



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I694084 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 21 日

(21)申請案號：104127393

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 08 月 21 日

(51)Int. Cl. : C07K14/735 (2006.01)

C07H21/02 (2006.01)

C12N15/62 (2006.01)

C12N15/63 (2006.01)

C12N15/11 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/23 世界智慧財產權組織 PCT/US15/17152

(71)申請人：日商武田藥品工業有限公司(日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED (JP)

日本

德商武田公司(德國) TAKEDA GMBH (DE)

德國

(72)發明人：查柏蘭恩 亞倫 K CHAMBERLAIN, AARON K. (US) ; 劉 強 LIU, QIANG (US) ; 史密德 馬修斯 SCHMIDT, MATHIAS (DE)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 103044554A

NCBI GenBank accession no. 1BIK_A (公開日 2012.11.12)

審查人員：張維纓

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：10 共 97 頁

(54)名稱

UTI 融合蛋白質

(57)摘要

本發明提供 UTI 融合蛋白質、用於產生該融合蛋白質之 DNA 序列，及使用該融合蛋白質之醫藥組成物及方法。

The present invention provides UTI fusion proteins, DNA sequences for producing the same, and pharmaceutical compositions and methods of using the same.

指定代表圖：

UTI - Fc (3Ser)

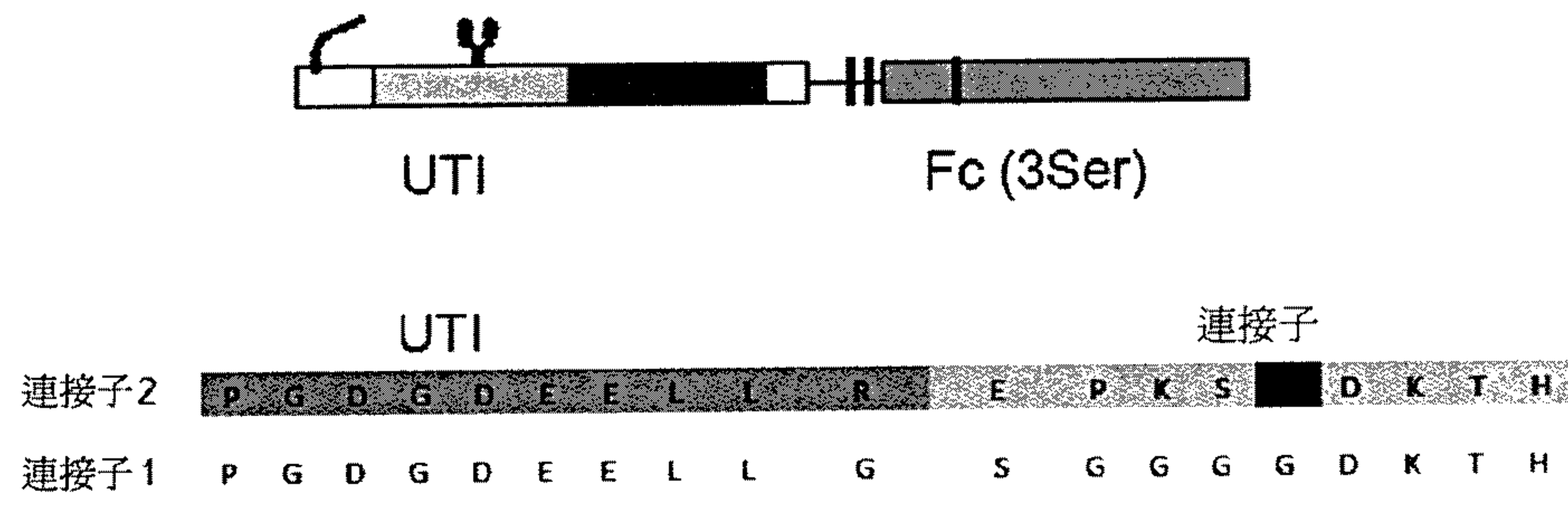


圖 2

I694084

公告本

發明摘要

※ 申請案號：104127393

※ 申請日：104年8月21日

※IPC 分類：

C07K 14/735 (2006.01)

C07H 21/02 (2006.01)

C12N 15/62 (2006.01)

C12N 15/63 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

UTI 融合蛋白質

UTI FUSION PROTEINS

【中文】

本發明提供 UTI 融合蛋白質、用於產生該融合蛋白質之 DNA 序列，及使用該融合蛋白質之醫藥組成物及方法。

【英文】

The present invention provides UTI fusion proteins, DNA sequences for producing the same, and pharmaceutical compositions and methods of using the same.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（2）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

UTI 融合蛋白質

UTI FUSION PROTEINS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於分子生物學、藥理學及醫學。

【先前技術】

【0002】 尿胰蛋白酶抑制劑(UTI)，亦稱為烏司他丁、尿抑制素(uristatin/urinastatin/ulistin)、人抑制劑 30(HI-30)、明京(mingin)及比庫蛋白，為具有約 40kD 分子量之蛋白酶抑制劑。UTI 存在於人尿液及血液(hUTI)中並且具有各種生理活性諸如對於絲胺酸蛋白酶家族，諸如胰蛋白酶、 α -胰凝乳蛋白酶、胞漿素、組織蛋白酶-G 及白細胞彈性蛋白酶之抑制效應。UTI 亦具有免疫調節效應，且其可下調促炎性細胞因子，諸如腫瘤壞死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)及白介素(IL-6)之釋放。另外，UTI 亦干擾 PDGF-D(PDGF-DD)/PDGF-BBR 活性二聚物介導之傳訊途徑，此干擾係藉由中和該二聚物來實現的。

【0003】 hUTI 已經收到上市授權並且一種產品在日本以商品名稱 Miraclid 銷售並且從人尿液分離。事實上，從人尿液分離之 hUTI 當前由多個製造商銷售以治療胰腺炎及由休克造成之急性循環衰竭。

【0004】 UTI 首先在人類體內以被稱為 AMBP(α 1-微球蛋白/比庫蛋白前驅物)的前驅蛋白形式產生，其編碼於人染色體 9 上。AMBP 之蛋白水解產生含有 143 個胺基酸的游離 UTI。UTI 包括已知抑制絲胺酸蛋白酶之兩個 Kunitz 域，其藉由 UTI 之 N 及 C 末端上之非結構化胺基酸側接。預期該等兩個域賦予蛋白酶抑制之不同特異性，此歸因於涉及蛋白酶結合之不同胺基酸。藉由與其他絲胺酸蛋白酶抑制劑(例如 BPTI、牛胰腺胰蛋白酶抑制劑)類比之方法，可估計用於蛋白酶抑制之兩個關鍵胺基酸包括 Met26(Kunitz 域 1)及 Arg88(Kunitz 域 2)。關於 UTI 之不同部分在抑制不同蛋白酶期間之牽涉所知甚少，但是移除 Kunitz 域 1 已被證明可改變蛋白酶

特異性，從而揭示針對因子 Xa 及血漿激肽釋放酶之新抑制活性。全長 UTI 不展示此兩種蛋白酶之抑制(Morishita 等人, Thrombosis Research 1994, 第 73 卷(3/4) 第 193-204 頁)。UTI 亦包括兩個連接糖，一個糖 O 連結於 Ser10 處並且一個糖 N 連結於 Asn45 處。UTI 在齧齒動物及人中之半衰期為 4-30 分鐘(Fries 等人, International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 2000, 第 32 卷, 第 125-137 頁)。

【0005】 UTI 融合蛋白質應含有胺基酸之優化序列，包括任何 UTI 域之最佳開始及終止點，且可融合至另一種蛋白質以增強性質諸如表現、純化、半衰期及穩定性。融合搭配物之確切序列需要判定並且可包括可改變融合搭配物之功能性質的连接子、開始/終止點及/或突變之變化。

自尿液獲得之烏司他丁之變異體已知 WO199856916、US5792629、US5407915、US5409895、US7019123 及 US6583108。烏司他丁之融合蛋白質(及其變化形式)之概念已經揭示 US20080181892、US5541288 及 US20080255025。某些 UTI 融合蛋白質描述於 CN 103044554A 中。CN 103044554A 之融合蛋白質涉及 Fc 域中之特異性變異體，大概用於避免任何 Fc 介導藥理學作用(ADCC, CDC)。已經意外地發現具有野生型 IgG1 之 UTI-Fc 為良好耐受的並且提供半衰期之顯著增加。另外，與 CN 103044554A 之 UTI 融合蛋白質相比，本發明 UTI 融合蛋白質，尤其 SEQ ID NO:1，展現更大熱穩定性。

【0006】 本發明提供 UTI 融合蛋白質、包括該等融合蛋白質之醫藥組成物、製備方法及其用途。

【發明內容】

【0007】 本發明提供包含 UTI 域及融合搭配物之 UTI 融合蛋白質，其中 UTI 域可操作地連結至融合搭配物。本發明提供包含 UTI 域及 Fc 域之 UTI 融合蛋白質，其中 UTI 域可操作地連結至 Fc 域。本發明亦提供如本文描述之分離的 UTI 融合蛋白質。

【0008】 在一些實施例中，本發明提供 UTI 融合蛋白質，其包括包含 SEQ ID NO: 1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21、23、25、27 及 29 之序列。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:1 之 UTI 融合蛋

白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:3 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:5 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:7 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:9 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:11 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:13 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:15 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:17 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:19 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:21 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:23 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:25 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:27 之 UTI 融合蛋白質。在一實施例中，本發明提供包含 SEQ ID NO:29 之 UTI 融合蛋白質。

【0009】 根據本發明之另一實施例，本發明提供編碼 UTI 融合蛋白質包括本文所述 UTI 融合蛋白質的核酸序列。此外，本發明提供闡明為 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28 及 30 之 DNA 序列。在一實施例中，編碼 UTI 融合蛋白質之核酸進一步包括含有核酸可操作連結之控制序列的載體。在另一實施例中，本發明提供包含編碼 UTI 融合蛋白質之核酸序列的寄主細胞，如哺乳動物、昆蟲、大腸桿菌或酵母細胞，且將寄主細胞保持在融合蛋白質分子得以表現之條件下。

【0010】 在另一實施例中，本發明提供包括本文所述 UTI 融合蛋白質及醫藥學上可接受之載體或賦形劑之醫藥組成物。

【0011】 根據本發明之另一實施例，提供治療 UTI 相關病症之方法，包括向有需要的患者投與有效量之本文所述 UTI 融合蛋白質。

【0012】 亦即，本發明提供 UTI 融合蛋白質作為藥物之用途，包括製造藥物，且使用本文所述 UTI 融合蛋白質來治療本文所述 UTI 相關病症。

【圖式簡單說明】

【0013】 圖 1 係 UTI 域結構及醣化位點。

【0014】 圖 2 係展示不同連接子之兩種 UTI-Fc 構築體。

【0015】 圖 3 係本發明之各種 UTI-Fc 構築體。

【0016】 圖 4 係用於 UTI 融合構築中之 DNA 裝配策略(SLIC)。

【0017】 圖 5 係藉由 UTI 及 UTI-Fc1, SEQ ID NO:1 對於蛋白酶活性(胰蛋白酶)之抑制

【0018】 圖 6 係藉由 UTI-Fc1、UFC1, SEQ ID NO:1 對於蛋白酶活性(胰凝乳蛋白酶)之抑制。

【0019】 圖 7 係藉由 UTI-Fc1、UFC1, SEQ ID NO:1 對於蛋白酶活性(多個蛋白酶)之抑制。

【0020】 圖 8 係藉由 UTI 及 UTI-Fc1, UTI-Fc, SEQ ID NO:1 對於細胞因子分泌(IL-6)之抑制。

【0021】 圖 9 係 UTI 融合蛋白質之純化產量。

【0022】 圖 10 係 SEQ ID NO:1 對於 C3H 小鼠中之 LPS 誘導 C5a 之效應。

【實施方式】

【0023】 本發明提供包含 UTI 域及融合搭配物之 UTI 融合蛋白質，其中 UTI 域可操作地連結至融合搭配物。本發明之 UTI 融合蛋白質對於蛋白酶，包括胰蛋白酶具有抑制效應。

【0024】 在一些實施例中，融合搭配物為 Fc 多肽。在一些實施例中，融合搭配物為人 Fc 多肽。在一些實施例中，融合搭配物為人 Fc 多肽之類似物。在一些實施例中，融合搭配物為人 Fc 多肽之片段。在其他實施例中，融合搭配物為小鼠 Fc 多肽。在其他實施例中，融合搭配物為大鼠 Fc 多肽。

【0025】 在一些實施例中，融合搭配物為人血清蛋白。在一些實施例中，融合搭配物為人血清蛋白之類似物。在一些實施例中，融合搭配物為修飾人血清蛋白。在一些實施例中，融合搭配物為人血清蛋白之片段。

【0026】 在一些實施例中，UTI 域為人 UTI(hUTI)。在一些實施例中，UTI 域為 hUTI 之類似物。在一些實施例中，UTI 域為 hUTI 之片段。在一些實施例中，UTI 融合蛋白質包含野生型 hUTI 域。

【0027】 在一些實施例中，UTI 融合蛋白質包含野生型人 UTI 域及人 Fc 域。在一些實施例中，UTI 融合蛋白質包含野生型 hUTI 域，及連接

子域，及人 Fc 域。

【0028】 在一些實施例中，UTI 融合蛋白質包含野生型人 UTI 域及人血清蛋白或其類似物或其片段。在一些實施例中，UTI 融合蛋白質包含野生型 hUTI 域、連接子域，及人血清蛋白或其類似物或其片段。

【0029】 在一些實施例中，Fc 域結合至人細胞上之 Fc 受體。在一些實施例中，分子之血清半衰期顯著長於單獨 UTI 域之血清半衰期。在一些實施例中，分子之 UTI 域之蛋白酶抑制活性相同或大於單獨 UTI 域。在一些實施例中，將分子投與小鼠減少炎症反應，包括但不限於，降低免疫細胞之活化或降低細胞因子或趨化因子之產生、分泌或活性。

【0030】 應瞭解 UTI 域藉由連接子域可操作連結至融合搭配物。

【0031】 本發明提供 UTI 融合蛋白質，其包含融合至選自由以下組成之群之多肽的 UTI 域：a)Fc 域，b)Fc 域之類似物，及 c)Fc 域之片段，其中 UTI 域藉由連接子域融合至 Fc 域、其類似物或其片段。本發明提供 UTI 融合蛋白質，其包含融合至選自由以下組成之群之多肽的 hUTI 域：a)Fc 域，b)Fc 域之類似物，及 c)Fc 域之片段，其中 hUTI 域藉由連接子域融合至 Fc 域、其類似物或其片段。

【0032】 本發明融合蛋白質涵蓋具有單體及多聚物形式之蛋白質，不論藉由完整抗體之消化製備或藉由其他方法產生。

【0033】 術語「多聚物」及「多聚」係關於其中 Fc 域或包含 Fc 域之分子具有共價、非共價締合，或同時具有共價及非共價相互作用之兩個或兩個以上多肽鏈的蛋白質。術語多聚物包括術語二聚物。

【0034】 術語「二聚物」係關於其中 Fc 域或包含 Fc 域之分子具有共價、非共價締合，或同時具有共價及非共價相互作用之兩個多肽鏈的蛋白質。亦即，術語「二聚物」係關於其中兩個 Fc 域共價、非共價締合，或同時具有共價及非共價相互作用之 UTI 融合蛋白質。更具體而言，術語「二聚物」係關於其中兩個 Fc 域共價締合之 UTI 融合蛋白質。

【0035】 本發明提供 UTI 融合蛋白質，其包含融合至選自由以下組成之群之多肽的 UTI 域：a)清蛋白、b)清蛋白類似物、c)清蛋白片段。本發明亦提供 UTI 融合蛋白質，其包含融合至選自由以下組成之群之多肽的

hUTI 域：a)人血清蛋白、b)清蛋白類似物、c)人血清蛋白之片段，其中 hUTI 藉由連接子域融合至清蛋白、其類似物或其片段。

術語定義

【0036】 用於本說明書及申請專利範圍中之術語如以下闡明來定義，除非另外指示。

【0037】 如本文使用，術語「連結(的)」、「融合(的)」或「融合」可互換使用。

【0038】 此等術語係關於藉由無論何種手段包括化學偶聯或重組手段將兩個更多元件或組分或域連接在一起。化學偶聯方法在此項技術中為已知的。

【0039】 「融合蛋白質」係關於具有共價連結在一起之兩個或兩個以上部分的多肽，其中一個或多個部分來源於不同蛋白質。兩個部分可藉由單一肽鍵來直接連結(例如，各部分彼此直接連結)或經由含有一或多個胺基酸殘基之肽連接子(例如在各部分之間具有介入胺基酸或胺基酸序列)。總體上，編碼兩個部分及連接子之 DNA 彼此處於解讀碼組中並且使用重組技術來產生。

【0040】 「UTI 域」係模擬 UTI 活性之蛋白質或肽。應瞭解可改變本發明之 UTI 域以使得其改變其衍生之天然發生或原始序列的序列，同時保持原始序列之所需活性。較佳 UTI 域為原始人 UTI(hUTI)、其類似物及變異體。hUTI 之變異體包括替換或修飾原始 hUTI 之一或多個胺基酸，其並非所需結構特徵或提供功能活性，包括保守取代。hUTI 之變異體包括移除或插入原始 hUTI 中之一或多個胺基酸，其並非所需結構特徵或提供功能活性。hUTI 之變異體包括替換或修飾原始 hUTI 之一或多個胺基酸以修飾一或多個性質或活性。hUTI 之變異體包括移除或插入原始 hUTI 中之一或多個胺基酸以修飾一或多個 UTI 性質或活性。hUTI 之變異體包括移除或改變原始人 UTI 中之醮化位點。hUTI 之變異體包括移除或改變一或多個 Kunitz 域。hUTI 之變異體可藉由標準技術，如定點誘變及 PCR 介導誘變來引入。

【0041】 重組 hUTI 域之胺基酸殘基序列闡明為 SEQ ID NO:31。總

體上，UTI 域包括與闡明為 SEQ ID NO:31 之重組 hUTI 域至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的序列。

【0042】 「Fc 域」為包含抗體之恆定區排除第一恆定區免疫球蛋白域並且在一些情況下，包含鉸鏈之一部分或全部的多肽。因此，Fc 域係關於抗體之非抗原結合部分，不論是否呈單體或多聚物形式。產生 Fc 域之抗體較佳為人來源並且可為任何免疫球蛋白，但是 IgG1 及 IgG2 較佳。

【0043】 Fc 域包括重鏈之鉸鏈區。本文中之「鉸鏈」或「鉸鏈區」或「抗體鉸鏈區」或「免疫球蛋白鉸鏈區」意謂可撓性多肽，其包含介於抗體之第一恆定域與第二恆定域之間之胺基酸，恰好在木瓜蛋白酶裂解上游。因此，對於 IgG，Fc 域包含免疫球蛋白域 CH2 及 CH3 以及 CH1 與 CH2 之間之鉸鏈區。雖然 Fc 區之邊界可能變化，但通常所界定之人 IgG 重鏈 Fc 區包括其羧基末端之殘基 C226 或 P230，其中編號係根據如 Kabat 中之 EU 指數。在一些實施例中，如下文更全面所述，對 Fc 區進行胺基酸修飾，例如用以改變與一或多個 FcγR 受體或 FcRn 受體之結合。

【0044】 因此，在某些實施例中，術語 Fc 域包括可截斷，藉由置換、缺失及/或插入來修飾之鉸鏈區並且此外修飾或未修改鉸鏈區可為位連接子域之連接點。

【0045】 「Fc 域之類似物」係關於自原始 Fc 修飾但是仍然包括拯救受體之結合位點的分子或序列。術語 Fc 域之類似物包括自非人原始 Fc 人源化之分子或序列。術語 Fc 域之類似物亦包括缺少一或多個原始 Fc 殘基，或具有該等 Fc 殘基之修飾的分子或序列，該等 Fc 殘基影響或涉及二硫化物形成、與寄主細胞之不相容性、表現後之 N 末端多樣性、穩定性、醮化、與補體之相互作用、結合至 Fc 拯救受體及/或與 Fcγ 受體相互作用。

【0046】 術語「Fc 域之多個片段」或「Fc 域之片段」係關於其中一個或多個位點已經移除之原始 Fc，其中所移除的位點不構成本發明之融合蛋白質所需要的結構特徵或功能活性。Fc 域之片段包括缺失原始 Fc 之殘基或截斷原始 Fc 並且可包括其餘殘基之取代。插入或改變殘基(例如，取代的殘基)可為天然胺基酸或改變胺基酸、擬肽物、非天然胺基酸或 D 胺基酸。

【0047】 總體上，Fc 域包括與 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE 或 IgM，尤其人 IgG1 或 IgG2 至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同的序列。

【0048】 術語 Fc 域包括原始 Fc 及 Fc 之類似物並且包括單體及多聚物形式，不論藉由完整抗體之消化製備或藉由其他方法產生。

【0049】 在某些實施例中，Fc 域包括至少鉸鏈域(上部、中間及/或下部鉸鏈區)、CH2 域(或變異體或其片段)及 CH3 域(或變異體或其片段)。在另一實施例中，Fc 域由鉸鏈域(上部、中間及/或下部鉸鏈區)、CH2 域(或變異體或其片段)及 CH3 域(或變異體或其片段)組成。在某些其它實施方案中，Fc 域由鉸鏈域(上部、中間及/或下部鉸鏈區)、CH2 域(或變異體或其片段)、CH3 域(或變異體或其片段)及 CH4 域(或變異體或其片段)組成。在另一實施例中，Fc 域由鉸鏈域(上部、中間及/或下部鉸鏈區)及 CH2 域組成。在另一實施例中，Fc 域由鉸鏈域(上部、中間及/或下部鉸鏈區)及 CH3 域(或變異體或其片段)組成。在另一實施例中，Fc 域由 CH2 域(或變異體或其片段)，及 CH3 域(或變異體或其片段)組成。在另一實施例中，Fc 域由完整 CH2 域及完整 CH3 域組成。在另一實施例中，Fc 域由完整 CH2 域及完整 CH3 域組成。在一實施例中，本發明之 Fc 域包括 Fc 分子的在此項技術中已知為 FcRn 結合所需要的至少一部分。在另一實施例中，本發明之 Fc 域包括 Fc 分子的在此項技術中已知為蛋白質 A 結合所需要的至少一部分。在另一實施例中，本發明之 Fc 域包括 Fc 分子的在此項技術中已知為蛋白質 G 結合所需要的至少一部分。

【0050】 根據本發明，Fc 域總體上係關於包含免疫球蛋白重鏈之 Fc 域之全部或一部分的多肽。如以上論述，此包括但不限於包含整個鉸鏈區、CH1、CH2 及/或 CH3 域之多肽以及包含例如鉸鏈、CH2 及 CH3 域的此等肽之片段。Fc 域可來源於任何物種及/或亞型之任何免疫球蛋白，包括但不限於人 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE 或 IgM 抗體。因此，Fc 域包括 IgA、IgD 及 IgG 之最後兩個恆定區免疫球蛋白域，IgE 及 IgM 之最後三個恆定區免疫球蛋白域，以及該等域之可撓性鉸鏈 N 末端。對於 IgA

及 IgM 而言，Fc 可包括 J 鏈。

【0051】 如本文使用之 Fc 域包括原始 Fc 及 Fc 變異體分子。與 Fc 變異體及原始 Fc 蛋白質一樣，術語 Fc 域包括單體及多聚物形式之分子，不論自抗體消化或藉由其他手段產生。

【0052】 如在本文中闡明，應瞭解，可修飾任何 Fc 域以使得其在胺基酸序列上自天然發生免疫球蛋白分子之原始 Fc 域變化。在某些示例性實施方案中，Fc 域保留效應功能，例如，FcγR 結合。在某些示例性實施方案中，Fc 域缺少效應功能，例如，FcγR 結合。

【0053】 本發明之 Fc 域可來源於不同免疫球蛋白分子。舉例而言，Fc 域可包括來源於 IgG1 之 CH2 及/或 CH3 域及來源於 IgG3 之鉸鏈區。

【0054】 在一些實施例中，UTI 融合蛋白質包括 Fc 域。適用於產生本發明之 UTI 融合蛋白質之 Fc 域可自許多不同來源獲得。在較佳實施例中，UTI 融合蛋白質之 Fc 域來源於人免疫球蛋白。然而，應瞭解，Fc 域可來源於另一個哺乳動物物種之免疫球蛋白，包括例如齧齒動物(例如小鼠、大鼠、兔、豚鼠)或非人靈長類動物(例如黑猩猩、彌猴)物種。此外，UTI 融合蛋白質 Fc 域或其一部分可來源於任何免疫球蛋白種類。

【0055】 本文所用之術語「野生型」或「wt」或「原始」意指自然界中所見之胺基酸序列或核苷酸序列，包括對偶基因變異。野生型蛋白質、多肽、抗體、免疫球蛋白、IgG、多核苷酸、DNA、RNA 等具有未經有意修飾之胺基酸序列或核苷酸序列。

【0056】 在某些實施例中，本發明之 UTI 融合蛋白質可使用連接子域。連接子域用於在操作上將 UTI 域連接至融合搭配物。

【0057】 術語「連接子域」係關於多肽連接子、非肽連接子及其組合。具體而言，連接子域可為多肽。如本文使用，術語「連接子域」係關於將兩個域以線性序列來連接的序列。如本文使用，術語「多肽連接子」係關於將兩個域以多肽鏈之線性胺基酸序列來連接的肽或多肽序列(例如，合成肽或多肽序列)。舉例而言，多肽連接子可用於將 UTI 域連接至 Fc 域。較佳地，此等多肽連接子可為多肽分子提供可撓性。本發明之 UTI 融合蛋白質可包含連接子域，包括肽連接子。

【0058】 舉例而言，連接子域可用於將兩個域以多肽連接子之線性胺基酸序列來連接，諸如將 UTI 域與 Fc 域連接。在某些實施例中，連接子域可用於將 UTI 域連接至 Fc 域。連接子域可用於將域以任何順序連接。舉例而言，在一些實施例中，連接子以順序 UTI-連接子-Fc 來連接 UTI 域與 Fc 域，而在其他實施例中連接子以順序 Fc-連接子-UTI 來連接 UTI 域與 Fc 域，其中多肽區域自 N 末端至 C 末端指示。示例性多肽連接子包括由甘胺酸及絲胺酸殘基組成之彼等，所謂 Gly-Ser 多肽連接子。如本文使用，術語「Gly-Ser 多肽連接子」係關於由甘胺酸及絲胺酸殘基組成之肽。示例性 Gly-Ser 多肽連接子包括胺基酸序列 Ser(Gly₄Ser)_n，其中 n 為 1 至 10 之整數，分別為 SEQ ID NO:33-42。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=1。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=2。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=3。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=4。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=5。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=6。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=7。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=8。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=9。在一實施例中，UTI 融合蛋白質包括一個或兩個 Gly-Ser 多肽連接子，其中 n=10。

【0059】 另一示例性連接子在 SEQ ID NO:43 中給出。

【0060】 術語「包括」意謂化合物，即，融合蛋白質可在 N-或 C-末端中之一者或兩者上包括額外胺基酸。當然，此等額外胺基酸不應顯著干擾化合物，即，融合蛋白質之活性。

【0061】 術語「胺基酸」係關於天然發生及合成胺基酸以及以與天然發生胺基酸類似方式起作用的胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然發生胺基酸為藉由遺傳密碼編碼之彼等，以及後來修飾之彼等編碼胺基酸，例如，羥基脯胺酸及磷酸絲胺酸。胺基酸類似物意指具有與天然發生胺基酸相同

鹼性化學結構之化合物，即，融合蛋白質，亦即，結合至氫原子之碳原子、羧基、胺基及 R 基團。胺基酸類似物具有修飾 R 基團，或產生修飾肽骨架，但是保持與天然發生胺基酸相同鹼性化學結構。

【0062】 術語「胺基酸取代」係關於預定或原始胺基酸序列中之至少一個現有胺基酸殘基用不同「置換」胺基酸置換。

【0063】 術語「胺基酸插入」係關於將一或多個額外胺基酸插入預定或原始胺基酸序列中。插入可為一個、兩個、三個、四個、五個或直至二十個胺基酸殘基。

【0064】 術語「胺基酸缺失」係關於將至少一個胺基酸自預定或原始胺基酸序列移除。缺失可為一個、兩個、三個、四個、五個或直至二十個胺基酸殘基。

【0065】 術語「多肽」、「肽」及「蛋白質」在本文中互換使用並且指胺基酸殘基之聚合物。該等術語適用於一或多個胺基酸為非天然胺基酸、合成胺基酸或胺基酸模擬物之胺基酸聚合物。

【0066】 術語「核酸」係關於脫氧核苷酸或核糖核苷酸及其呈單鏈或雙鏈形式之聚合物。術語「核酸」可與基因、核苷酸、多核苷酸、cDNA、DNA 及 mRNA 互換使用。除非特別限制，該術語包括具有與天然核酸類似結合性質的含有天然核苷酸之已知類似物的核酸。除非特別限制，具體核苷酸序列亦包括其保守修飾變異體(例如，含有簡併密碼子取代之彼等)及互補序列以及特別描述之序列。

【0067】 本發明之多核苷酸可主要由任何多核糖核苷酸或多聚脫氧核苷酸組成，其可為未修飾 RNA 或 DNA 或修飾 RNA 或 DNA。舉例而言，多核苷酸可主要由單或雙鏈區域、混合單或雙鏈區域組成。另外，多核苷酸可為含有 RNA 或 DNA 或同時 RNA 及 DNA 之三鏈區域。修飾多核苷酸包括修飾鹼基，如三苯甲基鹼基或不尋常鹼基如肌苷。可對於 RNA 及 DNA 產生各種修飾，因而多核苷酸包括化學、酶或代謝修飾形式。

【0068】 術語「衍生」或「衍生物」係關於具有例如在半胱胺醯基殘基之間交聯之環狀部分的化合物，即融合蛋白質，化合物，即融合蛋白質得以交聯，一或多個肽基鍵合藉由非肽鍵置換，或 N 末端藉由 NRR₁、

NRC(O)R_1 、 NRC(O)OR_1 、 NHC(O)NHR_1 、 $\text{NRS(O)}_2\text{R}_2$ 、琥珀醯胺或其他基團置換，其中 R 及 R_1 在本文中定義且/或 C 末端用 C(O)R_3 或 NR_4R_5 置換，以及其中胺基酸部分藉由用能夠與選定側鏈或終端殘基反應之試劑處理來修飾的化合物，即融合蛋白質。R 選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群， R_1 選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群， R_2 選自由 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 環烷基及視情況取代的苯基組成之群； R_3 選自由氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基組成之群； R_4 選自由氫及 C_{1-6} 烷基組成之群； R_5 選自由氫、 C_{1-6} 烷基及 C_{3-8} 環烷基組成之群；或 R_4 及 R_5 與其連接之氮結合以形成 4 至 7 員飽和環，該環視情況具有選自基團 N、O 及 S 之 1 個額外環雜原子。

【0069】 術語「 C_{1-6} 烷基」係指具有 1 至 6 個碳原子之直鏈或分支鏈烷基。

【0070】 術語「 C_{3-8} 環烷基」係指具有 3 至 8 個碳原子之單環或雙環飽和或部分(但不完全)不飽和烷基環，且包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及其類似基團。應瞭解該術語包括苯并稠合環戊基及環己基。

【0071】 術語「視情況取代的苯基」係關於用 1 至 3 個獨立地選自由以下組成之群之取代基視情況取代的苯基：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、氰基及三氟甲基。

製備

【0072】 本發明之化合物，即，融合蛋白質，可藉由標準合成方法、重組 DNA 技術或製備肽及融合蛋白質之其他方法來製備。在示例性過程中，hUTI 域藉由編碼 UTI 域及 Fc 域及任何連接子域之 DNA 構築體之表現來共價連結至 Fc 域。

【0073】 預想構築 UTI 融合蛋白質之替代方法。在一些實施例中，可改變域定向來構築保留 FcR 結合並且具有活性 UTI 域之 Fc-UTI 分子或 UTI-Fc 分子或 UTI-Fc-UTI 分子。

【0074】 在一些實施例中，UTI 融合蛋白質包括野生型 Fc 域，其可允許融合蛋白質在結合 FcRn (Fc 新生兒受體)之後經歷胞吞。因此，本發明進一步提供產生所公開 UTI 融合蛋白質之方法。該等方法涵蓋培養含有編碼本發明 UTI 融合蛋白質之分離核酸之寄主細胞。如熟習此項技術者瞭

解，取決於 UTI 融合蛋白質之性質，此舉可用各種方法進行。在一些實施例中，本發明之 UTI 融合蛋白質產生並且可分離。

【0075】 一般而言，提供編碼本發明 UTI 融合蛋白質之核酸。此多核苷酸編碼 UTI 域、融合搭配物及任何連接子域。本發明亦涵蓋來源於所揭示之聚核苷酸之寡核苷酸片段及與該等聚核苷酸互補之核酸序列。

【0076】 該等聚核苷酸可呈 RNA 或 DNA 之形式。呈 DNA、cDNA、基因組 DNA、核酸類似物及合成 DNA 形式之聚核苷酸處於本發明之範疇內。DNA 可為雙鏈或單鏈，且若為單鏈，則可為編碼鏈(有義鏈)或非編碼鏈(反義鏈)。編碼多肽之編碼序列可與本文提供之編碼序列一致或者可為不同編碼序列，該序列由於遺傳密碼之冗餘性或簡併性而編碼與本文提供之 DNA 相同的多肽。

【0077】 在一些實施例中，將編碼本發明 UTI 融合蛋白質之核酸併入表現載體中，該等表現載體可為染色體外載體或者經設計以整合入其所引入之寄主細胞之基因組中。表現載體可含有許多適當調節序列(包括但不限於轉錄及轉譯控制序列、啟動子、核糖體結合位點、增強子、複製起點等)或其他組分(選擇基因等)，其皆如此項技藝中眾所熟知經可操作地連結。在一些情況下，使用兩個核酸並且各自置於不同表現載體中(例如，重鏈在第一表現載體中，輕鏈在第二表現載體中)，或替代地其可置於相同表現載體中。熟習此項技藝者將瞭解，該(等)表現載體之設計，包括調節序列之選擇，可取決於諸如寄主細胞之選擇、所要之蛋白質表現位準等因素。

【0078】 一般而言，核酸及/或表現可引入適合之寄主細胞中以創造重組寄主細胞，該引入使用適合於所選寄主細胞之任何方法(例如轉型、轉染、電穿孔、感染)，以使得該(等)核酸分子可操作地連結至一或多個表現控制元件(例如載體中、細胞中藉由諸過程創造之構築體中、整合入寄主細胞基因組中)。所得重組寄主細胞可保持在適合於表現之條件下(例如，在誘導劑存在下，在合適非人類動物中，在補充有合適鹽、生長因子、抗生素、營養補充物等之合適培養基中)，由此產生所編碼的多肽。在一些情況下，重鏈於一種細胞中產生且輕鏈於另一細胞中產生。

【0079】 可作為表現寄主獲得之哺乳動物細胞系在此項技藝中為已

知的且包括可自美國菌種保存中心(ATCC)(Manassas, VA)獲得之許多永生
化細胞系，包括但不限於中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、HEK 293 細胞、NSO
細胞、HeLa 細胞、幼倉鼠腎臟(BHK)細胞、猴腎臟細胞(COS)、人肝細胞癌
細胞(例如 Hep G2)，及許多其他細胞系。亦可使用非哺乳動物細胞來表現
重組抗體，該等非哺乳動物細胞包括但不限於細菌、酵母、昆蟲及植物細
胞。在一些實施例中，抗體可於諸如牛或雞之基因轉殖動物中產生。

【0080】 在一實施例中，本發明融合蛋白質藉由核苷酸序列編碼。本
發明核苷酸序列可適用於許多應用，包括：選殖，基因療法，蛋白質表現
及純化，突變引入，有需要的寄主之 DNA 疫苗接種，用於例如被動免疫之
抗體產生，PCR，引物及探針產生，siRNA 設計及產生等。在一實施例中，
本發明核苷酸序列包括選自 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、
20、22、24、26、28、30 或 32 之核苷酸序列，由其組成，或基本上由其組
成。

【0081】 在一實施例中，核苷酸序列包括與在 SEQ ID NO:2、4、6、
8、10、12、14、16、18、20、22、24、26、28、30 或 32 中闡明之核苷酸
序列至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、
90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同之核苷
酸序列。在一實施例中，核苷酸序列包括與在 SEQ ID NO:2、4、6、8、10、
12、14、16、18、20、22、24、26、28、30 或 32 中闡明之連續核苷酸序列
至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、
91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或 99%相同之連續核苷酸
序列。

【0082】 本發明的較佳 UTI 融合蛋白質包括來源於人免疫球蛋白序
列之序列(例如，至少一個 Fc 域)。然而，序列可包括來自另一個哺乳動物
物種之一或多個序列。舉例而言，靈長類動物 Fc 域或核酸酶域可包含於目
標序列中。或者，一或多個鼠科胺基酸可存在於多肽中。在一些實施例中，
本發明多肽序列不具有免疫原性及/或具有降低之免疫原性。本發明之 UTI
融合蛋白質可包括在一或多個胺基酸殘基處，例如，在必需或非必需胺基
酸殘基處之保守胺基酸取代。「保守胺基酸取代」為胺基酸殘基經具有類似

側鏈之胺基酸殘基置換之胺基酸取代。具有類似側鏈之胺基酸殘基之家族已在此項技術中加以定義，包括鹼性側鏈(例如離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電荷極性側鏈(例如甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、酥胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、 β -分支側鏈(例如酥胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳族側鏈(例如酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。因此，結合多肽中之非必需胺基酸殘基較佳用來自相同側鏈家族之另一個胺基酸殘基置換。在另一實施例中，一串胺基酸可經側鏈家族成員之順序及/或組成不同之在結構上類似之串置換。或者，在另一實施例中，突變可沿著全部或一部分編碼序列，如藉由飽和誘變來隨機引入，且所得突變體可併入本發明之結合多肽中並且針對其結合至所需靶之能力來進行篩選。

使用

【0083】 在一實施例中，本發明提供方法診斷及治療 UTI 相關病狀。如本文所用，術語「病狀」、「病症」及「疾病」涉及任何不健康或異常狀態。術語「UTI 相關病狀」包括其中 UTI 提供治療益處之病狀、病症及疾病。術語「UTI 相關病狀」包括以免疫調節或炎症效應為特徵之病狀。具體而言，術語 UTI 相關病狀包括胰腺炎，包括急性胰腺炎及慢性胰腺炎，全身炎症反應症候群，急性循環衰竭(例如，由休克造成)，彌散性血管內凝血，及多器官功能障礙症候群。術語 UTI 相關病狀亦包括用於高風險手術患者中。術語 UTI 相關病狀亦包括肺、肝、心或腎之感染。術語 UTI 相關病狀亦包括嚴重敗血症。術語 UTI 相關病狀亦包括由 SARS 病毒造成之急性肺損傷(ALI)或急性呼吸窘迫症候群(ARDS)。

【0084】 在一實施例中，本發明提供治療 UTI 相關病狀之方法，包括投與有需要的患者有效量，例如，醫藥學有效量之所公開 UTI 融合蛋白質。在某些實施例中，病狀為本文具體提到者。

【0085】 本發明之醫藥組合物係以醫藥技術中熟知之方式製備且包括至少一種本發明 UTI 融合蛋白質作為活性成分。根據本發明使用之 UTI 融合蛋白質之醫藥組成物藉由將具有所需純度之 UTI 融合蛋白質與任擇醫

藥學上可接受之賦形劑混合來製備。術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指通常用於製備醫藥組合物且應為醫藥純淨並在所用量下無毒之賦形劑。其通常為合計可充當活性成分之媒劑或介質之固體、半固體或液體物質。醫藥學上可接受之賦形劑之一些實例見於 Remington's Pharmaceutical Sciences and the Handbook of Pharmaceutical Excipients 中，且包括稀釋劑、媒劑、載劑、持續釋放基質、穩定劑、防腐劑、溶劑、懸浮劑、緩衝劑、乳化劑、染料、推進劑、包衣劑及其他賦形劑。總體上對於注射或靜脈內投與，本發明之 UTI 融合蛋白質呈凍乾調配物或水溶液形式。

【0086】 醫藥學上可接受之賦形劑在所用量下對接受者無毒，且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苯甲銨；苜索氯銨；苯酚、丁醇或苯甲醇；對羥基苯甲酸烴酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚(catechol)；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約 10 個殘基)多肽；蛋白質，諸如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，諸如 EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如 Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如 TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。

【0087】 本文中之醫藥組成物亦可含有所治療之特定適應症所需要之一種以上活性化合物，較佳為具有互補活性且不會對彼此有不利影響者。此等分子適當地以對預期之目的有效之量組合存在。

【0088】 欲活體內投與之醫藥組成物應當無菌或接近無菌。此可藉由經無菌過濾膜過濾來輕易達成。

【0089】 本發明之 UTI 融合蛋白質根據已知方法投與至受試者，該等已知方法諸如作為丸劑形式或經連續輸注一段時間之靜脈內投與、藉由肌肉內、腹膜內、腦脊髓內、皮下、關節內、滑膜內或鞘內注射或輸注，或藉由局部或吸入途徑。UTI 融合蛋白質之靜脈內或皮下投與係較佳。

【0090】 術語「治療(treat/treatment/treating)」包括改善本文所述之病狀。術語「治療」包括提供減緩、間斷、遏止、控制或停止本文所述之病狀之狀態或進展之所有過程，但未必指示完全消除病狀之所有症狀或治癒病狀。術語「治療」意欲包括治療性治療此等病症。術語「治療」意欲包括防治性治療此等病症。

【0091】 如本文所用，術語「患者」及「受試者」包括人類及非人類動物，例如哺乳動物，諸如小鼠、大鼠、天竺鼠、狗、貓、兔、母牛、馬、綿羊、山羊及豬。該術語亦包括禽類、魚類、爬行動物、兩棲動物及其類似物。應瞭解更特定患者為人類。此外，更特定患者及受試者為非人類哺乳動物，諸如小鼠、大鼠及狗。

【0092】 如本文所用，術語「有效量」係指在投與單次或多次劑量後，本發明化合物治療罹患提及之病狀之患者的量。有效量可易於由如熟習此項技術者之照護診斷醫師諸如醫師或獸醫藉由使用已知技術及藉由觀測在類似情況下獲得之結果來確定。例如，醫師或獸醫可以低於達成所要治療作用之所需位準之位準起始醫藥組合物中採用之藥劑之劑量且逐步增加劑量直至達成所要作用。

【0093】 在確定有效量，即劑量時，照護診斷醫師考慮許多因素，包括但不限於：患者之物種；其身材、年齡及一般健康狀況；涉及之特定病狀、病症或疾病；病狀、病症或疾病之程度或牽連或嚴重性；個別患者之反應；投與之特定化合物，亦即融合蛋白質；投藥模式；投與之製劑之生物可用度特徵；所選劑量方案；相伴藥物之使用；及其他相關情況。特定量可由熟練人士確定。雖然此等劑量係基於具有約 60 kg 至約 70 kg 之平均質量的人類受試者，但醫師將能夠確定用於質量落在此重量範圍外之患者(例如，嬰兒)之適當劑量。

【0094】 調節劑量方案以提供所需反應。例如，可投與單次丸劑，可隨時間投與幾次分開劑量，或者可按照治療情形之緊張程度所指示，按比例減少或增加劑量。

【0095】 為投與方便及劑量均勻，不經腸組合物可調配成劑量單位形式。本文使用之劑量單位形式係指對於欲治療之受試者適合作為單位劑量

之物理離散單位；每一單位含有經計算產生所要治療作用之預定量活性化化合物即融合蛋白質與所需醫藥載劑結合。

【0096】 本發明醫藥組合物較佳以單位劑型調配，其中各劑通常含有約 0.5 mg 至約 100 mg 本發明 UTI 融合蛋白質。術語「單位劑型」係指含有預定量之活性成分以及適合醫藥賦形劑之物理個別單元，在整個給藥方案期間使用一或多個該物理個別單元來產生所要治療效應。可採用一或多個「單位劑型」以實現治療劑量。

【0097】 用於本發明之 UTI 融合蛋白質之有效量之示例性、非限制性範圍為約 0.1-100 mg/kg，如約 0.1-50 mg/kg，例如約 0.1-20 mg/kg，如約 0.1-10 mg/kg，例如約 0.5 mg/kg，約如 0.3 mg/kg，約 1 mg/kg，或約 3 mg/kg。在另一實施例中，UTI 融合蛋白質以 1 mg/kg 或更多之劑量，如 1 至 20 mg/kg 之劑量，例如 5 至 20 mg/kg 之劑量，例如 8 mg/kg 之劑量投與。用於本發明之 UTI 融合蛋白質之有效量之示例性、非限制性範圍為約 1-500 mg/劑量，如約 1-100 mg/劑量，例如約 1-50 mg/劑量，如約 1-10 mg/劑量，例如約 1 mg/劑量，或約 3 mg/劑量，或約 5 mg/劑量。

在一實施例中，UTI 融合蛋白質藉由輸注以每3天或每週10至500 mg/劑量之劑量投與。必要時，此投與可重複以保持所需治療效應。

【0100】 作為非限制性實例，根據本發明之治療可以每天約 0.1-100 mg/kg，諸如0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、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、40、45、50、60、70、80、90或100 mg/kg之量作為UTI融合蛋白質之每日劑量，於治療起始後第1、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、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40天中之至少一者，或者第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20週中之至少一者，或其任何組合來提供。作為非限制性實例，根據本發明之治療可以以約1-100 mg/劑量，如1、5、10、20、30、40、45、50、60、70、80、90、100、150、200、250、300、350或400mg/劑量之量提供UTI融合蛋白質劑量。於治療起始後第1、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、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40天中之至少一者，或其任何組合。或者第1、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100週中之至少一者，或其任何組合。

【0101】 本發明之UTI融合蛋白質適用於各種應用，包括治療UTI相關疾病。本發明之UTI融合蛋白質可適用於治療涉及免疫系統之疾病、自身免疫疾病、炎症疾病、手術後炎症響應、溶酶體相關疾病、凝血疾病蛋白酶相關疾病以及作為手術期間之輔助療法。本發明之UTI融合蛋白質可適用於治療胰腺炎(包括內窺鏡檢查誘導胰腺炎及急性胰腺炎)，關節炎，SARS，全身炎症反應症候群，急性循環衰竭，敗血症，肝炎，闌尾炎，結腸炎，器官衰竭，器官損傷(包括胰腺、腎臟、肺)，再灌注損傷，斯蒂文斯-約翰遜症候群，毒性表皮壞死溶解，休克，缺血性損傷，急性肺損傷(包括由急性主動脈夾層造成者)，哮喘，肺炎症，肺炎(包括呼吸器相關者)，彌散性血管內凝血(DIC)，急性呼吸窘迫症候群(ARDS)，及全身炎症反應症候群。

【0102】 本發明之UTI融合蛋白質可適用於抑制蛋白酶，包括絲胺酸蛋白酶，包括胰蛋白酶，胰凝乳蛋白酶，凝血酶，激肽釋放酶，胞漿素，彈性蛋白酶，組織蛋白酶，脂肪酶，透明質酸酶，因子IXa、Xa、XIa及XIIa，及分葉核白細胞彈性蛋白酶。

【0103】 本發明之UTI融合蛋白質可適用於抑制促炎性介體，如細胞因子，腫瘤壞死因子- α ，白介素-1，-1 β ，-4，-6及-8，-10及趨化因子。

【0104】 本發明之UTI融合蛋白質可適用於治療癌症，包括預防腫瘤侵入及轉移，改變細胞凋亡速率，及在順鉑治療中減少腎功能損失。

【0105】 本發明之UTI融合蛋白質可適用於治療AIDS，包括作為輔助治療。

實例

【0106】 以下為執行本發明之具體實施例之實例。提供實例僅係為說明性之目的，而非打算以任何方式限制本發明之範疇。已努力確保關於所用數值(例如量、溫度等)之準確性，但應慮及一些實驗誤差及偏差。除非另外指示，本發明之實踐使用此技術之技能範圍內之蛋白質化學、生物化學、

重組DNA技術及藥理學之習知方法。此類技術在文獻中得到完全解釋。參見例如T.E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties* (W.H. Freeman and Company, 1993); A.L. Lehninger, *Biochemistry* (Worth Publishers, Inc.); Sambrook等人, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (第2版, 1989); *Methods In Enzymology* (S. Colowick 及 N. Kaplan 編, Academic Press, Inc.); Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 第18版 (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey及Sundberg *Advanced Organic Chemistry* 第3版 (Plenum Press) 第A及B卷(1992)。

實例1：構築編碼UTI融合蛋白質之DNA載體。

【0107】 執行分子生物學之方法在此項技術中為已知的並且可發現例如於 *Molecular Cloning: A laboratory Manual* 第4版 (Michael Green 及 Joseph Sambrook, Cold Spring Harbor Press, 2012)中。

【0108】 編碼UTI-Fc1之基因使用來自Life Technologies (Carlsbad, CA)之GeneArt密碼子優化基因合成服務來定序。蛋白質序列如SEQ ID NO: 1中列出，其中添加信號肽，MGWSCILFLVATATGVHS，用於分泌。圖1示出用於融合之UTI之一般區域。編碼UTI-Fc1之基因連接至哺乳動物表現載體中。哺乳動物表現載體在此項技術中為已知的，包括pSecTag2/HygroA、pcDNA4及pcDNA6載體(Life Technologies, Carlsbad CA)。載體用限制酶，來自New England Biolabs (NEB)之HindIII-HF及EcoRI來消化。此片段連接至表現載體，其提供羧苄青黴素抗性並且用相同兩個限制酶消化。1:3之載體：插入物莫耳比用於連接反應。將連接DNA轉化至來自NEB之10-β化學感受態大腸桿菌細胞中，且塗覆於LB-羧苄青黴素板上生長隔夜。集落在LB中與羧苄青黴素一起生長隔夜並且miniprep DNA藉由Qiagen's QIAprep Spin Miniprep套組(Qiagen, Hilden, Germany)製備。然後，DNA使用來自Bio Applied Technologies Joint (BATJ, San Diego)之DNA測序服務來測序。隨後，序列驗證集落與羧苄青黴素一起生長於LB培養基中，使用BenchPro2100儀器及來自Life Technologies之MaxiCard來進行DNA純化。

實例2：構築編碼UTI-Fc融合蛋白質之變異體之DNA載體

【0109】 SEQ ID NO:1-28列出一些UTI-Fc融合蛋白質之DNA及蛋白質序列。此等UTI融合蛋白質包括修飾，該等修飾改變Ig同種型、連接子、UTI域、UTI及Fc域順序(N-或C-末端)、UTI物種、Fc物種、UTI開始/終止殘基、糖連接、蛋白酶敏感位點及Fc效應功能。一些UTI-Fc蛋白質描繪於圖2及3中。包括Ser之三個胺基酸修飾(IgG1 Fc3Ser, C154S/P172S/P265S)之UTI-Fc融合蛋白質包括改變二硫鍵形成及Fc γ R功能之突變。

產生UTI-Fc表現構築體

【0110】 將UTI(例如野生型、S10A及K21SK22S變異體)及人Fc3Ser域之核苷酸序列密碼子優化用於CHO細胞表現並且藉由Life Technologies (Carlsbad, CA)合成。藉由經由與序列及連接反應無關之選殖(SLIC)方法(Li及Elledge 2007 Nature Methods 4(3):251-256)來裝配UTI及Fc3Ser域在CHO表現載體中建立以下構築體：UTI-Fc3Ser, UTI S10A-Fc3Ser, UTI K21SK22S-Fc3Ser, UTI m2-Fc3Ser, UTI L1-Fc3Ser, UTI L2-Fc3Ser(圖4A)。藉由將線性化載體(30 ng)、UTI(100 ng)及Fc3Ser(100 ng)PCR產物與用於同源重組之合適突出端序列，及T4 DNA聚合酶(0.5 U)在含有NEBuffer2及BSA(New England Biolabs)之5 μ L體積中混合來進行基於SLIC之DNA裝配。在室溫下孵育30 min之後，T4 DNA聚合酶之外切核酸酶活性藉由添加2 mM之dCTP來中止。然後，活體外同源重組藉由在30 min內之75°C至37°C之溫度梯度來進行。含有裝配DNA之反應混合物化學轉化至TOP10大腸桿菌(Invitrogen)中，且塗覆於含有羥苄青黴素之LB-瓊脂中。將其餘構築體之開放解讀碼組(UTI m1-Fc3Ser、UTI d1-Fc3Ser、UTI d2-Fc3Ser、UTI L3-Fc3Ser、UTI-Fc IgG2、Fc3Ser-UTI，及小鼠UTI-小鼠IgG1)密碼子優化並且合成為融合構築體。此等構築體使用如上所述SLIC方法選殖至表現載體中(圖4B)。載體中之所有13個構築體之DNA序列藉由Sanger DNA測序來驗證。

實例3：在CHO細胞中表現UTI-Fc融合。

【0111】 編碼UTI-Fc1之DNA載體使用Invitrogen之Freestyle MAX試劑穩定轉染至CHO-S細胞中。大量培養物塗覆至T燒瓶中並且使用補充有50-100 μ M範圍內之不同濃度之甲硫胺酸磺醯亞胺(MSX)的CD CHO來選擇。一旦培養物自選擇回收，將其擴增以產生及冷凍保存。進行多重產生

批次以支援活體外及活體內測試。產生過程為使用來自Invitrogen之CD FortiCHO、CD Efficient Feed B及CD Efficient Feed C之10-14天分批補料培養。產生體積為1L-3L範圍內，且培養物藉由在3500 rpm下離心1-2小時隨後將上清液無菌過濾來收穫並且所得細胞上清液用於純化。

實例4：純化UTI-Fc融合蛋白質。

【0112】 2批次UTI-Fc1之純化藉由將所表現的UTI-Fc1施加至2.3升CHO細胞條件培養基來進行直至產生在25mM檸檬酸三鈉pH 8.1，125mM NaCl中平衡之30 ml蛋白質A mAb select lx(GE healthcare)。管柱用2管柱體積(60ml)25mM檸檬酸三鈉pH 8.1，125mM NaCl，然後用2管柱體積(60ml)25mM檸檬酸三鈉pH 8.1，2000mM NaCl清洗。然後，管柱用2管柱體積(60ml)25mM檸檬酸三鈉pH 8.1，125mM NaCl平衡。UTI-Fc1用7管柱容積(210 ml)梯度溶離至100% 25mM檸檬酸pH 2.9，125mM NaCl。UTI-Fc1溶離為兩個峰，近似5.5 pH下之寬闊的側接峰及近似3.5 pH下之較尖峰。然後，使用具有30K M.W.C.O.之Amicon Ultra離心濃縮機將濃的UTI-Fc緩衝液交換至TBS pH 7.4最終緩衝液(25mM三(羥甲基)胺基甲烷，130mM NaCl，2.7 mM KCl pH 7.4)中。純化蛋白質產量展示於表1中並且蛋白質儲存於-80°C下以進一步使用。

表1

峰名稱	峰體積(mL)	最終產物濃度(mg/mL)	最終產物產量(mg)	蛋白質 A 管柱產率(%)	總蛋白質負載%
第 1 批次峰	40	10	110	59	52
第 2 批次峰	40	11	150	72	68

實例5：表現及純化額外UTI-Fc融合蛋白質。

【0113】 轉染當天，將CHO細胞計數並且以 2.2×10^6 活的細胞/毫升之密度接種於90%總體積900 mL中並且在33°C下在搖瓶中生長直到轉染為止。將冷凍DNA解凍並且添加至PEI(聚乙烯亞胺-陽離子聚合物)及AKT。以0.625ug/1百萬細胞添加DNA。1L細胞需要1.25 mg。添加的總DNA的90%為所關注的DNA=1.125mg。其餘10%為AKT(編碼抗凋亡蛋白質)=0.125mg。



以2.5ug/1百萬細胞添加PEI。對於1L轉染，此為5mg。將PEI溶液添加至稀釋DNA並且在室溫下孵育15分鐘，然後將DNA複合物添加至細胞。

【0114】 培養物在33°C下，5% CO₂，及125rpm下生長。轉染後1至4小時，添加0.6mM丙戊酸。對於1L轉染，此為2mL之300mM儲備物。第1天，添加1:250抗凝集劑，即4mL/1L及15% v/v CD Efficient Feed C即150 mL/1L。第5天及第9天，添加15% CD Efficient Feed C。

【0115】 細胞上清液在第14天收穫，將細胞計數並且判定蛋白質滴度。細胞藉由在3000 rpm下在4°C下30分鐘離心來旋轉沉降。上清液經由0.2微米過濾器過濾並且儲存於4°C下或冷凍於-20°C下。

【0116】 純化UTI-Fc融合藉由蛋白質A層析進行。200mL細胞培養物上清液與2 ml之MabSelect Sure Protein A Sepharose珠粒混合並且在4°C下振盪隔夜。然後，珠粒混合物在50ml管中在1200 rpm下離心5分鐘並且將上清液丟棄。將珠粒添加至管柱並且清洗以結合緩衝液(Biorad, Hercules, CA)三次。將UTI-融合以8 ml MAPS II溶離緩衝液(Biorad, Hercules, CA)溶離。添加2 ml中和溶液(1M Tris-HCl pH 8)。樣本然後藉由使用Amicon Centrifugal 單元(30MWCO, 15 mLs, Millipore)以緩衝液重複濃縮並稀釋來緩衝液交換至25mM檸檬酸，125mM NaCl，pH 5.5中。圖9列出各種UTI融合蛋白質之純化結果。

實例6：藉由UTI融合蛋白質抑制蛋白酶

胰蛋白酶藉由UTI-Fc融合蛋白質來抑制的活體外酶法檢定

【0117】 各種濃度(≤200 nM最終濃度)之UTI-Fc1溶液在50 mM HEPES, 150 mM NaCl, 20 mM CaCl₂及0.01% Brij L23, pH 7.4中製備。活性檢定在Greiner384-孔小體積板中執行。所有步驟在周圍溫度下進行。

【0118】 人類胰腺胰蛋白酶(1.5nM最終濃度)(Athens Research & Technology, Inc)添加至稀釋液，然後與測試UTI-Fc15一起預孵育分鐘。隨後，反應以100 μM(最終)基質Nα-苯甲醯基-L-精胺酸-7-醯胺基-4-甲基香豆素鹽酸鹽SIGMA B7260-25MG開始。反應混合物總體積為20 μl。胰蛋白酶活性經由螢光來判定。舉例而言，螢光強度在30至60分鐘之窗口內、在BMG PHERAstar FS或PHERAstar plus上使用370 nm之激發波長及470 nm之發射

波長在動力學模式下判定。胰蛋白酶活性與所觀察到的螢光線性成比例地變化(最終-初始)。在給定UTI-Fc濃度下之胰蛋白酶之抑制百分比定義為：

$$\text{抑制百分比} = 100 * (1 - ((F_i - F_p) / (F_n - F_p)))$$

其中：F_i為在測試UTI-Fc之給定濃度下所觀察到的螢光。

【0119】 F_p為陽性對照之所觀察到的螢光，即不存在胰蛋白酶時的2至6個檢定之平均值。

【0120】 F_n為陰性對照之所觀察到的螢光，即在存在單獨載體時的胰蛋白酶之2至6個檢定之平均值。

【0121】 測試化合物，即，融合蛋白質之IC₅₀(產生50%抑制之化合物，即，融合蛋白質之莫耳濃度)藉由方程抑制百分比=底部+((頂部-底部)/(1 + ((IC₅₀/[UTI-Fc])^{Hill})))之非線性最小平方曲線擬合來計算。包含在UTI-Fc之圖內者為一個陽性對照。如圖5展示，人UTI具有~3 nM之IC₅₀。

【0122】 其他蛋白酶藉由UTI-Fc1之抑制之測量亦量測於Reaction Biology Corporation (Malvern, PA)。圖6展示UTI-Fc1對於胰凝乳蛋白酶之抑制。圖7列出UTI-Fc1對於各種蛋白酶之抑制常數。UTI-Fc1適度地抑制胰凝乳蛋白酶及胞漿素並且示出胱冬酶-1、組織蛋白酶C及木瓜蛋白酶之微弱抑制。

實例7：用UTI融合蛋白質治療之細胞效應

【0123】 細胞因子釋放之UTI-Fc1抑制在基於細胞的檢定中量測。BEAS2B細胞以20,000細胞/孔之密度接種於96孔板中並且使用完整BEGM Bullet Kit(Lonza)在CO₂恆溫箱中培養。24小時之後，培養基置換為普通DMEM以隔絕氧氣並且將細胞培養隔夜。然後細胞與含有100nM胰蛋白酶與各種濃度人尿液UTI或重組UTI-Fc1蛋白質之新製普通DMEM一起孵育。8小時之後，將培養上清液收集並且IL-6蛋白質位準使用人IL-6 DuoSet(R&D Systems)來評估。

【0124】 結果證明在BEAS2B細胞中，UTI及UTI-Fc均降低胰蛋白酶誘導之IL-6產生。如圖8展示，抑制為劑量依賴性的，其中IC₅₀值分別為0.40及0.41 μg/mL。

實例8

UTI-Fc分子之穩定性量測-熱變性

【0125】 執行檢定來量測熱及即時穩定性。所有分子在胰蛋白酶抑制中展示活性。熱穩定性藉由在Microcal VP-DSC量熱計上差示掃描量熱法來量測。樣本以1 mg/ml製備並且在0.25 mM Tris pH7.4, 0.13M NaCl及0.0027M KCl中緩衝。樣本以每小時200°C之速率自25°C加熱至110°C。將UTI-Fc1與分別包含IgG2或IgG1 Fc域之申請公開案第CN 103044554 A號，SEQ ID 2及6比較。結果呈現於表2中。

表2

蛋白質	DSC Tm1 (oC)	DSC Tm2 (oC)
UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1)	70.86	85.79
CN 103044554 A SEQ ID 6	68.72	86.38
CN 103044554 A SEQ ID 2	68.47	79.22

實例9

實時穩定性量測

【0126】 即時穩定性量測藉由在TBS，pH7.4緩衝液中將SEQ ID NO:1(UTI-Fc1)或CN 103044554 A，SEQ ID 2或6在2-8°C及40°C下孵育0、2及4週來執行。較高及較低分子量物質之形成藉由體積排除層析(SEC)來判定並且以聚丙烯醯胺凝膠電泳(PAGE)來觀測。每個UTI-Fc之濃度亦藉由使用藉由蛋白質組成來判定之消光係數來判定280nm下之溶液之吸光率(A280)來監測。當藉由SEC分析時，UTI-Fc分子產生兩個部分重疊峰。藉由SEC量測之每個UTI-Fc樣本中之峰面積百分比在表3中在時間=0週、2週及4週來報告。亦展示在時間=2週及4週時藉由A280(%Δ(mg/ml))量測之濃度之變化百分比。每個樣本之初始T0濃度為UTI-Fc1 = 33.5mg/mL，CN 103044554 A SEQ ID 2 = 8.5mg/mL及CN 103044554 A SEQ ID 6 = 5.6mg/mL。3%之可變性對於SEC為典型的並且對於個別UV量測為15%。藉由PAGE之分析顯示每個UTI-Fc分子顯示全長UTI-Fc之預期帶型。

表3

蛋白質	SEC 0 週	SEC 2 週	SEC 4 週	% Δ (mg/ml) 2 週	% Δ (mg/ml) 4 週
UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1)	峰 1 35.7% 峰 2	NA		NA	NA

	64.3%				
UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1) 在 2-8°C 下	NA	峰 1 36.2% 峰 2 63.8%	峰 1 36.1% 峰 2 63.9%	9.2%	1.2%
UTI-Fc1 (SEQ ID NO:1) 在 40°C 下	NA	峰 1 37.1% 峰 2 62.9%	峰 1 36.8% 峰 2 63.2%	0.2%	11.9%
CN 103044554 A SEQ ID 2	峰 1 30.6% 峰 2 69.4%	NA	NA	NA	NA
CN 103044554 A SEQ ID 2 在 2-8°C 下	NA	峰 1 29.0% 峰 2 71.0%	峰 1 31.5% 峰 2 68.5%	0.2%	2.7%
CN 103044554 A SEQ ID 2 在 40°C 下	NA	峰 1 28.2% 峰 2 71.8%	峰 1 30.3% 峰 2 69.7%	1.6%	3.5%
CN 103044554 A SEQ ID 6	峰 1 36.6% 峰 2 63.4%	NA	NA	NA	NA
CN 103044554 A SEQ ID 6 在 2-8°C 下	NA	峰 1 34.8% 峰 2 65.2%	峰 1 36.4% 峰 2 63.6%	7.8%	9.5%
CN 103044554 A SEQ ID 6 在 40°C 下	NA	峰 1 33.9% 峰 2 66.1%	峰 1 34.5% 峰 2 65.5%	3.6%	6.0%

實例10

補體抑制之活體內測試

【0127】 在活體內量測UTI-Fc1(SEQ ID NO:1)對於補體系統之影響。雌性C3h/HeJ小鼠購自Jackson Laboratories。動物根據實驗設計表4來給藥。在零時給予LPS後15分鐘，將動物腹膜內注射(100 ul/小鼠)。在LPS注射後2及4小時，將動物藉由CO₂超劑量來安樂死並且藉由心臟穿刺來收集血液。將血液轉移至血清分離微管並且使其在室溫下凝結30分鐘。隨後，微管在12,000 rpm下離心5分鐘並且將血清移除並且分裝至96孔板。迷迭香酸用作陽性對照並且以3 mg/ml用於鹽水。96孔板在-20°C下冷凍。血清樣本藉

由duoset對C5a含量進行分析。統計顯著性使用Prism製圖軟體來判定並且若 $p < 0.05$ ，則作用視為統計上顯著。如圖10展示，在LPS給藥後4小時，SEQ ID NO:1(UTI-Fc1)在20、50及100 mg/kg下顯著降低C5a。

表4：實驗設計(UTI-Fc1為SEQ ID:1)

組	描述	劑量 (mg/kg)	濃度 (mg/ml)	體積(ml/kg) 途徑		刺激 LPS(腹膜 內)	LPS 濃 度 (mg/ml)	動物
1	原始							8
2	Veh -2 hr	--	--	10	iv	30 ug	0.3	8
3	UTI-Fc1 -2 hr	50	5.0	10	iv	30 ug	0.3	8
4	Ros 2 hr 30mpk	30	3.0	10	sc	30 ug	0.3	8
5	Veh -4 hr	--	--	10	iv	30 ug	0.3	8
6	UTI-Fc1 -4 hr 5mpk	5	0.5	10	iv	30 ug	0.3	8
7	UTI-Fc1 -4 hr 20mpk	20	2.0	10	iv	30 ug	0.3	8
8	UTI-Fc1 -4 hr 50mpk	50	5.0	10	iv	30 ug	0.3	8
9	UTI-Fc1 -4 hr 100mpk	100	10.0	10	iv	30 ug	0.3	8
10	Ros 4 hr 30mpk	30	3.0	10	sc	30 ug	0.3	8

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】

序列表

SEQ ID NO:1 UTI-Fc 1 蛋白質序列

AVLPQEEEGSGGGQLVTEVTKKEDSCQLGYSAGPCMGMTSRYFYNGTSMACETFQ
 YGGCMGNGNMFVTEKECLQTCRTVAACNLPIVRGPCRAFIQLWAFDAVKGKCVLFP
 YGGCQGNNGNKFYSEKECREYCGVPGDGDEELLGSGGGGDKTHTCPPCPAPPELLGGP
 SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE
 QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
 LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS
 KLTVDKSRWQQGNVFSVSMHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO:2 UTI-Fc 1 DNA 序列

GCTGTGCTGCCTCAGGAAGAGGAAGGCTCTGGCGGAGGCCAGCTCGTGACCGAA
 GTGACCAAGAAAGAGGACTCCTGCCAGCTGGGCTACTCTGCCGGCCCTTGTATGG
 GCATGACCTCCCGGTACTTCTACAACGGCACCTCCATGGCCTGCGAGACATTCCA
 GTACGGCGGCTGCATGGGCAACGGCAACAACCTTTGTGACAGAGAAAGAGTGCCT
 GCAGACCTGCAGAACCGTGGCCGCCTGTAACCTGCCTATCGTGCGGGGACCCTGT
 CGGGCCTTTATCCAGCTGTGGGCCTTCGACGCCGTGAAGGGCAAATGCGTGCTGT
 TCCCCTATGGCGGCTGCCAGGGAAATGGAAACAAGTTCTACTCCGAGAAAGAAT
 GCCGCGAGTACTGTGGCGTGCCAGGCGACGGGGATGAGGAACTGCTGGGATCAG
 GCGGCGGAGGCGACAAGACCCATACCTGTCCACCTTGCCCTGCCCCCGAGCTGCT
 GGGAGGACCTTCTGTGTTCCCTGTTCCCCCAAAGCCCAAGGACACCCTGATGATC
 TCCCGGACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGATGTGTCCCACGAGGATCCCG
 AAGTGAAGTTCAATTGGTACGTGGACGGCGTGGAAGTGCAACAACGCCAAGACCA
 AGCCCAGAGAGGAACAGTACAACCTCCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCG
 TGCTGCACCAGGATTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGCAAGGTGTCCAACA
 AGGCCCTGCCTGCCCCATCGAAAAGACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCCC
 GGAACCCCAGGTGTACACACTGCCCCCTAGCCGGGAAGAGATGACAAAGAACC
 AGGTGTCCCTGACCTGTCTCGTGAAGGGATTCTACCCCTCCGATATCGCCGTGGA
 ATGGGAGTCCAACGGCCAGCCTGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCCTGTGCT
 GGACTCCGACGGCTCATTCTCCTGTACTCCAAGCTGACAGTGGACAAGTCCCGG
 TGGCAGCAGGGCAACGTGTTCTCCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACC
 ACTACACCCAGAAGTCCCTGTCCCTGAGCCCCGGC

SEQ ID NO:3 UTI-Fc IgG1 3Ser 蛋白質序列

avlpqccccgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacctfgyggcmgngnfvtekeclqtertvaacn
 lpivrgpcrafiqlwafdavkkgkcvlfpypggcngngnkfysekecreycgvpgdgdeellrepkssdkthtppcpapellgss
 vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykck
 vsnkalspasiektiskakgqprepqvylpppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdgsfflys
 kltvdksrwqqgnvfscsvsmhealhnhytqkslsispsg

SEQ ID NO:4 UTI-Fc IgG1 3Ser DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctgccggcccttgatgggcatgacctcccgtacttetacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgcgtgctgttcccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgcgg
gagcccaaatctccgacaagaccatacctgtccacctgcccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccc
aaagcccaaggacacctgatgatctcccggaccctgaagtgacctgcgtgggtggatgtgcccacgaggatcccgaagtga
gttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtg
gtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtgcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcctcc
atcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgaca
aagaaccagggtgcccctgacctgctcgtgaagggttctaccctccgatatgccgtggaatgggagtgcaacggccagcctgag
aacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcattcttctgactccaagctgacagtggaagaagtcgggtggc
agcagggcaacgtgttctcctgctccgtgatgcagaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:5 UTI-Fc IgG2 Ser 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevkkedscqlgysagpcmgmtsryfnyngtsmacetfqyggcmgnngnfvtekeclqtcrtvaacn
lpivrgpcrafiqlwafdavkkgkcvlfpypgqcqngnkfysekecreycgvpgdgdcellrkscvecppcpappvagpsvflfp
pkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgmevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsn
kglpapiektisktkgpprepqvylppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennykttppmlsdgsfflysklt
vdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

SEQ ID NO:6 UTI-Fc IgG2 Ser DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctgccggcccttgatgggcatgacctcccgtacttetacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgcgtgctgttcccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgcgg
aaatcctgtgtcgagtgccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagttctcttcccccaaaaaccaaggacaccc
tcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgcgtgggtgggacgtgagccacgaagaccccagggtccagttcaactggtacgtgg
acggcatggaggtgcataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc
gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtlacaagtgcaaggttccaacaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctc
caaaaccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
gacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc
acacctccatgctggactccgacggctccttctctctacagcaagtcaccgtgacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc
ttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacagaagagcctctccctgtctccgggtaaa

SEQ ID NO:7 UTI-Fc IgG2 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevkkedscqlgysagpcmgmtsryfnyngtsmacetfqyggcmgnngnfvtekeclqtcrtvaacn
lpivrgpcrafiqlwafdavkkgkcvlfpypgqcqngnkfysekecreycgvpgdgdcellrkccvecppcpappvagpsvflfp
pkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyvdgmevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsn
kglpapiektisktkgpprepqvylppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennykttppmlsdgsfflysklt
vdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk

SEQ ID NO:8 UTI-Fc IgG2 DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
 gctactctgccggcccttgtatgggcatgacctcccgtacttctacaacggcaacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
 ctgcatgggcaacggcaacaacttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgt
 gcggggaccctgtcgggccttlatccagctgtggccttcgacgccgtgaagggcaaagtgcgtgctgttcccctatggcggctgcc
 gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgcgg
 aaatgttgtgctgagtgcccaccgtgcccagcaccacctgtggcaggaccgtcagtcttcttcccccaaaaccaaggacacc
 tcatgatctcccggaccctgaggtcacgtgctggtggtggacgtgagccacgaagaccccaggtccagtccaactggtacgtgg
 acggcatggagggtgataatgccaagacaaagccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgtcctcaccgtc
 gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtcaaggtctccaacaaggcctcccagccccatcgagaaaaccatctc
 caaaaccaaaggcgacccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcct
 gacctgcctggtcaaaggcttctaccccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc
 acacctccatgctggactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtc
 ttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacacagaagagcctctcccctgtctccgggtaaa

SEQ ID NO:9 UTI-Fc IgG1 3Ser S10A 蛋白質序列

avlpqeeegagggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacetfqyggcmgnngnnfvtekeclqtrtvaacn
 lpivrgpcerafiqlwafdavkkgkcvlfpyggcqqngnkfysekecreycgvpgdgdellrepkssdkthtppcpapellgss
 vflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykck
 vsnkalpasiectiskakgpprepqvylppsreemtknqvsltelvkgfypsdiavewesngqpennyktppldsdgsfflys
 kltdksrwqqgnvfscsvmhealnhytqkslslspg

SEQ ID NO:10 UTI-Fc IgG1 3Ser S10A DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggcgcaggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctg
 ggctactctgccggcccttgtatgggcatgacctcccgtacttctacaacggcaacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
 gctgcatgggcaacggcaacaacttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgt
 tgcggggaccctgtcgggccttlatccagctgtggccttcgacgccgtgaagggcaaagtgcgtgctgttcccctatggcggctgcc
 gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgcgg
 gagcccaaatcttcgacaagaccataacctgtccacctgccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccc
 aaagcccaaggacaccctgatgatctcccggaccctgaagtgacctgcgtggtggtgatgtgtcccacgaggatcccgaagtga
 gttcaaltggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtg
 gtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaaaagagtacaagtcaaggtgtccaacaaggccctgcctgcctcc
 atcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgaca
 aagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtgaagggttctacccctccgatacggcgtggaatgggagtccaacggccagcctgag
 aacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcatttctctgtactccaagctgacagtggacaagtccegggtggc
 agcagggcaacgtgttctctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:11 UTI-Fc IgG1 3Ser m2 蛋白質序列

edscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacetfyyggcmgnngnnfvtekeclqtervaacnlpivrgpcrafiqlwafdavkg
kcvlfp yg gcqgnknkfysekecreycgvpgdgdeellrepkssdkthtppcpapellggssvflfppkpkdtlmisrtpevtc
vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalspasiektiskakgqp
repqvylppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsv
mhealthnhytqkslslspg

SEQ ID NO:12 UTI-Fc IgG1 3Ser m2 DNA 序列

gaggactcctgccagctgggctactctgccggccttctatgggcatgacctcccggctactctacaacggcacctccatggcctgcg
agacattccagtagcggcgctgcatgggcaacggcaacaacttltgtacagagaaagagtgctgcagacctgcagaaccgtggcc
gcctgtaacctgcctatcgtgcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgctgtgctgtt
cccctatggcggctgccagggaaalgaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtagctgtggcgtgccagggcagcggg
gatgaggaactgctgcgggagcccaaatctccgacaagaccatacctgtccacctgcccctgccccgagctgctgggaggatcc
tctgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatctcccggacctgaagtgacctgctgtggtggatgtgtcca
cgaggatcccgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtag
aactccacctaccgggtggtgctcgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtcaaggtgtccaac
aaggccctgctgctccatcgaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgggaaccccaggtgtacacactgcccccta
ggcgggaagagatgacaagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtgaaggattctacctccgatatgccgtggaatgggagt
ccaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcattcttctgtactccaagctgacagt
ggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctccgtgatgcacgagggcctgcacaaccactacaccagaagtcct
gtccctgagccccggc

SEQ ID NO:13 UTI-Fc IgG1 3Ser m1 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevtkkepkssdkthtppcpapellggssvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnw
yvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalspasiektiskakgqprepqvylppsreemtkn
qvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealthnhytqkslslspg

SEQ ID NO:14 UTI-Fc IgG1 3Ser m1 DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaagagcccaaatctccgaca
agaccatacctgtccacctgcccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctg
atgatctcccggacctgaagtgacctgctggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagtcaattggtacgtggacg
gcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgctcgtgctgacctgct
gcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgctgctccatcgaaaagaccatctcca
aggccaaggccagccccgggaaccccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgacaagaaccaggtgtccctga
cctgtctcgtgaaggattctacctccgatatgccgtggaatgggagtccaacggccagcctgagaacaactacaagaccaccc
ccccctgtgctggactccgacggctcattcttctgtactccaagctgacagtgacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttctcc
tgctccgtgatgcacgagggcctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:15 UTI-Fc IgG1 3Ser 連接子 3 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsryfyngtsmacetfyyggcmgnngnnfvtekeclqtervaacn
lpivrgpcrafiqlwafdavkgkcvlfp yg gcqgnknkfysekecreycgvpgdgdeellggggsggggsepkssdkthtppc
papellggssvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwl
ngkeykckvsnkalspasiektiskakgqprepqvylppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktpvld
dsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealthnhytqkslslspg

SEQ ID NO:16 UTI-Fc IgG1 3Ser 連接子 3 DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctgccggcccttgtatgggcatgacctcccggctactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgctgtgttcccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagtttactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctggga
gggtggatcaggtggcggaggatcagagcccaaatctccgacaagaccatacctgtccacctgccctgccccgagctgctg
ggaggatcctctgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgatgatctcccggacctgaagtgacctgcgtgggtggg
atgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagtgacaacgccaagaccaagcccagagag
gaacagtacaactccacctaccgggtgggtgctcgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaaaagagtacaagtgaag
gtgtccaacaaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatctccaaggccaaggccagccccgggaaccccaggtgtacacact
gccccctagccgggaagagalgacaaagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtgaagggattctacccctccgatatgccgtgga
atgggagtcacaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcatttctctgactccaag
ctgacagtggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgatgcacgaggccctgcacaaccactacacca
gaagtcctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:17 UTI-Fc IgG1 3Ser 連接子 2 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsrlyfyngtsmacetfyyggcmgnngnfvtekeclqtertvaacn
lpivrgpcrafiqlwafdavkkgkcvlfpypggcqqngnkfysekecreycgvpgdgdellrcppcpapellggssvflfppkpkd
tlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalsipi
ektiskakgqprepqvylppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrw
qqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspg

SEQ ID NO:18 UTI-Fc IgG1 3Ser 連接子 2 DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctgccggcccttgtatgggcatgacctcccggctactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgt
gcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgctgtgttcccctatggcggctgcca
gggaaatggaaacaagtttactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgcgg
tgtccacctgccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccccaagcccaaggacacctgalgatctccc
gacctgaagtgacctgcgtgggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggtacgtggacggcgtggaagt
gcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtgggtgctcctgctgacctgctgcaccaggatt
ggctgaacggcaaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatctccaaggccaaggg
ccagccccgggaaccccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagalgacaaagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtga
aggattctacccctccgatatgccgtggaatgggagtcacaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctgg
actccgacggctcatttctctgactccaagctgacagtggacaagtcccgggtggcagcagggcaacgtgttctcctgctcctgatg
cacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:19 UTI-Fc IgG1 3Ser 連接子 1 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmtsrlyfyngtsmacetfyyggcmgnngnfvtekeclqtertvaacn
lpivrgpcrafiqlwafdavkkgkcvlfpypggcqqngnkfysekecreycgvssvflfppkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedp
evkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalsipi
ektiskakgqprepqvylppsreemtknqvsltlvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytq
kslslspg

SEQ ID NO:20 UTI-Fc IgG1 3Ser 連接子 1 DNA 序列

gctgtgctgccacaggaagaggaaggcctggcgaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggacccctgccagctgg
 gctactctgccggcccttgatgggcatgacctcccggctactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
 ctgcatgggcaacggcaacaacttttgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgt
 gcggggaccctgtcgggctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgcgtgctgttcccctatggcggctgcca
 gggaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgtcctctgtgttctgttcccccaagcccaag
 gacacctgatgatctcccggaccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagttcaattggt
 acgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgtccgtgct
 gacctgctgcaccaggattggctgaacggcaaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgcctccatcgaaaaga
 ccctccaaggccaagggccagccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgacaaagaaccagg
 tglcctgacctgtctcgtgaaggallctacccctccgatalcggcgtggaatgggagtgcaacggccagcctgagaacaactaca
 gaccacccccctgtgctggactccgacggctcattctcctgtactccaagctgacagtggaacaagtcccgggtggcagcagggcaa
 cgtgttctcctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtcctgagccccggc

SEQ ID NO:21 UTI-Fc IgG1 3Ser K21S K22S 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevtssedscqlgysagpcmgmtsryfngtismacetfyyggcmgngnfvtekeclqtrtvaacnl
 pivrgpcrafiqlwafdavkkgkcvlfpypggcqqngnkfysekecreycgvpdgdellrepkssdkthtppcpapellggssv
 flfppkpkdtlmisrtpvtecvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckv
 snkalpasiectiskakgqprepvytlppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk
 ltvdksrwqqgnvfscsvmhealnhytqkslslspg

SEQ ID NO:22 UTI-Fc IgG1 3Ser K21S K22S DNA 序列

gctgtgctgccacaggaagaggaaggcctggcgaggccagctcgtgaccgaagtgacctcctccgaggactcctgccagctggg
 ctactctgccggcccttgatgggcatgacctcccggctactctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcggct
 gcatgggcaacggcaacaacttttgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgtgc
 ggggaccctgtcgggctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgcgtgctgttcccctatggcggctgccagg
 gaaatggaaacaagttctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccagggcaggggatgaggaactgctgcggga
 gccccaatctccgacaagaccatacctgtccacctgccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccccaaa
 gccaaggacacctgatgatctcccggaccctgaagtgacctgcgtggtggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagtt
 caattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtg
 tccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaaaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgcctccatc
 gaaaagaccatctccaaggccaagggccagccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgacaaag
 aaccagggtgtcctgacctgtctcgtgaaggallctacccctccgatalcggcgtggaatgggagtgcaacggccagcctgagaaca
 actacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcattctcctgtactccaagctgacagtggaacaagtcccgggtggcagca
 gggcaacgtgttctcctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtcctgtcctgagccccggc

SEQ ID NO:23 UTI-Fc IgG1 3Ser d2 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevtkktvaacnlpivrgpcrafiqlwafdavkkgkcvlfpypggcqqngnkfysekecreycgvpdgd
 eellrepkssdkthtppcpapellggssvflfppkpkdtlmisrtpvtecvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeq
 ynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiectiskakgqprepvytlppsreemtknqvslclvkgfypsdiave
 wesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealnhytqkslslspg

SEQ ID NO:24 UTI-Fc IgG1 3Ser d2 DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaaccgtggccgcctgtaacc
tgcctatcgtgcggggaccctgtcgggcctttatccagctgtgggccttcgacgccgtgaagggcaaatgctgtgctgttcccctatggc
ggctgccagggaaatggaaacaagtctactccgagaaagaatgccgcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaaac
tgctgcgggagcccaaatcttccgacaagaccatacctgtccacctggccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctg
tcccccaagcccaaggacaccctgatgatctcccggaccctgaagtgacctgctggtggtgatgtgtcccacgaggatccc
gaagtgaagttcaaltggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtlacaactccaccta
ccgggtggtgtccgtgctgaccgtgctgcaccaggattggctgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgc
ctgectccategaaaagaccatctccaaggccaaggccagccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggaaga
gatgacaaagaaccaggtgtccctgacctgtctcgtgaagggttctacccctccgatatgccgtggaatgggagtccaacggcca
gcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcattcttctgtactccaagctgacagtggaacaagtc
cgggtggcagcagggaacgtgttctcctgctccgtgatgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtccctgagc
cccggc

SEQ ID NO:25 UTI-Fc IgG1 3Ser d1 蛋白質序列

avlpqeeegsgggqlvtevtkkedscqlgysagpcmgmsryfyngtsmacetfyyggcmgnngnnfvtekeclqcrepkssd
kthtppcpapellggssvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsv
ltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiektiskakgqprepqvylppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpen
nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalnhhtqkslslspg

SEQ ID NO:26 UTI-Fc IgG1 3Ser d1 DNA 序列

gctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggaggccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaaggactcctgccagctgg
gctactctgcccggcccttgatgggcatgacctcccggtaacttctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtacggcgg
ctgcatgggcaacggcaacaactttgtgacagagaaagagtgcctgcagacctgcagagagcccaaatcttccgacaagaccata
cctgtccaccttggccctgccccgagctgctgggaggatcctctgtgttctgttcccccaagcccaaggacaccctgatgatctc
cggacccctgaagtgacctgctggtggtgatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaagtcaattggtacgtggacggcgtggaa
gtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtggtgtccgtgctgacctgctgcaccagg
attggtgaacggcaagagtacaagtgaaggtgtccaacaaggccctgcctgcctccatcgaaaagaccatctccaaggccaag
ggccagccccgggaaccccagggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgacaaagaaccaggtgtccctgacctgtctcgt
gaagggtattctacccctccgatatgccgtggaatgggagtccaacggccagcctgagaacaactacaagaccacccccctgtgct
ggactccgacggctcattcttctgtactccaagctgacagtggaacaagtccccggcagcagggaacgtgttctcctgctccgtga
tgcacgaggccctgcacaaccactacaccagaagtccctgtccctgagccccggc

SEQ ID NO:27 mUTI-mFc mIgG1 蛋白質序列

avlpqesegsgteplitgtlkkedscqlnysegpclgmqeryyyngasmacetfyyggclgnngnnfisekdclqtertiaacnlpiv
qgpccrafilwafdaaqkciqfhyggckngnkfysekeckeycgvpgdgyeelrskivprdcgckpcictvpevsvfifp
pkpkdvltiltpkvtevvddiskddpevqfswfvdddevhtaqtqpreeqfnstfrsvselpimhqdwlngkefkcrvnsaafp
apiektisktkgrpkapqvtytipppkeqmakdkvsltcmidffpeditvewqwnqpaenykntqvimdtdgsyfvysklnv
qksnweagntfticsvlheglhnhhtekslshspgk

SEQ ID NO:28 mUTI-mFc mIgG1 DNA 序列



gcagtgctgccccagagagtgaggggtcagggactgagccactaataactgggacctcaagaaagaagactcctgccagctcaa
ttactcagaaggccccctgcctagggatgcaagagaggtlactacaacggcgcttccatggcctgcgagaccttcaalatgggggtt
gcctaggaacggcaacaacttcatctctgagaaggactgtctgcagacatgtcggaccatagcggcctgcaatctccccatagtcca
aggccccctgccgagcctcataaagctctgggcatttgatgcagcacaagggaagtgcattccaactacgggggctgcaaagg
caacggcaacaattctactctgagaaggaaatgcaaagagtactgtggagtcctggatgggtacgaggaactaatacgcagtaaa
atcgtgctcgggactgcggctgcaagccctgcactgcaccgtgcccaggtgtectccgtgttcatcttcccaccaagcccaagg
acgtgctgaccatcacctgacccccaaagtgcctgcgtgggtggacatctccaaggacgacccccgaggtgcagttcagttggtt
cgtggacgacgtggaagtgcacaccgcccagaccagcccagagaggaacagttcaactccacctcagatccgtgtccgagctgc
ccatcatgaccaggactggctgaacggcaaagagttcaagtgcagagtgaaclccgcccttcccagccccatcgaaaagacc
atctccaagaccaagggcagaccacaaggccccccaggtgtacaccatccccccacccaagaacagatggccaaggacaaggtgt
ccctgacctgcatgacaccgatttctcccagaggacatcaccgtggaatggcagtggaacggccagcccgcgagaactacaaga
acaccagccccatcatggacaccgacggctcctacttctgtactccaagctgaacgtgcagaagtccaactgggagggccggaac
accttacctgtagcgtgctgcacgagggcctgcacaaccaccacaccgagaagtccttgccttcccccggaag

SEQ ID NO:29 Fc IgG1 3Ser UTI 蛋白質序列

epkssdkthtppcpapellggssvflfppkpkdtlmisrtpvtevvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynst
yrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpasiectiskakgqprepqvylppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesn
gqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealnhhytqkslslspgkggggsggggsavlpq
eeegsgggqlvtevtkkedsqlygsagpcmgmtsrlyfyngtsmacetfqyggcmgnngnfvtekeclqtcrvaacnlpivrg
pcrafiqlwafdavkgkcvlfpypggcqqngnkfysekecreycgvpdgddeellr

SEQ ID NO:30 Fc IgG1 3Ser UTI DNA 序列

gagcccaaatctccgacaagaccataacctgtccacctgcccctgccccgagctgctgggaggatcctctgttcttcccccc
aaagcccaaggacacctgatgatctcccggacctgaagtgcctgcgtgggtggatgtgtcccacgaggatcccgaagtgaa
gtcaattggtacgtggacggcgtggaagtgcacaacgccaagaccaagcccagagaggaacagtacaactccacctaccgggtg
gtgtccgtgctgacctgctgcaccaggattggctgaacggcaaagagtacaagtcaaggtgtccaacaaggccctgectgectcc
atcgaagaccatctccaaggccaaggccagccccgggaaccccaggtgtacacactgccccctagccgggaagagatgaca
aagaaccagggtgcccctgacctgtctcgtgaaggattctacccctccgatatgccctggaatgggagtcacaacggccagcctgag
aacaactacaagaccacccccctgtgctggactccgacggctcattcttctgtactccaagctgacagtggaagtcctggc
agcagggcaacgtgttctctgctccgtgatgcacgagggcctgcacaaccactacaccagaagtcctgtccctgagccccggca
agggagggtggatcaggagggtggaggttccgggtggcggaggatcagctgtgctgcctcaggaagaggaaggctctggcggag
gccagctcgtgaccgaagtgaccaagaaagaggactcctgccagctgggctactctgccggcccttgtatgggcatgacctcccgt
acttctacaacggcacctccatggcctgcgagacattccagtagggcggctgcatgggcaacggcaacaactttgtacagagaaag
agtgcctgcagacctgcagaaccgtggccgctgtaacctgcctatcgtgcggggacctgtcgggccccttatccagctgtggccctt
cgacgccgtgaagggcaaatgcgtgctgttcccctatggcggctgccagggaaatggaacaagttctactccgagaaagaatgcc
gcgagtactgtggcgtgccaggcgacggggatgaggaactgctgcgg

SEQ ID NO:31 hUTI 蛋白質序列

avlpq eeegsgggql vtevtkkeds cqigysagpc
mgmtsrlyfyn gtsmacetfq yggcmgnngn fvtekeclqt crtvaacnlp ivrgpcrafi
qlwafdavkg kcvlfpypggc qqngnkfyse kecreycgvp gdgddeellrf sn

SEQ ID NO:32 AMBP 前原蛋白序列

mrslgallll lsacclavsag pvptppdñiq vqenfnisri ygwynlaig stopwikim
drmtvstlvl gegateaeis mstrwrkgv ceetsgayek tdtgdgkflyh kskwnitmes
yvvhonydey afltkkfsr hngptitaki ygrapqlret llqdfrvvag gvgipedisif
tmadrgecvp geqepepili prvravipq eeegsgggql vtevtkkeds cqlgysagpc
ngmtsryfyn gtsmacetfq yggcmgnngn fvtekeclqt crtvaacnlp ivrgpcrafi
qlwafdavkg kvlfpdyggc qgnngkfyse kecreycgvp gdgdeellrf sn

SEQ ID NO:33

SGGGGS

SEQ ID NO:34

SGGGGS

SEQ ID NO: 35

SGGGGS

SEQ ID NO:36

SGGGGS

SEQ ID NO:37

SGGGGS

SEQ ID NO:38

SGGGGS

SEQ ID NO:39

SGGGGS

SEQ ID NO:40

SGGGGS

SEQ ID NO:41

SGGGGS

SEQ ID NO:42

SGGGGS

SEQ ID NO:43

GSGGGGS

【序列表】

<110> 日商武田藥品工業有限公司(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED)
德商武田公司(TAKEDA GMBH)

<120> UTI融合蛋白質

<140> TW104127393

<141> 2015-08-21

<150> PCT/US2015/017152

<151> 2015-02-23

<150> 61/943,617

<151> 2014-02-24

<160> 49

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 375

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 1

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
 115 120 125
 Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Gly
 130 135 140
 Ser Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 195 200 205
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 210 215 220
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 225 230 235 240
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 245 250 255
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 260 265 270
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 275 280 285
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 290 295 300
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 305 310 315 320
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 325 330 335
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

340

345

350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375

<210> 2
 <211> 1125
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 2
 gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
 aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
 cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
 ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
 gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
 gacgccgtga agggcaaattg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
 aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgg gatcaggcgg cggaggcgcac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc 480
 cccgagctgc tgggaggacc ttctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacaccctg 540
 atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc 600
 gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcca gaccaagccc 660
 agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
 gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggccct gcctgcccc 780
 atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagccccggg aaccccaggt gtacacactg 840
 ccccctagcc gggaagagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga 900
 ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
 aagaccacc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
 gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac gtgtttctct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
 ctgcacaacc actacacca gaagtcctg tcctgagcc cgggc 1125

<210> 3
 <211> 375
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 3
 Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
 1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
 20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
 35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
 50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
 65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
 85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
 100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
 115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
 130 135 140

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
370 375

<210> 4
<211> 1125
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 4
gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
cggtaacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
gacgccgtga agggcaaagt cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aatggaaac 360
aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
gaactgctgc gggagcccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc 480
cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacaccctg 540
atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc 600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc 660
agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggccct gcctgcctcc 780
atcgaaaaga ccattctcaa ggccaagggc cagccccggg aaccccaggt gtacacactg 840
ccccctagcc gggaagagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga 900
ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
aagaccacc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tectgtactc caagctgaca 1020
gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac gtgtttctct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
ctgcacaacc actacacca gaagtccttg tcctgagcc ccggc 1125

<210> 5
<211> 370
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 5
Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
 35 40 45
 Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
 50 55 60
 Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
 65 70 75 80
 Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
 85 90 95
 Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
 100 105 110
 Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
 115 120 125
 Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
 130 135 140
 Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 145 150 155 160
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 165 170 175
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 180 185 190
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His
 195 200 205
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 210 215 220
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 225 230 235 240
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 245 250 255
 Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

	260		265		270										
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu
		275					280					285			
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp
	290					295					300				
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met
305					310					315					320
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp
				325					330					335	
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His
			340					345						350	
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro
		355					360					365			
Gly	Lys														
	370														

<210> 6
 <211> 1110
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 6
 gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
 aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
 cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
 ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
 gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggacce tgtcgggect ttatccagct gtgggccttc 300
 gacgccgtga agggcaaattg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
 aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgc ggaaatcctg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 480

ccgtcagtct tectcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 540
 gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 600
 tacgtggacg gcatggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 660
 agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcgtgcacc aggactggct gaacggcaag 720
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 780
 aaaaccaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 840
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctacc cagcgacatc 900
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 960
 ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1020
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa cactacaca 1080
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1110

<210> 7
 <211> 370
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 7
 Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
 1 5 10 15
 Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
 20 25 30
 Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
 35 40 45
 Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
 50 55 60
 Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
 65 70 75 80
 Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
 85 90 95
 Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr

100

105

110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
 115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
 130 135 140

Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
 145 150 155 160

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 165 170 175

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 180 185 190

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His
 195 200 205

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg
 210 215 220

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 225 230 235 240

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 245 250 255

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 260 265 270

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 275 280 285

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 290 295 300

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
 305 310 315 320

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 325 330 335

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 340 345 350

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 355 360 365

Gly Lys
 370

<210> 8
 <211> 1110
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 8
 gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
 aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
 cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtaagg cggctgcatg 180
 ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
 gcctgtaacc tgccatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
 gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
 aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgc ggaaatggtg tgtcgagtgc ccaccgtgcc cagcaccacc tgtggcagga 480
 ccgtcagtct tctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 540
 gaggtcacgt gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ccgaggtcca gttcaactgg 600
 tacgtggacg gcatggaggt gcataatgcc aagacaaagc cacgggagga gcagttcaac 660
 agcacgttcc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcgtgcacc aggactggct gaacggcaag 720
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaaggc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 780
 aaaaccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 840
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctacc cagcgacatc 900
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac acctcccatg 960
 ctggactccg acggctcctt ctctctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1020

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacaca 1080

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1110

<210> 9

<211> 375

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 9

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ala Gly Gly Gly Gln Leu Val
1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
130 135 140

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
370 375

<210> 10
<211> 1125
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 10

```

gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggcgca ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc      60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc      120
cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg      180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc      240
gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggacce tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc      300
gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac      360
aagtctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag      420
gaactgctgc gggagcccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc      480
cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacaccctg      540
atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc      600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc      660
agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag      720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggccct gcctgcctcc      780
atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc cagccccggg aaccccaggt gtacacactg      840
ccccctagcc gggaagagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga      900
ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac      960
aagaccacce cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tectgtactc caagctgaca     1020
gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac gtgtttctct gctccgtgat gcacgaggcc     1080
ctgcacaacc actacacca gaagtccctg tcctgagcc ccggc                               1125

```

<210> 11

<211> 353

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 11

```

Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys Met Gly Met
1           5           10           15

```

Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys Glu Thr Phe
 20 25 30
 Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Thr Glu Lys
 35 40 45
 Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala Ala Cys Asn Leu Pro Ile
 50 55 60
 Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala Phe Asp Ala
 65 70 75 80
 Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys Gln Gly Asn
 85 90 95
 Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr Cys Gly Val
 100 105 110
 Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 115 120 125
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 130 135 140
 Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 145 150 155 160
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 165 170 175
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 180 185 190
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 195 200 205
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 210 215 220
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu
 225 230 235 240
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 245 250 255

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
260 265 270

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
275 280 285

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
290 295 300

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
305 310 315 320

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
325 330 335

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
340 345 350

Gly

<210> 12
<211> 1059
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 12
gaggactcct gccagctggg ctactctgcc ggcccttgta tgggcatgac ctcccgtac 60
ttctacaacg gcacctccat ggctgcgag acattccagt acggcggctg catgggcaac 120
ggcaacaact ttgtgacaga gaaagagtgc ctgcagacct gcagaaccgt ggccgcctgt 180
aacctgccta tcgtgcgggg accctgtcgg gcctttatcc agctgtgggc cttegacgcc 240
gtgaagggca aatgcgtgct gttcccctat ggcggctgcc agggaaatgg aaacaagttc 300
tactccgaga aagaatgccg cgagtactgt ggcgtgccag gcgacgggga tgaggaactg 360
ctgcgggagc ccaaattctc cgacaagacc catacctgtc caccttgccc tgccccgag 420
ctgctgggag gatcctctgt gttcctgttc ccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 480
tcccggacce ctgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg 540

aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag 600
gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 660
ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg tccaacaagg cctgacctgc ctccatcgaa 720
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 780
agccgggaag agatgacaaa gaaccagggtg tccctgacct gtctcgtgaa gggattctac 840
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 900
acccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttctgt actccaagct gacagtggac 960
aagteccggt ggcagcaggg caacgtgttc tctgctccg tgatgcacga ggccctgcac 1020
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggc 1059

<210> 13
<211> 253
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 13
Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr
20 25 30

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe
35 40 45

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
50 55 60

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
65 70 75 80

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
85 90 95

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
100 105 110

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 115 120 125

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 130 135 140

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 145 150 155 160

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 165 170 175

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 180 185 190

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 195 200 205

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 210 215 220

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 225 230 235 240

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 245 250

<210> 14
 <211> 759
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 14
 gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
 aagaaagagc ccaaattctc cgacaagacc catacctgtc caccttgccc tgcccccgag 120
 ctgctgggag gatcctctgt gttcctgttc cccccaaagc ccaaggacac cctgatgatc 180
 tcccggaccc ctgaagtgac ctgcgtggtg gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg 240
 aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa gtgcacaacg ccaagaccaa gcccagagag 300
 gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg 360

ctgaacggca aagagtacaa gtgcaaggtg tccaacaagg ccctgcctgc ctccatcgaa 420
aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc cgggaacccc aggtgtacac actgccccct 480
agccgggaag agatgacaaa gaaccaggtg tccctgacct gtctcgtgaa gggattctac 540
ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc 600
acccccctg tgctggactc cgacggctca ttcttcctgt actccaagct gacagtggac 660
aagtcccgtt ggcagcaggg caacgtgttc tcctgctccg tgatgcacga ggcctgcac 720
aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg agccccggc 759

<210> 15
<211> 384
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 15
Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
1 5 10 15
Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30
Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45
Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60
Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80
Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95
Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110
Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 145 150 155 160
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser
 165 170 175
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 180 185 190
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 195 200 205
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 210 215 220
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 225 230 235 240
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 245 250 255
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 260 265 270
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 275 280 285
 Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 290 295 300
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 305 310 315 320
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 325 330 335
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
 340 345 350
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 355 360 365

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 370 375 380

<210> 16
 <211> 1152
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 16
 gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
 aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
 cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
 ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
 gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
 gacgccgtga agggcaaagt cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
 aagtctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgg gaggtggtgg atcaggtggc ggaggatcag agcccaaate ttccgacaag 480
 accataacct gtccacctg ccctgcccc gagctgctgg gaggatcctc tgtgttctctg 540
 ttcccccaa agcccaagga caccctgatg atctcccga ccctgaagt gacctgcgtg 600
 gtggtggatg tgtcccacga ggatcccga gtgaagttca attggtacgt ggacggcgtg 660
 gaagtgcaca acgccaagac caagcccaga gaggaacagt acaactccac ctaccgggtg 720
 gtgtccgtgc tgaccgtgct gcaccaggat tggctgaacg gcaaagagta caagtgcaag 780
 gtgtccaaca aggccctgcc tgccctccatc gaaaagacca tctccaaggc caagggccag 840
 ccccggaac ccaggtgta cacactgccc cctagccggg aagagatgac aaagaaccag 900
 gtgtccctga cctgtctcgt gaagggatc taccctccg atatcgccgt ggaatgggag 960
 tccaacggcc agcctgagaa caactacaag accaccccc ctgtgctgga ctccgacggc 1020
 tcattcttcc tgtactccaa gctgacagtg gacaagtccc ggtggcagca gggcaacgtg 1080
 ttctctctgt ccgtgatgca cgaggccctg cacaaccact acaccagaa gtccctgtcc 1140
 ctgagccccg gc 1152

<210> 17
 <211> 365
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 17
 Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
 1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
 20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
 35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
 50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
 65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
 85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
 100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
 115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
 130 135 140

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe
 145 150 155 160

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 165 170 175

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 180 185 190

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
195 200 205

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
210 215 220

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
225 230 235 240

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
245 250 255

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
260 265 270

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
275 280 285

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
290 295 300

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
305 310 315 320

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
325 330 335

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
340 345 350

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
355 360 365

<210> 18
<211> 1095
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 18
gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120

cggctacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
 ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
 gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
 gacgccgtga agggcaaagt cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
 aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
 gaactgctgc ggtgtccacc ttgccctgcc cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc 480
 ctgttcccc caaagcccaa ggacaccctg atgatctccc ggaccctga agtgacctgc 540
 gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc 600
 gtggaagtgc acaacgcca gaccaagccc agagaggaac agtacaactc cacctaccgg 660
 gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc 720
 aaggtgtcca acaaggccct gcctgcctcc atcgaaaaga ccatctccaa ggccaagggc 780
 cagccccggg aaccccaggt gtacacactg ccccctagcc gggaagagat gacaaagaac 840
 caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg 900
 gagtccaacg gccagcctga gaacaactac aagaccacc cccctgtgct ggactccgac 960
 ggctcattct tctgtactc caagctgaca gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac 1020
 gtgtttctct gctccgtgat gcacgaggcc ctgcacaacc actacacca gaagtcctg 1080
 tcctgagcc ccggc 1095

<210> 19
 <211> 343
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 19
 Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
 1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
 20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
 35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
 50 55 60
 Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
 65 70 75 80
 Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
 85 90 95
 Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
 100 105 110
 Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
 115 120 125
 Arg Glu Tyr Cys Gly Val Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 130 135 140
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 145 150 155 160
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 165 170 175
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 180 185 190
 Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 195 200 205
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 210 215 220
 Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 225 230 235 240
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 245 250 255
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 260 265 270
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 275 280 285

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 290 295 300

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 305 310 315 320

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 325 330 335

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 340

<210> 20
 <211> 1029
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 20
 gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
 aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
 cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
 ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
 gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggacct ttatccagct gtgggccttc 300
 gacgccgtga agggcaaatg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aatggaaac 360
 aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgcctctgt gttcctgttc 420
 ccccaaaage ccaaggacac cctgatgac tcccggaccc ctgaagtgac ctgcgtggtg 480
 gtggatgtgt cccacgagga tcccgaagtg aagttcaatt ggtacgtgga cggcgtggaa 540
 gtgcacaacg ccaagaccaa gccagagag gaacagtaca actccaccta ccgggtggtg 600
 tccgtgctga ccgtgctgca ccaggattgg ctgaacggca aagagtacaa gtgcaagggtg 660
 tccaacaagg cctgcctgc ctccatcgaa aagaccatct ccaaggccaa gggccagccc 720
 cgggaacccc aggtgtacac actgccccct agccgggaag agatgacaaa gaaccaggtg 780
 tcctgacct gtctcgtgaa gggattctac ccctccgata tcgccgtgga atgggagtcc 840
 aacggccagc ctgagaacaa ctacaagacc accccccctg tgctggactc cgacggctca 900

ttcttcctgt actccaagct gacagtggac aagtcccggg ggcagcaggg caacgtgttc 960

tctgtctccg tgatgcacga ggccctgcac aaccactaca cccagaagtc cctgtccctg 1020

agccccggc 1029

<210> 21

<211> 375

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 21

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Ser Ser Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80

Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
130 135 140

Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
145 150 155 160

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
165 170 175

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
180 185 190

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
195 200 205

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
210 215 220

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
225 230 235 240

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
245 250 255

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
260 265 270

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
275 280 285

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
290 295 300

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

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
325 330 335

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
340 345 350

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
355 360 365

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
370 375

<210> 22
<211> 1125

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 22
gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
tcctccgagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
cggctacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag aaccgtggcc 240
gcctgtaacc tgcctatcgt gcggggaccc tgtcgggcct ttatccagct gtgggccttc 300
gacgccgtga agggcaaattg cgtgctgttc ccctatggcg gctgccaggg aaatggaaac 360
aagttctact ccgagaaaga atgccgcgag tactgtggcg tgccaggcga cggggatgag 420
gaactgctgc gggagcccaa atcttccgac aagaccata cctgtccacc ttgccctgcc 480
cccgagctgc tgggaggatc ctctgtgttc ctgttcccc caaagcccaa ggacaccctg 540
atgatctccc ggaccctga agtgacctgc gtggtggtgg atgtgtccca cgaggatccc 600
gaagtgaagt tcaattggta cgtggacggc gtggaagtgc acaacgcaa gaccaagccc 660
agagaggaac agtacaactc cacctaccgg gtggtgtccg tgctgaccgt gctgcaccag 720
gattggctga acggcaaaga gtacaagtgc aaggtgtcca acaaggccct gcctgcctcc 780
atcgaaaaga ccattctcaa ggccaagggc cagccccggg aaccccaggt gtacacactg 840
ccccctagcc gggaaagat gacaaagaac caggtgtccc tgacctgtct cgtgaaggga 900
ttctaccct ccgatatcgc cgtggaatgg gagtccaacg gccagcctga gaacaactac 960
aagaccacc cccctgtgct ggactccgac ggctcattct tcctgtactc caagctgaca 1020
gtggacaagt cccggtggca gcagggcaac gtgttctcct gctccgtgat gcacgaggcc 1080
ctgcacaacc actacacca gaagtcctg tcctgagcc ccggc 1125

<210> 23
<211> 320
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 23

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
 1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Thr Val Ala Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val
 20 25 30

Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val
 35 40 45

Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly
 50 55 60

Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro
 65 70 75 80

Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys
 85 90 95

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser
 100 105 110

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 115 120 125

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 130 135 140

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 145 150 155 160

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 165 170 175

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 180 185 190

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys
 195 200 205

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 210 215 220

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 225 230 235 240

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
245 250 255

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
260 265 270

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
275 280 285

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
290 295 300

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
305 310 315 320

<210> 24
<211> 960
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 24
gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
aagaaaaccg tggccgcctg taacctgcct atcgtgcggg gaccctgtcg ggcctttatc 120
cagctgtggg ccttcgacgc cgtgaagggc aaatgcgtgc tgttccccta tggcggctgc 180
cagggaaatg gaaacaagtt ctactccgag aaagaatgcc gcgagtactg tggcgtgcca 240
ggcgacgggg atgaggaact gctgcgggag cccaaatctt ccgacaagac ccataacctgt 300
ccaccttgcc ctgccccga gctgctggga ggatcctctg tgttctgtt cccccaaag 360
cccaaggaca cctgatgat ctcccggacc cctgaagtga cctgcgtggt ggtggatgtg 420
tcccacgagg atcccgaagt gaagttcaat tggtagctgg acggcgtgga agtgcacaac 480
gccaagacca agcccagaga ggaacagtac aactccacct accgggtggt gtccgtgctg 540
accgtgctgc accaggattg gctgaacggc aaagagtaca agtgcaaggt gtccaacaag 600
gccctgcctg cctccatcga aaagaccatc tccaaggcca agggccagcc ccgggaacce 660
caggtgtaca cactgcccc tagccgggaa gagatgacaa agaaccaggt gtccctgacc 720
tgtctcgtga agggattcta cccctccgat atcgccgtgg aatgggagtc caacggccag 780

cctgagaaca actacaagac cccccccct gtgctggact cgcacggctc attcttcctg 840
 tactccaage tgacagtgga caagtcccgg tggcagcagg gcaacgtggt ctctctgctcc 900
 gtgatgcaag aggccctgca caaccactac acccagaagt cctgttcctt gagccccggc 960

<210> 25
 <211> 308
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 25
 Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
 1 5 10 15

Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
 20 25 30

Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
 35 40 45

Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
 50 55 60

Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Glu Pro Lys
 65 70 75 80

Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 85 90 95

Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 100 105 110

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 115 120 125

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 130 135 140

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
 145 150 155 160

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
165 170 175

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
180 185 190

Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
195 200 205

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
210 215 220

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
225 230 235 240

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
245 250 255

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
260 265 270

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
275 280 285

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
290 295 300

Leu Ser Pro Gly
305

<210> 26
<211> 924
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 26
gctgtgctgc ctcaggaaga ggaaggctct ggcggaggcc agctcgtgac cgaagtgacc 60
aagaaagagg actcctgcca gctgggctac tctgccggcc cttgtatggg catgacctcc 120
cggtacttct acaacggcac ctccatggcc tgcgagacat tccagtacgg cggctgcatg 180
ggcaacggca acaactttgt gacagagaaa gagtgcctgc agacctgcag agagcccaaa 240

tcttccgaca agaccatac ctgtccacct tgccttgccc ccgagctgct gggaggatcc 300
 tctgtgttcc tgttcccccc aaagcccaag gacaccctga tgatctcccg gaccctgaa 360
 gtgacctgcg tgggtggtgga tgtgtccccc gaggatcccc aagtgaagtt caattggtac 420
 gtggacggcg tggaaagtgca caacgcccaag accaagccca gagaggaaca gtacaactcc 480
 acctaccggg tgggtgtccgt gctgaccgtg ctgcaccagg attggctgaa cggcaaagag 540
 tacaagtgca aggtgtccaa caaggccctg cctgcctcca tcgaaaagac catctccaag 600
 gccaaaggcc agccccggga accccaggtg tacacactgc ccctagccg ggaagagatg 660
 acaaagaacc aggtgtccct gacctgtctc gtgaagggat tctaccctc cgatategcc 720
 gtggaatggg agtccaacgg ccagcctgag aacaactaca agaccacccc ccctgtgctg 780
 gactccgacg gctcattctt cctgtactcc aagctgacag tggacaagtc ccggtggcag 840
 cagggcaacg tgttctcctg ctccgtgatg cacgaggccc tgcacaacca ctacaccag 900
 aagtcctgt cctgagccc cggc 924

<210> 27
 <211> 374
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 27
 Ala Val Leu Pro Gln Glu Ser Glu Gly Ser Gly Thr Glu Pro Leu Ile
 1 5 10 15
 Thr Gly Thr Leu Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Asn Tyr Ser Glu
 20 25 30
 Gly Pro Cys Leu Gly Met Gln Glu Arg Tyr Tyr Tyr Asn Gly Ala Ser
 35 40 45
 Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Leu Gly Asn Gly Asn
 50 55 60
 Asn Phe Ile Ser Glu Lys Asp Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Ile Ala
 65 70 75 80
 Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Gln Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Lys
 85 90 95

Leu Trp Ala Phe Asp Ala Ala Gln Gly Lys Cys Ile Gln Phe His Tyr
100 105 110

Gly Gly Cys Lys Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125

Lys Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Tyr Glu Glu Leu Ile Arg
130 135 140

Ser Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr
145 150 155 160

Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
165 170 175

Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys Val Val Val Asp
180 185 190

Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp Phe Val Asp Asp
195 200 205

Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn
210 215 220

Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp
225 230 235 240

Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Pro
245 250 255

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala
260 265 270

Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp
275 280 285

Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile
290 295 300

Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn
305 310 315 320

Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys
325 330 335

Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys
340 345 350

Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu
355 360 365

Ser His Ser Pro Gly Lys
370

<210> 28
<211> 1122
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 28
gcagtgctgc cccaagagag tgaggggtca gggactgagc cactaataac tgggaccctc 60
aagaaagaag actcctgcca gctcaattac tcagaaggcc cctgcctagg gatgcaagag 120
aggtattact acaacggcgc ttccatggcc tgcgagacct ttcaatatgg gggttgccta 180
ggcaacggca acaacttcat ctctgagaag gactgtctgc agacatgtcg gaccatagcg 240
gcctgcaatc tccccatagt ccaaggcccc tgccgagcct tcataaagct ctgggcattt 300
gatgcagcac aagggaagtg catccaattc cactacgggg gctgcaaagg caacggcaac 360
aaattctact ctgagaagga atgcaaagag tactgtggag tccttgggtga tgggtacgag 420
gaactaatac gcagtaaaat cgtgcctcgg gactgcggct gcaagccctg catctgcacc 480
gtgcccgagg tgtcctccgt gttcatcttc ccacccaage ccaaggacgt gctgaccatc 540
accctgacce ccaaagtgac ctgcgtgggt gtggacatct ccaaggacga ccccgaggtg 600
cagttcagtt ggttcgtgga cgacgtggaa gtgcacaccg cccagacca gccagagag 660
gaacagttca actccacctt cagatccgtg tccgagctgc ccatcatgca ccaggactgg 720
ctgaacggca aagagttcaa gtgcagagtg aactccgccc ccttcccage ccccatcgaa 780
aagaccatct ccaagaccaa gggcagacce aaggcccccc aggtgtacac catccccca 840
cccaaagaac agatggccaa ggacaaggtg tcctgacct gcatgatcac cgatttcttc 900
ccagaggaca tcaccgtgga atggcagtgg aacggcccage ccgccgagaa ctacaagaac 960

accagccca tcatggacac cgacggctcc tacttcgtgt actccaagct gaacgtgcag 1020
 aagtccaact gggaggccgg caacaccttc acctgtagcg tgctgcacga gggcctgcac 1080
 aaccaccaca ccgagaagtc cctgtccac tccccggca ag 1122

<210> 29
 <211> 391
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 29
 Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 1 5 10 15

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 100 105 110

Leu Pro Ala Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 165 170 175
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 180 185 190
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 195 200 205
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 210 215 220
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Glu Gly
 245 250 255
 Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser
 260 265 270
 Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg
 275 280 285
 Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly
 290 295 300
 Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu
 305 310 315 320
 Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly
 325 330 335
 Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly
 340 345 350
 Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys
 355 360 365
 Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp
 370 375 380
 Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
 385 390

<210> 30
 <211> 1173
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成聚核苷酸"

<400> 30
 gagcccaaat cttccgacaa gaccataacc tgtccacctt gccctgcccc cgagctgctg 60
 ggaggatcct ctgtgttctt gtccccccca aagcccaagg acacctgat gatctcccgg 120
 acccctgaag tgacctgctt ggtggtggat gtgtcccacg aggatcccga agtgaagttc 180
 aattggtacg tggacggcgt ggaagtgcac aacgcccaaga ccaagcccag agaggaacag 240
 tacaactcca cctaccgggt ggtgtccgtg ctgaccgtgc tgcaccagga ttggctgaac 300
 ggcaaagagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaggccctgc ctgcctccat cgaaaagacc 360
 atctccaagg ccaagggcca gccccgggaa ccccaggtgt acacactgcc ccctagccgg 420
 gaagagatga caaagaacca ggtgtccctg acctgtctcg tgaaggatt ctaccctcc 480
 gatatcgccg tggaatggga gtccaacggc cagcctgaga acaactaaa gaccacccc 540
 cctgtgctgg actccgacgg ctcatcttc ctgtactcca agctgacagt ggacaagtcc 600
 cgggtggcagc agggcaactg gttctcctgc tccgtgatgc acgaggccct gcacaaccac 660
 tacaccaga agtccctgtc cctgagcccc ggcaagggag gtggtggatc aggaggtgga 720
 ggttccggtg gcggaggatc agctgtgctg cctcaggaag aggaaggctc tggcggaggc 780
 cagctcgtga ccgaagtgac caagaaagag gactcctgcc agctgggcta ctctgccggc 840
 ccttgtatgg gcatgacctc ccggtacttc tacaacggca cctccatggc ctgcgagaca 900
 ttccagtacg gcggctgcat gggcaacggc aacaactttg tgacagagaa agagtgcctg 960
 cagacctgca gaaccgtggc cgctgtaac ctgcctatcg tgcggggacc ctgtcgggcc 1020
 tttatccagc tgtgggcctt cgacgccgtg aagggcaaat gcgtgctggt cccctatggc 1080
 ggctgccagg gaaatggaaa caagttctac tccgagaaag aatgccgcga gtactgtggc 1140
 gtgccaggcg acggggatga ggaactgctg cgg 1173

<210> 31
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 31

Ala Val Leu Pro Gln Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val
1 5 10 15Thr Glu Val Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala
20 25 30Gly Pro Cys Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser
35 40 45Met Ala Cys Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn
50 55 60Asn Phe Val Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala
65 70 75 80Ala Cys Asn Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln
85 90 95Leu Trp Ala Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr
100 105 110Gly Gly Cys Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys
115 120 125Arg Glu Tyr Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg
130 135 140Phe Ser Asn
145

<210> 32

<211> 352

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> 來源

<223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 32

Met Arg Ser Leu Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Ser Ala Cys Leu Ala
1 5 10 15

Val Ser Ala Gly Pro Val Pro Thr Pro Pro Asp Asn Ile Gln Val Gln
 20 25 30
 Glu Asn Phe Asn Ile Ser Arg Ile Tyr Gly Lys Trp Tyr Asn Leu Ala
 35 40 45
 Ile Gly Ser Thr Cys Pro Trp Leu Lys Lys Ile Met Asp Arg Met Thr
 50 55 60
 Val Ser Thr Leu Val Leu Gly Glu Gly Ala Thr Glu Ala Glu Ile Ser
 65 70 75 80
 Met Thr Ser Thr Arg Trp Arg Lys Gly Val Cys Glu Glu Thr Ser Gly
 85 90 95
 Ala Tyr Glu Lys Thr Asp Thr Asp Gly Lys Phe Leu Tyr His Lys Ser
 100 105 110
 Lys Trp Asn Ile Thr Met Glu Ser Tyr Val Val His Thr Asn Tyr Asp
 115 120 125
 Glu Tyr Ala Ile Phe Leu Thr Lys Lys Phe Ser Arg His His Gly Pro
 130 135 140
 Thr Ile Thr Ala Lys Leu Tyr Gly Arg Ala Pro Gln Leu Arg Glu Thr
 145 150 155 160
 Leu Leu Gln Asp Phe Arg Val Val Ala Gln Gly Val Gly Ile Pro Glu
 165 170 175
 Asp Ser Ile Phe Thr Met Ala Asp Arg Gly Glu Cys Val Pro Gly Glu
 180 185 190
 Gln Glu Pro Glu Pro Ile Leu Ile Pro Arg Val Arg Arg Ala Val Leu
 195 200 205
 Pro Gln Glu Glu Glu Gly Ser Gly Gly Gly Gln Leu Val Thr Glu Val
 210 215 220
 Thr Lys Lys Glu Asp Ser Cys Gln Leu Gly Tyr Ser Ala Gly Pro Cys
 225 230 235 240

Met Gly Met Thr Ser Arg Tyr Phe Tyr Asn Gly Thr Ser Met Ala Cys
 245 250 255

Glu Thr Phe Gln Tyr Gly Gly Cys Met Gly Asn Gly Asn Asn Phe Val
 260 265 270

Thr Glu Lys Glu Cys Leu Gln Thr Cys Arg Thr Val Ala Ala Cys Asn
 275 280 285

Leu Pro Ile Val Arg Gly Pro Cys Arg Ala Phe Ile Gln Leu Trp Ala
 290 295 300

Phe Asp Ala Val Lys Gly Lys Cys Val Leu Phe Pro Tyr Gly Gly Cys
 305 310 315 320

Gln Gly Asn Gly Asn Lys Phe Tyr Ser Glu Lys Glu Cys Arg Glu Tyr
 325 330 335

Cys Gly Val Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Phe Ser Asn
 340 345 350

<210> 33
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 33
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 34
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 34
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 35

<211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 35
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 36
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 36
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 37
 <211> 26
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 37
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25

<210> 38
 <211> 31
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 38
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 20 25 30

<210> 39
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 39
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser
 35

<210> 40
 <211> 41
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 40
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40

<210> 41
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 41
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45

<210> 42
 <211> 51
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成多肽"

<400> 42
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 35 40 45

Gly Gly Ser
 50

<210> 43
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 43
 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 44

<211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 44
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser

<210> 45
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 45
 Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp
 1 5 10 15

Lys Thr His

<210> 46
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 46
 Pro Gly Asp Gly Asp Glu Glu Leu Leu Gly Ser Gly Gly Gly Gly Asp
 1 5 10 15

Lys Thr His

<210> 47
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 47
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

<210> 48
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 48
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 49
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <221> 來源
 <223> /註記="人工序列之描述：合成肽"

<400> 49
 Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
 1 5 10 15

Val His Ser

申請專利範圍

1. 一種經分離的尿胰蛋白酶抑制劑(UTI)融合蛋白質，其包含 SEQ ID NO:1。
2. 一種經分離的 UTI 融合蛋白質，其包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸 1 至 149 連接至野生型 Fc 域，其中該 Fc 域排除第一恆定區免疫球蛋白域，或其不含有一或多個取代之片段。
3. 如請求項 1 或 2 之經分離的 UTI 融合蛋白質，其中該 UTI 融合蛋白質為二聚物，該二聚物包含 Fc 域或其片段，其為共價締合。
4. 如請求項 1 或 2 之經分離的 UTI 融合蛋白質，其中該 Fc 域係選自由 IgG1、IgG2 及 IgG4 Fc 域組成之群。
5. 如請求項 4 之經分離的 UTI 融合蛋白質，其中該 Fc 域為 IgG1 Fc 域。
6. 一種醫藥組成物，其包含如請求項 1 至 5 中任一項之經分離的 UTI 融合蛋白質及醫藥學上可接受之賦形劑。
7. 一種如請求項 1 至 5 中任一項之經分離的 UTI 融合蛋白質之用途，其係用於製備治療 UTI 相關病狀的藥物。
8. 如請求項 7 之用途，其中該 UTI 相關病狀係選自由胰腺炎、內窺鏡檢查誘導胰腺炎、急性胰腺炎、關節炎、SARS、全身炎症反應症候群、急性循環衰竭、敗血症、肝炎、闌尾炎、結腸炎、器官衰竭、器官損傷、胰腺損傷、腎臟損傷、肺損傷、再灌注損傷、斯蒂文斯-約翰遜症候群、毒性表皮壞死溶解、休克、缺血性損傷、急性肺損傷、由急性主動脈剝離造成之肺損傷、哮喘、肺炎症、肺炎、呼吸器相關之肺炎、彌散性血管內凝血及急性呼吸窘迫症候群。
9. 一種核酸，其包含編碼 SEQ ID NO:1 之多核苷酸序列。
10. 一種核酸，其包含編碼如請求項 1 至 5 中任一項之經分離的 UTI 融合蛋白質。
11. 一種表現載體，其包含如請求項 9 或 10 之核酸。
12. 一種重組寄主細胞，其包含如請求項 11 之表現載體。
13. 如請求項 12 之重組寄主細胞，其中該細胞係選自由哺乳動物細胞、昆蟲細胞、大腸桿菌細胞、酵母細胞及植物細胞組成之群。

14. 如請求項 13 之重組寄主細胞，其中該哺乳動物細胞係選自由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞、HEK 293 細胞、NSO 細胞、HeLa 細胞、幼倉鼠腎臟(BHK)細胞、猴腎臟細胞(COS)及人肝細胞癌細胞組成之群。
15. 一種生產 UTI 融合蛋白質之方法，該方法包括將如請求項 12 之重組寄主細胞放置於生長培養基中，以使得該重組融合蛋白質得以表現，且將該重組融合蛋白質自該細胞或生長培養基分離。

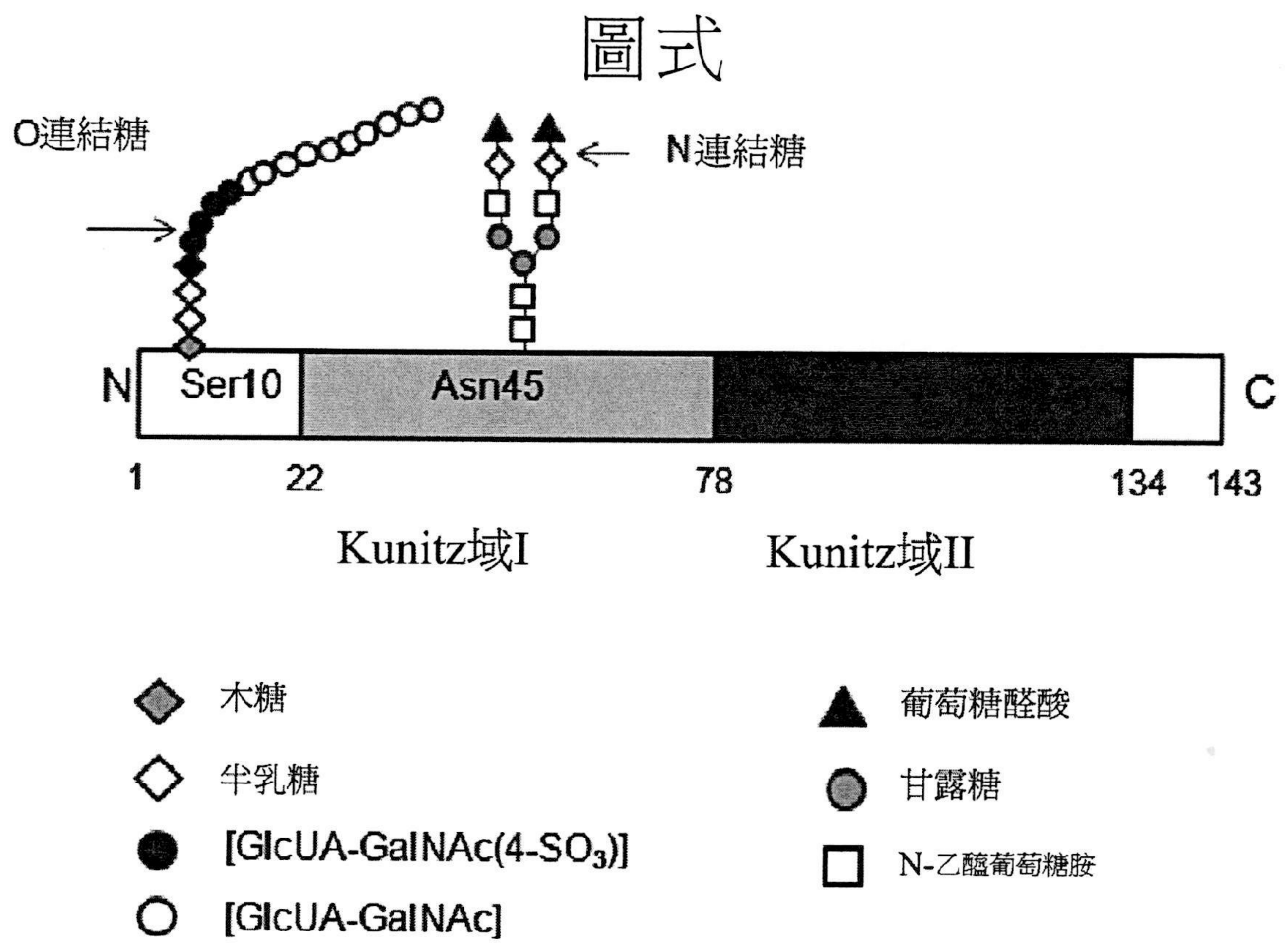


圖 1

UTI - Fc (3Ser)

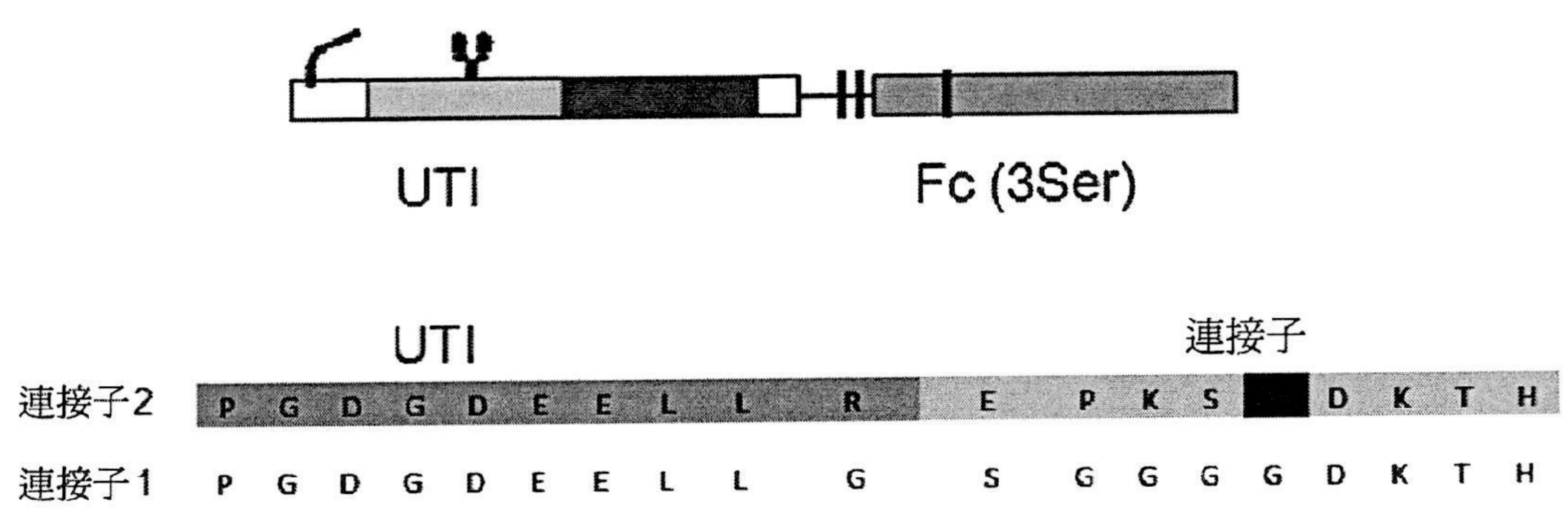


圖 2

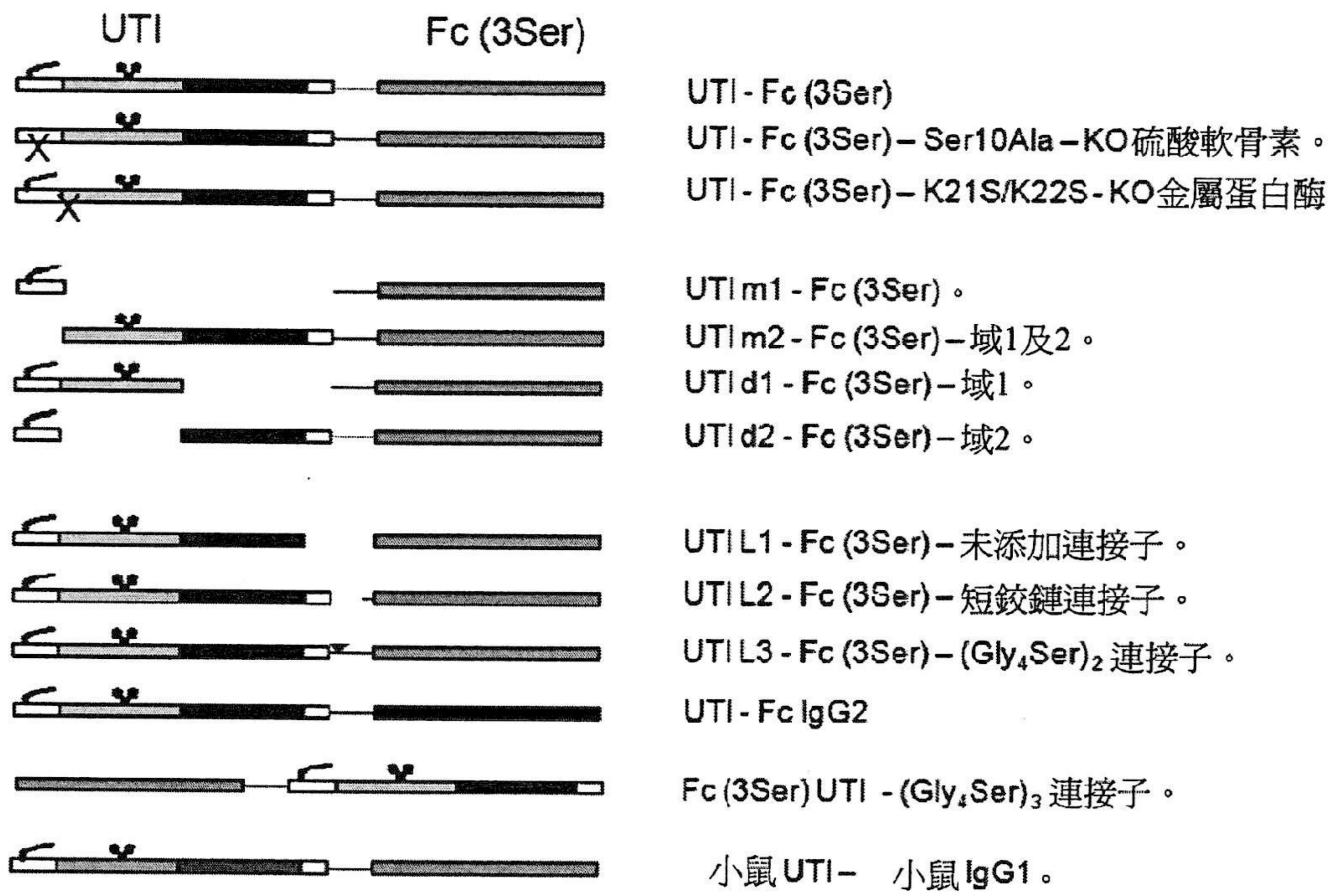
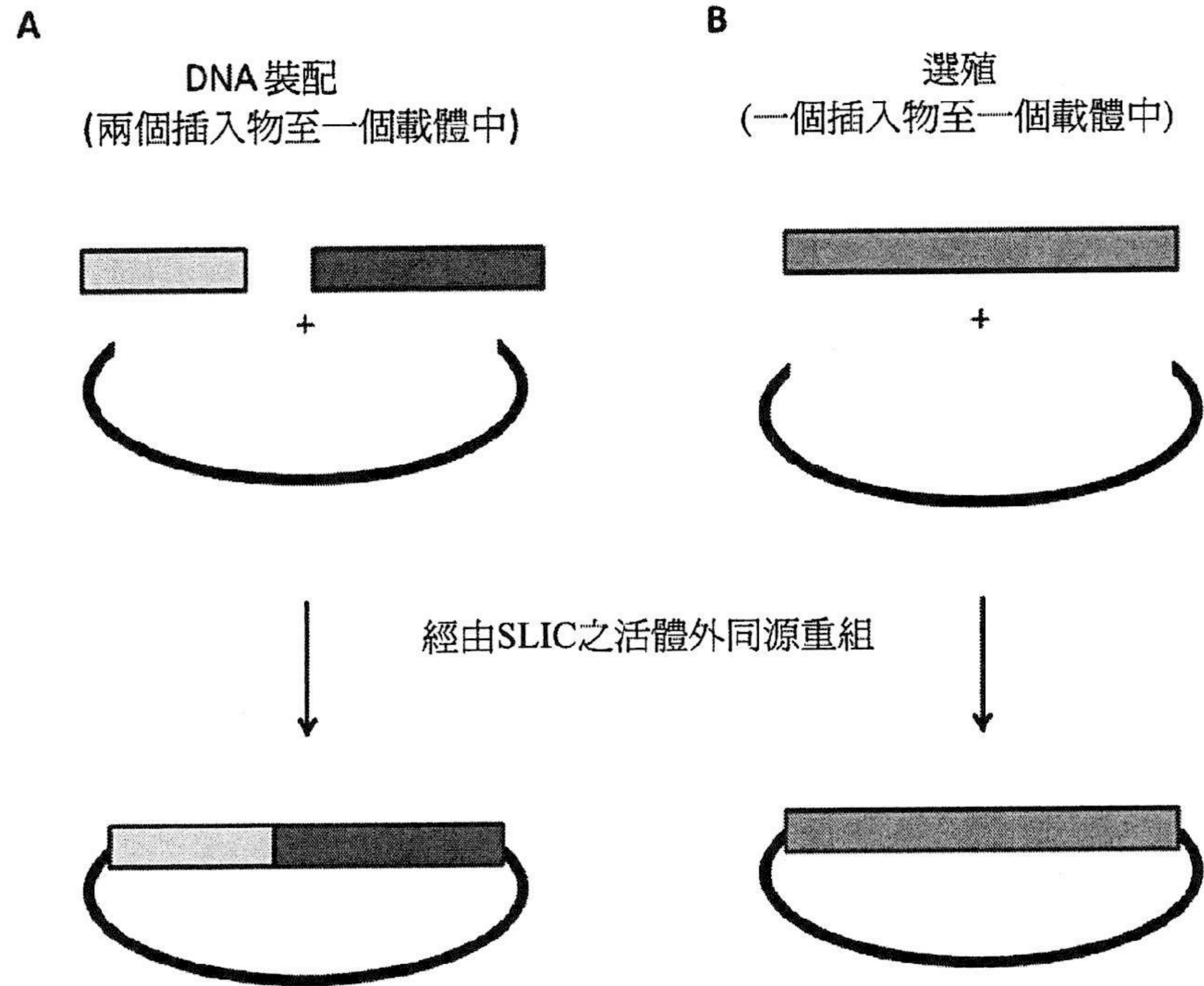


圖 3

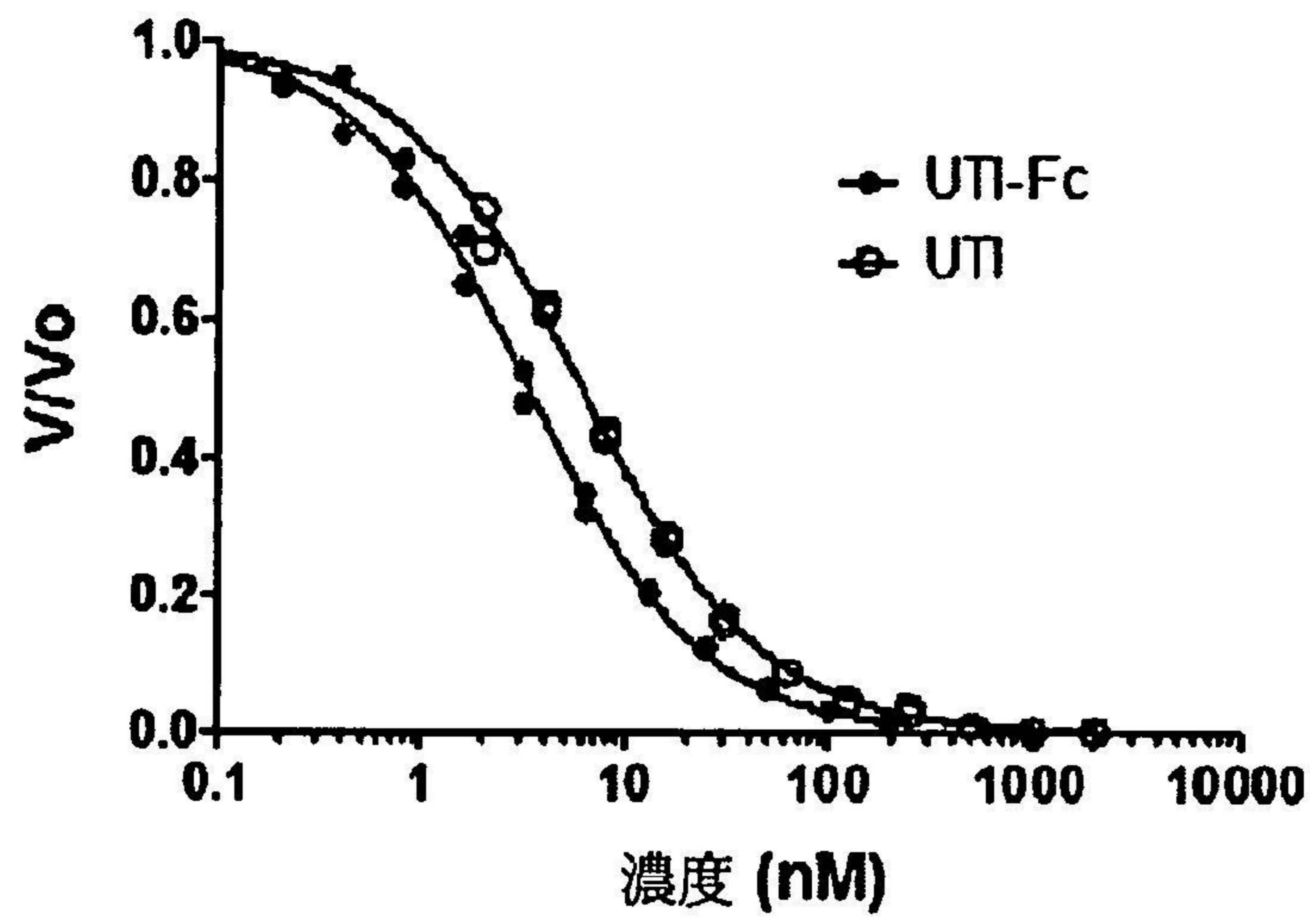
經由SLIC之DNA裝配及選殖



Li MZ 及 Elledge SJ (2007), Harnessing homologous recombination *in vitro* to generate recombinant DNA via SLIC. *Nature Methods* 4(3):251-256.

圖 4

胰蛋白酶抑制UTI-Fc對比UTI



$$Y = \text{頂部} / (1 + ((X/IC50)^{\text{Hill}}))$$

	UTI-Fc	UTI
頂部	= 1.000	= 1.000
IC50	3.327	6.088
Hill	1.009	0.9666

圖 5

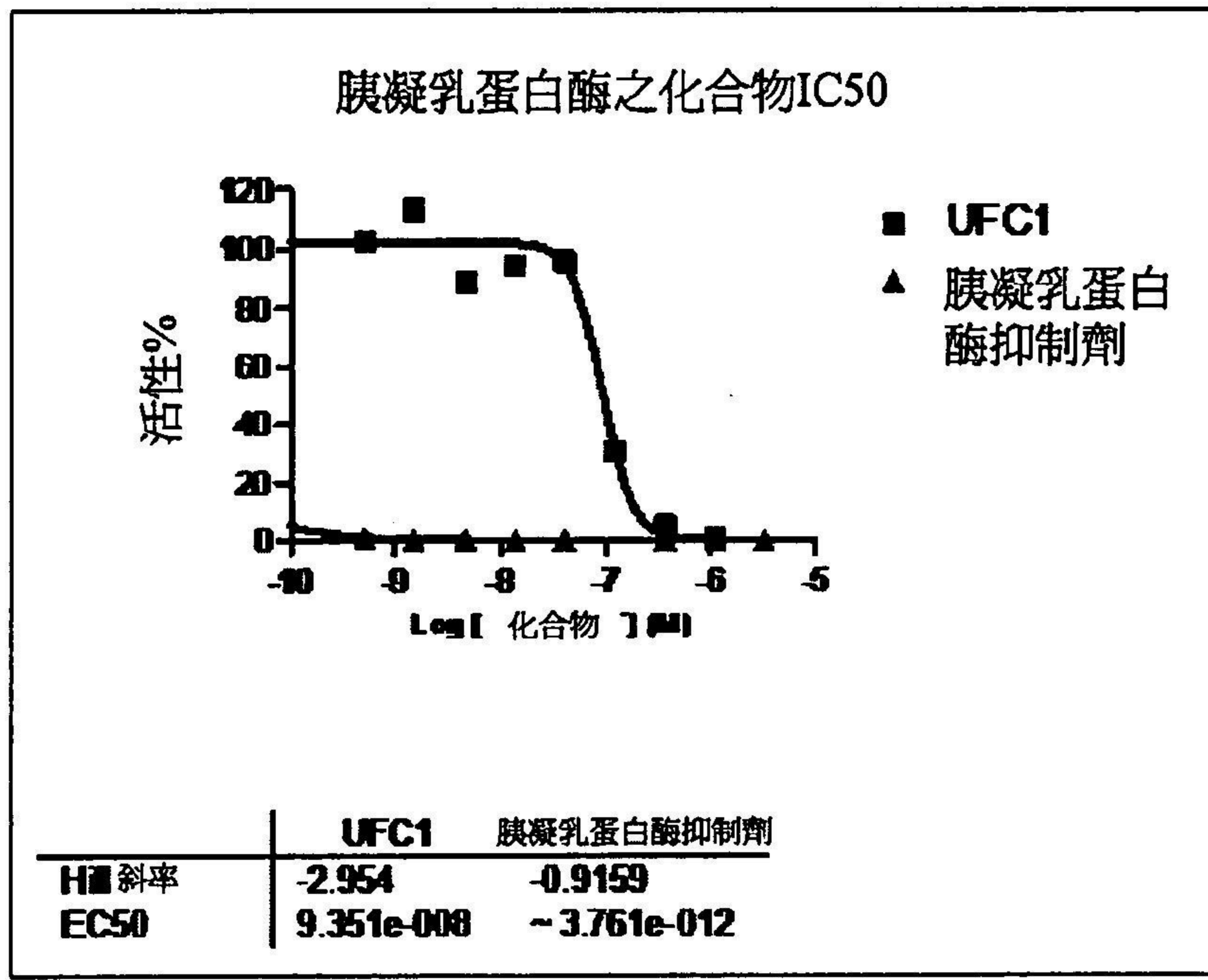
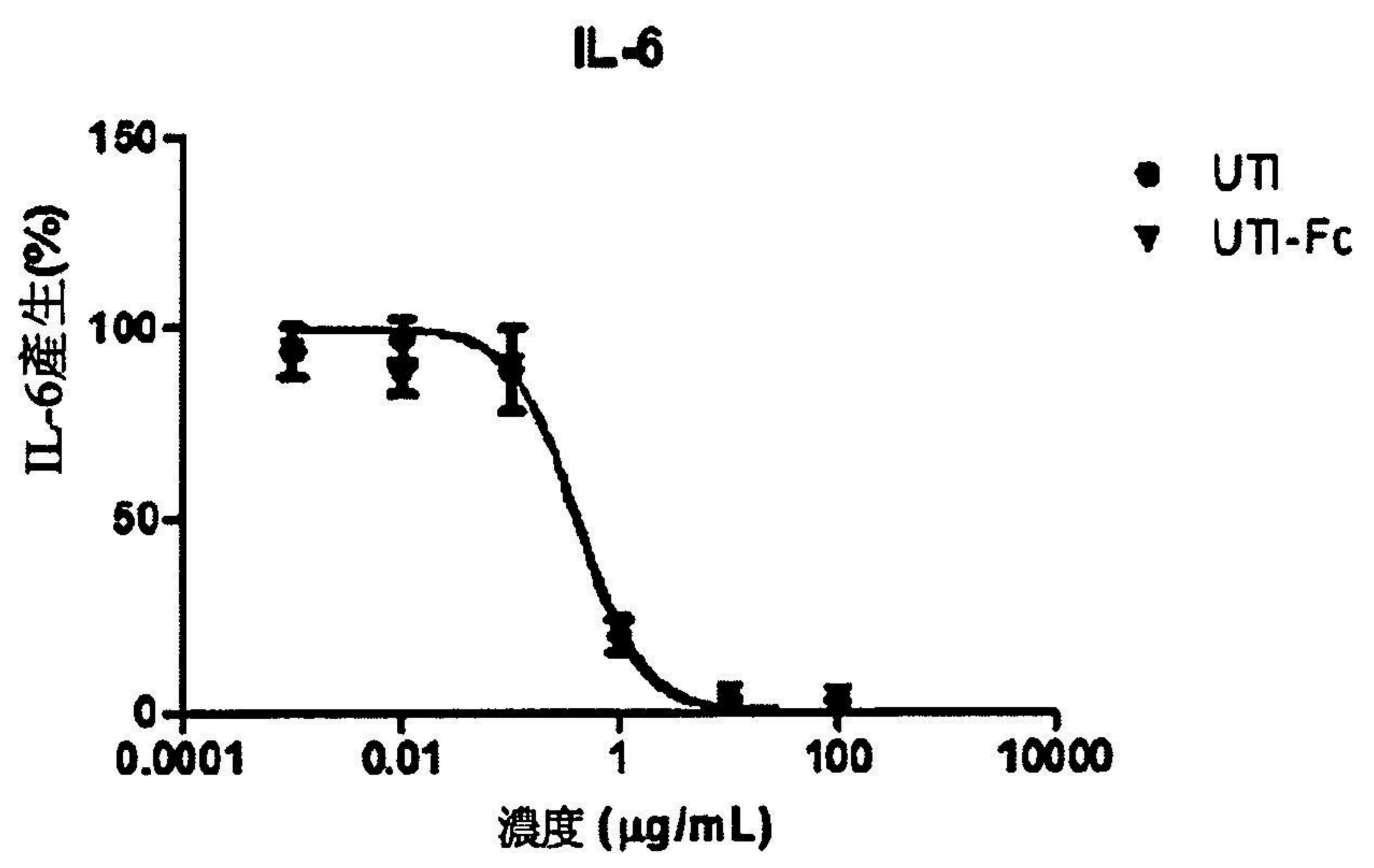


圖 6

化合物 IC50 (M)

靶	UTI-Fc (UFC1)	對照 I IC50 (M)	對照化合物
半胱天冬酶1	1.33E-06	7.30E-08	IETD-CHO
組織蛋白酶 C	5.48E-06	2.29E-07	E 64
組織蛋白酶 G	> 1.0E-05	6.53E-07	胰凝乳蛋白酶抑制劑
胰凝乳蛋白酶	9.35E-08	< 5.08E-10	胰凝乳蛋白酶抑制劑
木瓜蛋白酶	3.29E-06	< 5.08E-10	E64
纖維溶酶	6.63E-08	6.14E-08	甲磺酸加貝酯
蛋白酶 K		8.71E-08	蛋白酶K抑制劑
TACE/ADAM17	> 1.0E-05	1.69E-08	GM6001
凝血酶		2.60E-06	甲磺酸加貝酯
中性蛋白酶β II		1.61E-09	甲磺酸加貝酯

圖 7



IC₅₀ 值(µg/mL)

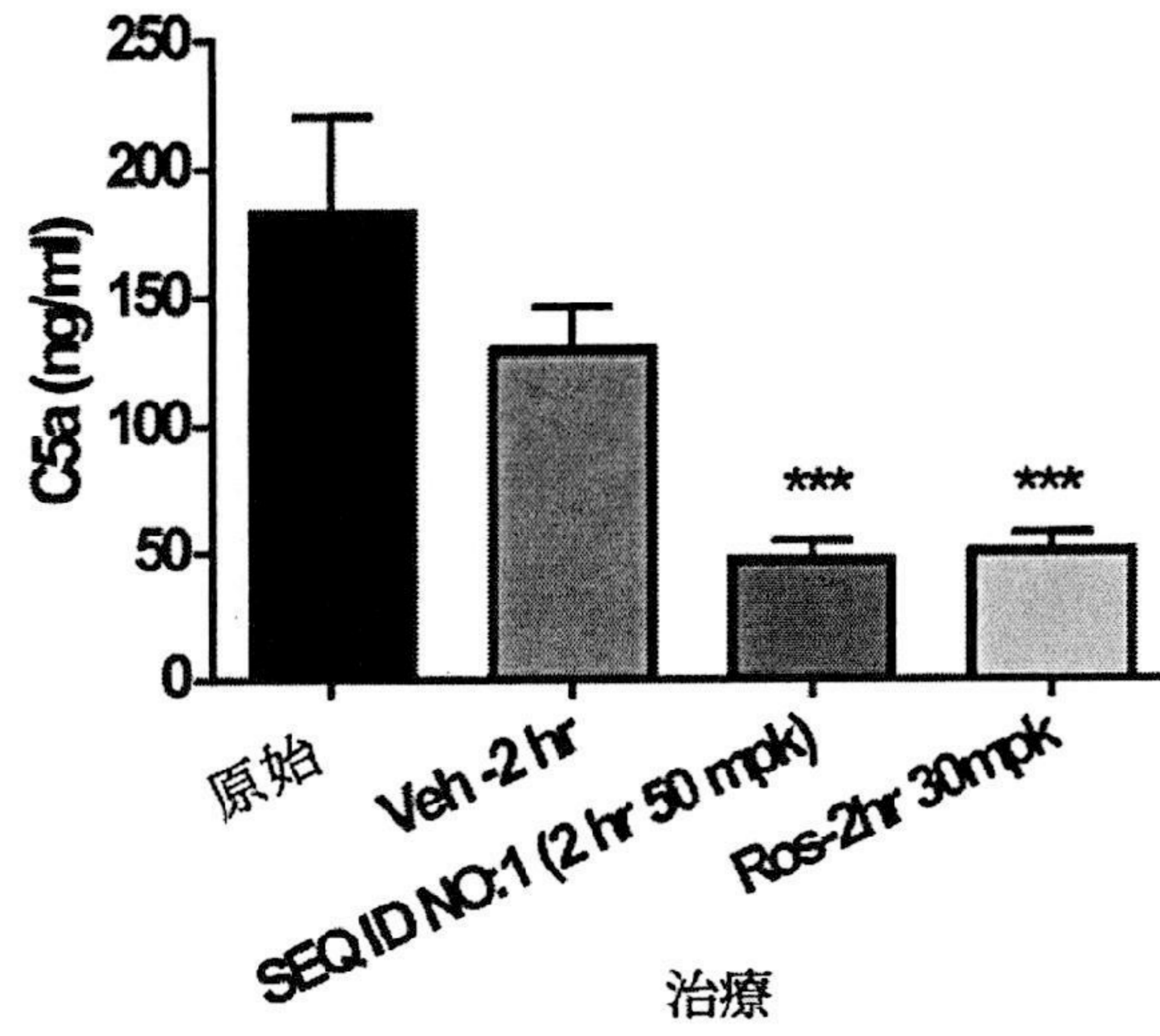
	UTI	UTI-Fc
IL-6 產生	0.40	0.41

圖 8

蛋白質名稱	PPR #	效價(ug/mL)	濃度(mg/mL)	體積(mL)	產量(mg)	加載體積(mL)	回收%
UTI-Fc(3Ser)	711	45	2.8	2	5.50	200	60.7
UTI-Fc(3Ser)-Ser10Ala	712	52	3.4	2	6.75	200	65.5
UTI-Fc(3Ser)-K215/K22S	713	40	2.3	2	4.67	200	58.1
UTI m1-Fc(3Ser)	714	51	2.9	2	5.71	200	56.5
UTI m2-Fc(3Ser)	715	2					
UTI d1-Fc(3Ser)	716	41	2.5	2	4.94	200	60.7
UTI d2-Fc(3Ser)	717	52	2.7	2	5.42	200	52.3
UTI L1-Fc (3Ser)	718	33	2.1	2	4.18	200	62.7
UTI L2-Fc (3Ser)	719	40	2.4	2	4.80	200	60.3
UTI L3-Fc(3Ser) (Gly4Ser)2 連接子	720	38	2.5	2	4.93	200	64.7
UTI-Fc(IgG2)	721	39	2.5	2	5.06	200	64.3
Fc(3Ser)-UTI (Gly4Ser)3 連接子	722	31	1.9	2	3.85	200	62.8
小鼠UTI- 小鼠IgG1	723	4					

圖 9

在C3H小鼠中，SEQ ID
 NQ:1對於LPS誘導C5a之效應(平均值+sem，n=8)



在C3H小鼠中，SEQ ID
 NQ:1對於LPS誘導C5a之效應(平均值+sem，n=8)

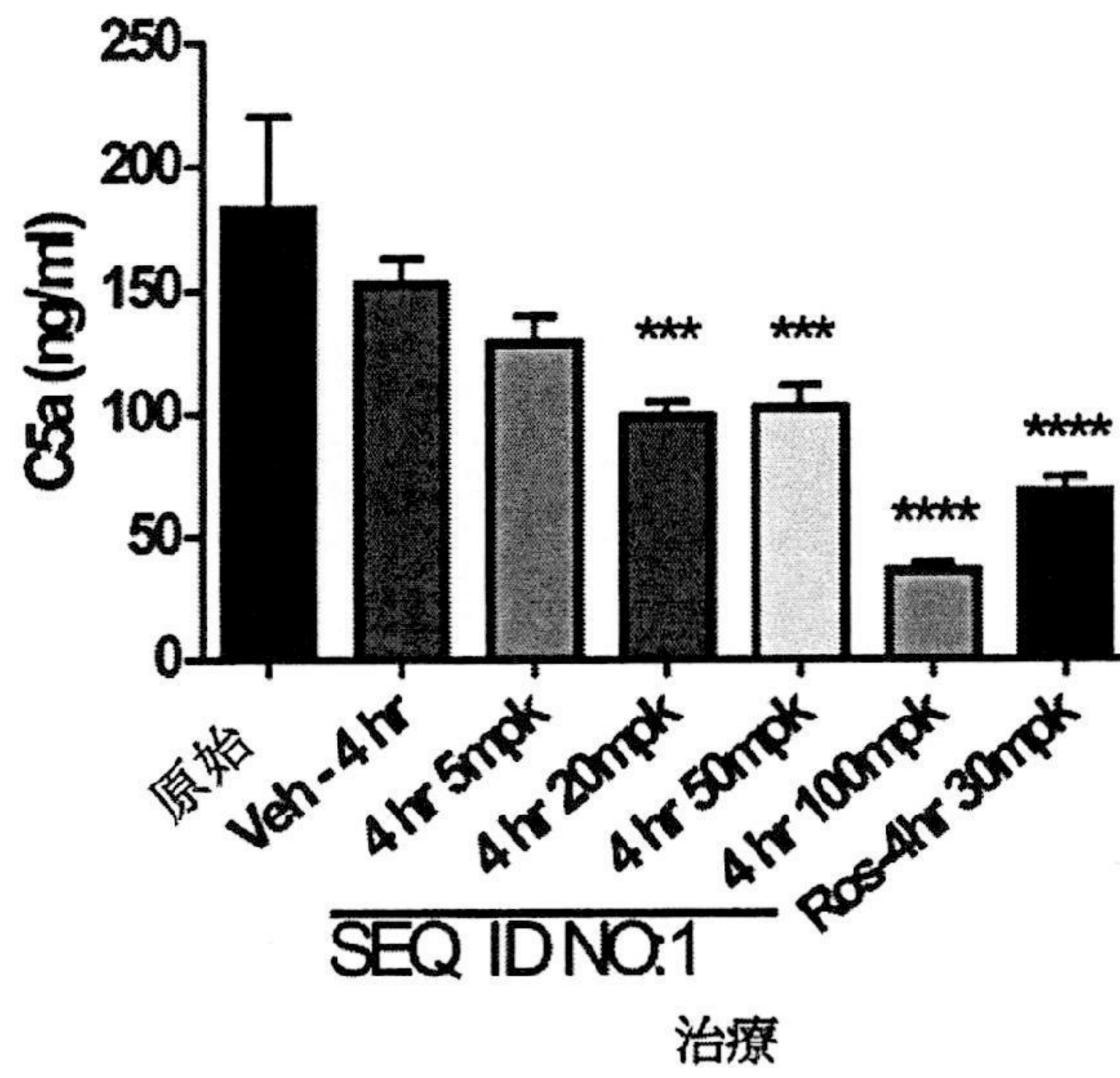


圖 10