|           |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |
| Asn       | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp |  |  |  |
|           |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |  |  |  |



Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 136  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 136  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Asn | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys | Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys |
| 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |
| Gly | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr | Ser | Ala | Thr | Asp | Glu | Arg |
| 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |
| Arg | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val |
| 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |
| Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Ser | Ser | Gly | Ile | Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Gly | Lys | Thr | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Glu | Ala | Asn | Pro | Glu | Leu | Leu | Lys | Asn | Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala |
| 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |
| Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp |
| 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |
| Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu |
| 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |
| Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu |
| 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |
| Glu | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Thr | Leu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Asp | Phe | Ser | Ser | Leu | Tyr | Lys | Asn | Gly | Lys |
| 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |
| Phe | Gln | Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp | Phe | Gly | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys |
| 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |
| Glu | Val | Lys | Glu | Gly | Gln |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| 275 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 137  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 137  
Met Lys Lys Trp Met His Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Leu Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Glu Leu Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Asn Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 138  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 138  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Leu Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Glu Leu Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 139  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 139  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Thr Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Glu Leu Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 140  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 140  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Lys | Tyr | Glu | Ser | Asn | Lys | Ser | Ile | Thr | Ile | Gly | Phe | Asp | Ser | Thr |
| 35  |     |     |     | 40  |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |     |     |
| Phe | Val | Pro | Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp | Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe |
| 50  |     |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |     |     |
| Asp | Ile | Asp | Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu | Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val |
| 65  |     |     |     | 70  |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |     |     |
| Asn | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys | Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys |
| 85  |     |     |     | 90  |     |     |     | 95  |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr | Ser | Ala | Thr | Asp | Glu | Arg |
| 100 |     |     |     | 105 |     |     |     | 110 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val |
| 115 |     |     |     | 120 |     |     |     | 125 |     |     |     |     |     |     |     |
| Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Ser | Ser | Gly | Ile | Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Ala |
| 130 |     |     |     | 135 |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |     |     |
| Gly | Lys | Thr | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     | 160 |     |     |     |
| Glu | Ala | Asn | Pro | Ala | Ile | Leu | Lys | Asp | Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala |
| 165 |     |     |     | 170 |     |     |     | 175 |     |     |     |     |     |     |     |
| Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp |
| 180 |     |     |     | 185 |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |     |     |
| Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu |
| 195 |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu |
| 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |     |     |
| Glu | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Thr | Leu |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |     |     |



Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 141  
<211> 282  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 141  
Met Lys Lys Trp Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met  
1 5 10 15

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

Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly  
35 40 45

Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser  
50 55 60

Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr  
65 70 75 80

Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala  
85 90 95

Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala  
100 105 110

Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys  
115 120 125

Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala  
130 135 140

Lys Asp Met Ala Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly  
145 150 155 160

Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Leu Leu Lys Asn Ile Val Ala  
165 170 175

Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp  
180 185 190

Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala  
195 200 205

Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe  
210 215 220

Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu  
225 230 235 240

Asp Thr Thr Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr  
245 250 255

Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp  
260 265 270

Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275 280

<210> 142  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 142  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Leu Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Glu Leu Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Gly Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 143  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 143  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Ala Ile Leu Lys Asp Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Glu Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 144  
<211> 282

<212> PRT

<213> 肺炎鏈球菌

<400> 144

Met Lys Lys Trp Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met  
1 5 10 15

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

Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly  
35 40 45

Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser  
50 55 60

Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr  
65 70 75 80

Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala  
85 90 95

Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala  
100 105 110

Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys  
115 120 125

Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys Lys Leu Ser Gly Ile Thr Thr Ala  
130 135 140

Lys Asp Met Asn Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly  
145 150 155 160

Tyr Ala Asp Phe Glu Ala Asn Pro Glu Leu Leu Lys Asn Ile Val Ala  
165 170 175

Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp  
180 185 190

Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala  
195 200 205

Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe  
210 215 220

Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu  
225 230 235 240

Asp Thr Thr Leu Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr  
245 250 255

Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp  
260 265 270

Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275 280

<210> 145  
<211> 274  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 145  
Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe Leu Val Ala Cys  
1 5 10 15

Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln  
20 25 30

Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met  
35 40 45

Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu  
50 55 60

Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro  
65 70 75 80

Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp  
85 90 95

Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val  
100 105 110

Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys  
115 120 125

Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu  
130 135 140

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

Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln  
165 170 175

Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly  
180 185 190

Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly  
195 200 205

Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala  
210 215 220

Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu Val Lys Lys Ile  
225 230 235 240

Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile  
245 250 255

Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu  
260 265 270



Gly Gln

<210> 146

<211> 278

<212> PRT

<213> 肺炎鏈球菌

<400> 146

Met Lys Lys Trp Ile Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Ala Ile Leu Lys Asp Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 147  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 147  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Phe | Val | Pro | Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp | Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe |
| 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |
| Asp | Ile | Asp | Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu | Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Asn | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys | Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys |
|     |     |     | 85  |     |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Gly | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr | Ser | Ala | Thr | Tyr | Glu | Arg |
|     |     | 100 |     |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Arg | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val |
|     | 115 |     |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Leu | Ser | Gly | Ile | Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Gly | Lys | Thr | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     |     | 160 |
| Glu | Ala | Asn | Pro | Glu | Ile | Leu | Lys | Asn | Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu |
|     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Glu | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Thr | Leu |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 148  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 148  
Met Lys Lys Trp Ile Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser His Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Ala Ile Leu Lys Asp Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 149  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 149  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ala Ser Glu Ile Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Gln Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Ala Ile Leu Lys Asp Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Thr Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 150  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 150  
Met Lys Lys Trp Met Phe Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ala Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Ala Ile Leu Lys Asp Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 151  
<211> 274  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 151



|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Met | Leu | Val | Leu | Val | Ser | Leu | Met | Thr | Ala | Leu | Phe | Leu | Val | Ala | Cys |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Gly | Lys | Asn | Ser | Ser | Glu | Thr | Ser | Gly | Asp | Asn | Trp | Ser | Lys | Tyr | Gln |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Ser | Asn | Lys | Ser | Ile | Thr | Ile | Gly | Phe | Asp | Ser | Thr | Phe | Val | Pro | Met |
|     |     | 35  |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp | Gly | Ser | Tyr | Ala | Gly | Phe | Asp | Ile | Asp | Leu |
|     | 50  |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |
| Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu | Lys | Tyr | Gly | Ile | Thr | Val | Asn | Trp | Gln | Pro |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys | Glu | Ala | Glu | Leu | Thr | Lys | Gly | Thr | Ile | Asp |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr | Ser | Ala | Thr | Asp | Glu | Arg | Arg | Glu | Lys | Val |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val | Leu | Val | Thr | Lys |
|     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |     |
| Lys | Ser | Ser | Gly | Ile | Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr | Gly | Lys | Thr | Leu |
|     | 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe | Glu | Ala | Asn | Pro |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Glu | Ile | Leu | Lys | Asn | Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala | Asn | Gln | Tyr | Gln |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp | Arg | Ile | Asp | Gly |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly |
|     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |

Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala  
210 215 220

Phe Ala Val Gly Ser Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu Val Lys Lys Ile  
225 230 235 240

Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile  
245 250 255

Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu  
260 265 270

Gly Gln

<210> 152  
<211> 274  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 152  
Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe Leu Val Ala Cys  
1 5 10 15

Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Gln  
20 25 30

Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met  
35 40 45

Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu  
50 55 60

Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro  
65 70 75 80

Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp  
85 90 95

Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val  
100 105 110

Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val Leu Val Thr Lys  
115 120 125

Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr Gly Lys Thr Leu  
130 135 140

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

Glu Leu Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala Asn Gln Tyr Gln  
165 170 175

Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp Arg Ile Asp Gly  
180 185 190

Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu Glu Ala Glu Gly  
195 200 205

Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu Glu Thr Glu Ala  
210 215 220

Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu Val Lys Lys Ile  
225 230 235 240

Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys Phe Gln Glu Ile  
245 250 255

Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu  
260 265 270

Gly Gln

<210> 153  
<211> 277  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 153  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ser Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Tyr Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Leu Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Thr  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Glu Ile Leu Lys Asn Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

|             |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Asn         | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 180         |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Arg         | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 195         |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Glu         | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 210         |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Glu         | Thr | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Thr | Leu |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 225         |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Val         | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 245         |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Phe         | Gln | Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp | Phe | Gly | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 260         |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Glu         | Val | Lys | Glu | Gly |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 275         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <210> 154   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <211> 282   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <212> PRT   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <213> 肺炎鏈球菌 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <400> 154   |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Met         | Lys | Lys | Trp | Met | Lys | Lys | Trp | Met | Leu | Val | Leu | Val | Ser | Leu | Met |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 1           |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     | 15  |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Thr         | Ala | Leu | Phe | Leu | Val | Ala | Cys | Gly | Lys | Asn | Ala | Ser | Glu | Thr | Ser |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 20          |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Gly         | Asp | Asn | Trp | Ser | Lys | Tyr | Glu | Ser | Asn | Lys | Ser | Ile | Thr | Ile | Gly |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 35          |     |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Phe         | Asp | Ser | Thr | Phe | Val | Pro | Met | Gly | Phe | Ala | Gln | Lys | Asp | Gly | Ser |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| 50          |     |     |     |     | 55  |     |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Tyr | Ala | Gly | Phe | Asp | Ile | Asp | Leu | Ala | Thr | Ala | Val | Phe | Glu | Lys | Tyr |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     |     | 80  |
| Gly | Ile | Thr | Val | Asn | Trp | Gln | Pro | Ile | Asp | Trp | Asp | Leu | Lys | Glu | Ala |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     |     | 90  |     |     |     |     | 95  |     |
| Glu | Leu | Thr | Lys | Gly | Thr | Ile | Asp | Leu | Ile | Trp | Asn | Gly | Tyr | Ser | Ala |
|     |     |     | 100 |     |     |     |     | 105 |     |     |     |     | 110 |     |     |
| Thr | Asp | Glu | Arg | Arg | Glu | Lys | Val | Ala | Phe | Ser | Asn | Ser | Tyr | Met | Lys |
|     |     |     | 115 |     |     |     |     | 120 |     |     |     |     | 125 |     |     |
| Asn | Glu | Gln | Val | Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Leu | Ser | Gly | Ile | Thr | Thr | Ala |
|     |     |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |
| Lys | Asp | Met | Thr | Gly | Lys | Ile | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala | Gly | Ser | Ser | Gly |
| 145 |     |     |     |     | 150 |     |     |     |     | 155 |     |     |     |     | 160 |
| Tyr | Ala | Asp | Phe | Glu | Ala | Asn | Pro | Glu | Ile | Leu | Lys | Asn | Ile | Val | Ala |
|     |     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     | 175 |     |
| Asn | Lys | Glu | Ala | Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu | Ala | Leu | Ile | Asp |
|     |     |     | 180 |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     | 190 |     |     |
| Leu | Lys | Asn | Asp | Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp | Arg | Val | Tyr | Ala |
|     |     |     | 195 |     |     |     |     | 200 |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp | Tyr | Asn | Val | Phe |
|     |     |     | 210 |     |     |     | 215 |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Thr | Val | Gly | Leu | Glu | Ile | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly | Ala | Arg | Lys | Glu |
| 225 |     |     |     |     | 230 |     |     |     |     | 235 |     |     |     |     | 240 |
| Asp | Thr | Thr | Leu | Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe | Ser | Ser | Leu | Tyr |
|     |     |     |     | 245 |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Lys | Asp | Gly | Lys | Phe | Gln | Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp | Phe | Gly | Glu | Asp |
|     |     |     |     | 260 |     |     |     |     | 265 |     |     |     | 270 |     |     |

Val Ala Thr Lys Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275 280

<210> 155  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 155  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ala Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45

Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Ala Ile Leu Lys Asp Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Ile Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Ile Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 156  
<211> 278  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 156  
Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu Val Ser Leu Met Ile Ala Leu Phe  
1 5 10 15

Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Thr Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp  
20 25 30

Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr  
35 40 45



Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe  
50 55 60

Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Ile  
65 70 75 80

Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys  
85 90 95

Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg  
100 105 110

Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser His Ser Tyr Met Lys Asn Glu Gln Val  
115 120 125

Leu Val Thr Lys Lys Ser Ser Gly Ile Thr Thr Ala Lys Asp Met Ala  
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Gly Ala Gln Ala Gly Ser Ser Gly Tyr Ala Asp Phe  
145 150 155 160

Glu Ala Asn Pro Ala Ile Leu Lys Asp Ile Val Ala Asn Lys Glu Ala  
165 170 175

Asn Gln Tyr Gln Thr Phe Asn Glu Ala Leu Ile Asp Leu Lys Asn Asp  
180 185 190

Arg Ile Asp Gly Leu Leu Ile Asp Arg Val Tyr Ala Asn Tyr Tyr Leu  
195 200 205

Glu Ala Glu Gly Val Leu Asn Asp Tyr Asn Val Phe Thr Val Gly Leu  
210 215 220

Glu Thr Glu Ala Phe Ala Val Gly Ala Arg Lys Glu Asp Thr Thr Leu  
225 230 235 240

Val Lys Lys Ile Asn Glu Ala Phe Ser Ser Leu Tyr Lys Asp Gly Lys  
245 250 255

Phe Gln Glu Ile Ser Gln Lys Trp Phe Gly Glu Asp Val Ala Thr Lys  
260 265 270

Glu Val Lys Glu Gly Gln  
275

<210> 157  
<211> 286  
<212> PRT  
<213> 肺炎鏈球菌

<400> 157  
Met Lys Lys Trp Met Lys Lys Trp Met Lys Lys Trp Met Leu Val Leu  
1 5 10 15

Val Ser Leu Met Thr Ala Leu Phe Leu Val Ala Cys Gly Lys Asn Ala  
20 25 30

Ser Glu Thr Ser Gly Asp Asn Trp Ser Lys Tyr Glu Ser Asn Lys Ser  
35 40 45

Ile Thr Ile Gly Phe Asp Ser Thr Phe Val Pro Met Gly Phe Ala Gln  
50 55 60

Lys Asp Gly Ser Tyr Ala Gly Phe Asp Ile Asp Leu Ala Thr Ala Val  
65 70 75 80

Phe Glu Lys Tyr Gly Ile Thr Val Asn Trp Gln Pro Ile Asp Trp Asp  
85 90 95

Leu Lys Glu Ala Glu Leu Thr Lys Gly Thr Ile Asp Leu Ile Trp Asn  
100 105 110

Gly Tyr Ser Ala Thr Asp Glu Arg Arg Glu Lys Val Ala Phe Ser Asn  
115 120 125

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Tyr | Met | Lys | Asn | Glu | Gln | Val | Leu | Val | Thr | Lys | Lys | Leu | Ser | Gly |
| 130 |     |     |     |     | 135 |     |     |     |     | 140 |     |     |     |     |     |
| Ile | Thr | Thr | Ala | Lys | Asp | Met | Thr | Gly | Lys | Ile | Leu | Gly | Ala | Gln | Ala |
| 145 |     |     |     | 150 |     |     |     | 155 |     |     |     |     |     | 160 |     |
| Gly | Ser | Ser | Gly | Tyr | Ala | Asp | Phe | Glu | Ala | Asn | Pro | Glu | Ile | Leu | Lys |
|     |     |     | 165 |     |     |     |     | 170 |     |     |     |     |     | 175 |     |
| Asn | Ile | Val | Ala | Asn | Lys | Glu | Ala | Asn | Gln | Tyr | Gln | Thr | Phe | Asn | Glu |
|     |     | 180 |     |     |     |     |     | 185 |     |     |     |     |     | 190 |     |
| Ala | Leu | Ile | Asp | Leu | Lys | Asn | Asp | Arg | Ile | Asp | Gly | Leu | Leu | Ile | Asp |
|     | 195 |     |     |     |     |     | 200 |     |     |     |     | 205 |     |     |     |
| Arg | Val | Tyr | Ala | Asn | Tyr | Tyr | Leu | Glu | Ala | Glu | Gly | Val | Leu | Asn | Asp |
|     | 210 |     |     |     |     | 215 |     |     |     |     | 220 |     |     |     |     |
| Tyr | Asn | Val | Phe | Thr | Val | Gly | Leu | Glu | Ile | Glu | Ala | Phe | Ala | Val | Gly |
| 225 |     |     |     | 230 |     |     |     |     |     | 235 |     |     |     | 240 |     |
| Ala | Arg | Lys | Glu | Asp | Thr | Thr | Leu | Val | Lys | Lys | Ile | Asn | Glu | Ala | Phe |
|     |     |     | 245 |     |     |     |     |     | 250 |     |     |     |     | 255 |     |
| Ser | Ser | Leu | Tyr | Lys | Asp | Gly | Lys | Phe | Gln | Glu | Ile | Ser | Gln | Lys | Trp |
|     |     | 260 |     |     |     |     |     | 265 |     |     |     |     | 270 |     |     |
| Phe | Gly | Glu | Asp | Val | Ala | Thr | Lys | Glu | Val | Lys | Glu | Gly | Gln |     |     |
|     | 275 |     |     |     |     |     | 280 |     |     |     |     | 285 |     |     |     |

## 【發明申請專利範圍】

### 【請求項1】

一種融合蛋白，其從N端至C端依次包含：

(i) 生物素結合部分體(biotin-binding moiety)，其中該生物素結合部分體包含與SEQ ID NO: 2至少90%一致之胺基酸序列；

(ii) SP1500多肽，其包含與SEQ ID NO: 7至少90%一致之胺基酸序列；及

(iii) SP0785多肽，其包含與SEQ ID NO: 4至少90%一致之胺基酸序列。

### 【請求項2】

如請求項1之融合蛋白，其中該生物素結合部分體包含與SEQ ID NO: 2至少95%一致之胺基酸序列。

### 【請求項3】

如請求項1或2之融合蛋白，其中該SP1500多肽包含與SEQ ID NO: 7至少95%一致之胺基酸序列。

### 【請求項4】

如請求項1或2之融合蛋白，其中該SP0785多肽包含與SEQ ID NO: 4至少95%一致之胺基酸序列。

### 【請求項5】

如請求項1或2之融合蛋白，其進一步包含(i) 位於該生物素結合部分體與該SP1500或SP0785多肽之間的第一連接子；及/或(ii) 位於該SP1500多肽與該SP0785多肽之間的第二連接子。

### 【請求項6】

如請求項5之融合蛋白，其中該第一連接子包含胺基酸序列GGGGSSS (SEQ ID NO: 37)。

**【請求項7】**

如請求項5之融合蛋白，其中該第二連接子包含胺基酸序列AAA (SEQ ID NO: 38)。

**【請求項8】**

如請求項1或2之融合蛋白，其中該生物素結合部分體包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。

**【請求項9】**

如請求項1或2之融合蛋白，其中該SP1500多肽包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列。

**【請求項10】**

如請求項1或2之融合蛋白，其中該SP0785多肽包含SEQ ID NO: 4之胺基酸序列。

**【請求項11】**

如請求項1或2之融合蛋白，其包含與SEQ ID NO: 23至少95%一致之胺基酸序列。

**【請求項12】**

如請求項1或2之融合蛋白，其中該融合蛋白具有SEQ ID NO: 23之胺基酸序列。

**【請求項13】**

一種核酸，其包含編碼如請求項1至12中任一項之融合蛋白之核苷酸序列，其中該核苷酸序列包含：

- (i) 編碼該生物素結合部分體之第一部分；
- (ii) 編碼該SP1500多肽之第二部分；及
- (iii) 編碼該SP0785多肽之第三部分。

**【請求項14】**

如請求項13之核酸，其中該核苷酸序列之第一部分係與SEQ ID NO: 10至少95%一致。

**【請求項15】**

如請求項13或14之核酸，其中該核苷酸序列之第二部分係與SEQ ID NO: 14至少95%一致。

**【請求項16】**

如請求項13或14之核酸，其中該核苷酸序列之第三部分係與SEQ ID NO: 12至少95%一致。

**【請求項17】**

如請求項13之核酸，其中編碼該融合蛋白之核苷酸序列係與SEQ ID NO: 33至少95%一致。

**【請求項18】**

如請求項13或17之核酸，其中編碼該融合蛋白之核苷酸序列具有SEQ ID NO: 33之核苷酸序列。

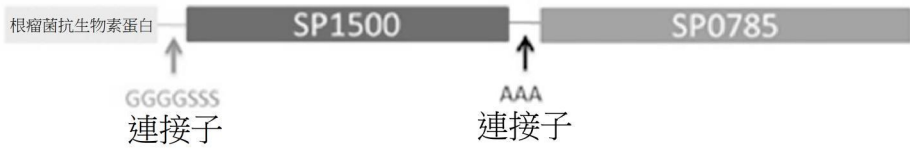
**【請求項19】**

一種表現載體，其包含如請求項13至18中任一項之核酸。

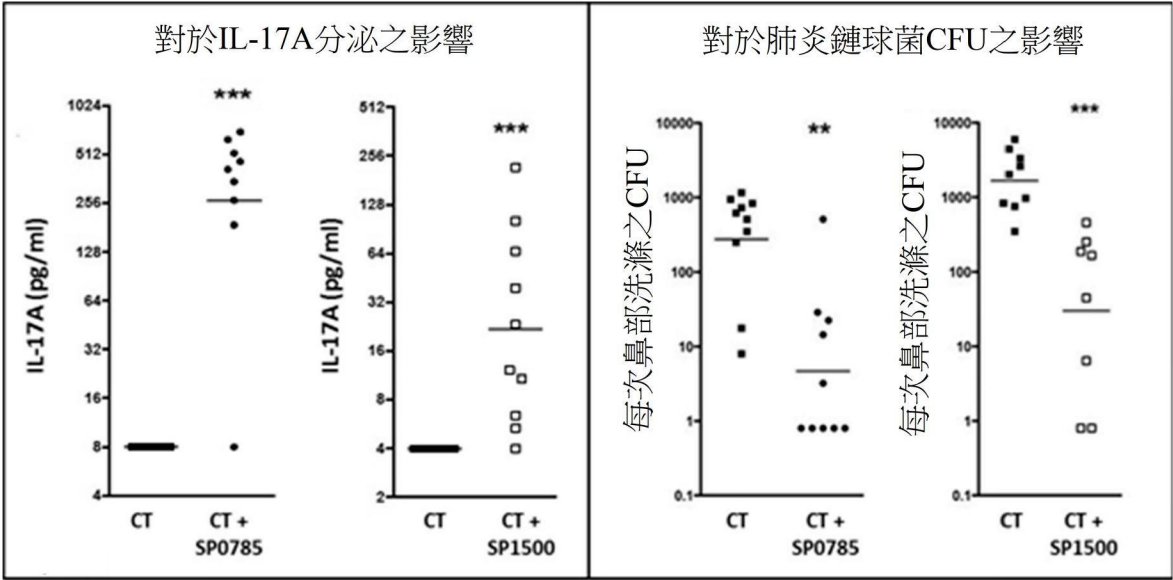
**【請求項20】**

如請求項19之表現載體，其中該核酸進一步包含編碼表現標籤(expression tag)之核苷酸序列，及其中該融合蛋白包含該表現標籤。

【發明圖式】



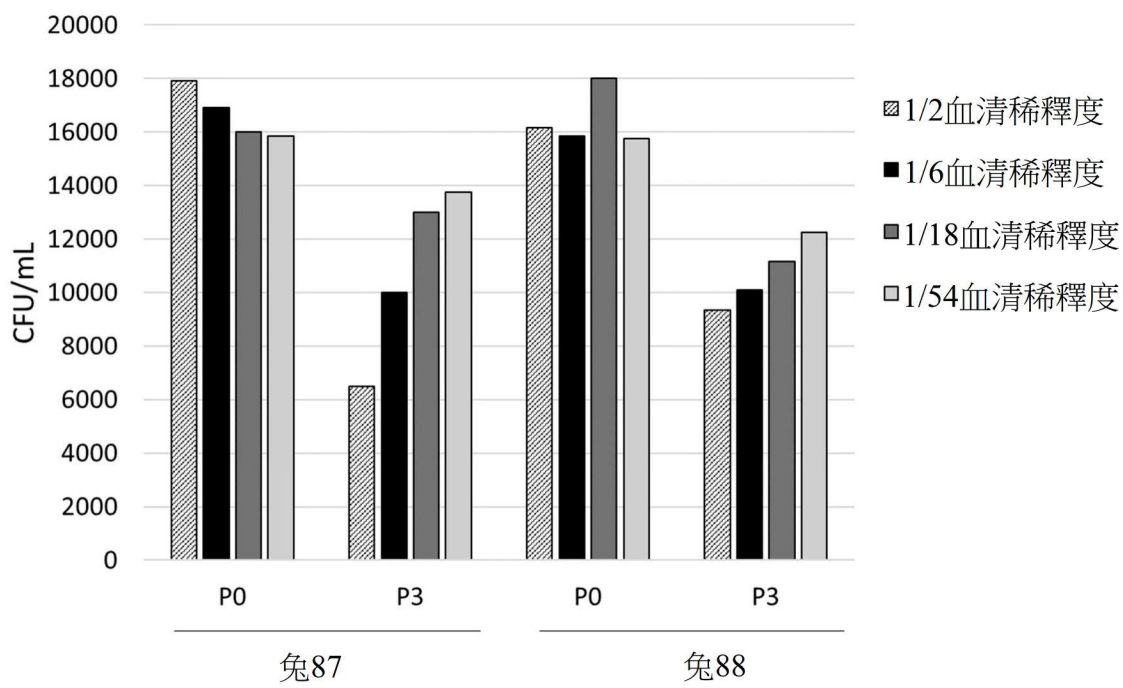
【圖1】



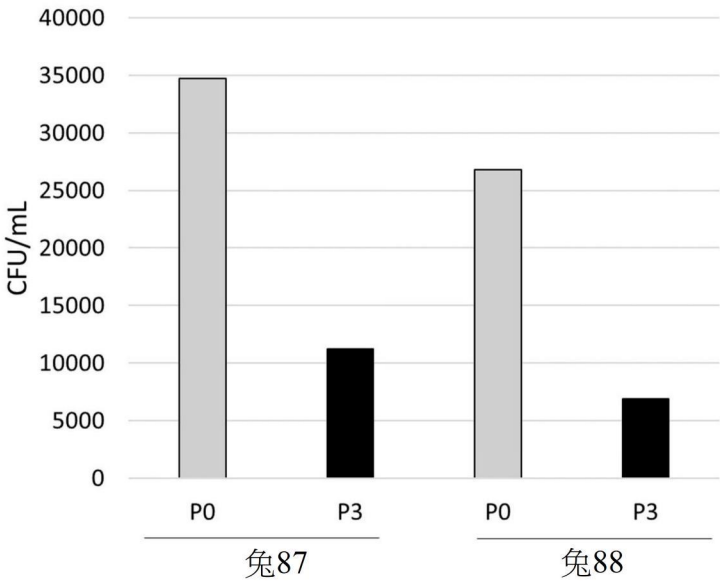
【圖2】



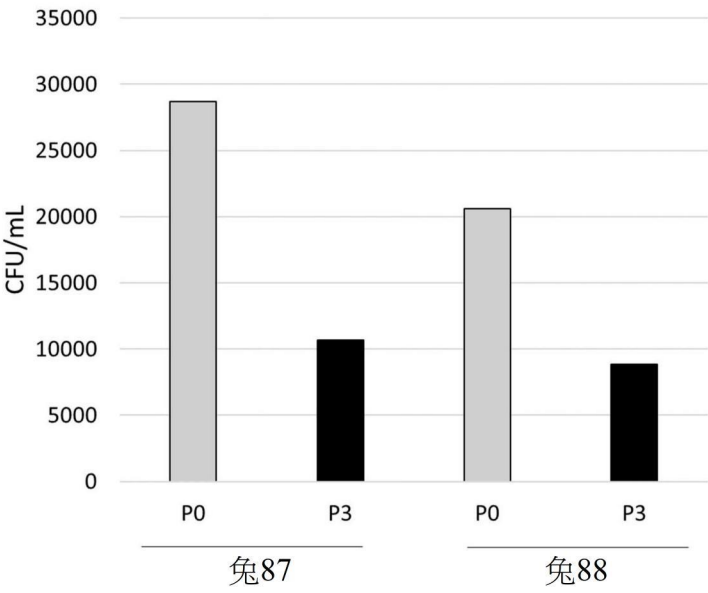
【圖3】



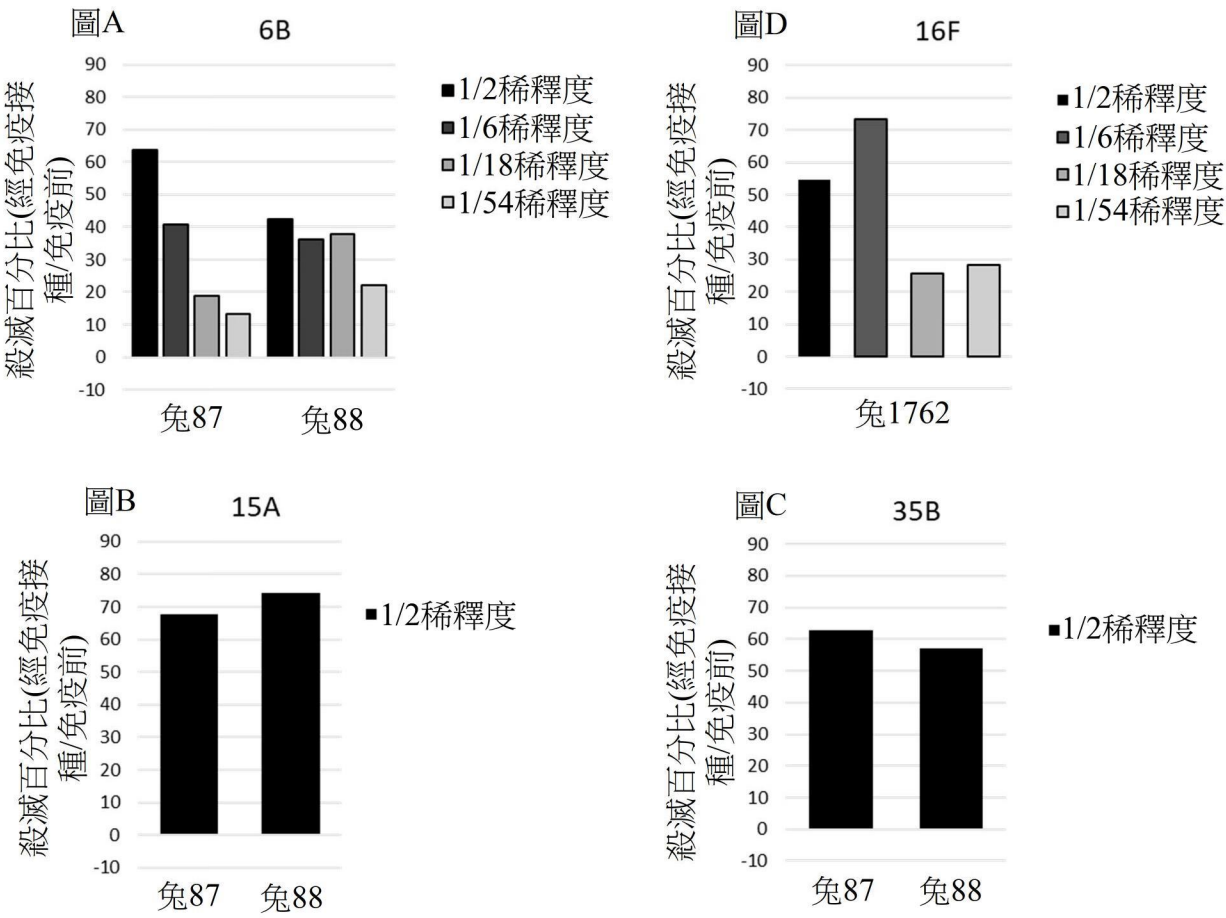
【圖4】



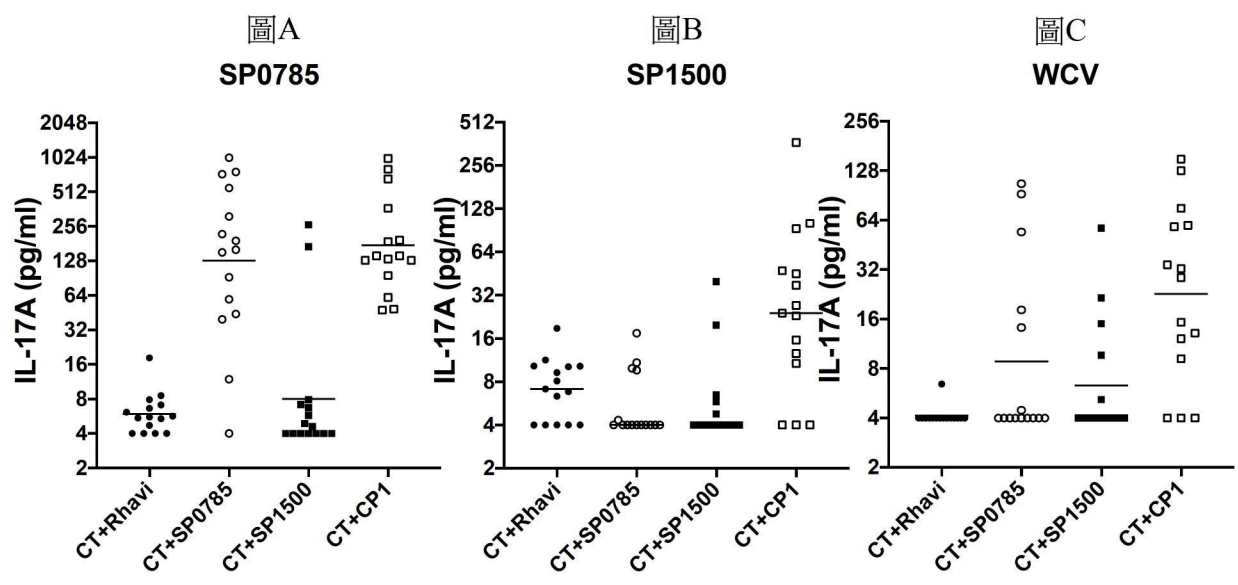
【圖5】



【圖6】

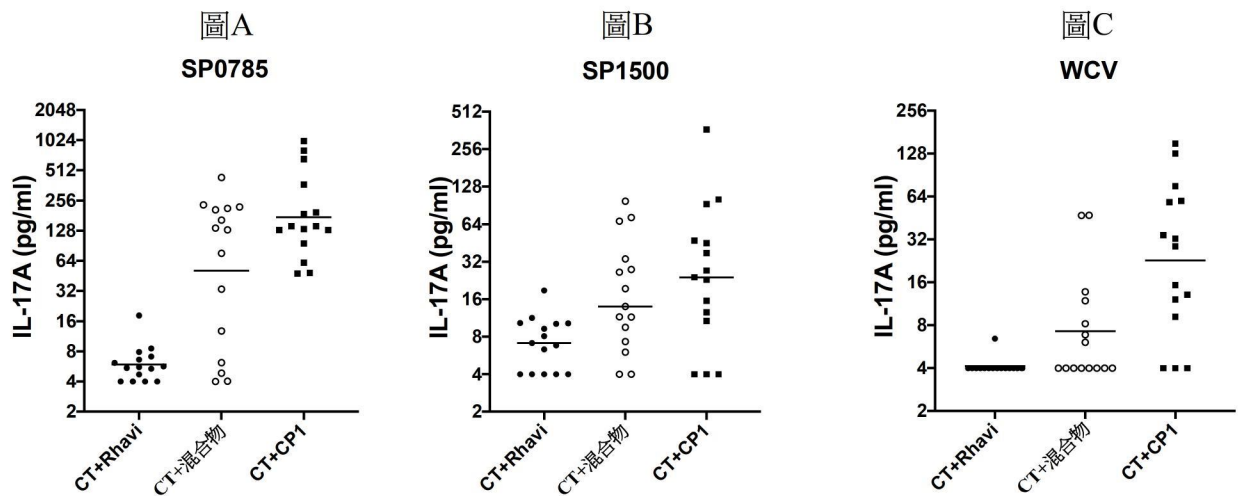


【圖7】



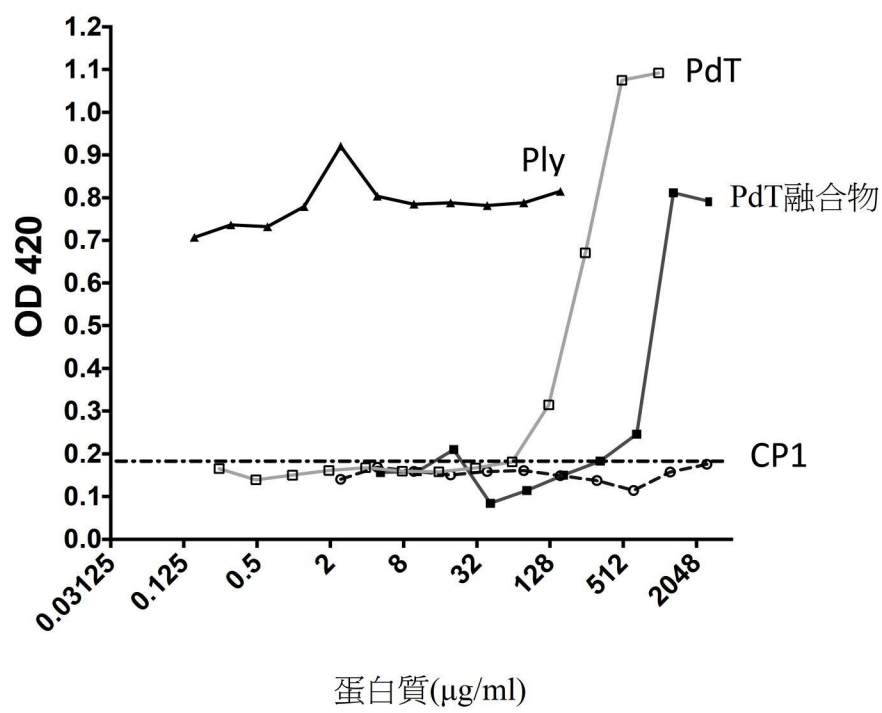
【圖8】





【圖10】





【圖11】