



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113528485 B

(45) 授权公告日 2025.06.27

(21) 申请号 202110852975.7

C12N 15/55 (2006.01)

(22) 申请日 2010.11.02

A61K 38/46 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

A61P 37/02 (2006.01)

申请公布号 CN 113528485 A

A61P 3/10 (2006.01)

(43) 申请公布日 2021.10.22

A61P 29/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61P 19/08 (2006.01)

61/257,458 2009.11.02 US

A61P 25/00 (2006.01)

61/370,752 2010.08.04 US

A61P 19/02 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 21/04 (2006.01)

201080060471.1 2010.11.02

A61P 5/14 (2006.01)

(73) 专利权人 华盛顿大学

A61P 27/02 (2006.01)

地址 美国华盛顿州

A61P 7/06 (2006.01)

(72) 发明人 J·A·莱德贝特

A61P 1/00 (2006.01)

M·海登-莱德贝特 K·艾肯

A61P 15/08 (2006.01)

孙锡章

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

(56) 对比文件

11256

US 2005158307 A1, 2005.07.21

专利代理人 陈文平 王北南

WO 2009023386 A2, 2009.02.19

(51) Int.Cl.

审查员 修旺珊

C12N 9/22 (2006.01)

权利要求书3页 说明书119页

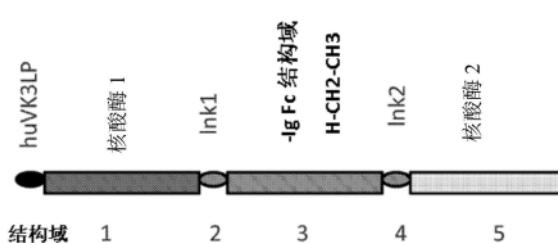
序列表216页 附图23页

(54) 发明名称

治疗性核酸酶组合物和方法

(57) 摘要

本发明涉及在哺乳动物中治疗免疫相关疾病或状况的杂交核酸酶分子和方法,以及在哺乳动物中治疗免疫相关疾病的药物组合物。



核酸酶 1 或 2	Ink 1 或 2	IgGFc
hRNase-WT	(gly4ser)3	SCCH-hIgG1WT
hRNase-G88D	(gly4ser)4	hIgG1-P238S
hDNase1 WT	(gly4ser)5	hIgG1-N297S
hDNase1-A114F	NLG	hIgG1-P331S
hDNase1-G105R;A114F	无	mIgG2a-WT
hDNase1-G105R	(gly4ser)n	mIgG2c-WT
hTREX1-72AA		mIgG2a-CWT 或 MT
hDNase1L3		
hTREX1-Ink-hTREX1		

1. 一种多肽，其包含第一核酸酶结构域、第二核酸酶结构域、和变体Fc结构域，其中所述第一核酸酶结构域和第二核酸酶结构域任选地通过接头彼此串联地可操作连接形成串联阵列，其中所述核酸酶结构域的串联阵列任选地通过接头与所述变体Fc结构域的C末端或N末端可操作连接，其中所述第一核酸酶结构域和第二核酸酶结构域选自RNase和DNase，并且其中所述变体Fc结构域是变体人IgG1Fc结构域，其包含相较于野生型降低与Fc  $\gamma$  受体或补体蛋白或二者的结合的氨基酸替换，其中所述多肽具有降低的效应器功能；其中所述降低的效应器功能选自调理作用、吞噬作用、补体依赖性细胞毒作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用。

2. 根据权利要求1所述的多肽，其中所述RNase是野生型RNase或突变型RNase。

3. 根据权利要求1所述的多肽，其中所述DNase是野生型DNase或突变型DNase。

4. 根据权利要求1至3任一项所述的多肽，其中所述第一核酸酶结构域和第二核酸酶结构域选自：

(a) 人RNase；和/或

(b) 人DNase，选自人DNase I、人DNase 1L3、或人TREX1。

5. 根据权利要求4所述的多肽，其中所述人RNase是人胰RNase。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的多肽，其中：

(a) 所述变体Fc结构域包含铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域；和/或

(b) 所述变体Fc结构域包含突变的铰链结构域，其包含至少一个氨基酸替换；和/或

(c) 所述变体Fc结构域包含突变的CH2结构域，所述突变的CH2结构域包含至少一个替换。

7. 根据权利要求6所述的多肽，其中所述突变的铰链结构域包含三个铰链半胱氨酸的一个或多个被丝氨酸的替换。

8. 根据权利要求7所述的多肽，其中所述三个铰链半胱氨酸的一个或多个的替换为SCC或SSS。

9. 根据权利要求6所述的多肽，其中所述突变的CH2结构域包含至少一个替换，所述替换选自P238S、P331S、N297S或其组合。

10. 根据权利要求1-3中任一项所述的多肽，其中：

其中所述第一核酸酶结构域或第二核酸酶结构域通过接头与所述变体Fc结构域的N末端可操作连接；或

其中所述第一核酸酶结构域或第二核酸酶结构域不通过接头与所述变体Fc结构域的N末端可操作连接。

11. 根据权利要求1-3中任一项所述的多肽，其中：

其中所述第一核酸酶结构域或第二核酸酶结构域通过接头与所述变体Fc结构域的C末端可操作连接；或

其中所述第一核酸酶结构域或第二核酸酶结构域不通过接头与所述变体Fc结构域的C末端可操作连接。

12. 根据权利要求10或11所述的多肽，其中所述接头是多肽接头。

13. 根据权利要求12所述的多肽，其中所述多肽接头是gly-ser接头。

14. 根据权利要求1-3中任一项所述的多肽，其中：

(a) 所述RNase由以下组成:SEQ ID NO:149所示的氨基酸序列,任选地没有其前导序列;和/或

(b) 所述DNase由以下组成:SEQ ID NO:139、SEQ ID NO:140、SEQ ID NO:141、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:143或SEQ ID NO:144所示的氨基酸序列;和/或

(c) 所述变体Fc结构域由以下组成:SEQ ID NO:145所示的氨基酸序列。

15. 根据权利要求14所述的多肽,其中所述变体Fc结构域包含突变的铰链结构域,所述突变的铰链结构域包含至少一个氨基酸替换。

16. 根据权利要求15所述的多肽,其中所述突变的铰链结构域包含三个铰链半胱氨酸中的一个或多个被丝氨酸的替换。

17. 根据权利要求16所述的多肽,其中所述三个铰链半胱氨酸的一个或多个的替换为SCC或SSS。

18. 根据权利要求14所述的多肽,其包含一个或多个选自P238S、P331S、K322S和N297S的Fc突变。

19. 根据权利要求1-3中任一项所述的多肽,其中

(a) 所述变体Fc结构域是与人细胞上的Fc受体的结合能力降低的突变的Fc结构域;和/或

(b) 所述Fc结构域是突变的人IgG1 Fc结构域,其包含一个或多个选自P238S、P331S、K322S、N297S的突变,其中编号依据EU索引;和/或

(c) 所述Fc结构域是突变的Fc结构域,其包含三个铰链结构域半胱氨酸残基中的一个或多个被丝氨酸的替换;和/或

(d) 所述多肽包含接头结构域。

20. 一种组合物,其包含根据权利要求1-19中任意一项所述的多肽和药学上可接受的载体。

21. 一种二聚体多肽,其包含根据权利要求1-19中任意一项所述的多肽。

22. 根据权利要求21所述的二聚体多肽,其中所述二聚体为同源二聚体。

23. 一种组合物,其包含根据权利要求21所述的二聚体多肽和药学上可接受的载体。

24. 一种组合物,其包含根据权利要求22所述的二聚体多肽和药学上可接受的载体。

25. 一种包含编码根据权利要求1-19中任意一项所述的多肽的核苷酸序列的核酸分子。

26. 一种核酸分子,其编码根据权利要求21或22所述的二聚体多肽。

27. 一种重组表达载体,其包含根据权利要求25或26所述的核酸分子。

28. 一种用根据权利要求27所述的重组表达载体转化的宿主细胞,其中所述宿主细胞不是植物细胞或动物生殖细胞。

29. 一种制备根据权利要求1-19中任意一项所述的多肽的方法,包括:提供宿主细胞,其包含编码所述多肽的核酸序列;以及在表达多肽的条件下维持宿主细胞。

30. 根据权利要求29所述的方法,其进一步包括获得所述多肽。

31. 一种制备权利要求21或22所述的二聚体多肽的方法,其包括:提供包含编码所述多肽的核酸序列的宿主细胞;在表达所述二聚体多肽的条件下维持宿主细胞。

32. 根据权利要求31所述的方法,其包括获得所述二聚体多肽。

33. 根据权利要求1-18中任意一项所述的多肽或权利要求21或22所述的二聚体多肽在制备一种用于治疗或预防与自身免疫疾病相关的状况的药物中的用途。

34. 根据权利要求33所述的用途,其中所述自身免疫疾病是SLE。

35. 根据权利要求33所述的用途,其中所述自身免疫疾病是舍格伦综合征。

36. 根据权利要求33所述的用途,其中所述自身免疫疾病是狼疮性肾炎。

37. 根据权利要求1-18中任意一项所述的多肽,权利要求20所述的组合物、权利要求21或22所述的二聚体多肽、或权利要求23或24所述的组合物在制备一种用于治疗系统性红斑狼疮(SLE)的药物中的用途。

38. 根据权利要求1-18中任意一项所述的多肽,权利要求20所述的组合物、权利要求21或22所述的二聚体多肽、或权利要求23或24所述的组合物在制备一种用于治疗狼疮性肾炎的药物中的用途。

39. 根据权利要求1-18中任意一项所述的多肽、权利要求20所述的组合物、权利要求21或22所述的二聚体多肽、或权利要求23或24所述的组合物在制备一种用于治疗舍格伦综合征的药物中的用途。

## 治疗性核酸酶组合物和方法

[0001] 本申请为国际申请PCT/US2010/055131进入中国国家阶段的中国专利申请(申请号为201080060471.1,其申请日为2010年11月2日,发明名称为“治疗性核酸酶组合物和方法”)的分案申请(申请号为201610979041.9,其申请日为2010年11月2日,发明名称为“治疗性核酸酶组合物和方法”)的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2009年11月2日提交的第61/257,458号美国临时专利申请和2010年8月4日提交的美国临时专利申请第61/370,752号的优先权,其全部内容通过引用整体并入本申请。

[0004] 有关联邦政府资助研究的声明

[0005] 本发明在美国国立卫生研究院(基金号AI44257、NS065933和AR048796)、红斑狼疮研究联盟和华盛顿州生命科学发现基金(2087750)的资助下进行。政府享有本发明的某些权益。

[0006] 序列表参考

[0007] 本申请连同电子形式的序列表一起提交,该序列表以命名为DOCS-#2346946-v1-17583\_PCT\_Sequence\_Listing\_2010\_12\_07.txt的文件提交,该文件于2010年12月7日创建,357Kb大小。该序列表通过引用并入本申请。

## 背景技术

[0008] 在死亡和濒死细胞中,(核糖)核蛋白的过度释放可能通过两种机制导致狼疮病理学:(i)染色质/抗-染色质复合物沉积或在原位形成,导致肾炎并一步引起肾功能丧失;和(ii)通过Toll样受体(TLR)7、8和9以及不依赖于TLR的途径核蛋白活化先天免疫。核蛋白的释放可以作为系统性红斑狼疮自身抗体的有效抗原,通过抗原受体与TLRs的互相接触,使得B细胞扩增和DC细胞激活。需要在所需主体中除去刺激性抗原和/或使免疫刺激、免疫放大和免疫复合物介导疾病减轻的方法。

## 发明概述

[0009] 本发明公开了一种杂交核酸酶分子,所述杂交核酸酶分子包括第一核酸酶结构域和Fc结构域,其中第一核酸酶结构域与Fc结构域有效偶联。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子进一步包括第一接头结构域,且第一核酸酶结构域通过第一接头结构域与Fc结构域有效地偶联。

[0010] 在某些实施方式中,杂交核酸酶分子是多肽,其中第一核酸酶结构域的氨基酸序列包含人野生型RNase氨基酸序列,其中第一接头结构域是(Gly4Ser)<sub>n</sub>,其中n为0、1、2、3、4或5,其中Fc结构域的氨基酸序列包含人野生型IgG1 Fc结构域的氨基酸序列,且其中第一接头结构域与第一核酸酶结构域的C-末端和Fc结构域的N-末端连接。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子是包含表2所示序列的多肽,或由表2中所示的序列组成的多肽。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子是包含SEQ ID NO:149的多肽。在某些实施方式中,杂交核酸酶

分子是包含SEQ ID NO:145的多肽。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子是包含SEQ ID NO:161的多肽。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子是包含SEQ ID NO:162的多肽。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子是包含SEQ ID NO:163的多肽。

[0011] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1偶联的野生型人DNase 1。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1 Fc结构域连接的人DNase1G105R A114F，所述连接通过(gly4ser)<sub>n</sub>接头结构域，其中n=0、1、2、3、4或5。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1连接的野生型人RNase1，所述野生型人IgG1与野生型人DNase1连接。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1连接的野生型人RNase1，所述野生型人IgG1与人DNase1 G105R A114F连接。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子是多肽，其中第一核酸酶结构域的氨基酸序列包含RNase氨基酸序列，其中第一接头结构域的长度在5至32个氨基酸之间，其中Fc结构域的氨基酸序列包含人Fc结构域氨基酸序列，且其中第一接头结构域与第一核酸酶结构域的C-末端和Fc结构域的N-末端偶联。在某些实施方式中，接头结构域包括(gly4ser) 5和限制性位点BglII、AgeI和XhoI。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子是多肽，其中第一核酸酶结构域的氨基酸序列包括人RNase氨基酸序列，其中第一接头结构域是长度为5至32个氨基酸的NLG肽，其中Fc结构域的氨基酸序列包含人野生型Fc结构域氨基酸序列，且其中第一接头结构域与第一核酸酶结构域的C-末端和Fc结构域的N-末端偶联。

[0012] 在某些实施方式中，Fc结构域与人细胞上的Fc受体结合。在某些实施方式中，分子的血清半衰期显著长于单独的第一核酸酶结构域的血清半衰期。在某些实施方式中，分子的第一核酸酶结构域的核酸酶活性与单独的核酸酶结构域相同或更高。在某些实施方式中，小鼠狼疮模型检测的结果显示给予小鼠分子可以增加小鼠的存活率。

[0013] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括前导序列。在某些实施方式中，前导序列是来自人κ轻链家族的人VK3LP肽，且前导序列与第一核酸酶结构域的N-末端偶联。

[0014] 在某些实施方式中，分子是多肽。在某些实施方式中，分子是多核苷酸。

[0015] 在某些实施方式中，第一核酸酶结构域包含RNase。在某些实施方式中，RNase是人RNase。在某些实施方式中，RNase是多肽，所述多肽包含与表2中所示的RNase氨基酸序列至少90%相似的氨基酸序列。在某些实施方式中，RNase是人RNase A家族成员。在某些实施方式中，RNase是人胰RNase1。

[0016] 在某些实施方式中，第一核酸酶结构域包含DNase。在某些实施方式中，DNase是人DNase。在某些实施方式中，DNase是多肽，所述多肽包含与表2中所示的DNase氨基酸序列至少90%相似的氨基酸序列。在某些实施方式中，DNase选自人DNase I、TREX1和人DNase 1L3。

[0017] 在某些实施方式中，Fc结构域是人Fc结构域。在某些实施方式中，Fc结构域是野生型Fc结构域。在某些实施方式中，Fc结构域是突变Fc结构域。在某些实施方式中，Fc结构域是人IgG1 Fc结构域。在某些实施方式中，Fc结构域是多肽，所述多肽包含与表2中所示的Fc结构域氨基酸序列至少90%相似的氨基酸序列。

[0018] 在某些实施方式中，第一接头结构域的长度为约1至约50个氨基酸。在某些实施方式中，第一接头结构域的长度为约5至约31个氨基酸。在某些实施方式中，第一接头结构域的长度为约15至约25个氨基酸。在某些实施方式中，第一接头结构域的长度为约20至约32

个氨基酸。在某些实施方式中，第一接头结构域的长度为约20个氨基酸。在某些实施方式中，第一接头结构域的长度为约25个氨基酸。在某些实施方式中，第一接头结构域的长度为约18个氨基酸。在某些实施方式中，第一接头结构域包含gly/ser肽。在某些实施方式中，gly/ser肽为通式(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>所示，其中n为选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的正整数。在某些实施方式中，gly/ser肽包括(Gly<sub>4</sub>Ser)3。在某些实施方式中，gly/ser肽包括(Gly<sub>4</sub>Ser)4。在某些实施方式中，gly/ser肽包括(Gly<sub>4</sub>Ser)5。在某些实施方式中，第一接头结构域包括至少一个限制性位点。在某些实施方式中，第一接头结构域包括约12个或更多个核苷酸，所述核苷酸包含至少一个限制性位点。在某些实施方式中，第一接头结构域包括两个或多个限制性位点。在某些实施方式中，第一接头结构域包括多个限制性位点。在某些实施方式中，第一接头结构域包括NLG肽。在某些实施方式中，第一接头结构域包括N-连接糖基化位点。

[0019] 在某些实施方式中，第一核酸酶结构域与Fc结构域的N-末端连接。在某些实施方式中，第一核酸酶结构域与Fc结构域的C-末端连接。

[0020] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子进一步包括第二核酸酶结构域。在某些实施方式中，第一和第二核酸酶结构域是不同的核酸酶结构域。在某些实施方式中，第一和第二核酸酶结构域是相同的核酸酶结构域。在某些实施方式中，第二核酸酶结构域与Fc结构域的C-末端连接。在某些实施方式中，第二核酸酶结构域与Fc结构域的N-末端连接。在某些实施方式中，第二核酸酶结构域与第一核酸酶结构域的C-末端连接。在某些实施方式中，第二核酸酶结构域与第一核酸酶结构域的N-末端连接。

[0021] 本发明还公开了包含第一多肽和第二多肽的二聚体多肽，其中第一多肽包含第一核酸酶结构域和Fc结构域，其中第一核酸酶结构域与Fc结构域有效偶联。在某些实施方式中，第二多肽是包含第二核酸酶结构域的第二杂交核酸酶和第二Fc结构域，其中第二核酸酶结构域与第二Fc结构域有效偶联。

[0022] 本发明还公开了药物组合物，所述药物组合物包含如本发明所述的至少一个杂交核酸酶分子和/或至少一个二聚体多肽，以及药学上可接受的赋形剂。

[0023] 本发明还公开了编码本发明所公开的杂交核酸酶分子的核酸分子。本发明还公开了包含本发明所公开的核酸分子的重组表达载体。本发明还公开了用本发明所公开的重组表达载体转染的宿主细胞。

[0024] 本发明还公开了一种制备本发明所公开的杂交核酸酶的方法，所述方法包括：提供包含编码杂交核酸酶分子核酸序列的宿主细胞；以及在表达杂交核酸酶分子的条件下维持宿主细胞。

[0025] 本发明还公开了一种治疗或预防与免疫应答异常相关状况的方法，所述方法包括给予所需患者有效量的本发明所公开的分离杂交核酸酶分子。在某些实施方式中，所述状况是自身免疫病。在某些实施方式中，自身免疫病选自胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化症、实验性自身免疫性脑脊髓炎、类风湿性关节炎、实验性自身免疫性关节炎、重症肌无力、甲状腺炎、实验性葡萄膜炎、桥本氏甲状腺炎、原发性粘液性水肿、甲状腺毒症、恶性贫血、自身免疫性萎缩性胃炎、爱迪生氏病、过早绝经、男性不育、青少年糖尿病、肺出血肾炎综合征、寻常型天疱疮、类天疱疮、交感性眼炎、晶状体炎性葡萄膜炎、自身免疫性溶血性贫血、特发性白细胞减少症、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎Hbs-ve、隐源性肝硬化、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征、硬皮病、韦格纳肉芽肿、多肌炎、皮肌炎、盘状红斑狼疮、系统性红

斑狼疮(SLE)和结缔组织病。在某些实施方式中,自身免疫病是系统性红斑狼疮(SLE)。

[0026] 附图的简要说明

[0027] 通过下面的描述及相应附图,使本发明的这些和其它特征、方面和益处更加便于理解,其中:

[0028] 图1显示了在P238S、K322S和P331S位点发生突变的mRNase-mIgG2a的核苷酸和氨基酸序列。该序列在序列表中表示为huVK3LP+mrrib1+mIgG2A-C-2S (SEQ ID NO:114)。

[0029] 图2显示了本发明所述某些实施方式的杂交核酸酶分子的示意图。

[0030] 图3显示了在还原和非还原条件下mRNase-mIgG2a-c的SDS-PAGE凝胶分析结果。

[0031] 图4显示了mRNase mIg2a-c的凝胶免疫沉淀分析结果。

[0032] 图5显示了在RNase-Ig杂交核酸酶分子注射前后小鼠410中抗-RNA抗体ELISA滴度。该数据显示RNase-Ig的注射导致抗-RNA抗体的滴度降低并持续3周以上。

[0033] 图6显示加入RNase-Ig使人外周血单核细胞中干扰素- $\alpha$ 的诱导停止,所述细胞受系统性红斑狼疮患者(J11)的血清与核酸提取物(NE)形成的免疫复合物刺激。注射RNase-Ig后抗-RNA抗体的滴度降低。

[0034] 图7显示了加入RNase-Ig使人外周血单核细胞中干扰素- $\alpha$ 的诱导停止,所述细胞受系统性红斑狼疮患者(J11)的血清与核酸提取物形成的免疫复合物刺激。

[0035] 图8显示了两只RNase转基因(Tg)小鼠对比正常B6小鼠的单相酶扩散(SRED)分析结果。

[0036] 图9显示了在Tg和双Tg(DTg)小鼠中利用ELISA检测得到的RNaseA浓度。各点表示在各只小鼠中检测得到的浓度。

[0037] 图10显示了TLR7.1 Tg对比TLR7.1xRNaseA DTg小鼠的存活情况。

[0038] 图11显示了在Tg对比DTg小鼠的脾脏中IRG的定量PCR结果。

[0039] 图12显示了在创建的不同实施方式中杂交核酸酶分子的示例结构。

[0040] 图13显示了使用RNase Alert Substrate<sup>TM</sup>检测的hRNase1-G88D-hIgG1 SCCH-P238S-K322S-P331S杂交核酸酶分子的酶动力学。

[0041] 图14显示了hRNase1-WT-hIgG1-WT与人单核细胞系U937和TNP1的结合。在这两幅图中左侧的峰均为对照,在这两幅图中右侧的峰均为hRNase1-WT-hIgG1-WT。

[0042] 图15显示了hRNase1-WT-hIgG1-WT对人IVIg与U937和THP-1细胞的阻断活性。

[0043] 图16显示了Trex1-(g4s)n-mIgG替代形式的DNA酶切检测结果。

[0044] 图17显示了来自COS-7瞬时转染的trex1-(G1y4S)4-Ig和trex1-(G1y4S)5-Ig培养基上清液Western印迹检测结果。

[0045] 图18显示了命名为2A3、3A5和8H8的不同稳定转染CHO DG44克隆的DNA酶切模式,所述克隆表达DNase1L3-mIgG2a-c杂交核酸酶分子。

[0046] 图19显示了加入或不加入肝素作为酶抑制剂,孵育不同时间后DNase1L3-Ig杂交核酸酶分子的量降低的DNA酶切模式。

[0047] 图20显示了来自瞬时转染COS细胞的免疫沉淀融合蛋白的Western印迹,所述COS细胞表达不同实施方式hRNase1-Ig-hDNase1或hDNase1-Ig杂交核酸酶分子。

[0048] 图21显示了评估COS上清液中RNase活性的SRED分析结果,所述COS上清液中表达不同实施方式hRNase1-Ig-hDNase1或hDNase1-Ig杂交核酸酶分子。

[0049] 图22的复合图显示了在转染细胞的COS上清液中进行的DNase核酸酶活性检测结果。此图中编号的描述(例如,090210-8和091210-8)与图21相同。

[0050] 图23显示了使用Rnase Alert底物(Ambion/IDT)进行的酶动力学检测和使用Spectramax M2酶标仪进行的荧光定量检测结果。使用Softmax Pro软件(Molecular Devices)进行数据分析。测定不同底物浓度时的反应速率,数据以Lineweaver-Burk图表表示。经体积校正的表观K<sub>m</sub>为280nM。

[0051] 图24显示了随转基因小鼠年龄增长的连续时间间隔内,小鼠血清中的抗-RNA抗体水平,所述小鼠血清来自H564和H564-RNaseA双转基因小鼠。

## 发明详述

[0052] 除非另有说明,对权利要求书和说明书中术语的定义如下文所示。如果与原临时专利申请中的术语发生直接冲突,则以本申请说明书中使用的术语为准。

[0053] “氨基酸”指天然存在的和合成的氨基酸,以及与天然存在的氨基酸具有类似功能的氨基酸类似物和氨基酸模拟物。天然存在的氨基酸指经遗传编码的氨基酸以及随后经修饰的氨基酸,例如羟脯氨酸、 $\gamma$ -羧基谷氨酸和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物指与天然存在的氨基酸具有相同的基本化学结构的化合物,即与氢结合的 $\alpha$ 碳、羧基、氨基和R基团连接,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砜、甲硫氨酸甲基锍。此类类似物具有修饰的R基团(例如,正亮氨酸)或修饰的肽骨架,但是保留与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物指结构与氨基酸的一般化学结构不同,但是功能与天然存在的氨基酸类似的化合物。

[0054] 本发明中氨基酸既可以以通常已知的三个字母的形式表示,也可以以IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的一个字母的形式表示。同样地,核苷酸可以以常规的单一字母代码表示。

[0055] “氨基酸取代”指预设氨基酸序列(初始多肽的氨基酸序列)中的至少一个存在的氨基酸残基被另一个不同的“替代”氨基酸残基所替代。“氨基酸插入”指将至少一个额外的氨基酸加入预设的氨基酸序列。插入通常由一个或两个氨基酸残基的插入组成,但可以进行更长的“肽插入”,例如插入约三个至约五个或甚至约十个、十五个或二十个氨基酸残基。插入的残基可以是上文所述的天然存在的或非天然存在的残基。“氨基酸删除”指从预设的氨基酸序列中除去至少一个氨基酸残基。

[0056] “多肽”、“肽”、和“蛋白”在本发明中可以互换使用是指氨基酸残基的聚合物。这些术语用于描述天然存在的氨基酸聚合物和非天然存在的氨基酸聚合物,也可以描述这样的氨基酸聚合物,其中一个或多个氨基酸残基是与天然存在的氨基酸相对应的人工化学模拟物。

[0057] “核酸”指脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其单链或双链形式的聚合物。除特别限定,该术语包括含有天然核苷酸已知类似物的核酸,所述核酸与标准核酸具有类似的结合性质,且通过与天然存在的核苷酸类似的方式代谢。除另有说明,特定核酸序列还隐含了其适当的修饰变体(例如,简并密码子取代)和互补序列以及其明确表示的序列。特别地,通过将序列中的一个或多个选定(或全部)密码子的第三位用混合碱基和/或脱氧肌苷残基取代(Batzer et al., Nucleic Acid Res. 19:5081, 1991; Ohtsuka et al., J. Biol. Chem. 260:

2605-2608, 1985; 和Cassol et al., 1992; Rossolini et al., Mol. Cell. Probes 8:91-98, 1994), 可以在获得的序列中实现简并密码子取代。对于精氨酸和亮氨酸, 在第二个碱基的修饰也可以是保守的。术语核酸可以与基因、cDNA和基因编码的mRNA互换使用。

[0058] 本发明的多核苷酸可以由任意多聚核糖核苷酸或多聚脱氧核糖核苷酸组成, 其可以是未经修饰的RNA或DNA, 或修饰的RNA或DNA。例如, 多核苷酸可以由下列分子组成: 单链和双链DNA、单链和双链区域混合物DNA、单链和双链RNA、以及单链和双链区域混合物RNA, 以及杂交分子, 所述杂交分子包含单链DNA和RNA, 或更典型地双链DNA和RNA, 或单链和双链区混合的DNA和RNA。此外, 多核苷酸可以由三链区域组成, 其包含RNA、或DNA、或RNA和DNA二者都有。多核苷酸还可以包含一个或多个修饰的碱基, 或出于稳定或其它原因而修饰的DNA或RNA骨架。“修饰的”碱基包括, 例如, 三苯基碱基和罕见碱基如肌苷。可以对DNA和RNA进行多种修饰; 因此, “多核苷酸”包括经化学、酶或代谢而修饰的形式。

[0059] 在本申请中, 术语“杂交核酸酶分子”指包含至少一个核酸酶结构域和至少一个Fc结构域的多核苷酸或多肽。杂交核酸酶分子也指融合蛋白和融合基因。例如, 在某个实施方式中, 杂交核酸酶分子可以是多肽, 其包含与核酸酶结构域, 如DNase和/或RNase, 相连接的至少一个Fc结构域。作为另一个例子, 杂交核酸酶分子可以包含RNase核酸酶结构域、接头结构域和Fc结构域。SEQ ID NO:161是杂交核酸酶分子的一个例子。其它例子将在下文中更详细的描述。在某个实施方式中, 本发明的杂交核酸酶分子可以包括附加的修饰。在另一个实施方式中, 可以修饰杂交核酸酶分子来加入功能性基团(例如, PEG、药物或标记)。

[0060] 在某些方面, 本发明的杂交核酸酶分子可以引入一个或多个“接头结构域”, 如多肽接头。本申请使用的术语“接头结构域”指在线性序列中连接两个或多个结构域的序列。本申请使用的术语“多肽接头”指在多肽链的线性氨基酸序列中连接两个或多个结构域的肽或多肽序列(例如, 合成肽或多肽序列)。例如, 多肽接头可以将核酸酶结构域与Fc结构域连接。优选地, 此类多肽接头可以为多肽分子提供柔韧性。在某些实施方式中, 多肽接头用于连接(例如, 基因融合)一个或多个Fc结构域和/或一个或多个核酸酶结构域。本发明的杂交核酸酶分子可以包含多于一个的接头结构域或肽接头。

[0061] 本申请所使用的术语“gly-ser多肽接头”指由甘氨酸和丝氨酸残基组成的肽。示例性的gly-ser多肽接头包含氨基酸序列Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>。在某个实施方式中, n=1。在某个实施方式中, n=2。在另一个实施方式中, n=3, 即Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)3。在另一个实施方式中, n=4, 即Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)4。在另一个实施方式中, n=5。在又一个实施方式中, n=6。在另一个实施方式中, n=7。在又一个实施方式中, n=8。在另一个实施方式中, n=9。在又一个实施方式中, n=10。另一个示例性gly-ser多肽接头包含氨基酸序列Ser(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>。在某个实施方式中, n=1。在某个实施方式中, n=2。在一个优选实施方式中, n=3。在另一个实施方式中, n=4。在另一个实施方式中, n=5。在又一个实施方式中, n=6。

[0062] 本申请使用的术语“连接的”、“融合的”、或“融合”可以互换使用。这些术语指两个以上元件或部分或结构域通过任意方式连接在一起, 包括化学偶联或重组的方式。化学偶联的方法(例如, 使用异双功能交联剂)是本领域已知的。

[0063] 本申请使用的术语“Fc区域”的定义为, 由两条重链各自的Fc结构域(或Fc部分)形成的天然免疫球蛋白的一部分。

[0064] 本申请使用的术语“Fc结构域”指单个免疫球蛋白(Ig)重链的一部分。因此, 也可

以将Fc结构域称作“*Ig*”或“*IgG*”。在某些实施方式中，Fc结构域刚好起始于铰链区的木瓜蛋白酶裂解位点的上游，且终止于抗体的C-末端。相应地，完整的Fc结构域包含至少一个铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域。在某些实施方式中，Fc结构域包含以下区域中的至少一个：铰链（例如，上、中和/或下铰链区）结构域、CH2结构域、CH3结构域、CH4结构域，或者其变体、部分或片段。在其它实施方式中，Fc结构域包含完整的Fc结构域（即，铰链结构域、CH2结构域和CH3结构域）。在某个实施方式中，Fc结构域包含与CH3结构域（或其部分）融合的铰链结构域（或其部分）。在另一个实施方式中，Fc结构域包含与CH3结构域（或其部分）融合的CH2结构域（或其部分）。在另一个实施方式中，Fc结构域由CH3结构域或其部分组成。在另一个实施方式中，Fc结构域由铰链结构域（或其部分）和CH3结构域（或其部分）组成。在另一个实施方式中，Fc结构域由CH2结构域（或其部分）和CH3结构域组成。在另一个实施方式中，Fc结构域由铰链结构域（或其部分）和CH2结构域（或其部分）组成。在某个实施方式中，Fc结构域缺少CH2结构域的至少一部分（例如，全部或部分CH2结构域）。在某个实施方式中，本发明的Fc结构域至少包含本领域已知的FcRn结合所需的那部分Fc分子。在另一个实施方式中，本发明的Fc结构域至少包含本领域已知的Fc $\gamma$ R结合所需的那部分Fc分子。在某个实施方式中，本发明的Fc结构域至少包含本领域已知的蛋白A结合所需的那部分Fc分子。在某个实施方式中，本发明的Fc结构域至少包含本领域已知的蛋白G结合所需的那部分Fc分子。本发明中的Fc结构域通常指包含免疫球蛋白重链的全部或部分Fc结构域的多肽。即包括，但不限于，包含整个CH1、铰链、CH2和/或CH3结构域的多肽，以及仅包含例如铰链、CH2和/或CH3结构域的此类肽的片段。Fc结构域可以来自任意种属和/或任意亚型的免疫球蛋白，包括但不限于，人IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE或IgM抗体。Fc结构域包含天然Fc和Fc变体分子。对于Fc变体和天然Fc，术语Fc结构域包括单体或多聚体形式，无论是从完整的抗体上酶切得到还是通过其它方式产生。

[0065] 如本申请所述，本领域的普通技术人员知晓，对任意Fc结构域进行修饰后的氨基酸序列将不同于天然存在的免疫球蛋白分子的天然Fc结构域的氨基酸序列。在某些示例性实施方式中，Fc结构域保留了效应器功能（例如，Fc $\gamma$ R结合）。

[0066] 本发明多肽的Fc结构域可以来自不同的免疫球蛋白分子。例如，多肽的Fc结构域可以包括来自IgG1分子的CH2和/或CH3结构域和来自IgG3分子的铰链区。在另一个例子中，Fc结构域可以包括嵌合铰链区，所述嵌合铰链区部分来自IgG1分子以及部分来自IgG3分子。在另一个例子中，Fc结构域可以包括嵌合铰链区，所述嵌合铰链区部分来自IgG1分子以及部分来自IgG4分子。

[0067] “来自”指定多肽或蛋白的多肽或氨基酸序列是指多肽的来源。优选地，来自特定序列的多肽或氨基酸序列具有与所述序列或其部分基本上相同的氨基酸序列，其中所述部分由至少10-20个氨基酸组成，优选地至少20-30个氨基酸，更优选地至少30-50个氨基酸，或其他的能被本领域技术人员鉴定为在序列中具有该来源的部分。

[0068] 来自另一个肽的多肽可以具有相对于初始多肽的一个或多个突变，例如一个或多个氨基酸残基被另一个氨基酸残基所取代，或具有一个或多个氨基酸残基插入或删除。

[0069] 多肽可以包含非天然存在的氨基酸序列。此类变体必然与初始杂交核酸酶分子具有低于100%的序列相同性或相似性。在一个优选实施方式中，变体的氨基酸序列例如，在覆盖变体分子全长的范围内，与初始多肽的氨基酸序列具有约75%至低于100%的氨基酸

序列相同性或相似性,更优选地约80%至低于100%、更优选地约85%至低于100%、更优选地约90%至低于100% (例如,91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%) 以及最优选地约95%至低于100%。

[0070] 在某个实施方式中,在初始多肽序列与来自所述初始多肽的序列之间有一个氨基酸的不同。与所述序列的相同性或相似性在本申请中定义为,在对序列进行比对并根据需要引入空位以使得序列的相同性达到最高百分比后,在参比序列中与起始氨基酸残基相同(即,相同残基)的氨基酸残基的百分比。

[0071] 在某个实施方式中,本发明的多肽包含、由、或基本上由选自表2的氨基酸序列及其功能上有活性的变体组成。在一个实施方式中,多肽包括与表2所示的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的氨基酸序列。在一个实施方式中,多肽包括与表2所示的连续的氨基酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的连续的氨基酸序列。在一个实施方式中,多肽包括具有表2所示的氨基酸序列的至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400或500个(或这些数字之间的任意整数)连续氨基酸的氨基酸序列。

[0072] 在一个实施方式中,本发明的多肽由核苷酸序列编码。本发明的核苷酸序列可以用于多种用途,包括:克隆、基因治疗、蛋白表达和纯化、引入突变、对所需宿主进行DNA免疫、生成抗体用于例如被动免疫、PCR、生成引物和探针、siRNA的设计和生成(参见,例如Dharmacon siDesign网站),等等。在一个实施方式中,本发明的核苷酸序列包含、由或基本上由选自表2的核苷酸序列组成。在一个实施方式中,核苷酸序列包括与表2所示的核苷酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的核苷酸序列。在一个实施方式中,核苷酸序列包括与表2所示的连续的核苷酸序列至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相同的连续的核苷酸序列。在一个实施方式中,核苷酸序列包括具有表2所示的核苷酸序列的至少10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、200、300、400或500个(或这些数字中的任意整数)连续核苷酸的核苷酸序列。

[0073] 本申请优选的杂交核酸酶分子包含来自人免疫球蛋白序列的序列(例如,至少一个Fc结构域)。但是,序列可以包含来自其它哺乳动物种属的一个或多个序列。例如,在所述序列中可以包括灵长类的Fc结构域或核酸酶结构域。或者,在多肽中可以存在一个或多个鼠源性的氨基酸。在某些实施方式中,本发明的多肽序列无免疫原性和/或具有降低的免疫原性。

[0074] 本领域的普通技术人员还知晓,可以改变本发明的杂交核酸酶分子,使其与天然存在的序列或其来自的天然序列相比,序列发生改变,但仍保留天然序列的所需活性。例如,可以进行核苷酸或氨基酸取代,使“非必需”氨基酸残基处发生保守取代或改变。可以在免疫球蛋白的核苷酸序列中引入一个或多个核苷酸的取代、加入或删除,使得在编码的蛋白中引入一个或多个核苷酸的取代、加入或删除,由此构建得到分离的核酸分子,其编码来自免疫球蛋白(例如,Fc结构域)的杂交核酸酶分子的非天然变体,可以通过标准技术引入

突变,如位点直接突变和PCR介导的突变。

[0075] 本发明的肽杂交核酸酶分子可以在一个或多个氨基酸残基处包含保守性氨基酸取代,例如在必需或非必需氨基酸残基处。“保守性氨基酸取代”指氨基酸残基被与之有相似侧链的氨基酸残基取代。本领域对具有相似侧链的氨基酸残基家族进行了定义,包括碱性侧链(例如,赖氨酸、精氨酸、组氨酸),酸性侧链(例如,天冬氨酸、谷氨酸),不带电的极性侧链(例如,甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸、半胱氨酸),非极性侧链(例如,丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸)和芳香侧链(例如,酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、组氨酸)。因此,优选地,结合多肽的非必需氨基酸残基被来自相同侧链家族的其它氨基酸残基所替代。在另一个实施方式中,一串氨基酸可以被结构上类似但序列和/或侧链家族成员的组成不同的一串氨基酸替代。或者,在另一个实施方式中,可以将突变随机引入全部或部分编码序列,如利用饱和突变,再将产生的变异数体加入本发明的结合多肽中,并筛选其与所需靶点的结合能力。

[0076] 术语“改善”指对疾病状态,例如自身免疫病状态(例如,系统性红斑狼疮)进行治疗后的任意有益的治疗结果,包括状态的预防、严重性减轻或进展延缓、消除、或治愈。

[0077] 术语“原位”指活细胞在活的有机体外的生长过程,例如,在组织培养物中生长。

[0078] 术语“体内”指发生在活的有机体内的过程。

[0079] 本申请中使用的术语“哺乳动物”或“主体”或“患者”包括人类和非人类,并且包括但不限于人类、非人灵长类、犬、猫、鼠、牛、马和猪。

[0080] 当术语“相同”百分率用于两个或多个核酸或多肽序列时,是指当对两个或多个序列或子序列,采用下文所述的序列比较算法之一(例如,本领域技术人员可采用的BLASTP和BLASTN或其它算法)或目测检测进行比较或比对,以实现最大一致性时,相同的核苷酸或氨基酸残基的特定百分率。根据其应用不同,“相同”百分率可以存在于被比较的序列区域,例如功能性机构域,或者存在于被比较的两个序列的全长。

[0081] 对于序列比较而言,一般地将一条序列作为对照序列与待测序列进行比较。当使用序列比较算法时,将待测和对照序列输入计算机,如有必要,指定子序列坐标,并且指定序列算法程序参数。随后采用该序列比较算法根据指定的程序参数计算待测序列相对于对照序列的序列相同百分率。

[0082] 可以通过以下方法对序列进行最优化对以进行比较,例如Smith&Waterman, Adv. Appl. Math. 2: 482 (1981) 的局部同源性算法、Needleman&Wunsch, J. Mol. Biol. 48: 443 (1970) 的同源性比对算法、Pearson&Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85: 2444 (1988) 的相似性研究方法,可以使用这些算法的计算机执行形式(Wisconsin遗传学软件包中的GAP、BESTFIT、FASTA、和TFASTA, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.),或通过目测(通常参见上文所述的Ausubel et al.)。

[0083] 适于确定序列相同性和序列相似性百分率算法的一个例子为BLAST算法,已在Altschul et al., J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990) 中对其进行了描述。公众可在国家生物技术信息中心的网站获得进行BLAST分析的软件。

[0084] 术语“足量”指足以产生所需结果的量,例如足以调节细胞内蛋白聚集的量。

[0085] 术语“治疗有效量”是指有效改善疾病症状的量。当将预防认为是治疗时,治疗有效量可以是“预防有效量”。

[0086] 必须注意的是,除非文中明确表示为其它含义,否则在说明书和所附权利要求书中使用的单数形式的“一个”、“一个”和“这种”包括复数含义。

[0087] 组合物

[0088] 杂交核酸酶分子

[0089] 在某些实施方式中,本发明的组合物包括杂交核酸酶分子。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子包括与Fc结构域有效连接的核酸酶结构域。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子包括与Fc结构域连接的核酸酶结构域。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子是核酸酶蛋白。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子是核酸酶多核苷酸。

[0090] 在某些实施方式中,核酸酶结构域通过接头结构域与Fc结构域连接。在某些实施方式中,接头结构域是接头肽。在某些实施方式中,接头结构域是接头核苷酸。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子包括前导分子,例如前导肽。在某些实施方式中,前导分子是位于核酸酶结构域N-末端的前导肽。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子将包括终止密码子。在某些实施方式中,终止密码子位于Fc结构域的C-末端。

[0091] 在某些实施方式中,杂交核酸酶分子进一步包括第二核酸酶结构域。在某些实施方式中,第二核酸酶结构域通过第二接头结构域与Fc结构域连接。在某些实施方式中,第二接头结构域位于Fc结构域的C-末端。图12显示了杂交核酸酶分子的至少一个实施方式。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子包括表2所示的序列。

[0092] 在某些实施方式中,杂交核酸酶分子是与Fc结构域连接的RNase分子或DNase分子或多酶分子(例如,RNase和DNase二者都有,或具有不同底物特异性的两个RNA或DNA核酸酶),所述Fc结构域与细胞外免疫复合物特异性结合。在某些实施方式中,Fc结构域不能有效地与Fc $\gamma$ 受体结合。在一个方面,杂交核酸酶分子不能有效地与C1q结合。在其它方面,杂交核酸酶分子包含来自IgG1的框内Fc结构域。在其它方面,杂交核酸酶分子进一步包含在铰链、CH2、和/或CH3结构域的突变。在其它方面,突变是P238S、P331S或N297S,且可以在三个铰链半胱氨酸中包含一个或多个的突变。在某些此类方面,在三个铰链半胱氨酸中的一个或多个的突变可以是SCC或SSS。在其它方面,分子包含SCC铰链,但除此之外具有野生型的人IgG1 Fc CH2和CH3结构域,且与Fc受体有效地结合,促进杂交核酸酶分子被摄取进入与之结合的细胞的内吞小泡。在其它方面,分子具有针对单链和/或双链RNA底物的活性。

[0093] 在某些方面,杂交核酸酶分子的活性可以在体外和/或体内检测。在某些方面,杂交核酸酶分子与细胞、恶性细胞或癌细胞结合,并且干扰所述细胞的生物活性。

[0094] 在其它方面,提供了多功能RNase分子,其连接于另一个具有结合特异性的酶或抗体,如靶向于RNA的scFv,或与第一结构域具有相同或不同特异性的第二核酸酶结构域。

[0095] 在另一方面,提供了多功能的DNase分子,其连接于另一个具有结合特异性的酶或抗体,如scFv,所述scFv靶向于DNA,或以与第一结构域相同或不同的特异性靶向于第二核酸酶结构域。

[0096] 在另一方面,杂交核酸酶分子适于在哺乳动物中预防或治疗疾病或状况,通过对有需要的哺乳动物给药治疗有效量的连接至Fc区域的杂交核酸酶分子,以预防或治疗疾病。在其它方面,疾病或状况是自身免疫病或癌症。在某些此类方面,自身免疫病是胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化症、实验性自身免疫性脑脊髓炎、类风湿性关节炎、实验性自身免疫性关节炎、重症肌无力、甲状腺炎、实验性葡萄膜炎、桥本氏甲状腺炎、原发性粘液性水

肿、甲状腺毒症、恶性贫血、自身免疫性萎缩性胃炎、爱迪生氏病、过早绝经、男性不育、青少年糖尿病、肺出血肾炎综合征、寻常型天疱疮、类天疱疮、交感性眼炎、晶状体炎性葡萄膜炎、自身免疫性溶血性贫血、特发性白细胞减少症、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎 Hbs-ve、隐源性肝硬化、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征、硬皮病、韦格纳肉芽肿、多肌炎、皮肌炎、盘状红斑狼疮、系统性红斑狼疮或结缔组织病。

[0097] 在某些实施方式中，RNase杂交核酸酶分子的RNase酶活性靶点主要在细胞外，由例如抗-RNP自身抗体免疫复合物中的RNA和凋亡中的细胞表面表达的RNA组成。在某些实施方式中，RNase核酸酶分子在内吞小泡的酸性环境中有活性。在某些实施方式中，RNase杂交核酸酶分子包括野生型(wt)的Fc结构域，从而例如允许分子与FcR结合，并且通过免疫复合物利用的进入途径进入内吞小泡。在某些实施方式中，包括野生型Fc结构域的RNase杂交核酸酶分子被改造成在细胞外和内吞环境(此处可以表达TLR7)中均具有活性。在某些方面，这使得包含野生型Fc结构域的RNase核酸酶分子通过之前吞入的免疫复合物或病毒感染后活化TLR7的RNA来终止TLR7信号转导。在某些实施方式中，RNase杂交核酸酶分子的野生型RNase对RNase胞质抑制剂的抑制作用没有抗性。在某些实施方式中，RNase杂交核酸酶分子的野生型RNase在细胞的胞质中无活性。

[0098] 在某些实施方式中，包含野生型Fc结构域的杂交核酸酶分子用于治疗自身免疫病，例如系统性红斑狼疮。

[0099] 在某些实施方式中，Fc结构域与Fc受体(FcR)的结合增加，例如通过糖基化的改变和/或氨基酸序列的变化。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子具有一个或多个Fc改变，使FcR结合增加。

[0100] 设想了构建杂交核酸酶分子与Fc结构域连接的替代方式。在某些实施方式中，可以改变结构域的方向以构建Ig-RNase分子或Ig-DNase分子或RNase-Ig分子或RNase-Ig分子，其仍能与FcR结合且具有活化的核酸酶结构域。

[0101] 在某些实施方式中，DNase杂交核酸酶分子包括野生型Fc结构域，所述结构域能够允许例如分子在与FcR结合后被胞吞。在某些实施方式中，DNase杂交核酸酶分子可作用于包含DNA的细胞外免疫复合物，其可以是可溶性形式或不可溶的复合物沉淀。

[0102] 在某些实施方式中，杂交核酸酶包括DNase和RNase。在某些实施方式中，这些杂交核酸酶分子可以改善系统性红斑狼疮的治疗，因为其可以例如消化包含RNA、DNA，或RNA和DNA组合的免疫复合物；并且当其进一步包含野生型Fc结构域时，其在细胞外以及在TLR7和TLR9可以定位的内吞小泡中均具有活性。

[0103] 在某些实施方式中，包括(gly4ser)3、4或5变体的接头结构域以5个氨基酸为级数改变接头结构域的长度。在另一个实施方式中，接头结构域的长度约18个氨基酸，且包括一个N-连接糖基化位点，其在体内对蛋白酶裂解敏感。在某些实施方式中，N-连接糖基化位点可以保护杂交核酸酶分子的接头结构域不被裂解。在某些实施方式中，N-连接糖基化位点可以协助将独立的功能性结构域的折叠分隔开来，所述独立的功能性结构域被接头结构域分隔。

[0104] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子可以包括突变和/或野生型人IgG1 Fc结构域。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子可以由COS瞬时和CHO稳定转染表达。在某些实施方式中，在杂交核酸酶分子中均保持了CD80/86结合能力和RNase活性。在某些实施方式中，杂

交核酸酶分子包括DNase1L3-Ig-接头-RNase构建体。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括DNase1-Ig-接头-RNase构建体或RNase-Ig-接头-DNase构建体。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子的酶结构域和其它结构域之间的融合连接点是经优化的。

[0105] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括DNase-Ig杂交核酸酶分子和/或杂交DNase-RNase杂交核酸酶分子。

[0106] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括TREX1。在某些实施方式中，TREX1杂交核酸酶分子可以酶切染色质。在某些实施方式中，TREX1杂交核酸酶分子由细胞表达。在某些实施方式中，表达的杂交核酸酶分子包括鼠源性的TREX-1和鼠源性的(野生或突变)Fc结构域。在某些实施方式中，TREX1和IgG铰链之间的20-25个氨基酸(aa)的接头结构域为DNase活性所需。在某些实施方式中，带有15个氨基酸的接头结构域的杂交核酸酶分子无活性。在某些实施方式中，染色质酶切检测结果显示，使用20和25个氨基酸的接头结构域(加上2个或多个氨基酸以引入限制性位点)可以获得功能性活性。在某些实施方式中，可以从TREX-1的COOH末端除去约72个氨基酸的疏水性区域，然后再通过接头结构域与Fc结构域融合。在某些实施方式中，与对照和/或其它杂交核酸酶分子相比，具有20个氨基酸的接头结构域的杂交核酸酶分子显示出较高的表达水平。在某些实施方式中，使用动态酶实验对杂交核酸酶分子的酶活性同对照进行定量比较。

[0107] 在某些实施方式中，可以选择用于TREX1酶截短的融合连接点进行进一步优化，以改善杂交核酸酶分子的表达。

[0108] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括带有20和/或25个氨基酸接头结构域的人TREX1-接头-Ig Fc结构域杂交核酸酶分子。在某些实施方式中，接头结构域是(gly4ser)4或(gly4ser)5表达盒的变体，其连有一个或多个限制性位点以引入到杂交核酸酶分子构建体中。在某些实施方式中，由于头部至尾部的二聚化对TREX1的酶活性有用；因此可以使用一个柔性的、更长的接头结构域以促进适当的折叠。

[0109] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子是TREX1-串联杂交核酸酶分子。在某些实施方式中，另一种促使TREX1从头部至尾部折叠的方法是，产生一个TREX1-TREX1-Ig杂交的杂交核酸酶分子，其中加入两个串联的TREX1结构域，然后是一个接头结构域和一个Ig Fc结构域。在某些实施方式中，TREX1表达盒头尾连接的定位方式可以修正为在免疫酶的各臂上头尾折叠的方式，并且在该分子的各臂上均引入了一个单一的TREX1功能性结构域。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子的每个免疫酶均具有两个功能性TREX1酶，其与一个单一的IgG Fc结构域连接。

[0110] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括TREX1-接头1-Ig-接头2-RNase。

[0111] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括RNase-Ig-接头-TREX1。在某些实施方式中，当酶是反向构型时，对各个酶生成其氨基融合和羧基融合的表达盒，用于引入杂交核酸酶分子。在某些实施方式中，无论RNase在杂交核酸酶分子中处于什么位置，其均表现出相当的功能性活性。在某些实施方式中，可以设计替代的杂交核酸酶分子以检测是否存在特定构型，使改进杂交核酸酶分子成分的表达和/或功能。

[0112] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括1L3-Ig。在某些实施方式中，1L3 DNase由鼠源性序列构建和表达。在某些实施方式中，酶是有活性的。在某些实施方式中，构建和表达鼠源性的1L3 DNase-Ig-RNase杂交核酸酶。在某些实施方式中，分子包括人1L3-Ig、人

1L3-Ig-RNase和/或人RNase-Ig-1L3。

[0113] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括DNase1-Ig。在某些实施方式中，在DNase1-Ig杂交核酸酶分子中包括天然存在的变体等位基因A114F，所述A114F对肌动蛋白的敏感性降低。在某些实施方式中，将该突变引入杂交核酸酶分子以产生更加稳定的人DNase1衍生物。在某些实施方式中，制备包含20或25个氨基酸的接头结构域的DNase1-接头-Ig。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括RNase-Ig-接头-DNase1，其中DNase1结构域位于Ig Fc结构域的COOH一侧。在某些实施方式中，制备加入DNase1的杂交核酸酶分子，所述分子包括：DNase1-接头-Ig-接头2-RNase和/或RNase-Ig-接头-DNase1。

[0114] 本发明的另一方面为利用一种或多种杂交核酸酶分子，采用基因治疗的方法治疗或预防状况、疾病和状态。基因治疗的方法涉及将杂交核酸酶分子的核酸(DNA、RNA和反义DNA或RNA)序列引入动物，以表达一种或多种本发明的多肽。该方法可以包括，引入一种或多种与启动子和遗传元件有效连接的编码本发明杂交核酸酶分子多肽的多核苷酸，所述遗传元件为靶组织中表达多肽所必需。

[0115] 在基因治疗应用中，将杂交核酸酶分子基因引入细胞，以实现在体内合成治疗有效的基因产物。“基因治疗”包括全部两种常规的基因治疗，即一次治疗长期有效，以及给药基因治疗剂，其包括一次或多次给药治疗有效的DNA或mRNA。可以对寡核苷酸进行修饰以增强其摄取，例如使用不带电的基团取代带负电的磷酸二酯基团。

#### [0116] Fc结构域

[0117] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括Fc结构域。可以从多种不同来源获得用于产生本发明杂交核酸酶分子的Fc结构域。在优选实施方式中，杂交核酸酶分子的Fc结构域来自人免疫球蛋白。但是，可以理解，Fc结构域可以来自其它哺乳动物种属的免疫球蛋白，包括例如，啮齿类(例如小鼠、大鼠、家兔、豚鼠)或非人灵长类(例如，黑猩猩、短尾猴)种属。而且，杂交核酸酶分子的Fc结构域或其部分可以来自于任意免疫球蛋白种类，包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE，以及任意免疫球蛋白亚型，包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在一个优选实施方式中，使用人IgG1亚型。

[0118] 各种Fc结构域基因序列(例如，人恒定区序列)均可以通过公众易于取得的形式获得。恒定区结构域包含Fc结构域序列，可以选择具有特定效应器功能(或缺乏特定效应器功能)或带有特定修饰的恒定区结构域，以降低免疫原性。很多抗体和抗体编码基因的序列已被公开，使用本领域已知的技术可以从这些序列中选取合适的Fc结构域序列(例如，铰链、CH2和/或CH3序列，或其部分)。随后，可以对使用任意前述方法获得的遗传材料进行改造或合成，以获得本发明的多肽。本发明的范围将进一步理解为包括恒定区DNA序列的等位基因、变体和突变。

[0119] 可以将Fc结构域序列克隆，例如采用聚合酶链式反应和引物，选择的所述引物可用于扩增目标结构域。为了克隆来自抗体的Fc结构域序列，可以从杂交瘤、脾脏或淋巴细胞中分离mRNA，将其逆转录为DNA，并且利用PCR扩增抗体基因。对PCR扩增方法的详细描述，参见美国专利号4,683,195;4,683,202;4,800,159;4,965,188；以及例如“PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications”Innis et al.eds., Academic Press, San Diego, Calif. (1990);Ho et al.1989.Gene 77:51;Horton et al.1993.Methods Enzymol.217:270。PCR的启动可以通过通用的恒定区引物，或基于公开发表的重链和轻链DNA和氨基酸序

列的更为特异的引物。如上文所讨论的,PCR还可以用于分离编码抗体轻链和重链的DNA克隆。在此情况下,可以利用通用引物或更大的同源探针如小鼠恒定区探针来筛选文库。许多适于抗体基因扩增的引物集合是本领域所公知的(例如,基于纯化抗体的N-末端序列的5'引物(Benhar and Pastan.1994.Protein Engineering 7:1509);cDNA末端的快速扩增(Ruberti,F.et al.1994.J.Immunol.Methods 173:33);抗体前导序列(Lerrick et al.1989 Biochem.Biophys.Res.Commun.160:1250))。对抗体序列克隆的进一步描述,参见Newman et al.,美国专利号5,658,570,申请日1995年1月25日,其通过引用并入本申请。

[0120] 本发明的杂交核酸酶分子可以包含一个或多个Fc结构域(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多Fc结构域)。在一个实施方式中,Fc结构域可以是不同类型。在一个实施方式中,杂交核酸酶分子中的至少一个Fc结构域包含铰链结构域或其部分。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括至少一个CH2结构域或其部分。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括至少一个CH3结构域或其部分。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括至少一个CH4结构域或其部分。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括至少一个铰链结构域或其部分和至少一个CH2结构域或其部分(例如,在铰链-CH2方向)。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括至少一个CH2结构域或其部分和至少一个CH3结构域或其部分(例如,在CH2-CH3方向)。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括至少一个铰链结构域或其部分、至少一个CH2结构域或其部分以及至少一个CH3结构域或其部分,例如按以下方向:铰链-CH2-CH3、铰链-CH3-CH2或CH2-CH3-铰链。

[0121] 在某些实施方式中,杂交核酸酶分子包含至少一个来自一个或多个免疫球蛋白重链的完整Fc区域(例如,Fc结构域包括铰链、CH2和CH3结构域,但不需要其都来自相同的抗体)。在其它实施方式中,杂交核酸酶分子包含至少两个来自一个或多个免疫球蛋白重链的完整Fc区域。在优选实施方式中,完整Fc结构域来自人IgG免疫球蛋白重链(例如,人IgG1)。

[0122] 在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括完整的CH3结构域。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括完整的CH2结构域。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包括至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括至少一个CH3结构域、至少一个铰链区域和一个CH2结构域。在一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括铰链和CH3结构域。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域包括铰链、CH2和CH3结构域。在优选实施方式中,Fc结构域来自人IgG免疫球蛋白重链(例如,人IgG1)。

[0123] 组成本发明的杂交核酸酶分子Fc结构域的恒定区结构域或其部分可以来自不同免疫球蛋白分子。例如,本发明的多肽可以包含来自IgG1分子的CH2结构域或其部分和来自IgG3分子的CH3区域或其部分。在另一个实施例中,杂交核酸酶分子可以包含Fc结构域,所述Fc结构域包括一个铰链结构域,其部分来自IgG1分子和部分来自IgG3分子。如本申请所述,本领域的普通技术人员能够理解,可以对Fc结构域进行改变,使得其不同于天然存在的抗体分子中的氨基酸序列。

[0124] 在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含一个或多个截短的Fc结构域,但仍足以赋予Fc区域与Fc受体(FcR)结合的性质。因此,本发明杂交核酸酶分子的Fc结构域可以包含FcRn结合部分,或由FcRn结合部分组成。FcRn结合部分可以来自任意同种型的重链,包括IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。在一个实施方式中,使用人同种型IgG1抗体的FcRn结合部分。在另一个实施方式中,使用人同种型IgG4抗体的FcRn结合部分。

[0125] 在一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子缺乏完整Fc区域的一个或多个恒定区结构域,即其部分或全部被删除。在某些实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子将缺乏整个CH2结构域(Δ CH2构建体)。本领域技术人员会理解,可以优选此类构建体,因为CH2结构域可以调控抗体的分解代谢速率。在某些实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含删除了CH2结构域的Fc区域,所述Fc结构域来自编码IgG1人恒定区结构域(参见,例如WO 02/060955A2和WO02/096948A2)的载体(例如,来自IDEC Pharmaceuticals, San Diego)。该示例性载体被改造为删除CH2结构域,并提供合成载体,所述合成载体表达结构域删除的IgG1恒定区。值得注意的是,这些示例性构建体优选被改造为将结合的CH3结构域直接与各自Fc结构域的铰链区融合。

[0126] 在其它构建体中,可能需要在一个或多个Fc结构域组分之间提供一个肽间隔区。例如,肽间隔区可以位于铰链区和CH2结构域之间,和/或CH2和CH3结构域之间。例如,可以表达得到相容的构建体,其中CH2结构域被删除,并且将其余的CH3结构域(合成的或非合成的)与铰链区连接,所述铰链区带有1-20、1-10或1-5个氨基酸肽间隔区。引入此类肽间隔区可以,例如,确保恒定区结构域的调控元件保持游离且可接近,或确保铰链区仍保持柔韧性。优选地,与本发明相容的任意接头肽将具有相对的非免疫原性,且不会阻碍Fc的适当折叠。

[0127] Fc氨基酸的改变

[0128] 在某些实施方式中,在本发明的杂交核酸酶分子中使用的Fc结构域被改变,例如通过氨基酸突变(例如,加入、删除或取代)。如本申请所使用,术语“Fc结构域变体”指与作为Fc结构域来源的野生型Fc相比,具有至少一个氨基酸取代的Fc结构域。例如,变体中Fc结构域来自人IgG1抗体,与人IgG1 Fc区域相应位置的野生型氨基酸相比,变体包含至少一个氨基酸突变(例如,取代)。

[0129] Fc变体的氨基酸取代可以定位于Fc结构域内的某个位点,该位点的指代编号对应于该残基在抗体的Fc区域中被指定的编号。

[0130] 在一个实施方式中,Fc变体包含位于铰链结构域或其部分的氨基酸位点的取代。在另一个实施方式中,Fc变体包含位于CH2结构域或其部分的氨基酸位点的取代。在另一个实施方式中,Fc变体包含位于CH3结构域或其部分的氨基酸位点的取代。在另一个实施方式中,Fc变体包含位于CH4结构域或其部分的氨基酸位点的取代。

[0131] 在某些实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含Fc变体,所述Fc变体包括一个以上氨基酸取代。本发明的杂交核酸酶分子可以包含,例如2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个氨基酸取代。优选地,各氨基酸取代之间在空间定位上间隔至少1个氨基酸位点或更多,例如,至少2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸位点或更多。更优选地,经改造的各氨基酸之间在空间定位上间隔至少5、10、15、20或25个氨基酸位点或更多。

[0132] 在某些实施方式中,由于具有包含所述野生型Fc结构域的Fc结构域,Fc变体可改

进至少一个效应器功能(例如,Fc结构域与Fc受体(例如,Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII或Fc $\gamma$ RIII)或补体蛋白(例如,C1q)的结合能力提高,或触发抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、吞噬作用或补体依赖性细胞毒作用(CDCC))。在其它实施方式中,Fc变体提供经改造的半胱氨酸残基。

[0133] 本发明的杂交核酸酶分子可以引入本领域认可的Fc变体,所述Fc变体已知能够改进效应器功能和/或FcR结合。特别地,本发明的杂交核酸酶分子可以包括,例如,在一个或多个氨基酸位点的改变(例如,取代),参见国际PCT公布号W088/07089A1、W096/14339A1、W098/05787A1、W098/23289A1、W099/51642A1、W099/58572A1、W000/09560A2、W000/32767A1、W000/42072A2、W002/44215A2、W002/060919A2、W003/074569A2、W004/016750A2、W004/029207A2、W004/035752A2、W004/063351A2、W004/074455A2、W004/099249A2、W005/040217A2、W004/044859、W005/070963A1、W005/077981A2、W005/092925A2、W005/123780A2、W006/019447A1、W006/047350A2和W006/085967A2;美国专利公开号US2007/0231329、US2007/0231329、US2007/0237765、US2007/0237766、US2007/0237767、US2007/0243188、US20070248603、US20070286859、US20080057056;或美国专利号5,648,260;5,739,277;5,834,250;5,869,046;6,096,871;6,121,022;6,194,551;6,242,195;6,277,375;6,528,624;6,538,124;6,737,056;6,821,505;6,998,253;7,083,784;和7,317,091,其均通过引用并入本申请。在一个实施方式中,可以在一个或多个公开的氨基酸位点进行特定改变(例如,本领域公开的一个或多个氨基酸位点的特定取代)。在另一个实施方式中,可以在一个或多个公开的氨基酸位点进行不同改变(例如,本领域公开的一个或多个氨基酸位点的不同取代)。

[0134] 在某些实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含对Fc结构域的氨基酸取代,所述取代改变了不依赖于抗原的抗体效应器功能,特别是抗体的循环半衰期。与缺乏所述取代的杂交核酸酶分子相比,本发明的杂交核酸酶分子显示出了与FcRn结合的升高或降低,并因此分别具有延长或缩短的血清半衰期。对FcRn的亲和力改进的Fc变体有望具有更长的血清半衰期,并且此类分子可用于哺乳动物的治疗中,所述哺乳动物需要给予具有较长半衰期的多肽,例如治疗慢性疾病或状况。相反的,FcRn结合亲和性降低的Fc变体可能具有更短的半衰期,此类分子同样有用,例如,给予哺乳动物,缩短循环时间可能对所述哺乳动物有益,例如用于体内诊断成像,或用于当初始多肽在循环中长时间存在时具有毒副作用的情况。FcRn结合亲和性降低的Fc变体穿过胎盘的可能性也较低,因此,所述Fc变体还可以用于治疗妊娠妇女所患的疾病或状况。此外,需要FcRn结合亲和性降低的其它应用包括需要定位于脑、肾和/或肝中的应用。在一个示例性实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子表现为从血管向肾小球上皮细胞转运的量降低。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子表现为从脑转运透过血脑屏障(BBB)进入血管间隙的量降低。在一个实施方式中,具有FcRn结合改变的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域(例如,一个或两个Fc结构域),所述杂交核酸酶分子在Fc结构域的“FcRn结合环”内具有一个或多个氨基酸取代。能改变FcRn结合活性的示例性氨基酸取代已在国际PCT公开号W005/047327中公开,所述公开参考并入本申请。

[0135] 在其它实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含Fc变体,所述Fc变体含有的氨基酸取代改变了多肽抗原依赖性效应器功能,特别是抗原依赖细胞介导的细胞毒作用或补

体活化,例如与野生型Fc区域比较。在一个示例性实施方式中,所述杂交核酸酶分子显示出与Fc $\gamma$ 受体(例如CD16)结合的改变。此类杂交核酸酶分子与野生型多肽相比,表现为与FcR $\gamma$ 的结合增加或减少,因而分别介导效应器功能增强或减弱。与FcR $\gamma$ 亲和性改进的Fc变体预计能增强效应器功能,且此类分子可用于需要破坏哺乳动物靶分子的治疗方法中。而相反的,与FcR $\gamma$ 结合亲和性降低的Fc变体预计能降低效应器的功能,此类分子也是有用的,例如,用于治疗不希望靶细胞破坏的疾病,例如在正常细胞可能表达靶分子的情形,或长期给予多肽结果可能导致有害的免疫系统活化的情形。在一个实施方式中,与包含野生型Fc区域的多肽相比,包含Fc的多肽显示至少一种抗原依赖性效应器功能的改变,所述改变选自调理作用、吞噬作用、补体依赖性细胞毒作用、抗原依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)或效应细胞调节。

[0136] 在一个实施方式中,杂交核酸酶分子表现为与活化的Fc $\gamma$ R(例如,Fc $\gamma$ I、Fc $\gamma$ IIa或Fc $\gamma$ IIIa)结合的改变。在另一个实施方式中,杂交核酸酶分子表现为与抑制性Fc $\gamma$ R(例如,Fc $\gamma$ IIb)结合亲和性的改变。能改变FcR或补体结合活性的示例性氨基酸取代已在国际PCT公开号W005/063815中公开,所述公开通过引用并入本申请。

[0137] 本发明的杂交核酸酶分子还可以包含氨基酸取代,所述取代改变杂交核酸酶分子的糖基化。例如,杂交核酸酶分子的Fc结构域可以包含具有突变的Fc结构域,所述Fc结构域的突变导致糖基化(例如,N-或O-连接的糖基化)降低;或可以包含糖型改变的野生型Fc结构域(例如,低海藻糖或无海藻糖的聚糖)。在另一个实施方式中,杂交核酸酶分子在接近或位于糖基化的基序内具有氨基酸取代,例如,含有氨基酸序列NXT或NXS的N-连接糖基化基序。使糖基化降低或改变的示例性氨基酸取代已在国际PCT公开号W005/018572和US专利公开号2007/0111281中公开,所述公开通过引用并入本申请。

[0138] 在其它实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含至少一个Fc结构域,所述Fc结构域具有位于溶剂接触表面的经改造的半胱氨酸残基或其类似物。优选地,经改造的半胱氨酸残基或其类似物不干扰Fc所赋予的效应器功能。更优选地,所述改变不干扰Fc与Fc受体(例如,Fc $\gamma$ RI、Fc $\gamma$ RII或Fc $\gamma$ RIII)或补体蛋白(例如,C1q)的结合能力,也不干扰Fc触发免疫效应器的功能(例如,抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、吞噬作用或补体依赖性细胞毒作用(CDCC))。在优选的实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含Fc结构域,所述Fc结构域含有至少一个经改造的游离半胱氨酸残基或其类似物,其基本上不与第二个半胱氨酸残基通过二硫键结合。可以再使用本领域认可的技术,将上文所述的任意经改造的半胱氨酸残基或其类似物与功能性结构域(例如,与硫醇-反应性异双功能性连接偶联)偶联。

[0139] 在一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子可以包含基因融合的Fc结构域,所述基因融合的Fc结构域具有两个或多个独立选自本发明所述Fc结构域的Fc结构域成分。在一个实施方式中,Fc结构域是相同的。在另一个实施方式中,至少两个Fc结构域是不同的。例如,本发明的杂交核酸酶分子的Fc结构域包含相同数量的氨基酸残基或在长度上相差一个或多个不同数量的氨基酸残基(例如,约5个氨基酸残基(例如,1、2、3、4或5个氨基酸残基)、约10个残基、约15个残基、约20个残基、约30个残基、约40个残基或约50个残基)。在又一个实施方式中,本发明杂交核酸酶分子的Fc结构域在一个或多个氨基酸位点的序列可以不同。例如,至少两个Fc结构域可以在约5个氨基酸位点(例如,1、2、3、4或5个氨基酸位点)、约10个位点、约15个位点、约20个位点、约30个位点、约40个位点或约50个位点不同。

[0140] 接头结构域

[0141] 在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括一个接头结构域。在某些实施方式中，杂交核酸酶分子包括多个接头结构域。在某些实施方式中，接头结构域是多肽接头。在某些方面，优选使用多肽接头，将一个或多个Fc结构域与一个或多个核酸酶结构域融合，以形成杂交核酸酶分子。

[0142] 在一个实施方式中，多肽接头是合成的。如本申请所使用，术语“合成的”多肽接头包括含有氨基酸序列(其可以是或不是天然存在的序列)的肽(或多肽)，所述氨基酸序列的线性氨基酸序列连接于一个在自然界中不与之天然连接的序列(其可以是或不是天然存在的序列)(例如，一个Fc结构域序列)。例如，多肽接头可以包含非天然存在的多肽，所述多肽为天然存在多肽的修饰形式(例如，包含一个突变，如加入、取代或删除)，或包含一个第一氨基酸序列(其可以是或不是天然存在的序列)。可以使用本发明的多肽接头，例如，以确保Fc结构域是并列的，以及保证适当的折叠和功能性Fc结构域的形成。优选地，与本发明具有相容性的多肽接头将具有相对的非免疫原性，且在结合蛋白的单体亚基中不会抑制任何非共价结合。

[0143] 在某些实施方式中，本发明的杂交核酸酶分子使用多肽接头，以在单个多肽链的框内连接任意两个或多个结构域。在一个实施方式中，两个或多个结构域可以独立选自本发明讨论的任意Fc结构域或核酸酶结构域。例如，在某些实施方式中，多肽接头可以用于融合相同的Fc结构域，以形成同质型Fc区域。在其它实施方式中，多肽接头可以用于融合不同的Fc结构域(例如，野生型Fc结构域和Fc结构域变体)，以形成异质型Fc区域。在其它实施方式中，本发明的多肽接头可以用于将第一Fc结构域(例如，铰链结构域或其部分、CH2结构域或其部分、完整的CH3结构域或其部分、FcRn结合部分、FcγR结合部分、补体结合部分或其部分)的C-末端与第二Fc结构域(例如，完整地Fc结构域)的N-末端基因融合。

[0144] 在一个实施方式中，多肽接头包含Fc结构域的一部分。例如，在一个实施方式中，多肽接头可以包含IgG1、IgG2、IgG3和/或IgG4抗体的免疫球蛋白铰链结构域。在另一个实施方式中，多肽接头可以包含IgG1、IgG2、IgG3和/或IgG4抗体的CH2结构域。在其它实施方式中，多肽接头可以包含IgG1、IgG2、IgG3和/或IgG4抗体的CH3结构域。也可以使用免疫球蛋白(例如，人免疫球蛋白)的其它部分。例如，多肽接头可以包含CH1结构域或其部分、CL结构域或其部分、VH结构域或其部分或VL结构域或其部分。所述部分可以来自任意免疫球蛋白，包括例如IgG1、IgG2、IgG3和/或IgG4抗体。

[0145] 在示例性实施方式中，多肽接头可以包含免疫球蛋白铰链区的至少一部分。在一个实施方式中，多肽接头包含上游铰链结构域(例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4上游铰链结构域)。在另一个实施方式中，多肽接头包含一个中游铰链结构域(例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4中游铰链结构域)。在另一个实施方式中，多肽接头包含一个下游铰链结构域(例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4下流铰链结构域)。

[0146] 在其它实施方式中，可以通过组合来自相同或不同抗体亚型的铰链元件，构建多肽接头。在一个实施方式中，多肽接头包含嵌合铰链，所述嵌合铰链包含IgG1铰链区的至少一部分和IgG2铰链区的至少一部分。在一个实施方式中，多肽接头包含嵌合铰链，所述嵌合铰链包含IgG1铰链区的至少一部分和IgG3铰链区的至少一部分。在另一个实施方式中，多肽接头包含嵌合铰链，所述嵌合铰链包含IgG1铰链区的至少一部分和IgG4铰链区的至少一

部分。在一个实施方式中，多肽接头包含嵌合铰链，所述嵌合铰链包含IgG2铰链区的至少一部分和IgG3铰链区的至少一部分。在一个实施方式中，多肽接头包含嵌合铰链，所述嵌合铰链包含IgG2铰链区的至少一部分和IgG4铰链区的至少一部分。在一个实施方式中，多肽接头包含嵌合铰链，所述嵌合铰链包含IgG1铰链区的至少一部分、IgG2铰链区的至少一部分和IgG4铰链区的至少一部分。在另一个实施方式中，多肽接头可以包含一个IgG1上游铰链和中游铰链以及一个单一的IgG3中游铰链重复基序。在另一个实施方式中，多肽接头可以包含IgG4上游铰链、IgG1中游铰链和IgG2下游铰链。

[0147] 在另一个实施方式中，多肽接头包含或由gly-ser接头组成。如本申请所使用的术语“gly-ser接头”指由甘氨酸和丝氨酸残基组成的肽。一个示例性的gly/ser接头包含式(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>所示的氨基酸序列，其中n为正整数(例如，1、2、3、4或5)。一个优选的gly/ser接头为(Gly<sub>4</sub>Ser)4。另一个优选的gly/ser接头为(Gly<sub>4</sub>Ser)3。另一个优选的gly/ser接头为(Gly<sub>4</sub>Ser)5。在某些实施方式中，可以将gly-ser接头插入多肽接头(例如，本发明所述的任意多肽接头序列)的两个其它序列之间。在其它实施方式中，将gly-ser接头附加在另一个多肽接头序列(例如，本发明所述的任意多肽接头序列)的一个末端或两个末端。在其它实施方式中，将两个或多个gly-ser接头连续地插入多肽接头中。在一个实施方式中，本发明的一个多肽接头包含上游铰链区(例如，来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子)的至少一部分、中游铰链区(例如，来自IgG1、IgG2、IgG3或IgG4分子)的至少一部分和一系列gly/ser氨基酸残基(例如，gly/ser接头如(Gly<sub>4</sub>Ser)<sub>n</sub>)。

[0148] 在一个实施方式中，本发明的多肽接头包含非天然存在的免疫球蛋白铰链区结构域，例如非天然存在于多肽中的铰链区结构域，所述多肽包含铰链区结构域和/或被改变的铰链区结构域，使得其氨基酸序列不同于天然存在的免疫球蛋白铰链区结构域。在一个实施方式中，可以在铰链区结构域发生突变，以制备本发明的多肽接头。在一个实施方式中，本发明的多肽接头包含铰链结构域，所述铰链结构域不包含天然存在的数目的半胱氨酸，即多肽接头包含的半胱氨酸数目少于或多于天然存在的铰链分子的半胱氨酸数目。

[0149] 在其它实施方式中，本发明的多肽接头包含生物学相关的肽序列或其部分序列。例如，生物学相关的肽序列可以包括，但不限于，来自抗排斥或抗炎肽的序列。所述抗排斥或抗炎肽可以选自细胞因子抑制性肽、细胞粘附抑制性肽、凝血酶抑制性肽和血小板抑制性肽。在一个优选实施方式中，多肽接头包含的肽序列选自IL-1抑制或拮抗肽序列、促红细胞生成素(EPO)-模拟肽序列、促血小板生成素(TPO)-模拟肽序列、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)模拟肽序列、肿瘤坏死因子(TNF)拮抗剂肽序列、整合素结合肽序列、选择素拮抗肽序列、抗致病性肽序列、血管活性肠肽(VIP)模拟肽序列、钙调蛋白拮抗肽序列、肥大细胞拮抗剂、SH3拮抗肽序列、尿激酶受体(UKR)拮抗肽序列、生长激素抑制素或皮质醇稳定蛋白模拟肽序列和巨噬细胞和/或T-细胞抑制肽序列。示例性肽序列已被美国专利号6,660,843所公开，所述公开通过引用并入本申请，可以引入所述示例性肽序列中的任意一个作为多肽接头。

[0150] 可以理解，通过在编码多肽接头的核苷酸序列中取代、加入或删除一个或多个核苷酸，使得在多肽接头中引入一个或多个氨基酸的取代、加入或删除，可以构建这些示例性多肽接头的变体形式。例如，可以通过标准技术引入突变，如定点突变和PCR介导的突变。

[0151] 本发明的多肽接头在长度上为至少一个氨基酸且其长度可以改变。在一个实施方

式中,本发明多肽接头的长度约1至约50个氨基酸。如在本申请中使用,术语“约”表示+/-两个氨基酸残基。因为接头长度必须是正整数,所以长度为约1至约50个氨基酸的长度指长度为1至48-52个氨基酸的长度。在另一个实施方式中,本发明多肽接头的长度为约10-20个氨基酸。在另一个实施方式中,本发明多肽接头的长度为约15至约50个氨基酸。

[0152] 在另一个实施方式中,本发明多肽接头的长度为约20至约45个氨基酸。在另一个实施方式中,本发明多肽接头的长度为约15至约25个氨基酸。在另一个实施方式中,本发明多肽接头的长度为约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、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60或更多的氨基酸。

[0153] 可以采用本领域公知的技术将多肽接头引入多肽序列。可以通过DNA序列分析对修饰进行确证。质粒DNA可以用于转化宿主细胞,以稳定生产产生的多肽。

[0154] **核酸酶结构域**

[0155] 在某些方面,杂交核酸酶分子包括核酸酶结构域。相应地,本发明的杂交核酸酶分子通常包含至少一个核酸酶结构域和至少一个连接的Fc结构域。在某些方面,杂交核酸酶分子包含多个核酸酶结构域。

[0156] 在某些实施方式中,核酸酶结构域是DNase。在某些实施方式中,DNase是I型分泌DNase。在某些实施方式中,DNase是DNase 1和/或DNase 1-样(DNaseL)酶1-3。在某些实施方式中,DNase是TREX1。

[0157] 在某些实施方式中,核酸酶结构域是RNase。在某些实施方式中,RNase是RNase A超家族中的细胞外或分泌型RNase,例如RNase A。

[0158] 在一个实施方式中,核酸酶结构域与Fc结构域的N-末端有效连接(例如,化学偶联或基因融合(例如,直接连接或通过多肽连接))。在另一个实施方式中,核酸酶结构域与Fc结构域的C-末端有效连接(例如,化学偶联或基因融合(例如,直接连接或通过多肽连接))。在其它实施方式中,核酸酶结构域通过氨基酸侧链与Fc结构域有效连接(例如,化学偶联或基因融合(例如,直接连接或通过多肽连接))。在某些示例性实施方式中,核酸酶结构域通过人免疫球蛋白铰链结构域或其部分与Fc结构域融合。

[0159] 在某些实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子包含两个或多个核酸酶结构域和至少一个Fc结构域。例如,核酸酶结构域可以与Fc结构域的N-末端和C-末端有效连接。在其它示例性实施方式中,核酸酶结构域可以与多个Fc结构域的N-末端和C-末端有效连接(例如,两个、三个、四个、五个或更多Fc结构域),所述Fc结构域以一系列Fc结构域串联阵列的形式连接在一起。

[0160] 在其它实施方式中,两个或多个核酸酶结构域彼此连接(例如,通过多肽连接),以一系列核酸酶结构域串联阵列的形式,与Fc结构域或Fc结构域串联阵列的C-末端或N-末端有效连接(例如,化学偶联或基因融合(例如,直接连接或通过多肽连接))。在其它实施方式中,核酸酶结构域的串联阵列与Fc结构域或Fc结构域的串联阵列的C-末端和N-末端有效连接。

[0161] 在其它实施方式中,可以在两个Fc结构域之间插入一个或多个核酸酶结构域。例如,一个或多个核酸酶结构域可以形成本发明的杂交核酸酶分子的全部或部分多肽接头。

[0162] 本发明的优选杂交核酸酶分子包含至少一个核酸酶结构域(例如,RNase或

DNase)、至少一个接头结构域和至少一个Fc结构域。

[0163] 在某些实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子具有至少一个核酸酶结构域,所述核酸酶结构域对介导生物学效应的靶分子具有特异性。在另一个实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子与靶分子(例如,DNA或RNA)结合的结果导致靶分子的减少或消除,所述靶分子例如来自细胞、组织或来自循环。

[0164] 在某些实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子可以包含两个或多个核酸酶结构域。在一个实施方式中,核酸酶结构域是相同的,例如RNase和RNase,或TREX1和TREX1。在另一个实施方式中,核酸酶结构域是不同的,例如DNase和RNase。

[0165] 在其它实施方式中,本发明的杂交核酸酶分子可以组装在一起或与其它多肽形成具有两个或多个多肽(“多聚体”)的结合蛋白,其中多聚体中的至少一个多肽是本发明的杂交核酸酶分子。示例性的多聚体形式包括二聚体、三聚体、四聚体和六聚体结合蛋白等等。在一个实施方式中,多聚体中的多肽是相同的(即,同质型结合蛋白,例如同型二聚体、同型四聚体)。在另一个实施方式中,多聚体中的多肽是不同的(例如,异质型)。

#### [0166] 制备杂交核酸酶分子的方法

[0167] 本发明的杂交核酸酶分子主要可以采用重组DNA技术在转化宿主细胞中制备。为此,制备编码肽的重组DNA分子。制备此类DNA分子的方法是本领域所公知的。例如,可以采用适当的限制性酶将编码肽的序列从DNA上切除。或者,使用化学合成技术如磷酰胺酯法,合成DNA分子。还可以使用这些技术的组合。

[0168] 本发明还包括能够在适当宿主中表达肽的载体。所述载体包含DNA分子,所述DNA分子编码的肽与适当的表达控制序列有效连接。本领域公知在DNA分子插入载体之前或之后影响所述有效连接的方法。表达控制序列包括启动子、活化子、增强子、操纵子、核糖核酸酶结构域、启动信号、终止信号、加帽信号、聚腺苷酸化信号和转录或翻译控制涉及的其它信号。

[0169] 得到的具有上述DNA分子的载体用于转化适宜的宿主。使用本领域公知的方法可以进行该转化。

[0170] 在实施本发明时,可以使用大量的可获得的已知宿主细胞中的任意细胞。特定宿主的选择依赖于多个本领域公知的因素。这包括,例如,与选定表达载体的相容性、DNA分子编码多肽的毒性、转化率、肽回收的容易程度、表达特性、生物安全性和成本。可以理解,由于并非所有的宿主均可以等效的表达特定DNA序列,因而需要考虑这些因素的平衡。在这些一般原则中,有用的微生物宿主包括培养的细菌(如大肠杆菌)、酵母(如酿酒酵母)和其它真菌、昆虫、植物、哺乳动物(包括人)细胞,或其它本领域已知的宿主。

[0171] 接下来,培养和纯化转化宿主。可以在常规发酵条件下培养宿主细胞,以表达所需化合物。此类发酵条件是本领域公知的。最后,利用本领域公知的方法从培养基中纯化肽。

[0172] 还可以利用合成方法制备化合物。例如,可以使用固相合成技术。本领域公知的适当技术包括以下描述的技术:Merrifield (1973), Chem. Polypeptides, pp. 335-61 (Katsoyannis and Panayotis eds.); Merrifield (1963), J. Am. Chem. Soc. 85:2149; Davis et al. (1985), Biochem. Int. 10:394-414; Stewart and Young (1969), Solid Phase Peptide Synthesis; 美国专利号3,941,763; Finn et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2:105-253; 以及Erickson et al. (1976), The Proteins (3rd ed.) 2:257-527。固相合成是

制备单个肽的优选技术,因为其是制备小肽的性价比最高的方法。可以采用有机化学技术公知的方法合成含有衍生的肽或含有非肽基团的化合物。

[0173] 分子表达/合成的其它方法通常是本领域的普通技术人员所知晓的。

[0174] 药物组合物和治疗方法的用途

[0175] 在某些实施方式中,单独给药杂交核酸酶分子。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子在给药至少一种其它治疗剂前给药。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子与至少一种其它治疗剂伴随给药。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子在给药至少一种其它治疗剂后给药。在其它实施方式中,杂交核酸酶分子在给药至少一种其它治疗剂前给药。本领域技术人员可以意识到,在某些实施方式中,杂交核酸酶分子与其它试剂/化合物组合。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子与其它试剂伴随给药。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子和其它试剂并非同时给药,杂交核酸酶分子在给药试剂之前或之后给药。在某些实施方式中,在预防阶段、疾病发生和/或治疗阶段,向主体给药杂交核酸酶分子和其它试剂。

[0176] 本发明的药物组合物可以在联合治疗中给药,即与其它试剂联用。在某些实施方式中,联合治疗包括将核酸酶分子与至少一种其它试剂联用。试剂包括,但不限于,体外合成制备的化学组合物、抗体、抗原结合区域及其组合和偶联物。在某些实施方式中,试剂可以作为激动剂、拮抗剂、别构调节剂或毒素。

[0177] 在某些实施方式中,本发明提供的药物组合物包含杂交核酸酶分子以及药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或佐剂。

[0178] 在某些实施方式中,本发明提供的药物组合物包含杂交核酸酶分子和治疗有效量的至少一种其它治疗剂以及药学上可接受的稀释剂、载体、增溶剂、乳化剂、防腐剂和/或佐剂。

[0179] 在某些实施方式中,可接受的制剂材料优选在所使用的剂量和浓度下对接受者无毒的。在某些实施方式中,制剂材料用于皮下和/或静脉给药。在某些实施方式中,药物组合物可以含有制剂材料,所述制剂材料用于修饰、维持或保持组合物的例如pH、渗透压、粘度、澄清度、颜色、等渗性、气味、无菌性、稳定性、溶出或释放速率、吸收或渗透。在某些实施方式中,适宜的制剂材料包括,但不限于,氨基酸(如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸) ; 抗菌剂; 抗氧化剂(如抗坏血酸、亚硫酸钠或亚硫酸氢钠) ; 缓冲剂(如硼酸盐、碳酸氢盐、Tris-HCl、柠檬酸盐、磷酸盐或其它有机酸) ; 填充剂(如甘露醇或甘氨酸) ; 融合剂(如乙二胺四乙酸钠(EDTA)) ; 络合剂(如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 $\beta$ -环糊精或羟丙基- $\beta$ -环糊精) ; 填充剂; 单糖; 二糖; 和其它碳水化合物(如葡萄糖、甘露糖或糊精) ; 蛋白(如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白) ; 着色剂、矫味剂和稀释剂; 乳化剂; 亲水性聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮) ; 低分子量多肽; 盐形成抗衡离子(如钠) ; 防腐剂(如苯扎氯铵、苯甲酸、水杨酸、硫柳汞、苯乙醇、尼泊金甲酯、尼泊金丙酯、氯己定、山梨酸或过氧化氢) ; 溶剂(如甘油、丙烯丙二醇或聚乙烯乙二醇) ; 糖醇(如甘露醇或山梨醇) ; 混悬剂; 表面活性剂或润湿剂(如普朗尼克、PEG、山梨醇酯、聚山梨醇酯如聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、Triton、氨基丁三醇、卵磷脂、胆固醇、四丁酚醛) ; 稳定性增强剂(如蔗糖或山梨醇) ; 张力增强剂(如碱金属卤化物,优选氯化钠或钾、甘露醇、山梨醇) ; 递送介质; 稀释剂; 赋形剂和/或药用佐剂。(Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, A.R.Gennaro, ed., Mack Publishing Company (1995)) 在某些实施方式中,该制剂包含PBS; 20mM NaOAC、pH 5.2, 50mM NaCl; 和/或10mM NAOAC、pH

5.2,9%蔗糖。

[0180] 在某些实施方式中,杂交核酸酶分子和/或治疗性分子与本领域已知的延长半衰期的介质连接。此类介质包括,但不限于,聚乙二醇、糖原(例如,糖基化杂交核酸酶分子)和葡聚糖。此类介质已在例如美国申请序列号09/428,082,现为美国专利号6,660,843和公开的PCT申请号W0 99/25044中描述,所述公开特此参考并入。

[0181] 在某些实施方式中,最佳药物组合物将由本领域技术人员依据例如计划给药途径、递送形式和所需剂量确定。参见,例如上文所述的Remington's Pharmaceutical Sciences。在某些实施方式中,此类组合物可以改变本发明中抗体的物理状态、稳定性、体内释放速率和体内清除速率。

[0182] 在某些实施方式中,药物组合物中主要介质或载体的性质既可以是水性的也可以是非水性的。例如,在某些实施方式中,适宜的介质或载体可以是注射用水、生理盐溶液或人工脑脊液,还可能添加了供胃肠外给药的其它常见成份。在某些实施方式中,盐包括等张的磷酸缓冲盐。在某些实施方式中,进一步的示例性介质为中性缓冲盐或盐与血清白蛋白的混合物。在某些实施方式中,药物组合物包含pH约7.0-8.5的Tris缓冲盐,或pH约4.0-5.5的乙酸缓冲盐,其可以进一步包括山梨醇或适宜的替代品。在某些实施方式中,组合物包含杂交核酸酶分子,与或不与至少一种其它治疗剂,可以通过将具有所需纯度的选定组分与任选的制剂试剂(见上文所述的Remington's Pharmaceutical Sciences)混合制成供贮存的冻干饼或水性溶液形式。进一步地,在某些实施方式中,组合物包含杂交核酸酶分子,与或不与至少一种其它治疗剂,可以通过使用适当的赋型剂如蔗糖将其制成冻干制剂。

[0183] 在某些实施方式中,药物组合物可供选择用于胃肠外递送。在某些实施方式中,组合物可供选择用于吸入或通过消化道递送,如口服。制备此类药学上可接受的组合物在本领域技术人员能力范围内。

[0184] 在某些实施方式中,制剂成分的浓度是给药部位可接受的。在某些实施方式中,缓冲剂用于使组合物维持在生理pH或略低的pH条件下,典型的pH范围为约5至约8。

[0185] 在某些实施方式中,当计划采用胃肠外给药时,治疗组合物可以是无热源的、胃肠外可接受的水性溶液,在药学上可接受介质中所述水性溶液包含所需杂交核酸酶分子,可以含有或不含有其它治疗剂。在某些实施方式中,胃肠外注射用介质是无菌蒸馏水,其中将杂交核酸酶分子,与或不与至少一种其它治疗剂,制成无菌、等张、适合保存的制剂。在某些实施方式中,制剂可包括带有某试剂的所需分子制剂,如可注射微球、生物溶蚀性粒子、聚合化合物(如聚乳酸或聚乙醇酸)、小球或脂质体,所述制剂可以使产品控释或缓释,所述产品随后可以通过储库注射递送。在某些实施方式中,还可以使用透明质酸,其能延长在循环中的持续时间。在某些实施方式中,可以使用可植入的药物递送介质以引入所需分子。

[0186] 在某些实施方式中,可以将药物组合物制成供吸入的制剂。在某些实施方式中,杂交核酸酶分子,与或不与至少一种其它治疗剂,可以被制成供吸入的干粉。在某些实施方式中,包含杂交核酸酶分子的吸入剂溶液,可含有或不含有至少一种其它治疗剂,可以与用于气雾剂递送的抛射剂一起制剂。在某些实施方式中,可以将溶液雾化。肺部给药在PCT申请号PCT/US94/001875中有进一步的描述,其描述了化学修饰的蛋白的肺部递送。

[0187] 在某些实施方式中,制剂可以口服给药。在某些实施方式中,以所述方式给药的杂交核酸酶分子,可含有或不含有至少一种其它的治疗剂,可以使用或不使用载体来制备,所

述载体通常用于制备固体剂型如片剂和胶囊剂的制备。在某些实施方式中，可以将胶囊设计为在胃肠道内当生物利用度达到最高、且前-全身降解 (pre-systemic degradation) 最低时，释放制剂的活性成分。在某些实施方式中，可以加入至少一种其它试剂以利于杂交核酸酶分子和/或任意其它治疗剂的吸收。在某些实施方式中，还可以加入稀释剂、矫味剂、低熔点蜂蜡、植物油、润滑剂、混悬剂、片剂崩解剂和粘合剂。

[0188] 在某些实施方式中，药物组合物中可以包括有效量的杂交核酸酶分子，与或不与至少一种其它治疗剂，与无毒赋形剂混合，所述赋形剂适于生产片剂。在某些实施方式中，通过在无菌水，或其它适宜介质中溶解片剂，制成单位给药形式的溶液。在某些实施方式中，适当的赋形剂包括，但不限于，惰性稀释剂，如碳酸钙、碳酸钠或碳酸氢钠、乳糖或磷酸钙；或粘合剂，如淀粉、明胶或阿拉伯胶；或润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。

[0189] 其它药物组合物对本领域技术人员而言也是显而易见的，其包括缓释或控释制剂，所述缓释或控释制剂中包含杂交核酸酶分子，含有或不含有至少一种其它治疗剂。在某些实施方式中，多种其它缓释或控释制剂技术，如脂质体载体、生物溶蚀微粒或多孔小球和储库注射剂，也是本领域技术人员已知的。参见例如，PCT申请号PCT/US93/00829，其中描述了递送药物组合物的控释多孔聚合微粒。在某些实施方式中，缓释制剂可以包括成型粒子形式的半透性聚合材料，例如膜或微囊。缓释材料可以包括聚酯、水凝胶、聚交酯(美国专利号3,773,919和欧洲专利号058,481)、L-谷氨酸和γ乙基-L-谷氨酸共聚物(Sidman et al., *Biopolymers*, 22:547-556 (1983))、聚(2-羟乙基甲基丙烯酸酯)(Langer et al., *J.Biomed.Mater.Res.*, 15:167-277 (1981) 和 Langer, *Chem.Tech.*, 12:98-105 (1982))、乙烯乙酸乙烯酯(见上文所述的Langer et al.)或聚-D(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988)。在某些实施方式中，缓释组合物还可以包括脂质体，所述脂质体可以采用本领域已知的若干方法中的任意一种制备。参见，例如，Eppstein et al., *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*, 82:3688-3692 (1985)；欧洲专利号036,676;088,046和143,949。

[0190] 供体内给药使用的药物组合物一般是无菌的。在某些实施方式中，其可以通过无菌滤膜过滤实现。在某些实施方式中，当组合物是冻干时，采用该方法进行的无菌处理可以在冻干和复溶之前或之后进行。在某些实施方式中，供胃肠外给药的组合物可以以冻干形式或溶液形式保存。在某些实施方式中，通常将胃肠外组合物置于带有无菌端口的容器中，例如，具有塞子的静脉给药溶液袋或瓶，所述塞子能够被皮下注射针刺破。

[0191] 在某些实施方式中，一旦将药物组合物制剂，可以将所述药物组合物以溶液、混悬剂、凝胶、乳剂、固体或以脱水或冻干粉末形式保存在无菌瓶中。在某些实施方式中，此类制剂可以以即开即用形式或给药前复溶(例如，冻干)的形式保存。

[0192] 在某些实施方式中，提供单剂量给药单元的试剂盒。在某些实施方式中，试剂盒可以包含盛有干蛋白的第一容器和盛有水性制剂的第二容器。在某些实施方式中，包括了含有单室和多室预充式注射器(例如，液体注射器和冻干注射器)的试剂盒。

[0193] 在某些实施方式中，可依据例如治疗背景和目的，确定供治疗使用的药物组合物的有效量，所述药物组合物包含杂交核酸酶分子，含有或不含有至少一种其它治疗剂。本领域技术人员会理解，根据某些实施方式用于治疗的适宜剂量水平将部分地依据以下条件的不同而不同：所递送的分子、杂交核酸酶分子与或不与至少一种其它的治疗剂所用于的适应症、给药途径以及患者的体型(体重、体表面积或器官大小)和/或身体状况(年龄和总体

健康情况)。在某些实施方式中,临床医师可以调整剂量和改变给药途径以获得最佳治疗效果。在某些实施方式中,剂量通常可以在约 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最多约 $100\text{mg}/\text{kg}$ 或以上范围内,视上述因素而定。在某些实施方式中,剂量可以在约 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最多约 $100\text{mg}/\text{kg}$ 范围内;或 $1\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约 $100\text{mg}/\text{kg}$ ;或 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 至最多约 $100\text{mg}/\text{kg}$ 。

[0194] 在某些实施方式中,给药频次将考虑所用制剂中的杂交核酸酶分子和/或任意其它治疗剂的药代动力学参数。在某些实施方式中,临床医师将给药所述组合物直至达到所需效果的一定剂量。在某些实施方式中,所述组合物可以因此在一段时间内以单次或两次或多次给药(含有或不含相同量的所需分子),或通过植入设备或导管连续输注。更精确的适当给药剂量可以由本领域的普通技术人员通过常规方式确定且均在其常规作用范围内。在某些实施方式中,适宜的剂量可以通过使用适宜的剂量-效应数据确定。

[0195] 在某些实施方式中,药物组合物的给药途径均为已知方法,例如口服,通过静脉、腹腔、脑内(实质内)、脑室内、肌内、皮下、眼内、动脉、门静脉或囊内途径注射;通过缓释系统或植入设备给药。在某些实施方式中,所述组合物可以通过推注或连续输注,或通过植入设备给药。

[0196] 在某些实施方式中,所述组合物可以通过植入吸收或包封了所需分子的膜、海绵或其它适宜材料局部给药。在某些实施方式中,在使用植入设备时,可以将该设备植入任意适宜的组织或器官,可以通过扩散、定时释放推注、或持续给药的方式递送所需分子。

[0197] 在某些实施方式中,需要以离体方式使用药物组合物,其包含杂交核酸酶分子,与或不与至少一种其它治疗剂。在此类例子中,将细胞、组织和/或器官从患者体内取出,将其与包含杂交核酸酶分子且含有或不含有至少一种其它治疗剂的药物组合物接触,随后再将细胞、组织和/或器官重新植入患者体内。

[0198] 在某些实施方式中,可以通过植入某些细胞来递送杂交核酸酶分子和/或任意其它的治疗剂,所述细胞使用如本发明所述的方法,经遗传工程改造以表达和分泌多肽。在某些实施方式中,此类细胞可以是动物或人细胞,可以是同源的、异源的或异种的。在某些实施方式中,细胞可以是永生化的。在某些实施方式中,为降低产生免疫应答的几率,可以将细胞包封以避免周围组织浸润。在某些实施方式中,包封材料一般是生物相容性的、半透性的聚合壳或膜,其允许蛋白产品释放但阻止患者的免疫系统或周围组织的其它有害因素破坏细胞。

[0199] 本发明的杂交核酸酶分子对自身免疫病或免疫异常应答的治疗特别有效。就这一点而言,可以理解本发明的杂交核酸酶分子可以用于控制、抑制、调节、治疗或消除由外部和自身抗原引起的有害免疫应答。在其它实施方式中,本发明的多肽可以用于治疗的免疫疾病包括,但不限于,胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化症、实验性自身免疫性脑脊髓炎、类风湿性关节炎、实验性自身免疫性关节炎、重症肌无力、甲状腺炎、实验性葡萄膜炎、桥本氏甲状腺炎、原发性粘液性水肿、甲状腺毒症、恶性贫血、自身免疫性萎缩性胃炎、爱迪生氏病、过早绝经、男性不育、青少年糖尿病、肺出血肾炎综合征、寻常型天疱疮、类天疱疮、交感性眼炎、晶状体炎性葡萄膜炎、自身免疫性溶血性贫血、特发性白细胞减少症、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎Hbs-ve、隐源性肝硬化、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征、硬皮病、韦格纳肉芽肿、多肌炎、皮肌炎、盘状红斑狼疮、系统性红斑狼疮或结缔组织病。

[0200] 仅出于举例的目的,本发明包括但不限于如下技术方案:

[0201] 技术方案1.一种包含第一核酸酶结构域和Fc结构域的杂交核酸酶分子,其中所述第一核酸酶结构域与所述Fc结构域有效偶联。

[0202] 技术方案2.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,其中所述第一核酸酶结构域的氨基酸序列包含如SEQ ID NO:149所示的人野生型RNase氨基酸序列,其中所述Fc结构域的氨基酸序列包含如SEQ ID NO:145所示的人野生型IgG1Fc结构域。

[0203] 技术方案3.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是由SEQ ID NO:163组成的多肽。

[0204] 技术方案4.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1连接的野生型人DNase1。

[0205] 技术方案5.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1连接的人DNase1 G105R A114F。

[0206] 技术方案6.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1连接的野生型人RNase1,所述野生型人IgG1与野生型人DNase1连接。

[0207] 技术方案7.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子包含与野生型人IgG1连接的野生型人RNase1,所述野生型人IgG1与人DNase1 G105R A114F连接。

[0208] 技术方案8.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述Fc结构域与人细胞中的Fc受体结合。

[0209] 技术方案9.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述分子的血清半衰期显著长于单独的第一核酸酶结构域的血清半衰期。

[0210] 技术方案10.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述分子第一核酸酶结构域的核酸酶活性与单独的核酸酶结构域相同或更高。

[0211] 技术方案11.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中小鼠狼疮模型检测结果显示对小鼠给药所述分子后小鼠的存活率增加。

[0212] 技术方案12.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述分子进一步包含第一接头结构域,且其中所述第一核酸酶结构域通过第一接头结构域与Fc结构域有效偶联。

[0213] 技术方案13.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,其中所述第一核酸酶结构域的氨基酸序列包含RNase氨基酸序列,其中所述第一接头结构域的长度在5至32个氨基酸之间,其中所述Fc结构域的氨基酸序列包含人Fc结构域氨基酸序列,且其中第一接头结构域与第一核酸酶结构域的C-末端和Fc结构域的N-末端偶联。

[0214] 技术方案14.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,其中所述第一核酸酶结构域的氨基酸序列包含人RNase氨基酸序列,其中所述第一接头结构域是长度在5至32个氨基酸之间的NLG肽,其中所述Fc结构域的氨基酸序列包含人野生型Fc结构域的氨基酸序列,且其中第一接头结构域与第一核酸酶结构域的C-末端和Fc结构域的N-末端偶联。

[0215] 技术方案15.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其进一步包含前导序列。

[0216] 技术方案16.根据技术方案15所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子

是多肽,其中所述前导序列是人VK3LP肽,且其中所述前导序列与第一核酸酶结构域的N-末端偶联。

- [0217] 技术方案17.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述分子是多肽。
- [0218] 技术方案18.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述分子是多核苷酸。
- [0219] 技术方案19.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述第一核酸酶结构域包含RNase。
- [0220] 技术方案20.根据技术方案19所述的杂交核酸酶分子,其中所述RNase是人RNase。
- [0221] 技术方案21.根据技术方案19所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述RNase是包含氨基酸序列的多肽,所述氨基酸序列与表2中所示的RNase氨基酸序列具有至少90%相似性。
- [0222] 技术方案22.根据技术方案19所述的杂交核酸酶分子,其中所述RNase是人胰RNase1。
- [0223] 技术方案23.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述第一核酸酶结构域包含DNase。
- [0224] 技术方案24.根据技术方案23所述的杂交核酸酶分子,其中所述DNase是人DNase。
- [0225] 技术方案25.根据技术方案23所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述DNase是包含氨基酸序列的多肽,所述氨基酸序列与表2中所示的DNase氨基酸序列具有至少90%相似性。
- [0226] 技术方案26.根据技术方案23所述的杂交核酸酶分子,其中所述DNase选自人DNase I、TREX1和人DNase 1L3。
- [0227] 技术方案27.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述Fc结构域是人Fc结构域。
- [0228] 技术方案28.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述Fc结构域是野生型Fc结构域。
- [0229] 技术方案29.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述Fc结构域是突变的Fc结构域。
- [0230] 技术方案30.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述Fc结构域是人IgG1 Fc结构域。
- [0231] 技术方案31.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述Fc结构域是包含氨基酸序列的多肽,所述氨基酸序列与表2中所示的Fc结构域氨基酸序列具有至少90%相似性。
- [0232] 技术方案32.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域的长度为约1至约50个氨基酸。
- [0233] 技术方案33.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域的长度为约5至约32个氨基酸。
- [0234] 技术方案34.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域的长度为约15至约25个氨基酸。
- [0235] 技术方案35.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域的长度为约20至约32个氨基酸。

- [0236] 技术方案36.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域的长度为约20个氨基酸。
- [0237] 技术方案37.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域的长度为约25个氨基酸。
- [0238] 技术方案38.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域的长度为约18个氨基酸。
- [0239] 技术方案39.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域包含gly/ser肽。
- [0240] 技术方案40.根据技术方案39所述的杂交核酸酶分子,其中所述gly/ser肽具有(Gly4Ser)<sub>n</sub>的通式,其中n为选自1、2、3、4、5、6、7、8、9和10的正整数。
- [0241] 技术方案41.根据技术方案39所述的杂交核酸酶分子,其中所述gly/ser肽包含(Gly4Ser)3、(Gly4Ser)4或(Gly4Ser)5。
- [0242] 技术方案42.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域包含NLG肽。
- [0243] 技术方案43.根据技术方案12所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一接头结构域包含N-连接糖基化位点。
- [0244] 技术方案44.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一核酸酶结构域与Fc结构域的N-末端连接。
- [0245] 技术方案45.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第一核酸酶结构域与Fc结构域的C-末端连接。
- [0246] 技术方案46.根据技术方案1所述的杂交核酸酶分子,其进一步包含第二核酸酶结构域。
- [0247] 技术方案47.根据技术方案46所述的杂交核酸酶分子,其中所述第一和第二核酸酶结构域是不同的核酸酶结构域。
- [0248] 技术方案48.根据技术方案46所述的杂交核酸酶分子,其中所述第一和第二核酸酶结构域是相同的核酸酶结构域。
- [0249] 技术方案49.根据技术方案46所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第二核酸酶结构域与所述Fc结构域的C-末端连接。
- [0250] 技术方案50.根据技术方案46所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第二核酸酶结构域与所述Fc结构域的N-末端连接。
- [0251] 技术方案51.根据技术方案46所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第二核酸酶结构域与所述第一核酸酶结构域的C-末端连接。
- [0252] 技术方案52.根据技术方案46所述的杂交核酸酶分子,其中所述杂交核酸酶分子是多肽,且其中所述第二核酸酶结构域与所述第一核酸酶结构域的N-末端连接。
- [0253] 技术方案53.一种包含第一多肽和第二多肽的二聚体多肽,其中所述第一多肽包含第一核酸酶结构域和Fc结构域,其中所述第一核酸酶结构域与所述Fc结构域有效偶联。
- [0254] 技术方案54.根据技术方案53所述的二聚体多肽,其中所述第二多肽是包含第二核酸酶结构域和第二Fc结构域的第二杂交核酸酶分子,其中所述第二核酸酶结构域与所述第二Fc结构域有效偶联。

- [0255] 技术方案55.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据技术方案1-54中任意一项所述的至少一个杂交核酸酶分子和/或至少一个二聚体多肽,和药学上可接受的赋形剂。
- [0256] 技术方案56.一种编码根据技术方案17所述的杂交核酸酶分子的核酸分子。
- [0257] 技术方案57.一种包含根据技术方案56所述的核酸分子的重组表达载体。
- [0258] 技术方案58.一种使用根据技术方案57所述的重组表达载体转化的宿主细胞。
- [0259] 技术方案59.一种制备技术方案1所述的杂交核酸酶分子的方法,所述方法包括:提供包含编码杂交核酸酶分子的核酸序列的宿主细胞;以及在表达杂交核酸酶分子的条件下维持宿主细胞。
- [0260] 技术方案60.一种治疗或预防与免疫应答异常相关状况的方法,所述方法包括对所需患者给药有效量的技术方案1所述的分离杂交核酸酶分子。
- [0261] 技术方案61.根据技术方案60所述的方法,其中所述状况是自身免疫病。
- [0262] 技术方案62.根据技术方案61所述的方法,其中所述自身免疫病选自胰岛素依赖性糖尿病、多发性硬化症、实验性自身免疫性脑脊髓炎、类风湿性关节炎、实验性自身免疫性关节炎、重症肌无力、甲状腺炎、实验性葡萄膜炎、桥本氏甲状腺炎、原发性粘液性水肿、甲状腺毒症、恶性贫血、自身免疫性萎缩性胃炎、爱迪生氏病、过早绝经、男性不育、青少年糖尿病、肺出血肾炎综合征、寻常型天疱疮、类天疱疮、交感性眼炎、晶状体炎性葡萄膜炎、自身免疫性溶血性贫血、特发性白细胞减少症、原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎Hbs-ve、隐源性肝硬化、溃疡性结肠炎、舍格伦综合征、硬皮病、韦格纳肉芽肿、多肌炎、皮肌炎、盘状红斑狼疮、系统性红斑狼疮(SLE)和结缔组织病。
- [0263] 技术方案63.根据技术方案61所述的方法,其中所述自身免疫病是系统性红斑狼疮。

## 实施例

[0264] 下文为用于实现本发明特定实施方式的实施例。这些实施例仅为说明性目的,其无意于以任何方式限制本发明的保护范围。虽已尽力确保所使用数字(例如,量、温度,等等)的准确度,但是仍应允许有某些实验误差和偏差。

[0265] 除另有说明外,本发明的实施将采用本领域范围内常规的蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学方法。此类技术已在文献中有详细的解释。参见,例如 T.E.Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W.H.Freeman and Company, 1993); A.L.Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., 现行版本); Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (第2版, 1989); Methods In Enzymology (S.Colowick and N.Kaplan eds., Academic Press, Inc.); Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版 (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990); Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry 3<sup>rd</sup> Ed. (Plenum Press) Vols A and B (1992)。

[0266] 实施例1:RNase-Ig融合基因的构建。

[0267] 依照来自EST文库(来自Dr.C.Raine, Albert Einstein School of Medicine, Bronx, NY)的全长cDNA扩增鼠源性RNase 1,该克隆由Dr.C.Raine直接送达本实验室,没有附带MTA。使用的序列特异性的5' 和3' 引物来自公开序列。通过序列分析对克隆的序列进行

验证。Genebank登录号为NCBI geneID 19752。全长人RNase 1分离自随机引物和oligo dT 引物cDNA,所述cDNA来自于人胰脏总RNA (Ambion/Applied Biosystems,Austin, TX)。

[0268] 将全长克隆分离后,设计引物以构建带有小鼠IgG2a (SEQ ID NO:114) 或人IgG1 (SEQ ID NO:110) Fc结构域的融合基因。设计了两种不同的引物,针对融合在Fc尾的氨基末端的5' 序列;第一种加入了来自小鼠(或人)RNase的天然前导肽,而第二种在RNase氨基末端的预计的信号肽裂解位点处连接了一个AgeI位点,以便将RNase与已克隆的人VKIII先导肽融合,所述人VKIII先导肽已用于其它表达研究。对于鼠源性RNase而言,第一个引物的序列为:

[0269] mribNL5'

[0270] 30mer (RNase 5' 带有天然信号肽和HindIII+Kozak)

[0271] gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg-3' (SEQ ID NO:1)

[0272] 第二个引物在RNase 5' 末端的现有前导序列和成熟序列之间构建基因融合连接,所述连接位于或接近预计的前导肽裂解位点。

[0273] 27mer (RNase 5' 成熟序列(无先导,带有AgeI位点))

[0274] 5' -gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg-3' (SEQ ID NO:2)

[0275] 融合于鼠源性IgG2a的RNase羧基末端和Fc尾氨基末端的3' 引物序列如下文所示:

[0276] mrib3NH2

[0277] 28mer (RNase 3' 末端带有XhoI位点用于与mIgG2a融合)。

[0278] 5' -ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g-3' (SEQ ID NO:3)

[0279] 另设计两个寡核苷酸,以构建-Ig-RNase融合基因,其中-Ig尾是RNase酶结构域的氨基末端。

[0280] mrib5X

[0281] 带有连接氨基酸和XbaI位点的36mer RNase 5' 末端,用于与Fc结构域的羧基末端融合。

[0282] 5' -AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg-3' (SEQ ID NO:4)

[0283] mrib3X

[0284] 带有两个终止密码子和XbaI位点的31mer RNase 3' 末端,用于与Fc结构域的羧基末端融合。

[0285] 5' -TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg TAC gTA g-3' (SEQ ID NO:5)

[0286] 实施例2:从表达单克隆抗体的杂交瘤中分离抗-RNA或抗-DNA scFvs。

[0287] 命名为H564的抗-RNA杂交瘤用于分离RNA特异性的V区。回收前,使H564抗-RNA杂交瘤细胞在PRMI 1640培养基 (Invitrogen/Life Technologies,Gaithersburg,Md.) 中保持对数生长若干天,培养基中添加了谷氨酰胺、丙酮酸钠、DMEM非必需氨基酸和青霉素-链霉素。离心培养基收集细胞,用 $2 \times 10^7$ 个细胞制备RNA。使用QIAGEN RNAeasy试剂盒

(Valencia, Calif.), 总RNA分离试剂盒和QIAGEN QIAshredder, 根据试剂盒中附带的生产厂商说明书, 从杂交瘤细胞中分离RNA。将4 $\mu$ g总RNA用于逆转录, 制备cDNA的模板。将RNA、300ng随机引物、500ng寡核苷酸dT(12-18)以及1 $\mu$ l 25mM dNTP混合, 并在80℃条件下变性5分钟, 然后加入酶。将Superscript III逆转录酶(Invitrogen, Life Technologies)加入总体积为25 $\mu$ l的RNA与引物的混合物中, 还有与酶一并提供的5倍第二缓冲液以及0.1MDTT。在50℃条件下进行逆转录反应一小时。

[0288] 根据生产厂商提供的说明书, 使用QIAquick PCR纯化试剂盒(QIAGEN, Valencia CA)纯化逆转录反应中获得的cDNA, 并用末端转移酶(Invitrogen, Carlsbad, CA)加上poly-G序列尾。使用QIAquick PCR纯化试剂盒再次纯化加尾后的cDNA, 并用试剂盒中提供的30 $\mu$ l洗脱缓冲液(EB缓冲液)洗脱。用2 $\mu$ l加尾的cDNA作为模板, 用包含poly-C结构域的锚定-尾部5'引物和恒定区特异性、简并3'引物, 通过PCR扩增H564抗体轻链和重链的可变区。设计在两个可变链上加入限制性酶位点, 使得在经过扩增和限制性酶酶切后, 通过两个V区与连接序列三片段连接组装为scFv。

[0289] 使用编码(gly4ser)4肽接头的两半分子的重叠引物, 通过重叠延伸PCR, 扩增所述接头序列, 从而在两个V区之间插入(gly4ser)4肽接头。采用琼脂糖凝胶电泳分离PCR片段, 从凝胶上切下适宜的条带, 并使用QIAquick凝胶提取试剂盒(QIAGEN, Valencia, CA)纯化扩增得到的DNA来分离片段。将来自H564杂交瘤的scFv衍生物组装为VH-接头-VL融合基因, 并可连接在更大-Ig融合基因的两个末端。扩增V<sub>H</sub>结构域, 其不带有前导肽, 但是包含用于与V<sub>L</sub>融合的5' AgeI限制性位点和用于与接头结构域融合的3'末端Bg1II限制性位点。

[0290] 通过将scFv HindIII-XhoI片段插入pDG对scFv-Ig进行组装, 所述pDG含有可被限制性酶HindIII和XhoI酶切的人IgG1铰链、CH2和CH3区域。连接后, 将连接产物转化进入DH5- $\alpha$ 细菌。在PE 9700热循环仪中对scFv-Ig cDNA进行循环测序, 采用25个循环的程序: 96℃变性10秒、50℃退火30秒以及72℃延伸4分钟。测序引物为pDG正向和反向引物, 内部引物退火至IgG恒定区部分的人CH2结构域。根据生产厂商的说明书, 使用Big Dye Terminator Ready Sequencing Mix v3.1(PE-Applied Biosystems, Foster City, Calif.)进行测序反应。随后使用Autoseq G25柱(GE Healthcare)对样品进行纯化, 在Savant真空干燥仪上干燥洗脱液, 使用模板抑制试剂(PE-ABI)变性, 并在ABI 310Genetic Analyzer(PE-Applied Biosystems)上进行分析。使用Vector Nti 10.0版(Informax/Invitrogen, North Bethesda, Md.)对序列进行编辑、翻译和分析。

[0291] 构建人RNaseI-hIgG1(SEQ ID NO:125-127)融合基因

[0292] 从人胰脏总RNA中通过PCR扩增分离人RNase1(SEQ ID NO:113), 所述人胰脏总RNA从Ambion/Applied Biosystems(Austin, TX)获得。将4 $\mu$ g总RNA作为模板通过逆转录制备cDNA。将RNA、300ng随机引物、500ng寡核苷酸dT(12-18)以及1 $\mu$ l 25mM dNTP混合, 并在加入酶之前在80℃条件下变性5分钟。将Superscript III逆转录酶(Invitrogen, Life Technologies)加入总体积25 $\mu$ l的RNA与引物的混合物中, 还有与酶一并提供的第二链缓冲液以及0.1M DTT。在50℃条件下进行逆转录反应一小时。使用QIAquick PCR纯化柱对反应物进行进一步纯化, 在PCR反应前将cDNA洗脱至40 $\mu$ l EB缓冲液中。将2 $\mu$ l cDNA洗脱液加入含50pmol人RNase 1特异性5'和3'引物的PCR反应物中, 将45 $\mu$ l PCR高保真超混合液(Invitrogen, Carlsbad, CA)加入0.2ml PCR反应管中。使用C1000热循环仪(BioRad,

Hercules CA) 进行PCR反应。反应包括初始变性步骤95°C 2分钟,随后进行34个循环,在94°C 变性30sec,50°C 退火30sec以及68°C ,延伸1分钟,随后在72°C 最后延伸4分钟。将野生型尾分离后,将片段TOP0克隆至pCR2.1载体;根据生产厂商的说明使用QIAGEN旋转质粒微量制备试剂盒制备DNA。根据生产厂商的说明使用ABI Dye Terminator v3.1即用反应混合物对质粒DNA进行测序。

[0293] 实施例3:人和小鼠-Fc结构域的分离以及在编码序列中引入突变。

[0294] 用于分离小鼠 (SEQ ID NO:114) 和人 (SEQ ID NO:110) -Fc结构域的RNA来自下文所述的小鼠或人组织。单细胞悬液来自RPMI培养基中的小鼠脾脏。或者,使用淋巴细胞分离液 (LSM) Organon Teknika (Durham, NC) 从新鲜全血中分离人PBMC,按照生产厂商的说明书收集血沉棕黄色层,使用前在PBS中将细胞洗涤三次。离心培养基收集细胞,用 $2 \times 10^7$ 个细胞制备RNA。利用QIAGEN RNAeasy试剂盒 (Valencia, Calif.) ,总RNA分离试剂盒和QIAGEN QIAshredder柱,根据试剂盒中附带的生产厂商说明书从细胞中分离RNA。使用4μg总RNA作为逆转录制备cDNA的模板。将RNA、300ng随机引物、500ng寡核苷酸dT (12-18) 、以及1μl 25mM dNTPs混合并在加入酶之前在80°C 条件下变性5分钟。将Superscript III逆转录酶 (Invitrogen, Life Technologies) 加入总体积25μl的RNA与引物的混合物中,还有与酶一并提供的第二链缓冲液以及0.1M DTT。在50°C 条件下进行逆转录反应一小时。使用QIAquick (QIAGEN) PCR纯化柱,根据生产厂商的说明纯化cDNA,并且在用于PCR反应前将其洗脱至40μlEB缓冲液中。

[0295] 使用上文所述的cDNA作为模板,通过PCR扩增,分离野生型小鼠和人-Fc结构域。下述引物用于野生型序列的初始扩增,但是已在铰链结构域加入了所需的突变性改变:

[0296] mahIgG1CH2M:47mer

[0297] 5' -tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctggatcgtagtcttcc-3' (SEQ ID NO:6)

[0298] hIgG1-5scc:49mer

[0299] 5' -agatctcgagccaaatcttctgacaaaactcacatgtccaccgtgt-3' (SEQ ID NO:7)

[0300] mahIgG1S:51mer

[0301] 5' -tctagattatcatttacccggagacagagagaggctttctgcgttagtg-3' (SEQ ID NO:8)

[0302] muIgG2aCH2:58mer

[0303] 5' -cctccatgcaaatgccagcacctaacctttggatcatccgtttcatttcc-3' (SEQ ID NO:9)

[0304] mIgG2a-5scc:47mer

[0305] 5' -gaagatctcgagcccagaggtcccacaatcaagcccttcctcca-3' (SEQ ID NO:10)

[0306] mIgG2a3S:48mer

[0307] 5' -gtttctagattatcatttacccggagtccgagagaagcttttagtcgt-3' (SEQ ID NO:11)

[0308] 使用C1000热循环仪 (BioRad, Hercules CA) 或Eppendorf热循环仪 (ThermoFisher Scientific, Houston TX) 进行PCR反应。反应包括95°C 下的初始变性步骤2分钟,随后进行34个循环:在94°C 变性30秒,50°C 退火30秒,以及72°C 延伸1分钟,随后在72°C 最后延伸4分钟。野生型尾分离后,将片段TOP0克隆至pCR2.1载体,根据生产厂商的说明,使用QIAGEN旋转质粒微量制备试剂盒制备DNA,以及根据生产厂商的说明使用ABI Dye Terminator v3.1

测序反应物对克隆进行测序。

[0309] 将来自正确克隆的DNA作为重叠延伸PCR中的模板,以便在小鼠IgG2a或人-IgG1编码序列的所需位置引入突变。在50 $\mu$ l反应体积中搭建PCR反应,使用全长野生型克隆作为模板(1 $\mu$ l),50pmol的5'和3'引物,用于从每个方向PCR在-Fc结构域中达到且包括所需突变位点的各部分,以及PCR高保真超混合液(Invitrogen,Carlsbad CA),使用短扩增循环。作为重叠PCR诱变的一个例子,用于下文所示的引物组合将P331S突变引入人-IgG1:

[0310] 使用全长野生型克隆作为模板扩增5'亚片段,5'引物为hIgG1-5scc:5'-agatctc gagcccaaatttctgacaaaactcacatgtccaccgtgt-3'(SEQ ID NO:12),3'引物为P331AS:5'-gtttctcgatggaggctggagggcttggagacc-3'(SEQ ID NO:13)。使用全长野生型克隆作为模板扩增3'亚片段,5'引物为P331S:5'aaggctccaacaaagccctcccagcctccatcgaga aaacaatctcc-3'(SEQ ID NO:14),3'引物为mahIgG1S:5'-tctagattatcatttacccggagacag agagaggcttctcgtagtg-3'(SEQ ID NO:15)。

[0311] 将亚片段扩增并使用琼脂糖凝胶电泳分离后,根据生产厂商的说明,使用QIAquick凝胶纯化柱对扩增产物进行纯化,并洗脱至30 $\mu$ l EB缓冲液中。随后以两个亚片段作为新反应的重叠模板进行两轮PCR。暂停循环,在反应物中加入5'(hIgG1-5scc,见上文)和3'(mahIgG1S,见上文)侧翼引物(均为50pmol)。随后在上文所述的野生型分子采用的条件下进行34个循环的PCR扩增。通过凝胶电泳分离全长片段,并TOPO克隆至pCR2.1载体,用于序列分析。再将带有正确序列来自克隆的片段亚克隆进入表达载体,以构建本发明所述的不同杂交核酸酶分子。

[0312] 实施例4:稳定CHO细胞系中RNase-Ig(SEQ ID NO:124、125、126、127、174(核苷酸)或160161、162、163、175(氨基酸))、DNase-Ig(SEQ ID NO:118、119、120、121、122、123、186(核苷酸)或SEQ ID NO:154、155、156、157、158、159、187(氨基酸))、多亚单位Ig融合构建体(SEQ ID NO:115、116、117、172、176、178、180(核苷酸)或SEQ ID NO:151、152、153、173、177、179、181(氨基酸))、以及H564 scFv-Ig融合蛋白的表达。

[0313] 本实施例举例说明了在真核细胞系中表达本发明所述的不同-Ig融合基因,并通过SDS-PAGE和IgG夹心ELISA对表达的融合蛋白进行鉴定。

[0314] 将带有正确序列的-Ig融合基因片段插入哺乳动物表达载体pDG,并使用QIAGEN质粒制备试剂盒(QIAGEN,Valencia,Calif.)扩增来自阳性克隆的DNA。随后通过Asc I的酶切作用,将重组质粒DNA(100 $\mu$ g)在非必需区线性化,使用酚提取法纯化,并在组织培养基Excell 302中重悬(目录号#14312-79P,JRH Biosciences,Lenexa,Kans./SAFC)。将转染用的细胞,CHO DG44细胞,保持对数生长,每次转染反应收集10<sup>7</sup>个细胞。将总体积为0.8ml的线性DNA加入CHO细胞中用于电穿孔。

[0315] 在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中通过电穿孔导入选择性、可扩增质粒pDG,其含有在CMV启动子控制下的RNase-Ig cDNA,以实现稳定生产-Ig融合蛋白。pDG载体是pcDNA3的改进版,其编码带有减弱启动子的DHFR选择性标记物,以增加质粒的选择性压力。使用Qiagen maxiprep试剂盒制备质粒DNA,在进行酚提取和乙醇沉淀前,在唯一的Asc I位点将纯化的质粒线性化。加入鲑鱼精子DNA(Sigma-Aldrich,St.Louis,Mo.)作为载体DNA,将质粒和载体DNA各100 $\mu$ g通过电穿孔转染10<sup>7</sup>CHO DG44个细胞。细胞在Excell 302培养基(JRH Biosciences)(下文中将其称为“Excell 302完全”培养基)中生长至对数期,所述培养基中

含有谷氨酰胺(4mM)、丙酮酸钠、重组胰岛素、青霉素-链霉素和2xDMEM非必需氨基酸(均来自Life Technologies,Gaithersburg,Md.)。非转染细胞使用的培养基中也含有HT(稀释自次黄嘌呤和胸腺嘧啶的100x溶液)(Invitrogen/Life Technologies)。供选择性转染使用的培养基中含有不同水平的甲氨蝶呤(Sigma-Aldrich)作为选择剂,其范围为50nM至1μM。在280伏、950微法条件下进行电穿孔。使转染细胞在非选择性培养基中恢复过夜,随后将其以125个细胞/孔至2000个细胞/孔范围间的不同系列稀释度,选择性接种至96孔平底培养板(Costar)中。细胞克隆使用的培养基为Excell 302完全培养基,其中含有50nM甲氨蝶呤。一旦克隆充分向外生长,则对主孔培养基上清进行系列稀释,然后使用-IgG夹心ELISA筛选-Ig融合蛋白的表达情况。简言之,将NUNC immulon II培养板用7.5微克/ml F(ab' 2)山羊抗小鼠IgG(KPL Labs,Gaithersburg,MD) PBS溶液在4℃条件下包被过夜。使用PBS/3% BSA封闭培养板,并将培养基上清的系列稀释液在室温条件下孵育2-3小时。使用PBS/0.05%吐温20洗板3次,并使用辣根过氧化物酶偶联的F(ab' 2)山羊抗小鼠IgG2a(Southern Biotechnologies)和山羊抗小鼠IgG(KPL)的混合物孵育,均在PBS/1.0% BSA中按照1:3500的比例稀释,在室温条件下孵育1-2小时。使用PBS/0.05%吐温20洗板4次,使用SureBlue Reserve,TMB底物(KPL Labs,Gaithersburg,MD)进行结合检测。加入等体积的1N HCl终止反应,使用Spectramax Pro酶标仪(Microdevices,Sunnyvale CA)于450nm条件下读板。将融合蛋白产量最高的克隆先后扩增至T25和T75烧瓶中,以提供用于冻存和大规模生产融合蛋白的适宜数量的细胞。将来自四个最佳克隆的培养物在含甲氨蝶呤的培养基中逐渐扩增,以进一步增加其生产水平。在细胞的各次连续传代过程中,增加Excell 302完全培养基中甲氨蝶呤的浓度,这样仅有扩增了DHFR质粒的细胞才能够存活。来自RNaseIg CHO转染子的四个未扩增主孔的生产水平范围为30-50mg每毫升培养基,所述主孔为生产水平最高的四个孔。即时对扩增培养物进行检测以确定其生产水平。

[0316] 收集表达RNase-Ig的CHO细胞的上清液,使用0.2μm PES快速滤器(Nalgene,Rochester,N.Y.)过滤,并使其通过蛋白A-琼脂糖(IPA 300交联琼脂糖)柱(Repligen,Needham,Mass.)。使用柱洗涤缓冲液(90mM Tris-碱、150mM NaCl、0.05%叠氮钠,pH 8.7)对柱进行冲洗,使用0.1M柠檬酸缓冲液pH 3.0洗脱结合蛋白。收集组分,使用Nanodrop(Wilmington DE)微量样品分光光度计于280nm处测定蛋白浓度,使用0.1M pH3.0柠檬酸缓冲液进行空白检测。将含有融合蛋白的部分混合,将其用centricon浓缩器在PBS中连续振摇以进行缓冲液交换,随后使用0.2μm的滤器过滤,以降低内毒素污染的可能性。使用Vector Nti 10.0版软件包(Informax,North Bethesda,Md.)中的蛋白分析工具确定消光系数为1.05,使用在线ExPasy蛋白分析工具预测裂解位点。

[0317] 实施例5:RNaseIg融合蛋白的SDS-PAGE分析。

[0318] 采用SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳对纯化的RNase-Ig(SEQ ID NO:115)进行分析。将融合蛋白样品在SDS上样缓冲液中煮沸,其中二硫键还原或不还原,随后上样于SDS 10% Tris-BIS凝胶(目录号#NP0301,Novex,Carlsbad,Calif.)。将每种纯化蛋白各五微克加入凝胶中。电泳后进行考马斯亮蓝染色(Pierce Gel Code Blue染色试剂,目录号#24590,Pierce,Rockford,Ill.),并使用蒸馏水脱色,以便对蛋白进行检测。在同一块凝胶中加入分子量标记物(Kaleidoscope预染标准品,目录号#161-0324,Bio-Rad,Hercules,Calif)。对其它样品进行如下处理:将RNase-Ig融合蛋白加入上样缓冲液(62.5mM Tris-HCl、pH

6.8、2% SDS、10% 甘氨酸、0.01% 溴酚蓝,含有或不含5%的2-巯基乙醇)中,上样至4-12%的预制凝胶(Bio-RAD)中。100伏电压下跑胶,直至染料跑完凝胶。使用GelCode Blue(Thermo scientific)将凝胶在室温条件下染色过夜,然后进行水洗。

[0319] 图3显示了RNase-Ig融合蛋白对比小鼠IgG的结果。RNase-Ig通过与蛋白A琼脂糖的结合和洗脱从CHO转染细胞的上清液中纯化。SDS-PAGE凝胶中显示,RNase-Ig在还原条件下约为50kDa,在非还原条件下约为110kDa。

[0320] 实施例6:小鼠血清中RNase-Ig的检测。

[0321] SRED检测

[0322] 使用蒸馏水制备2%的琼脂糖凝胶。将Poly-IC(Sigma)溶解在蒸馏水中使其浓度为3mg/ml,按照如下方法制备胶板:将1.5ml反应缓冲液(0.2M pH 7.0Tris-HCl、40mM EDTA和0.1mg/ml溴乙锭)、1ml Poly-IC和0.5ml水置于试管中,在50℃条件下保持5min。在试管中加入3ml琼脂糖(保持在50℃)。将混合物立即倾倒在玻璃板上。在凝胶上打样品孔。各血清样品均取2μl加入各孔,将凝胶置于湿盒中在37℃孵育4小时。然后将凝胶在置于冰上的缓冲液(20mM乙酸钠pH 5.2,20mg/ml溴乙锭)中孵育30min,并在UV下检测。

[0323] 图4显示了三只小鼠(410、413和418)静脉注射RNase-Ig融合蛋白(SEQ ID NO:150)(在本实验中通过与蛋白A琼脂糖的结合和洗脱从COS转染细胞的上清液中纯化)后的RNase活性。最上面的一行为标准品。需注意小鼠410两周后的第二次注射(见箭头)。分别取三只小鼠2μl血清,加入含0.5mg/ml poly-C的1%琼脂糖凝胶中。在37℃条件下将凝胶在湿盒中孵育4小时,然后在含20mM乙酸钠和20μg/ml溴乙锭的缓冲液中浸泡30min。通过中心孔周围的大小和强度反映RNase的活性。该数据显示在小鼠血清中RNase-Ig融合蛋白的半衰期延长。

[0324] 实施例7:抗-RNA ELISA检测小鼠血清中的RNA特异性抗体。

[0325] 用50μg/ml聚-L-赖氨酸(Sigma)包被96孔板(Nunc, Thermal fisher scientific)过夜。用含0.05%吐温的PBS洗板五次,用含10μg/ml酵母RNA的PBS包板,4℃过夜。洗板五次后,室温条件下将板用含1%BSA的PBS封闭2小时。将1:50稀释的血清样品加入板中,4℃下孵育过夜。使用杂交瘤H564(抗-RNA)培养基作为标准品,从1:300的比例开始连续倍比稀释。检测抗体为偶联有碱性磷酸酶(Jackson Lab)的抗-鼠IgG,按1:5000的比例稀释后加入板中,室温孵育1小时。将碱性磷酸酶(Sigma)溶解在显色缓冲液中(ThermoFisher Scientific),并将其以50μl/孔的量加入板中。使用Spectramax Plus酶标仪(Microdevices, Sunnyvale, CA)于405nm对样品进行读数。

[0326] 图5显示了在向小鼠410静脉注射RNase-Ig融合蛋白(SEQ ID NO:150)之前和之后抗-RNA抗体的ELISA滴度结果。将预先包被了聚-L-赖氨酸(50μg/ml)的板上包被10μg/ml的酵母RNA。将血清(1:50)加入板中并在4℃条件下孵育过夜。使用1:5000的检测抗体抗-小鼠IgG-碱性磷酸酶(Jackson Labs)在室温条件下孵育1小时,随后加入磷酸酶底物并在405nm读数。数据显示注射RNase-Ig导致抗-RNA抗体滴度降低并持续3周以上。

[0327] 图6显示了三周时间内,小鼠413在RNase-Ig融合蛋白(SEQ ID NO:150)注射之前和之后的抗-RNA抗体ELISA滴度结果。实验操作如小鼠410的描述。在注射RNase-Ig后,抗-RNA抗体的滴度降低。

[0328] 实施例8:体外培养物中加入RNase Ig后抑制人PBMC产生IFN-α。

[0329] 加入RNase-Ig (SEQ ID NO:150) 终止了人外周血单核细胞中干扰素- $\alpha$ 的诱导, 所述人外周血单核细胞受免疫复合物刺激, 所述免疫复合物由SLE患者(J11)的血清与细胞核提取物(NE)形成。简言之, 使用50微升1:2500比例稀释的捕获抗体(抗-IFN $\alpha$ , PBL 21112-1, Piscataway, NJ)包被ELISA板, 4°C孵育过夜。用PBS/0.05%吐温20洗板, 室温条件下用PBS/1%BSA封闭2小时, PBS/0.05%吐温20洗板, 室温条件下用IFN- $\alpha$ 的标准稀释液或血清样品的系列稀释液孵育2小时。洗板并用PBS/1%BSA 1:2000稀释的检测抗体(PBL 31101-2, Piscataway, NJ)孵育。PBS/0.05%吐温20洗板, 用50微升PBS/1%BSA 1:12,000稀释的驴抗-兔HRP(Jackson Immunoresearch, Westgrove, PA)孵育。加入TMB底物前洗板五次。加入1/2体积2N H2SO4终止反应, 在Spectramax Pro酶标仪(MicroDevices, Sunnyvale, CA)中于450nm处对样品进行读数。结果见图7, 结果显示加入RNase-Ig终止了人外周血单核细胞中干扰素- $\alpha$ 的诱导, 所述人外周血单核细胞受免疫复合物刺激, 所述免疫复合物由SLE患者(J11)的血清与细胞核提取物形成。

[0330] 实施例9: TLR7.1xRNaseA双转基因小鼠的表型。

[0331] 构建出一种过表达RNaseA(RNase Tg)的小鼠。这种核酸酶在RNase Tg小鼠中具有较高的表达水平(见图8)。开发了单相酶扩散(SRED)法(左栏)和定量ELISA, 所述ELISA在血清中能够更加准确的对RNase进行定量(见图9)。我们将RNaseA Tg与TLR7.1 Tg小鼠杂交获得具有8-16个TLR7拷贝的双Tg(DTg)。TLR7.1小鼠患有非常严重的、迅速进展的狼疮样疾病并在3月龄时开始死亡, 其中位生存期为6个月。在一项初步分析中, 收集3月龄DTg及其同窝对照的血样, 以确定DTg小鼠是否出现改善迹象。如图8所示, DTg小鼠血清中的RNase水平非常高(等效量>13U/ml RNase, 标准品的比活度为993U/mg)。采用ELISA试验测定了Tg和DTg小鼠中的RNaseA浓度, 结果见图9。RNase A Tg和TLR7.1XRnaseA Dtg小鼠RNase A的血清浓度在1-2ng/ml之间。

[0332] Rnase A ELISA的详细方法(实施例9, 图9)

[0333] 1. 用抗-RnaseA Abcam Ab(ab6610)包板: 2.5-10 $\mu$ g/ml O/N, 4°C。

[0334] 2. 用0.05%吐温/1XPBS洗板3次

[0335] 3. 用含1%BSA的PBS至少封闭1小时

[0336] 4. 用0.05%吐温/1XPBS洗板3次

[0337] 5. 上样, 样品1:50稀释

[0338] 6. 室温条件下孵育2小时

[0339] 7. 用0.05%吐温/1XPBS洗板3次

[0340] 8. 制备1:4500稀释的生物素标记的抗Rnase抗体(2.2ug/ml)。室温放置1小时(Rockland 200-4688:10mg/ml)。

[0341] 9. 洗板3次

[0342] 10. 按照1:2500的比例稀释StrepAV HRP(Biolegend 405210)。使用锡箔纸覆盖并在室温下放置25-30min。

[0343] 11. 洗板6次, 在两次洗涤之间让液体在各孔中至少停留30s。

[0344] 12. 加入BD OptEIA底物A+B 1:1。放置直至颜色改变, 最多5-10min。最上边孔中标准品的读数不能超过1.0。加入80 $\mu$ l。(目录号: 51-2606KC; 试剂A, 51-2607KC; 试剂B)

[0345] 13. 加入40 $\mu$ l 1M的硫酸终止反应

[0346] 产品/试剂信息:

[0347] RNaseA Ab:ab6610 (90mg/ml)

[0348] ELISA缓冲液:含1%BSA的PBS

[0349] ELISA洗涤缓冲液:0.05%吐温/1XPBS

[0350] 抗RNaseA生物素偶联的Ab:Rockland:200-4688 (10mg/ml)

[0351] Strep AV HRP:Biologend 405210

[0352] BD OptEIA试剂A和B:51-2606KC和51-2607KC

[0353] 实施例10:TLR7.1转基因小鼠品系的存活曲线。

[0354] DTg和TLR7.1同窝对照的存活率存在非常显著的差异。如图10所示,在10个月时,61%的TLR7.1小鼠死亡,而31%的DTg小鼠死亡。该数据显示RNaseA过表达产生强大的治疗作用。尽管严重的贫血、血小板减少和肾小球肾炎在这中间起了一部分作用,TLR7.1小鼠过早死亡的原因尚不完全明确。为确定DTg小鼠中红细胞和血小板计数是否确实受到了RNaseA表达的影响,我们进行了血液计数,但TLR7.1和DTg小鼠之间未发现存在差异。相反,DTg小鼠中肾脏组织病理学得到了显著改善。我们观察到DTg小鼠中IgG和C3的沉积减少。与TLR7.1同窝对照相比,DTg小鼠中的PAS染色也减少,所述PAS染色能反映肾小球膜炎症。当用抗-MAC-2(半乳凝素3)抗体(Lyoda et al.Nephrol Dial Transplant 22:3451, 2007)比较肾脏中的巨噬细胞浸润时发现,DTg小鼠肾小球中的mac-2阳性细胞更少。各组取5只小鼠,每只小鼠取20个肾小球进行计数的结果显示,单一和DTg的平均值+/-SE分别为3.8+/-1.1和1.4+/-0.2,p=.05。此外,还对肾小球丛的尺寸进行了定量检测,并观察到DTg小鼠中肾小球丛的尺寸显著降低(单一和DTg中分别为179+/-41和128+/-16.8 $\mu\text{m}^2$ ,p=0.037)。总之,TLR7.1XRNaseA DTg小鼠的存活期显著长于其单一Tg TLR7.1同窝,且肾脏的炎症和损伤减轻。

[0355] 实施例11:TLR Tg小鼠脾脏中的IRG分析。

[0356] 对TLR7.1 Tg和TLR7.1 X RNaseA DTg小鼠脾脏中的干扰素应答基因(IRGs)进行分析的结果显示,DTg小鼠中IRF7基因的表达显著降低(p=0.03)。与Tg小鼠相比,其它某些IRGs包括MX1和VIG1在DTg小鼠中降低,但是该差异不具有显著性。见图11。如下文所示进行定量PCR:使用RNeasy mini试剂盒(Qiagen, Valencia, CA, USA)从小鼠脾脏中分离总RNA, 使用Turbo-DNA-free (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 处理DNase, 使用RNA-to-cDNA试剂盒(Applied Biosystems) 利用随机引物制备第一链cDNA。使用NanoDrop (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) 检测分离RNA的260/280在1.7至2.0之间。将cDNA稀释至相当于1ng/ $\mu\text{l}$ 总RNA, 每次反应使用8 $\mu\text{l}$ 。合成对照基因(18s)和目标基因(GOI)的引物(IDT, Coralville, Iowa, USA), 用分子级水将所述引物稀释至适于qPCR的浓度。引物的BLAST结果显示,其为仅与对照基因或GOI同源的特异性序列。反应设置双复管(20 $\mu\text{l}$ ), 使用含模板和引物1:1混合物的SensiMix SYBR low-ROX主混合物(Bioline, London, UK) 在ABI Fast 7500系统中进行。通过 $2^{-\text{ddCT}}$ 法计算相对量,以年龄匹配的野生型B6小鼠作为基线确定各GOI的变化倍数。反应的解离曲线显示了各基因的单一熔化峰。标准曲线显示了各基因具有相似的扩增效率且模板浓度在各引物线性动力学范围内。

[0357] 实施例12:产生的杂交核酸酶分子的结构。

[0358] 杂交核酸酶分子被设计加入所需结构和功能活性,所述分子单酶或多酶结构作为

模块盒与限制性酶位点具有相容性,所述限制性酶位点用于穿梭和结构域交换。杂交核酸酶分子不同实施方式的示意性结构见图12。引物见表1。代表性的杂交核酸酶分子的核苷酸和氨基酸序列见表2。

[0359] 产生杂交核酸酶分子的一般途径

[0360] 使用QIAgen RNAeasy试剂盒(Valencia, CA)从人胰脏RNA(Ambion)中分离人cDNA或从正常人外周血淋巴细胞(约 $5 \times 10^6$ )中分离人PBMC RNA,使用QIAshredder试剂盒(Qiagen, Valencia, CA)均质化细胞裂解产物。人PBMC分离自D-PBS1:1稀释的肝素化人血液,使用聚蔗糖梯度LSM淋巴细胞分离液(MP Biomedicals, Irvine, CA)分层。

[0361] 利用QIAgen RNAeasy试剂盒(Valencia, CA)从约 $5 \times 10^6$ 个脾细胞中分离小鼠脾脏RNA。离心培养基收集细胞,使用 $5 \times 10^6$ 个细胞制备RNA。利用QIAGEN RNAeasy试剂盒(Valencia, Calif.)总RNA分离试剂盒和QIAGEN QIAshredder根据试剂盒和试剂盒所附带的生产厂商说明书从细胞中分离RNA。使用1至2微克(1-2 $\mu$ g)总RNA作为逆转录制备cDNA的模板。将RNA、300ng随机引物、500ng寡核苷酸dT(12-18)以及1 $\mu$ l 25mM dNTP混合并在加入酶之前在80°C条件下变性5分钟。将Superscript III逆转录酶(Invitrogen, Life Technologies)加入总体积25 $\mu$ l的RNA与引物的混合物中,其中还存在5倍量的第二链缓冲液以及与酶一并加入的0.1M DTT。在50°C条件下进行逆转录反应一小时。

[0362] 10-100ng cDNA用于PCR扩增反应,所述PCR扩增反应使用对目标核酸酶基因(RNaseA、RNase1、DNase1、Trex1、DNase1L3,等等)具有特异性的引物。对于初始克隆反应而言,设计引物以分离全长cDNA或编码目标基因的截短产物。使用琼脂糖凝胶电泳分离全长或缩短的PCR片段,并采用Qiagen QIAquick柱进行纯化以除去核苷酸、引物和不需要的扩增产物。将经纯化的片段克隆至pCR2.1 TOPO克隆载体(Invitrogen, Carlsbad, CA),并转化至TOP10感受态细菌中。将分离的克隆挑出接种至含50 $\mu$ g/ml羧变青霉素的LuriaBroth培养基中,生长过夜以分离质粒。对TOPO克隆是否经EcoRI酶切至正确的尺寸进行筛选,所述筛选用限制性酶EcoRI(NEB, Ipswich, MA)进行酶切并对酶切得到的片段进行琼脂糖凝胶电泳。使用ABI即用型反应混合物v 3.1和ABI 3730XL DNA测序仪对阳性克隆进行DNA序列分析。获得正确克隆后,进一步设计序列修饰并进行PCR反应,以产生所需的等位基因或表达盒。利用PCR诱变产生截短产物和等位基因,所述PCR诱变使用重叠引物以在基因的特定位点引入突变。通过重叠PCR,使用内部重叠引物合成接头,通过连续的PCR循环在两个末端均连上附加序列。将杂交核酸酶分子组装成一串若干可互换的盒。优选实施方式中的分子包含固定的前导肽、核酸酶盒、编码若干不同的备选多肽接头的可选盒、在CH3结构域羧基末端带有终止密码子或接头、且用于resolvICase型分子的-Ig Fc结构域盒、第二接头盒、后接第二核酸酶盒。图12显示了这些杂交核酸酶分子的盒型结构以及插入各位点的可能序列的例子。将杂交核酸酶分子组装后,将其转移至哺乳动物表达质粒pDG中,所述质粒pDG适于在COS7或其它细胞中瞬时表达以及在使用甲氨蝶呤对DHFR进行选择的CHO DG44细胞中稳定表达。

[0363] 杂交核酸酶分子的瞬时表达

[0364] 使用含有杂交核酸酶分子插入基因的表达载体pDG,对COS-7细胞进行瞬时转染。转染前一天,将细胞接种,每60mm平皿接种 $4 \times 10^5$ 个细胞,加入4ml DMEM(ThermoFisher/Mediatech cell gro)+10%FBS的组织培养基。DMEM基础培养基中添加了4.5g/L葡萄糖、丙

丙酮酸钠、L-谷氨酰胺4mM和非必需氨基酸。在培养基中加入占终体积10%的胎牛血清(Hyclone, Logan, UT ThermoFisher Scientific)。将细胞在37°C, 5% CO<sub>2</sub>的条件下孵育过夜, 在转染当天细胞达到约40-80%融合。使用Qiagen(Valencia, CA) QIAprep微量制备试剂盒按照生产厂商的说明制备质粒DNA, 将所述质粒DNA洗脱至50μl EB缓冲液中。使用Nanodrop 1000(Thermo Fisher Scientific, Wilmington DE) 分光光度计检测DNA的浓度。使用Polyfect(Qiagen, Valencia, CA) 转染试剂按照生产厂商的说明转染质粒DNA, 每60mm平皿加入2.5μg质粒DNA和15μl溶于150μl无血清DMEM转染混合物中的polyfect试剂。混合后, 将反应物稀释至1ml含血清和所有添加剂的细胞生长培养基中, 并滴加至含3ml新鲜DMEM完全培养基的平皿中。在收集培养基上清以用于进一步分析前, 瞬时转染孵育48-72小时。

[0365] 表达目标杂交核酸酶分子的稳定CHO DG44转染子的传代

[0366] 通过电穿孔在CMV启动子控制下将含有RNase-Ig cDNA的选择性、可扩增质粒pDG导入中国仓鼠卵巢(CHO)细胞以实现稳定生产杂交核酸酶分子。pDG载体是pcDNA3的改进版, 所述pDG载体编码带有减弱启动子的DHFR选择性标记物, 以增加质粒的选择性压力。使用Qiagen maxiprep试剂盒制备质粒DNA, 在进行酚提取和乙醇沉淀前, 在唯一的AscI位点将纯化质粒线性化。加入鲑鱼精子DNA(Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.)作为载体DNA, 将质粒和载体DNA各100μg用于电穿孔转染10<sup>7</sup>CHO DG44个细胞。细胞在Excell 302培养基(JRH Biosciences) (下文中将其称为“Excell 302完全”培养基) 中生长至对数期, 所述培养基中含有谷氨酰胺(4mM)、丙酮酸钠、重组胰岛素、青霉素-链霉素和2xDMEM非必需氨基酸(均来自Life Technologies, Gaithersburg, Md.)。非转染细胞使用的培养基中也含有HT(稀释自次黄嘌呤和胸腺嘧啶的100x溶液)(Invitrogen/Life Technologies)。供选择性转染使用的培养基中含有不同水平的甲氨蝶呤(Sigma-Aldrich)作为选择剂, 范围为50nM至1μM。在280伏、950微法条件下进行电穿孔。使转染细胞在非选择性培养基中恢复过夜, 随后以125个细胞/孔至2000个细胞/孔范围间的不同系列稀释度选择性接种至96孔平底培养板(Costar)中。细胞克隆使用的培养基为Excell 302完全培养基, 其中含有50nM甲氨蝶呤。克隆充分向外生长后, 对主孔培养基上清进行系列稀释后使用-IgG夹心ELISA筛选-Ig融合蛋白的表达情况。简言之, 将NUNC immunon II培养板用7.5微克/ml F(ab' 2)山羊抗小鼠IgG PBS溶液(KPL Labs, Gaithersburg, MD)或2μg/ml山羊抗人或抗小鼠IgG(Jackson Immunoresearch, West Grove PA)4°C包被过夜。PBS/2-3% BSA封闭培养板, 并将培养基上清的系列稀释液室温孵育2-3小时。PBS/0.05%吐温20洗板3次, 并使用辣根过氧化物酶偶联的F(ab' 2)山羊抗小鼠IgG2a(Southern Biotechnologies)和山羊抗小鼠IgG(KPL)的混合物孵育, 所述抗体均在PBS/1.0% BSA中按照1:3500的比例稀释, 或使用辣根过氧化物酶偶联的F(ab' 2)山羊抗人IgG1(Jackson Immunoresearch, West Grove, PA)按照1:2500的比例稀释, 室温孵育1-2小时。PBS/0.05%吐温20洗板4次, 使用SureBlue Reserve, TMB底物(KPL Labs, Gaithersburg, MD)进行结合检测。加入等体积的1N HCl终止反应, 使用Spectramax Pro酶标仪(Microdevices, Sunnyvale CA)于450nm条件下读板。将融合蛋白产量最高的克隆先后扩增至T25和T75烧瓶中, 以提供用于冻存和大规模生产融合蛋白的适宜数量的细胞。将来自四个最佳克隆的培养物在含甲氨蝶呤的培养基中逐渐扩增以进一步增加其生产水平。在细胞的各次连续传代过程中, 增加Excell 302完全培养基中甲氨蝶呤的

浓度,这样仅有扩增了DHFR质粒的细胞才能够存活。

[0367] 收集表达杂交核酸酶分子的CHO细胞的上清液,使用0.2 $\mu$ m PES快速滤器(Nalgene, Rochester, N.Y.)过滤,并使其通过蛋白A-琼脂糖(IPA 300交联琼脂糖)柱(Repligen, Needham, Mass.)。使用柱洗涤缓冲液(90mM Tris-碱、150mM NaCl、0.05%叠氮钠,pH8.7)对洗柱,用0.1M pH 3.0柠檬酸缓冲液洗脱结合蛋白。收集组分,用Nanodrop(Wilmington DE)微量样品分光光度计于280nm处测定蛋白浓度,用0.1M pH3.0柠檬酸缓冲液进行空白检测。将含有融合蛋白的部分混合,用centricon浓缩器在PBS中连续振摇以进行缓冲液交换,随后用0.2 $\mu$ m的过滤设备过滤,以降低内毒素污染的可能性。

[0368] 实施例13:hRNase1-G88D-hIgG1[SCCH-P238S-K322S-P331S]的酶动力学分析。

[0369] 如实施例12中对核酸酶分子的描述,通过随机引物cDNA逆转录和PCR扩增从人胰脏RNA中分离人RNase1序列。使用的下列引物来自PCR引物表中引物集,每次反应50pmol。

[0370] hRNase5' age:accggtaaggaatccggccaagaaattcc (SEQ ID NO:16)

[0371] hRNase3' bx:ctcgagatctgttagagtccacagaaggcatcaaagtgg (SEQ ID NO:17)

[0372] 在PCR和重叠PCR反应中使用下述两个引物构建人RNase G88D的突变,以便在位点88处引入突变,将酶抗性转变为细胞质抑制剂。

[0373] hRNaseG88D-S:agactgccgcctgacaaacgactccaggtaacc (SEQ ID NO:18)

[0374] hRNaseG88D-AS:ggttacctggagtcgttgcaggcggcagtct (SEQ ID NO:19)

[0375] 如上文对杂交核酸酶分子的描述,将野生型和突变的人RNase1分离和克隆。使用上文列出的前两个引物克隆野生型序列。将RNase片段TOP0克隆和测序后,将AgeI-XhoI盒转移至pDG表达载体中,所述载体已含有人VK3LP插入和人IgG1-WT盒。通过酶切对构建体进行验证,制备用于瞬时转染的质粒DNA。对来自小规模瞬时转染的功能进行了确证后,将分子稳定转染至CHO DG44以表达足以供进一步体外分析的量。野生型人RNase1融合蛋白见表2,hVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1-WT (SEQ ID NO:163)。类似地,还将野生型人RNase1作为融合基因表达,其中带有(gly4ser)4 (SEQ ID NO:125或SEQ ID NO:161)或(gly4ser)5 (SEQ ID NO:126或SEQ ID NO:162)接头结构域,所述接头结构域插入hRNase盒和hIgG1 Fc结构域之间。将人RNase1的G88D突变作为融合基因表达,将其命名为hVK3LP-hRNase-G88D-hIgG1-WT (SEQ ID NO:124或160)或hIgG1-SCCH-P238S-K322S-P331S (SEQ ID NO:174或175),列于表2。

[0376] 突变体hRNase1-G88D-hIgG1[SCCH-P238S-K322S-P331S] (SEQ ID NO:175)的酶动力学Lineweaver Burk曲线如图13所示。为进一步定义二价RNase-Ig融合蛋白的功能特性,对米氏常数K<sub>m</sub>进行了初步检测。根据生产厂商的说明使用RNase Alert底物(Ambion/IDT, San Diego, CA.)对经纯化的人RNase1-Ig融合蛋白的酶动力学进行测定,采用Spectramax M2微量酶标仪(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)进行荧光检测。在30分钟孵育时间段内每隔30s收集一次荧光数据,用SoftmaxPro软件(Molecular Devices)进行分析。测定不同底物浓度下的反应速率,数据见Lineweaver Burke曲线。

[0377] 实施例14:hRNase1-hIgG与人单核细胞系结合的分析。

[0378] 将蛋白A纯化的杂交核酸酶分子hRNase1-hIgG1-WT与人单核细胞系THP-1或U937共同孵育,以评估FcR介导的含野生型或突变Fc的分子的结合。图14显示了hRNase1-WT-hIgG1-WT (SEQ ID NO:161)与这两种细胞系的结合类型。将细胞在冰上与含5 $\mu$ g/ml纯化融

合蛋白的PBS/2%FBS孵育45分钟,在PBS/2%FBS中洗涤三次,并且在冰上与FITC-山羊抗人IgG(Fc特异性)(Jackson Immunoresearch, West Grove, PA)孵育45分钟,所述抗体按1:200比例稀释。将细胞在PBS/2%FBS中洗涤两次,使用FACS Canto(BD, Franklin Lakes, NJ)流式细胞仪和FlowJo软件(TreeStar, Ashland, OR)进行分析。

[0379] 实施例15:IVIg阻断hRNase1-hIgG1与人单核细胞系的结合。

[0380] 将THP-1或U937细胞与IVIg进行预孵育,IVIg初始浓度为10mg/ml,在96孔板的各孔中以10倍的比例进行系列稀释。将细胞(约 $1\times10^6$ 每孔)在冰上孵育45分钟。结合前将细胞洗涤两次,在各孔中加入约5 $\mu$ g/ml的AF750偶联的hRNase1-WT-hIgG1-WT(SEQ ID NO:161)。在冰上孵育45分钟进行结合反应,在PBS/2%FBS中洗涤两次,并且如上文所述进行流式细胞术分析。IVIg能够部分阻断标记核酸酶融合蛋白的结合,但是即使在10mg/ml时,仍有高于背景的可检测残留结合。图15显示了人IVIg的阻断活性,所述阻断针对hRNase1-WT-hIgG1-WT(SEQ ID NO:161)与U937和THP-1细胞的结合。

[0381] 实施例16:Trex1-Ig活性检测。

[0382] 使用下列引物从小鼠cDNA中克隆鼠源性Trex1:

[0383] mTrex1-5' age:accggtatggctcacagaccctgccccatggtcaca(SEQ ID NO:20)

[0384] mTrex1-3' bx:ctcgagatctgttgtccagtggtagccggagtgcgtacatg(SEQ ID NO:21)

[0385] PCR反应中各引物均使用50pmol,总体积为50 $\mu$ l,反应在94°C 30s;50°C 60s;68°C 90s扩增条件下进行35次扩增循环。如此前对示例核酸酶融合基因克隆所描述的,将PCR产物克隆至pCR2.1载体并筛选TOP0克隆。对序列进行验证后,将盒亚克隆至融合了mIgG尾的pDG表达载体,或与(g4s)n接头之一共克隆以构建带有不同长度接头的Trex1-1nk分子。将分离的质粒瞬时转染至如上文所述的COS细胞和如上文所述用于示例核酸酶融合基因的稳定CHO转染子中。

[0386] 编码Trex1Ig融合基因的构建,如下所述:将加入人VK3前导肽的基因与鼠源性Trex1融合,所述Trex1在COOH末端截短72个氨基酸(除去细胞内核酸靶向序列),再融合(gly4ser)4(SEQ ID NO:130)或(gly4ser)5接头(SEQ ID NO:131),再融合鼠IgG2a/c等位基因,通过融合使Balb/c IgG2a等位基因中IgGc序列加入某些改变。

[0387] 在30 $\mu$ l含20mM Tris(pH7.5)、5mM MgCl<sub>2</sub>、3mM DTT的反应体系中对Trex1-Ig的核酸外切酶活性进行检测,36-mer寡核苷酸作为底物。孵育反应在37°C条件下进行20-30min。样品在23%的聚丙烯酰胺DNA凝胶中电泳过夜。在含0.5 $\mu$ g/ml溴乙锭的TBE缓冲液中孵育凝胶。通过UV透照等的照射下对DNA进行目测检查,使用配有溴乙锭滤片的Kodak EDAS290数字照相机拍照,并使用Kodak分子成像软件进行分析。COS生产的mTrex1-(g4s)4-mIgG2a-c(SEQ ID NO:166)和mTrex1-(g4s)5-mIgG2a-c(SEQ ID NO:167)的trex1活性检测结果见图16。

[0388] 实施例17:由COS-7瞬时转染生产的单杂交核酸酶分子mTrex1-Ig的Western印迹。

[0389] 如下所示,使用含有编码杂交核酸酶分子Trex1-Ig的质粒对COS-7细胞进行瞬时转染:将加入人VK3前导肽的基因与鼠源性Trex1融合,所述Trex1在COOH末端截短72个氨基酸(除去细胞内核酸靶向序列),再融合(gly4ser)4(SEQ ID NO:130)或(gly4ser)5接头,再融合鼠IgG2a/c等位基因,通过融合使Balb/c IgG2a等位基因中IgGc序列加入某些改变。72小时后收集COS上清液,4°C条件下将0.5-1.0ml样品(视不同实验而定)与100 $\mu$ l蛋白A-琼脂

糖小球免疫沉淀。将蛋白A小球离心,用PBS洗涤两次,随后再用还原SDS-PAGE上样缓冲液重悬。将样品在100℃加热处理5分钟,离心后的蛋白A小球成团,并将上样缓冲液加入10% SDS-PAGE凝胶中。在150伏条件下将样品电泳1.5-2小时,在30mAmp条件下处理1小时将凝胶转印至硝酸纤维素膜。使用TBS/5%脱脂奶粉将Western印迹封闭过夜。在室温条件下将印迹与1:2500的HRP(辣根过氧化物酶)偶联山羊抗小鼠IgG2a/c(Fc特异性,KPL)孵育1.5小时,在PBS/0.5%吐温20中洗涤五次或以上,并使用ECL试剂对印迹显色。图17为COS7培养基上清的免疫沉淀Western印迹,所述COS7表达mTrex1-(g4s)4(SEQ ID NO:166)或(g4s)5-mIgG2a-c(SEQ ID NO:167)融合蛋白。

[0390] 实施例18:来自DNase1L3Ig CHO的融合蛋白的核酸外切酶活性。

[0391] DNase1L3克隆自小鼠脾脏cDNA,使用下述引物对来克隆包含其天然前导肽序列的mDNase1L3:

[0392] mdnase1L3-NL: GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG (SEQ ID NO:22)

[0393] Mdnase1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (SEQ ID NO:23)

[0394] 或者,使用下述引物对用人VK3前导肽代替天然前导肽启动PCR反应。

[0395] mdnase1L3-age: ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TCC TTT GGA (SEQ ID NO:24)

[0396] Mdnase1L3-3bx: CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG (SEQ ID NO:25)

[0397] PCR反应中各引物均使用50pmol,总体积为50μl,反应在94℃ 30s;50℃ 60s;68℃ 90s扩增条件下进行35次扩增循环。如此前对示例核酸酶融合基因克隆中所描述,将PCR产物克隆至pCR2.1载体并筛选TOPO克隆。对序列进行了验证后,将盒亚克隆至融合了mIgG尾的pDG表达载体。将分离的质粒瞬时转染至如上文所述的COS细胞和如上文所述用于示例核酸酶融合基因的稳定CHO转染子中。

[0398] 在30μl含20mM Tris(pH7.5)、5mM MgCl<sub>2</sub>、2mM DTT和底物的反应体系中对来自DNase1L3Ig(SEQ ID NO:185)CHO克隆的蛋白提取物的核酸外切酶的活性进行检测。孵育反应在37℃条件下进行20-30min。将样品在琼脂糖DNA凝胶中电泳过夜。在含溴乙锭的TBE缓冲液中孵育凝胶。在UV下对DNA显影。染色质酶切分析的结果见图18。

[0399] 实施例19:增加CHO上清液体积对核酸外切酶活性的剂量滴定。

[0400] 图19为对COS上清液的核酸外切酶酶切类型的滴定分析结果,所述COS表达DNase1L3Ig融合蛋白(SEQ ID NO:183或185)。如下所示进行核DNA降解检测:在DMEM培养基中培养HeLa细胞,从10e5个细胞中收集细胞核,使用NP-40裂解液进行分离。将细胞核稀释至200μl反应缓冲体中,所述缓冲体含10mM Hepes(pH 7.0)、50mM NaCl、2mM MgCl<sub>2</sub>、2mM CaCl<sub>2</sub>和40mM b-磷酸甘油。在37℃条件下将核孵育3小时,图上标注的数字为DNase1L3转染COS细胞培养基上清液的体积。使用QIAamp血液DNA微量试剂盒分离核DNA。利用1.5%的琼脂糖凝胶电泳对DNA进行分析。在对照反应中,使用250i.u./ml肝素以抑制核酸酶活性。

[0401] 实施例20:DNase1-Ig单酶和双酶杂交核酸酶分子的构建和表达。

[0402] 人DNase1或DNase1样分子天然存在的等位基因已被报道。此前已报道了在人

DNase1样酶的天然变体中出现的A114F突变,且其引起酶的肌动蛋白抗性,所述酶包含此序列改变。参见,Pan,CQ,Dodge TH,Baker DL,Prince WE,Sinicropi DV, and Lazarus RA.J Biol Chem 273:18374-18381, (1998) ;Zhen A,Parmelee D,Hyaw H,Coleman TA,Su K,Zhang J,Gentz R,Ruben S,Rosen C, and Li Y.Biochem and Biophys Res Comm 231:499-504 (1997) ;以及Rodriguez AM,Rodin D,Nomura H,Morton CC,Weremowicz S, and Schneider MC.Genomics 42:507-513(1997) ,其全部内容通过整体引用并入本申请。

[0403] 类似地,最近有报道G105R突变作为编码人DNase 1基因中的单核苷酸多态性,所述多态性在某些或所有种群中具有多态性,且与自身免疫性有关。(参见,Yasuda T,Ueki M,Takeshita H,Fujihara J,Kimura-Kataoka K,Lida R,Tsubota E,Soejima M,Koda Y,Dato H,Panduro A.Int J Biochem Cell Biol 42(7):1216-1225(2010) ,在此通过引用并入本申请)。与野生型相比,在所述位点的等位基因变体为高活性的DNase1同种型。另一种天然存在的、多态性突变(R21S)也已报道具有更高的活性(见上文所述的Yasuda)。

[0404] 已有报道显示系统性红斑狼疮患者DNase1活性水平显著降低(参见,Martinez-Valle F,Balada E,Ordi-Ros J,Bujan-Rivas S,Sellas-Fernandez A,VilardeLL-Tarres M.Lupus 18(5):418-423(2009) ,在此通过引用并入本申请)。

[0405] 当对患者给药时,天然存在的酶变体可能具有较低的免疫原性,因为这些同种型存在于人群。我们已经详尽地论证了将类似于A114F具有肌动蛋白抗性性质的等位基因与像G105R一样能够增加酶活性的等位基因进行组合将产生新的DNase1等位基因变体,所述变体可能显示出改善的体外和体内临床活性。据我们所知,我们首次报道了由两种天然存在的变体G105R和A114F组合产生出新突变形式的所述DNase1。

[0406] 按照如前所述的方法从人胰脏RNA(Ambion)中分离人DNase1,通过随机引物获得cDNA并使用下述引物集进行PCR:

[0407] 5' hDNase1-age:GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (SEQ ID NO:26)

[0408] 5' hDNase1-bx:GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (SEQ ID NO:27)

[0409] 或者用下述引物对,通过PCR扩增3' DNase盒。

[0410] 3' hDNase1-RV:GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG (SEQ ID NO:28)

[0411] 3' hDNase1-stop:GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG (SEQ ID NO:29)

[0412] 在各引物均为50pmol,2μl cDNA,总体积为50μl条件下,利用上文所述的Platinum PCR Supermix进行PCR反应。在94°C 30s;55°C 30s;68°C 90s扩增条件下进行35次扩增循环。

[0413] 通过PCR扩增得到野生型基因后,对基因片段进行凝胶电泳,使用QIAquick柱纯化850bp片段。将片段克隆至pCR2.1,如对其它构建体的描述,根据生产厂商的说明通过TOP10克隆进行转化。对序列进行了验证后,使用PCR引物生产含有DNase1天然存在的等位基因的亚片段,所述片段已报道具有改善的特异性活性和对肌动蛋白抑制具有改进抗性。这些亚片段中含有折叠序列,允许含有上述所需等位基因变体的完全DNase1亚克隆扩增。用Polyfect (Qiagen, Valencia, CA) 转染试剂在60mm平皿中将COS 7细胞瞬时转染。利用

Qiagen QIAprep微量制备试剂盒根据生产厂商的说明制备质粒DNA。将质粒洗脱至50μl EB 缓冲液中。使用Nanodrop检测DNA的浓度，每次转染反应使用2.5μg质粒DNA。将各DNase Ig (SEQ ID NOS.:118、119、120、121、122或123) 或RNase-Ig-DNase (SEQ ID NOS.:115、116、117) 表达盒插入表达载体pDG，所述pDG衍生自pcDNA3.1的哺乳动物。在收集培养基上清液用于进一步分析前，将转染细胞在37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下孵育72小时。收集培养基上清液，离心除去溶液中的残留细胞，并将液体转移至新的试管中。

[0414] 使用质粒瞬时转染COS-7细胞，所述质粒含有人DNase1野生型 (SEQ ID NO:118) 或与野生型人IgG1 Fc结构域融合的天然存在的DNase 1突变等位基因 (G105R和/或A114F) (SEQ ID NO:115、116、或117)。该铰链-CH2-CH3盒含有铰链区C→S单突变以清除该结构域中的第一个半胱氨酸，因为在抗体的轻链中缺乏与其配对的配体导致其无法配对。此外，还可以通过COS细胞瞬时转染表达更多的复合多核酸酶融合蛋白。对瞬时转染体的上清液进行了Western印迹分析。图20中的分子含有人DNase1与人IgG1野生型Fc结构域 (SEQ ID NO: 154、155、156、或159) 的融合，或包括人RNase1(野生型) 与人IgG1的SCC铰链-CH2-CH3 Fc结构域融合，后接含有N-连接糖基化位点以保护接头结构域不被蛋白酶裂解的新型连接，以及在分子羧基末端的野生型 (SEQ ID NO:153) 或突变等位基因 (SEQ ID NO:151或152) 形式的人DNase1。72小时后收集COS上清液，在4℃条件下将0.5-1.0ml样品(视不同实验而定) 与100μl蛋白A-琼脂糖小球免疫沉淀。在使用SDS-PAGE上样缓冲液重悬前，将蛋白A小球离心并在PBS中洗涤两次，用NuPAGE凝胶——还原或非还原性LDS上样缓冲液。根据生产厂商的说明加热样品，离心后的蛋白A小球成团，并将上样缓冲液加入5-12% NuPAGE梯度凝胶中。在150伏条件下将样品电泳1.5-2小时，在30mAmp条件下处理1小时将凝胶转印至硝酸纤维素膜。使用TBS/5%脱脂奶粉将Western印迹封闭过夜。在室温条件下将印迹与1:2500的HRP (辣根过氧化物酶) 偶联的山羊抗人IgG (Fc特异性，Jackson Immunoresearch) 或山羊抗小鼠IgG孵育1.5小时，PBS/0.5%吐温20中洗涤五次或以上，并使用ECL试剂对印迹显色。

[0415] 实施例22:筛选COS上清液的核酸酶活性。

[0416] 图21显示了利用SRED对收集的COS上清液进行RNase活性检测 (SRED) 分析结果，所述COS表达hDNase1Ig和hRNase1-Ig-hDNase1融合蛋白。

[0417] 如下所述，对COS上清液进行核酸酶活性检测，所述COS由hDNase Ig单一或多重特异性核酸酶瞬时转染。使用蒸馏水制备2%的琼脂糖凝胶。将Poly-C (Sigma) 溶于蒸馏水中使其浓度为3mg/ml。按照如下方法制备胶板：将1.5ml反应缓冲液 (0.2M Tris-HCl pH7.0、40mM EDTA和0.1mg/ml溴乙锭)、1ml Poly-C和0.5ml水加入试管中并在50℃保持5分钟。将3ml琼脂糖 (保持在50℃) 加入试管。将混合物立即倾倒在玻璃板上。在凝胶上打上样孔。各样品均取约2μl上样并将凝胶置于湿盒中37℃孵育4小时。然后将凝胶在置于冰上的缓冲液 (20mM乙酸钠pH 5.2, 20mg/ml溴乙锭) 中孵育30min，并在UV下检测。在UV透照等的照射下用配有溴乙锭滤片的Kodak数字照相机DC290系统对凝胶拍照，并使用Kodak分子成像软件进行分析。

[0418] 图22是一幅组合图，显示了在来自转染细胞的COS上清液中进行的DNase核酸酶活性检测的结果。转染下述野生型和突变DNase1-Ig融合蛋白克隆72小时后收集培养基上清液：(1) 090210-8=hDNase1-WT-hIgG1 WT (SEQ ID NO:154)；(2) 090210-9=hDNase1-G105R;A114F-hIgG1 WT (SEQ ID NO:159)；(3) 091210-8=hRNase1-WT-hIgG1-WT-DNase1-

G105R;A114F (SEQ ID NO:151) ;和(4) 091210-14=hRNase-WT-hIgG1-WT-DNase1-A114F (SEQ ID NO:152)。

[0419] 使用碳酸氢钠缓冲液将上清液调至pH 8.0,以便表达的-Ig融合蛋白与蛋白A琼脂糖小球结合。图23中的A图为对质粒DNA酶切后的凝胶电泳分析结果。在PBS中洗涤蛋白A琼脂糖填料(每个样品50μl),并在4℃条件下与100μl培养基上清共同孵育过夜以免疫沉淀-Ig融合蛋白。在750μl PBS中洗涤免疫沉淀4-5次,约3500rpm离心,随后吸去PBS。在含1.5μg质粒DNA(pDG表达载体)和含20mM Tris pH7.5、2mM CaCl<sub>2</sub>和2mM MgCl<sub>2</sub>的50μl反应缓冲液中重悬最终得到蛋白A沉淀。将反应物在37℃条件下孵育30分钟,加热至65℃ 5min,并且利用琼脂糖凝胶电泳在1.5% TBE-琼脂糖凝胶中分析反应物中存在的DNA。

[0420] 图B为使用DNase Alert试剂盒(IDT/Ambion)在相同的培养基上清中进行核酸酶活性检测的结果。如下文所述,将含有冻干DNase Alert底物(50pmol)的反应管用试剂盒中提供的5μl无核酸酶ddH<sub>2</sub>O、5μl 10X DNase alert缓冲液和40μl免疫沉淀蛋白A填料重悬:对于这些免疫沉淀而言,将50μl蛋白A琼脂糖小球与50μl培养基上清液孵育过夜。随后用0.75ml PBS洗涤样品5次。将最终的蛋白A沉淀重悬在80μl无核酸酶ddH<sub>2</sub>O中,并将40μl填料(沉淀的一半)转移至反应管中。设置了加入模拟转染IP和ddH<sub>2</sub>O的阴性对照。还设置了含有试剂盒提供的DNase1(2个单位)的阳性对照。将反应物在37℃条件下孵育1小时,并将其暴露于短波长UV透照下以显示出荧光。DNA酶切的相对量可由荧光程度指示。

[0421] 实施例22:DTg小鼠中mac-2阳性细胞的检验。

[0422] 狼疮早期的死亡率通常由免疫抑制治疗肾炎导致的肾炎或感染所致。因此,对于任意新疗法而言,一个极其重要的结果为肾炎得到改善。虽然人体内的研究仅限于对蛋白尿和肌酸酐进行定量检测,但是在小鼠中可以通过组织学和免疫组织化学的方法精确评估肾脏的炎症和损伤。我们报道了TLR7.1 x RNase双转基因(DTg)小鼠显示出了抗-RNA抗体减少、B细胞活性降低、免疫沉淀物减少和PAS阳性染色肾小球减少。采用抗-Mac-2(半乳凝素3)抗体进一步比较了肾脏中的巨噬细胞浸润(Iyoda et al.Nephrol Dial Transplant 22:3451,2007)。如上文所述(Iyoda et al),对来自单一或双Tg肾脏的冰冻切片中Mac-2+巨噬细胞的数量以及肾小球尺寸进行检测。计数二十个随机选择的肾小球(从肾脏的外侧至内侧)中阳性细胞的数量。与单一Tg小鼠相比(数据未列出),在双Tg的肾小球中mac-2阳性染色细胞的数量更少。在一项初步研究中,各组中取4-5只,每只小鼠计数20个肾小球的结果显示,单一和双Tg的平均值+/-SE分别为3.8+/-1.1和1.4+/-0.2,p=0.05。此外,对肾小球丛的尺寸进行了定量,在DTg小鼠中观察到了肾小球丛尺寸的显著降低(在单一和双Tg中分别为179.4+/-41对128+/-16.8um<sup>2</sup>,p=0.037)。

[0423] 实施例23:经纯化的鼠RNaseA-Ig融合蛋白的K<sub>m</sub>。

[0424] 为进一步定义二价RNase-Ig融合蛋白(SEQ ID NO:150)的功能特性,我们对米氏常数K<sub>m</sub>进行了检测。如图23所示,酶具有较高的亲和力,其K<sub>m</sub>的暂定值为280nM(作为比较,用polyC作为底物时,RNase A的K<sub>m</sub>为34nM(de1Cardayre et al,Prot Eng 8:261,1995))。图23显示了用RNase Alert底物(Ambion/IDT)进行检测并使用Spectramax M2微量酶标仪进行荧光定量得到的酶动力学结果。利用Softmax Pro软件(Molecular Devices)对数据进行分析。测定不同底物浓度时的反应速率并且以Lineweaver-Burk曲线表示数据。经体积校正的表观K<sub>m</sub>为280nM。

[0425] 实施例24:564Igi Tg小鼠中抗-RNA抗体分析。

[0426] 564Igi Tg小鼠:Dr. Imanishi-Kari将来自H564杂交瘤的重排VDJ基因插入内源性的Igh和Igk loci,以创造以B6为背景的564Igi小鼠。小鼠血清中固定细胞的胞质和核仁被染色,提示具有明显的抗-RNA特异性。与该发现一致并且与本发明具有特殊的相关性,当将这些小鼠制成TRL7缺陷时抗体产生被抑制,提示刺激抗体产生的确实是RNA。该品系小鼠肾小球肾炎发病延迟。分析了在H564转基因小鼠和共表达564Ig和RNase转基因的双转基因小鼠中抗-RNA抗体的表达。图24比较了在连续间隔时间内小鼠血清中的抗-RNA抗体的水平,所述时间间隔以这些转基因小鼠年龄计。

[0427] 参见Gavalchin,J.,R.A.Seder, and S.K.Datta.1987.The NZB X SWR model of lupus nephritis.I.Cross-reactive idiotypes of monoclonal anti-DNA antibodies in relation to antigenic specificity,charge, and allotype.Identification of interconnected idiotype families inherited from the normal SWR and the autoimmune NZB parents.J.Immunol.138:128-137;和Berland,R.,L.Fernandez,E.Kari,J.H.Han,I.Lomakin,S.Akira,H.H.Wortis,J.F.Kearney,A.A.Ucci, and T.Imanishi-Kari.2006.Toll-like receptor 7-dependent loss of B cell tolerance in pathogenic autoantibody knockin mice.Immunity 25:429-440。

[0428] 实施例25:杂交核酸酶分子生物学活性的体外评估。

[0429] 如上述实施例中描述的方法,对一种或多种杂交核酸酶分子通过例如亲和或离子交换色谱进行纯化。在某些例子中,杂交核酸酶分子是多肽。在某些例子中,杂交核酸酶分子包括表2中的一个或多个序列。在某些例子中,分子是SEQ ID NO:161、162或163。在某些例子中,分子包括SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:149。在某些例子中,分子是SEQ ID NO:151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、166、167、169、170、171、173、175、177、179、181、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205或207。杂交核酸酶分子可以是本发明所公开中的任意一个以及由本发明所公开的序列构建(见表2)的任意一个,例如取一个核酸酶结构域并将其与一个Fc结构域连接;或例如取一个核酸酶结构域通过一个接头结构域将其与一个Fc结构域连接。多种接头结构域(例如,本发明所描述的那些)可以用于连接Fc结构域和/或核酸酶结构域。例如,可以使用氨基酸长度为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、40或更多的接头结构域。采用定性试验在体外检测分子的特定核酸酶活性,以验证其是否具有所需的核酸酶功能。通常通过基于荧光的动力学检测和将读数设定为时间的函数的荧光酶标仪对特定活性进行确定,所述检测使用底物如RNase或DNase Alert试剂盒试剂。此外,一般采用市售试剂盒,如Pyrotell<sup>®</sup>鲎变形细胞溶解物(LAL)试剂盒,以检测蛋白溶液的内毒素污染,所述试剂盒购于Cape Cod, Inc. (E.Palmouth, MA) 且产品的检测限为0.06EU/ml。采用多种体外试验对分子的生物学活性进行检测。

[0430] 一系列体外试验将通过在培养基中存在或不存在分子的情况下,人PBMC对不同刺激的应答情况测定分子对细胞因子产物的作用。根据试验需要将正常或患者的人PBMC(约1x10e6个细胞)培养24、48或96小时。在存在刺激物如TLR配体、共刺激抗体、免疫复合物和正常或自身免疫性血清的情况下培养PBMC。采用市售试剂如Biolegend (San Diego, CA) 的IL-6、IL-8、IL-10、IL-4、IFN-γ、TNF-α抗体配对试剂盒检测分子对细胞因子产物的作用。在

24、48小时或更长的时间点收集体外培养物的培养基上清液,以确定分子对细胞因子产物的作用。采用例如来自PBL interferon source (Piscataway, NJ) 的抗-人IFN- $\alpha$ 抗体和标准曲线试剂检测IFN- $\alpha$ 的产生情况。采用人淋巴细胞亚群(分离的单核细胞、B细胞、pDC、T细胞,等等)进行类似的系列试验;使用磁珠进行纯化,所述磁珠例如市售的来自Miltenyi Biotech (Auburn, CA) 的分离试剂盒的磁珠。

[0431] 此外,在刺激后的不同时间点评价分子对淋巴细胞活化受体如CD5、CD23、CD69、CD80、CD86和CD25表达的影响。对PBMC或分离细胞亚群进行多色流式细胞术检测以确定这些分子是如何影响与免疫细胞活化相关的不同受体的表达。

[0432] 通过另外一系列检测测定这些分子在体外对不同淋巴细胞亚群增殖的影响。刺激前,利用例如CFDA-SE染色 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 对人PBMC进行这些检测。用PBS/0.5% BSA将5mM的CFSE按1:3000比例稀释,加入10e7-10e8个PBMCs或已纯化的细胞亚类,将标记反应物在37°C条件下孵育3-4分钟,随后在RPMI/10% FBS中洗涤若干次以除去残留的CFSE。随后将CFSE标记细胞与多种刺激物 (TLR配体、共刺激抗体,等等) 和分子在共培养反应物中孵育4天,再利用染料偶联的细胞亚群特异性抗体通过流式细胞术对细胞增殖情况进行分析。

[0433] 使用正常和患者的PBMC样品,在体外评价这些分子对单核分子向DC和巨噬细胞成熟的影响。

[0434] 杂交核酸酶分子的有效性通过下述比较来确证:比较经本发明所述杂交核酸酶分子处理细胞的检测结果和来自经对照制剂处理细胞的检测结果。相对于处理前存在的标记物水平,或相对于对照组检测得到的水平,在有效分子处理组中,上文所述的多种标记物(例如,细胞因子、细胞表面受体、增殖)的水平普遍得到改善。

[0435] 实施例26:对所需哺乳动物给药杂交核酸酶分子。

[0436] 在本研究中使用了哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、啮齿类、人、豚鼠)。向哺乳动物给药(例如,静脉给药)一种或多种杂交核酸酶分子或对照,所述分子包含表2中一个或多个序列。在某些例子中,分子是SEQ ID NO:161、162或163。在某些例子中,分子包括SEQ ID NO:145和SEQ ID NO:149。在某些例子中,分子是SEQ ID NO:151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、166、167、169、170、171、173、175、177、179、181、187、189、191、193、195、197、199、201、203、205或207。杂交核酸酶分子可以是本发明所公开中的任意一个,以及由本发明所公开的序列构建的(见表2)任意一个,例如取一个核酸酶结构域并将其与一个Fc结构域连接;或例如取一个核酸酶结构域通过一个接头结构域将其与一个Fc结构域连接。多种接头结构域(例如,本发明所描述的那些)可以用于连接Fc结构域和/或核酸酶结构域。例如,可以使用氨基酸长度为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、40或更多的接头结构域。在某些例子中,将杂交核酸酶分子制成药学上可接受的载体。在某些例子中,将分子制成上述章节中描述的药物组合物。杂交核酸酶分子是RNase和/或DNase靶向的。

[0437] 将采用多次给药的方法视为是有益的。在动物中监测对以下水平的影响:IFN- $\alpha$ 水平、IFN- $\alpha$ 应答基因水平、自身抗体滴度、肾功能和病理学和/或循环免疫复合物水平。采用不同治疗方案和给药途径(例如,肌肉给药,等等)进行类似的研究。杂交核酸酶分子的有效性通过以下比较得到了确证:比较使用本发明公开的杂交核酸酶分子治疗的哺乳动物和使

用对照制剂治疗的哺乳动物以下水平:IFN- $\alpha$ 水平、IFN- $\alpha$ 应答基因水平、自身抗体滴度、肾功能和病理学和/或循环免疫复合物水平。

[0438] 在一个例子中,对需要治疗的人类主体进行选择或鉴别。主体可能需要例如降低系统性红斑狼疮的诱因或症状。主体的鉴别可以在临床或其它地方进行,例如在主体家中通过主体自己使用自检试剂盒进行。

[0439] 在零时刻,向主体给药适宜的首剂量杂交核酸酶分子。如本发明所述将杂交核酸酶分子制剂。首次给药一段时间后,例如7天、14天和21天时,评估主体的身体状况,例如测定IFN- $\alpha$ 水平、IFN- $\alpha$ 应答基因水平、自身抗体滴度、肾功能和病理学和/或循环免疫复合物水平。还可以检测其它的相关标准。根据主体的需要调整给药次数和强度。

[0440] 相对于治疗前存在的水平,或相对于在类似状况但未经治疗主体或对照主体中的检测水平,所述给药后主体中以下水平得到降低和/或改善:IFN- $\alpha$ 水平、IFN- $\alpha$ 应答基因水平、自身抗体滴度、肾功能和病理学和/或循环免疫复合物水平。

[0441] 在另一个例子中,对所需治疗的啮齿类主体进行选择或鉴别。主体的鉴别可以在实验室或其它地方。

[0442] 在零时刻,向主体给药适宜的首剂量杂交核酸酶分子。如本发明所述将杂交核酸酶分子制剂。首次给药一段时间后,例如7天、14天、和21天,评估主体的身体状况,例如测定IFN- $\alpha$ 水平、IFN- $\alpha$ 应答基因水平、自身抗体滴度、肾功能和病理学和/或循环免疫复合物水平。还可以检测其它的相关标准。根据主体的需要调整给药次数和强度。

[0443] 相对于治疗前的水平,或相对于在类似状况但未经治疗的主体或对照主体中的检测水平,所述给药后主体中的下列水平得到降低和/或改善:IFN- $\alpha$ 水平、IFN- $\alpha$ 应答基因水平、自身抗体滴度、肾功能和病理学和/或循环免疫复合物水平。

[0444] 虽然本发明通过引用优选实施方式和多种替代实施方式对发明进行了特别展现和描述,但是本领域技术人员都应该能够理解,在不脱离本发明公开的主旨和保护范围的情况下,上述内容还可以进行各种形式和细节上的变化。

[0445] 出于任意目的,本说明书中引用的所有参考文献、已授权的专利和专利申请均通过整体引用并入本申请。

[0446] 表

**表 1**

<b>RNase 和 DNase -Ig 融合基因构建体的引物列表</b>			
<b>SEQ NO:</b>	<b>ID</b>	<b>名称</b>	<b>序列</b>
		<b>人引物:</b>	
30		mahIgG1CH2M	tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtggatcgtcagtcttcc
31		huIgG1-H1	agatctcgagccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt
32		hIgG1-5scc	gaagatctcgagccaaatcttctgacaaaactcacacatgt
33		hIgG1SSSH	gttagatctcgagccaaatcttctgacaaaactcacacatct
34		mahIgG1S	tctagattatcatttaccggagacagagaggctttgcgtgt tg
35		P331S	aaggctccaacaaagccctcccagcctccatcgagaaaacaatctcc
36		P331AS	gttttcgtatggaggctggagggtttttggagacc
37		5'hrnase	AAG CTT GCC ACC ATG GCT CTG GAG AAG TCT CTT GTC CGG CTC C
38		3'hrnasebx	ctcgagatctgttagactctccacagaagcatcaaagtgg
39		5'hrnaseage	accggtaaggaatccgggccaagaaattcc
40		3'hRNaseRV	gatatcccttcctggcaaggaatccgggccaagaaattccag
41		3'hRNase-st op	gtttcttagattatttaggttagactctccacagaagcatcaaagtgg
42		hdnase1L3-5 NL	GGT AAG CTT GCC ACC ATG TCA CGG GAG CTG GCC CCA CTG CTG CTT
43		hdnase1L3-3 bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG

[0447]

	44	hDNase1L3-5 age	accggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtcctttgg
	45	5' hDNase1-a ge	GTT ACC GGT CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
	46	5' hDNase1-b x	GTT CTC GAG ATC TTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
	47	3' hDNase1-R V	GTT GAT ATC CTG AAG ATC GCA GCC TTC AAC ATC CAG
	48	3' hDNase1-s top	GTT TCT AGA TTA TCA CTT CAG CAT CAC CTC CAC TGG ATA GTG
[0448]	49	hDNase1 s105-114	GAT GGC TGC GAG CCC TGC AGG AAC GAC ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC
	50	hDNase1-as1 14-105	GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT GTC GTT CCT GCA GGG CTC GCA GCC ATC
	51	hDNase1-as1 14	GGA GAA GAA CCT GAC AAT GAA TGG CTC TCG GTT GAA GGT
	52	hDNase1-s11 4	ACC TTC AAC CGA GAG CCA TTC ATT GTC AGG TTC TCC
	53	hTrex1-5'ag e	accggtatggccctggagctcgacagacagggcag
	54	hTrex1-3'bx	ctcgagatcttggccttagcagaggctgtgacc
	55	hTrex1-5' AX	accggtctcgagatggccctggagctcgacagacagg
	56	hTrex1-3'xh o#2	ctcgagttggccttagcagaggctgtgacc
			<u>鼠源性引物:</u>
	57	mTrex1-5'ag e	accggtatggctcacagaccctccccatggtcaca
	58	mTrex1-3'bx	ctcgagatctgttgtccagtggtagccggagtgccgtacatg

[0449]	59	mdnase1L3-5 NL	GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG
	60	mdnaselL3-3 bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
	61	mrib1-NL	gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg
	62	mrib3NH2	ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g
	63	muIgG2aCH2	cctccatgcaaatgccagcacctaaccctttgggtggatcatccgtct tcatcttcc
	64	mIgG2a-5	agatctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctccatgaaa tgcc
	65	mIgG2a-5scc	gaagatctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctccatcca
	66	muIgG2aSSSH	atcaaggcccttcctccatctaaatccccagcacctaac
	67	mIgG2aKP5	agtggcaaggagttcaaattgcgtcaagaagaaagacctcccagcgt ccatcgag
	68	mIgG2aKP3	ggttctctcgatggacgctggaggtttttgttgcaccgagcatttg aactcc
	69	mIgG2a3S	gtttcttagattatcatttacccggagtccgagagaagctttagtcgt
			<b>不同尾部突变和多特异性融合基因的其它引物:</b>
	70	hIgG1-3ns-n s	gctagctccgtcgactttacccggagacagagagagg
	71	K322S	gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcgtctccaacaaagccc tc
	72	K322AS	gaggggcttggagaccgagcacttgtaagacttgcattcagccag tc
	73	hIgG1N297S	ccgcgggaggagcagtacagcagcacgtaccgtgtggcagcgtc

[0450]

74	hIgG1N297S3	gacgctgaccacacgtacgtgtactgtcctccgcgg
75	mIgG2aNS	gatatctctagatttacccggagtccgagagaagcttttagtcgt
76	mIgG2a3ns-s al	gatatctccggagtccactttacccggagtccgagagaagcttttag
77	mIgG2N297S5	cacaaaccatagagaggattacacgactctccgggtggc
78	mIgG2N297S3	gaccacccggagagtactgtgtaatcctctatgggtttgag
79		
80	g4s4clnk3	GAT ATC ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGT GCC TCC
81	g4s4clnk5	GTC GAC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGC AGT GGA GGA GGT GG
82	Nlnkgly5	aaagtgcacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg
83	Nlnkgly3	cccatgatatcctgcacgctgggctgctc
84	hdnase1lage	ACC GGT ATG AGG ATC TGC TCC TTC AAC GTC AGG TCC TTT GG
85	hdnase1L3-3 S	AGA TCT TTA TCA GGA GCG TTT GCT CTT TGT TTT CTT CCT TAG
86	mdnase1L3-3 S	TCT AGA TTA TCA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
87	mdnase1L3-a ge	ACC GGT CTA AGG CTC TGC TCC TTC AAT GTG AGG TCC TTT GGA
88	mrib-L5'	gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
89	mrib5X	AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
90	mrib3X	TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg TAC gTA
91	hRNaseG88D-	agactgccgcctgacaaacgactccaggtaccc

	S	
92	hRNaseG88D-AS	gggtacctggagtcgttgcaggcggcagtct
93	g4s5-5-1	GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT G
94	g4s5-2s	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC AGG TGG TGG AGG ATC TGG A
[0451]	95 g4s5-asxho	CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TCC ACC ACC TGA GCC ACC T
96	g4s4-5'	AAA GAT CTC TCC GGA GGA GGT GGC TCA GGT GGT GGA GGA TCT GGA GGA GG
97	g4s4-3'	CTC GAG ACC GGT AGA ACC ACC TCC ACC ACT CCC ACC TCC TCC AGA TCC TC
98	g4s5-5	GTT AGA TCT CTC CGG AGG AGG TGG CTC A
99	g4s5-3	ACC GGT CTC GAG ACT CCC ACC TCC TCC AGA TC

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' -3' )
100	g4s4lnk	agatctctccggaggagggtggctcagggtggaggatctggaggagggtggag tggagggtggttctaccggctcgag
[0452]	101	agatctctccggaggagggtggctcagggtggaggatctggaggagggtggctc agggtggaggatctggaggagggtggaggatccggctcgag
102	G4S5-2	agatctctccggaggagggtggctcagggtggaggatctggaggagggtggctc agggtggaggatctggaggagggtggaggatctcgag
103	3' hRNase	gtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatatc ccttcctggcaaggaatcccggccaagaaattccagcggcagcatatggac

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
	G88D	tcagacagtcccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatgatgaggcgc cggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacaccttgcacgagccc ctggtagatgtccagaatgtctgtttcaggaaaaggtcacctgcaagaacggg caggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctg acaaacactccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccgaaggagaga cacatcattgtggcctgtgaagggagccatatgtgccagttccacttgatgtct tctgtggaggactctacctaataatctaga
[0453]	104 hDNasel- 3'-G105R ;A114F	gatatcctgaagatcgccaggcttcaacatccagacatttggggagaccaagatgt tccaatgccaccctcgtagctacattgtgcagatctgagccctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtgggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctcggtggacagactactacatgatggctgagccctgcaggAAC gacacccctcaaccgagagccatttcattgtcagggttttcccggttcacagag gtcaggagtttgcattgttccctgcattgcggccccggggacgcagtagcc gagatcgacgctcttatgacgttacactggatgtccaaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgcgttgcggacttcaatgcggctgcagctatgtgagaccc tcccagggtcatccatccgcctgtggacaagccccacccctccagggtggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtgggtgcaggatgtccgcggccgttgtccgactcggtcttccc tttaacttccagggtgcctatggcctgagtgcaccaactggccaaagccatcagt gaccactatccagggtgtgaagtgataatctaga
	105 hDNasel- 3'-WT	gatatcctgaagatcgccaggcttcaacatccagacatttggggagaccaagatgt tccaatgccaccctcgtagctacattgtgcagatctgagccctatgacatc gccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtgggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctcggtggacagactactacatgatggctgagccctgcgggaac gacacccctcaaccgagagccatttcattgtcagggttttcccggttcacagag gtcaggagtttgcattgttccctgcattgcggccccggggacgcagtagcc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0454]		<pre> gagatcgacgcgtcttatgacgttacactggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttcatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacccatggctgatggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttcagggatgtctccgaggcgcgttccgactcggcttcc tttaacttcaggctgcctatggctgatgtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtatgtgaaatgataatctaga </pre>
106	hDNasel- 3' A114F	<pre> gatatcctgaagatcgacgccttcaacatccagacattggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatctgagccctatgacatc gcctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcgtggaaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtgtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttctgtacaggcctgaccag gtgtctgcgggtggacagctactacatcagatgtggctgcgagccctgcggaaac gacacccatcaaccgagagccatttcattgtcaggttttcccggttcacagag gtcaggagtttgcattgttccctgcattgcggccccggggacgcagtagcc gagatcgacgcgtcttatgacgttacactggatgtccaagagaaatggggctta gaggacgtcatgttcatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacccatggctgatggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttcagggatgtctccgaggcgcgttccgactcggcttcc tttaacttcaggctgcctatggctgatgtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtatgtgaaatgataatctaga </pre>
107	hDNasel- 5' -G105R ;A114F	<pre> accggctctgaagatcgacgccttcaacatccagacattggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatctgagccctatgacatc gcctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcgtggaaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtgtcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttctgtacaggcctgaccag gtgtctgcgggtggacagctactacatcagatgtggctgcgagccctgcaggAAC gacacccatcaaccgagagccatttcattgtcaggttttcccggttcacagag gtcaggagtttgcattgttccctgcattgcggccccggggacgcagtagcc </pre>

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0455]		<pre> gagatcgacgcgtcttatgacgttacactggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttcatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacccatggctgatggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttcagggatgtctccgaggcgcgttgcactcgcttccatcgatggcttcc tttaacttcaggctgcctatggctgatgtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtatgtgaaagatctcgag </pre>
108	hDNasel- 5'-WT	<pre> accggctgaagatcgacgccttcaacatccagacattggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatccgtggccctatgacatc gcctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcgtggggaaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtgtcagtgacca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttctgtacaggcctgaccag gtgtctgcgggtggacagctactacatcagatgtggctgcgagccctgcgggaac gacacccatcaaccgagagccaggcattgtcaggttttccctccgggtcacagag gtcaggagtttgcattgttccctgcattgcggccccggggacgcagtagcc gagatcgacgcgtcttatgacgttacactggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttcatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacccatggctgatggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttcagggatgtctccgaggcgcgttgcactcgcttccatcgatggcttcc tttaacttcaggctgcctatggctgatgtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtatgtgaaagatctcgag </pre>
109	hDNasel- 5'-A114F	<pre> accggctgaagatcgacgccttcaacatccagacattggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatccgtggccctatgacatc gcctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcgtggggaaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtgtcagtgacca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttctgtacaggcctgaccag gtgtctgcgggtggacagctactacatcagatgtggctgcgagccctgcgggaac gacacccatcaaccgagagccattgtcaggttttccctccgggtcacagag gtcaggagtttgcattgttccctgcattgcggccccggggacgcagtagcc </pre>

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0456]		<pre> gagatcgacgcgtcttatgacgttacactggatgtccaagagaaatggggctta gaggacgtcatgttgcgttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacccatggctgatc cccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttcaggatgtgcgtccggccgttccgactcgcttcc tttaacttcaggctgcctatggcttagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagggtgatgtgaaagatctcgag </pre>
110	hIgG1WT	<pre> agatctcgagccaaatcttctgacaaaactcacatgtccaccgtgcccagc acctaactcctgggggaccgtcaglttcctctcccccaaaacccaagga caccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgttgtggacgtgag ccacaagaccctgaggtcaagttcaactggtaactggacggcgtggaggtca taatgccaagacaagccgcgggaggagcagttacaacagcacgtaccgtgttgt cagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagt caaggcttccaaacaaagccctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagc caaaggcagccccgagaaccacaggtgtacccctgccccatccgggatga gctgaccaagaaccaggtcagctgacccctgctggtaaaggcttctatccag cgacatcgccgtggagtgggagagcaatggcagccggagaacaactacaagac cacgcctccgtgactccgcggcttcttccttctacagcaagctcac cgtggacaagagcaggtggcagcagggaaacgtcttcattgtccgtatgca tgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaa atgataatctaga </pre>
111	hDNase1+ VK3LP	<pre> gttaagttgccaccatggaaaccccgccgcagttctttccctgtactc tggctccagataccaccggctgtgaagatgcgcgcctcaacatcccgacatctt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgcgtatgacatcgccctggccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacaccttactac gtggcgtactgtggccactgggacggaaacagctataaggagcgctacctgttgc tacaggctgaccagggtgtgcgggtggacagctactactacatgtatggctgc gagccctgcggaaacgcacacccatcaaccgagagccagccattgtcaggttctt tcccggttacagaggtcaggagtttgcattgtccctgtcatgcggccccc </pre>

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		ggggacgcagtagccgagatcgacgcctcttatgacgttacacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttcatggatggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgcaggatgtgcctccgaggccgttgc gactcggctttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcaagtgaccactatccagtggaggtatgtgaagtga
[0457]	112 3	atgtcacggagctggcccaactgctgttctcctctccatccacagcgcc ctggccatgaggatctgtccctcaacgtcaggtcattggaaaagcaagcag gaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatcaaacgctgtgacatc atactcgtatggaaatcaaggacagcaacaacaggatctgccccatactgtatg gagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacataactatgtgattagc tctcggttggaaagaaacacatataaagaatgccttctacaaggaa aagctgggtctgtgaagaggatattactaccatgactatcaggatggagac gcagatgtttccagggagcccttggatgtctggatccatctccacact gctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacccagagacatccgat aaggagatcgatgagttgggtgaggtctacacggacgtgaaacaccgctggaa gcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgcggcgtgcagctacgtcccc aagaaggccttggaaagaacatccgcttggactgacccaggttggat atcggggaccaagaggacaccacggtaagaagagaccaactgtgcatatgac aggattgtcttagaggacaagaaatcgtcagttctgttggatccaaatc agtgttttgcattccagaaagcttacaagctgactgaagaggaggccctggat gtcagcgaccacttccagttgaattaaactacagtcttcaaggcccttacc aacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaagagcaacgccttag
	113 人胰核糖核酸酶	atgggtctggagaagtcttgcggcttctgtgtccctgtatactgt gtgctggctgggtccagcctccctggcaaggaatccggccaagaaattc cagccgcagcatatggactcagacagtccccccagcagcagctccacactgt aaccataatgtgaggcgccgaaatgtacacacaggcggtgcaaaaccagtgaac accttgcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaag gtcacctgcaagaacgggcaggcaactgtcataagagcaactccagcatgcac

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		atcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaaaaaactgtgcataccgg accagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccccatatgtg ccagttccactttagtgcactgtgttag
114	huVK3LP+ mrib1+mI gG2A-C-2 S	gttaagcttgcacccatggaaaccccgccgcagcttccttcctgtactc tggctccagataccaccggtagggaatctgcagcacagaagttcagcggcag cacatggatccagatggccatcaacagccccacctactgcaaccaaatg atgaaacgcgggatatgacaaatgggtcatgcaagccgtgaacacccctcg catgagcccttggcagatgtccaggccgtctgtccaggaaaatgtcacctgc aagaacaggaagagcaactgtacaagagcagctgtccctgcacatcactgac tgccacctgaaggcaactccaagtatccaaactgtgactacaagaccactcaa taccagaagcacatcattgtggcctgtgaaggaaacccctacgtaccagtccac ttttagtgcactgtgctcgagccagaggctcacaatcaagcccttcctcca tgcaaatgcccagcacctaaccttgggtggatcatccgtttcatcttccct ccaaagatcaaggatgtactcatgtatccctgagcccatggcacatgtgt gtggatgtgagcgaggatgaccgcacgtccagatcagctgggttgtgaac aacgtggaaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggtcagtgccctcccatccagcaccaggactggatgatggc aaggagttcaaattgtcggtcaacaacaaagacccctccagcgtccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggatgtcttgcct ccaccaggcagaagagatgactaagaaagagttcagtcgtacatcaca ggcttcttacactgcccggaaattgtgtggactggaccagcaatggcgtacagag caaaactacaagaacacccgcaacagtcctggactctgtatggtttacttcatg tacagcaagctcagactacaaaagagcacttggaaagaggaagtctttcgcc tgctcgtggccacgagggtctgcacaatcaccttacgactaagagttctct cggactccggtaatgataatcttagaa
115	huVK3LP- hRNaseWT -hIgGWt- NLG-hDNA sel-105-	aagcttgcgcacatggaaaccccgccgcagcttccttcctgtactctgg ctcccgataccaccggtaagggatccggccaaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacccactgtacccatgt aggccggaaatatgacacacaggggcggtgcaaaccaggtaacaccccttgcac gagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgcaag

[0458]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0459]	114	aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaaaaaactgtgcataccggaccagccccaaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagccatatgtgccagtccacttt gatgttctgtggaggactcacagatctcgagccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtc acatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccggggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgccccatcccggtatggagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtaaaggcttatcccgacatcgcgtggagtgagcaatgg cagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgtggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcggggaaac gtcttctcatgcgtgtatgcgtggatcctgaagatcgcgcctcaacatccagaca agcctctctgtctccggtaaagtgcacgggtctgcacccatgtgaatgt agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatcgcgcctcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtcagatc ctgagccctatgacatcgcctggcaggaggtcagagacagccacactgact gccgtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacacccatcac tacgtggtcagtgcaggactggacggaaacagactataaggagcgtacccatgt gtgtacaggcgtgaccagggtgtcggtggacagactactacgtatgt tgcgagccctgcggaaacgacacccatcaaccgagagccaggcattgtcaggatc ttctcccggttacagaggtcaggagttgcattgttccctgtcatgcggcc ccggggacgcagtagccgagatcgcacgtctctatgcacgttacccatgt caagagaaaatggggctggaggacgtcatgttgcgtggacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagaccctccactgtgtcatccatccgtgtggacaagcccc accttccactgtggatccccgacagcgtacaccacagctacacccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggatgcaggatgtgcctcgaggcgcgtt cccgactcggctttcccttaacttccagnctgcctatggcgtgactgaccaa

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaagtataaa tctaga
[0460]	116 huVK3LP- hRNaseWT- -hIgGWT- NLG-hDNA sel-114F	aagcttgcgcgcattggaaaccccagcgccagcttctttccctgtactctgg ctcccgataccaccggtaaggatcccgccaaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacactgtAACAAATGATG aggcgccggaatatgacacacagggcggtgcaaaccaggtaaacacccTTGTGAC gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacccGGTGCAC aacgggcaggcacaactgtctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgccgtacaaacggctccaggtacccaactgtgcataccggaccaggccGAAG gagagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtgccaggccacttt gtgttctgtggaggactctacagatctcgagccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccaggcacctgaactcctggggaccgtcagtcttc ctttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggc acatgcgttgtggacgttgacccacgaaagaccctgaggtaagttcaactgg tacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaagccggggaggc tacaacacgttccgtgtggtcagcgttccatccgttgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctccaacaaaggccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaccacagggttac accctgccccatccggatgagctgaccaagaaccaggtaaccctgaccc ctggtaaaggcttatccagcgacatcgccgtggagtggagagcaatgg cagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgtggactccgacggctcc ttttcccttacagcaagctcaccgtggacaagagcagggtggcaggaaac gtttctcatgtccgtgtccggtaaaagtgcacgggtgtcagccatgtgaatgt agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatgcgcgcctcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatc ctgagccgtatgacatcgccctggccaggaggtcagagacagccacactgact gccgtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacaccatcac tacgtggtcagtgagccactggacggaacagctataaggagcgtacactac gtgtacaggcgtgaccagggtgtcgccgtggacagctactacatcgatggc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		tgcgagccctgcggaaacgacacccatcaaccgagagccattcattgtcaggttc ttctcccggttacacagaggtcaggagttgccattgttccctgcatgcggcc ccggggacgcagtagccgagatcgacgtcttatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggcttagaggacgtatgtatggcacttcaatgcggcc tgcaagctatgtgagaccctcccagtggcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggctgatccccacagcgtgacaccacagctacacccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgtccgaggcgcgcgttgc cccgactcggcttcccttaacttcaggctgcctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcaagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataa tctaga
[0461]	117 huVK3LP- hRNaseWT- -hIgGWT- NLG-hDNA sel-WT	aagcttgcgcgcattggaaaccccccagcgcagcttctttccctgtactctgg ctcccgataccaccggtaaggaatccggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccccagcagcagctccacctactgtAACAAATGATG aggccggaaatatgacacacaggggcggtgcaaaaccaggtaaacaccccccgtgcac gagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtaacccatgtgcac aacgggcagggaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaacccactgtgcataccggaccaggccgaag gagagacacatcattgtggctgtgaagggagccatatgtgcaggccacttgc gatgtttctgtggaggactacagatctcgagccaaatcttgcacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctttccccccaaaacccaaaggacaccctcatgtatcccgccctgagggtc acatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggcagcgtccaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaaggctccaacaaagccctccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagggtac accctgccccatcccggtatgagctgaccaagaaccagggtcagcctgacctgc ctggtaaaggcttctatcccgacatcgccgtggagtggagagcaatgg cagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcagggaac

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0462]		gtcttctcatgctccgtatgcatgagggctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctgtctccggtaaagtgcacgggtcttagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatgcgcgcctcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatc ctgagccgctatgacatcgccctggccaggaggtcagagacagccacactgact gccgtgggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacgaaacagctataaggagcgctacctgttc gtgtacaggcctgaccagggtctgcgggtggacagactactacatgtatggc tgcgagccctgcggaaacgacacccatcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccggttacagaggtcagggagttgccattgttccctgcatgcggcc ccggggacgcagtagccgagatcgacgctcttatgacgtctacctggatgtc caagagaaaatggggcttggaggacgtcatgttgcggacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagaccctcccagtggcatccatccgcctgtggacaagcccc acccctccagtggtcatcccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcac tgtgcctatgacaggatcggttgcagggatgctgcggaggccgcgttgc cccgactcggctttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtggagggtatgctgaaatgataa tctaga
118	hVK3LP-h DNasel (W T) -hIgG1 WT	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgcaagttctttccctgtactc tggctccagataccaccggctctgaagatgcgcgcctcaacatccagacatt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatcctg agccgctatgacatcgccctggccaggaggtcagagacagccacactgactgc gtggggaaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacgaaacagctataaggagcgctacctgttgc tacaggcctgaccagggtctgcgggtggacagactactacatgtatggc gagccctgcggaaacgacacccatcaaccgagagccagccattgtcaggttcc tcccggttacagaggtcagggagttgccattgttccctgcatgcggccccc ggggacgcagtagccgagatcgacgctcttatgacgtctacctggatgtccaa gagaaaatggggcttggaggacgtcatgttgcggacttcaatgcgggc agctatgtgagaccctcccagtggcatccatccgcctgtggacaagccccacc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0463]		ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggttgcaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggtcttcccttaacttccaggtgcctatggctgactgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtgaggatgctgaaagatctcgag cccaaattttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagtcttcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgcgtgtgtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtaacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcggaggagcgtacaacacgacacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttctatccagcgacatcgcc gtggagtggagagcaatggcagccgagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctacagcaagctaccgtggacaag agcaggtggcagcagggaaacgtttctcatgctccgtatgcattgaggcttg cacaaccactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaatgataatct aga
119	hVK3LP-h DNasel-A 114F-hIg G1WT	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgtagttcttccctgtactc tggctccagataccaccggctgtgaagatgcgcagcctcaacatccagacatt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggcagtgagccactgggacggaaacagctataaggagcgctacctgttctg tacaggcctgaccagggtgtcggtggacagctactactacgatgtggctgc gagccctgcggaaacgacacccatcaaccgagagccatttgcaggattttc tcccggttacagaggtcagggagtttgcattgtccctgtcatgcggccccc ggggacgcagtagccgagatgcacgcctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttagaggacgtcatgttgcattggcgacttcaatgcggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0464]		ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggttgcaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggtcttcccttaacttccaggctgcctatggctgactgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccaggatggaggtatgctgaaagatctcgag cccaaattttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagtcttcctttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgcgtgtgtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacggtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcggaggagcgtacaacacgacacgttaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctcc aacaaagccctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacagggtgtacaccctgccccatccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttctatccagcgcacatcgcc gtggagtggagagcaatggcagccgagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcctctacagcaagctaccgtggacaag agcaggtggcagcagggaaacgtttctcatgcctgtatgcattgaggcttg cacaaccactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaatgataatct aga
120	hVK3LP-h DNasel-G 105R;A11 4F-(G4S) 4-hIgG1W T	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgtagttctttccctgtactc tggctccagataccaccggctgtgaagatgcgcagcctcaacatccagacatt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtcagatcctg agccgctatgacatgccctggtaaggagtcagagacagccacctgactgcc gtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacaccttatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaaacagctataaggagcgctacctgttctg tacaggcctgaccagggtgtcggtggacagctactactacgtatggctgc gagccctgcaggaacgcacacccatcaaccgagagccatttgcaggttctc tcccggttacagaggtcagggagtttgcattgtccctgcattgcggccccc ggggacgcagtagccgagatgcacgcctctatgcgttacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgcattggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccaactgtgtcatccatccgcctgtggacaagccccacc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0465]		ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggttgaggatgctgctccgaggcgccgttgc gactcggtcttcccttaacttccaggctgcctatggctgactgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccaggctggaggtatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcagggtggaggatctggaggaggtggagtggtggagg gttctaccggctcgagccaaatcttctgacaaaactcacatgtccaccg tgcccagcacctaactcctgggggaccgtcagtttccttccccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggctg gacgtgagccacaagaccctgaggtcaagttcaactggtaactgtggacggcgt gaggtgcataatgccaagacaagccgcggaggaggcactacaacagcacgtac cgtgtggcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaggtctccaacaaagcccccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagcccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcc cggatgagctgaccaagaaccaggctcagcctgacccgtggtaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtggtggagagcaatggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctccgtctggactccgacggctcccttcacagc aagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcagggAACGTCTTCATGCTCC gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagccctctgtct ccggtaaatgataatctaga
121	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F-(G4S) 5-1-hIgG 1WT	gttaagttgccaccatggaaaccccagcgccagttcttccctgtactc tggctccagataccaccggctgtaagatcgccagcctcaacatcccgacatatt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacattgtcgagatcctg agccgctatgacatcgccctggccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacacccatcactac gtggcagtgaggccactggacggaacagctataaggagcgctacctgttgc tacaggcctgaccagggtgtcgccgtggacagctactactacgatgtggctgc gagccctgcaggaacgcacacccatcaaccgagagccatttgcagttcttc tcccggttcacagaggctcagggtttgcattgtccctgcattgcggccccc ggggacgcagtagccgagatcgacgctctatgacgttacccgttgc gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgcattgcggacttcaatgcggctgc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0466]		agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgcagggatgctgctccgaggcgccgttgtccc gactcggtcttcccttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccaggatggaggtatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgg ggatctggaggaggtggaggtaccggctcgagccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggt acatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaagccgcggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctccaacaaagccctcccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccggtatggctgaccaagaaccaggtcagcctgaccctgc ctggtaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggaaac gtcttcatgctccgtatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agccctctctgtctccggtaatgataatctaga
122	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F-(G4S) 5-2-hIgG 1-WT	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgcagcttctttccctctgtactc tggctccagataccaccggctctgaagatcgacgcgttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacattgtcagatctg agccgtatgacatcgccctggccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtggactggacgaaacagctataaggagcgctacctgttctg tacaggcctgaccagggtgtcgccgtggacagctactactacgatgtggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccatttgcattgtcagggttctc tcccggttacagaggtcagggagttgccattgttccctgcatgcggccccc ggggacgcagtagccgagatcgacgcgtctctatgacgttacctggatgtccaa

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0467]		<p>gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgcacttcaatgcgggctgc      agctatgtgagaccctcccgactgtttgcactccatccgcgttgacaaaggccccacc      ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt      gcctatgacaggatcggttcaggatgtgcgtccggccgttgttccc      gactcggtcttcccttaacttccaggctgcctatggcgtgactgaccaactg      gccccagccatcagtgaccactatccagtggaggtgtgaaagatctctcc      ggaggaggtggctcaggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggta      ggtatctggaggaggtggaggatctcgagccaaatcttctgacaaaactcacaca      tgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcttcc      cccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgc      gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggta      gacggcgtggagggtgcataatgccaagacaagccgcggaggagcgtacaac      agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat      ggcaaggagtacaagtgcacaggatctccaacaaagccctccagccccatcgag      aaaaccatctccaaagccaaagggcagcccccagaaccacagggtgtacaccctg      cccccatccggatgagctgaccaagaaccaggcgtcagcctgacctgcctgg      aaaggcttatcccagcgacatcgccgtggagtggagagcaatggcagcc      gagaacaactacaagaccacgcctccgtgtggactccgacggctcatttt      ctctacagcaagctaccgtggacaagagcaggcgtggcagcaggaaacgtt      tcatactgtccgtatgcacggctctgcacaaccactacacgcagaagagc      tctctgtctccggtaaatgataatctaga</p>
123	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F-hIgG1 WT	<p>gttaagcttgcaccatggaaaccccgacgcgcagctcttccctgtactc      tggctccagataccaccggctgtgaagatgcgcgcctcaacatcccgacattt      ggggagaccaagatgtccatgccaccctcgtagctacattgtgcagatcctg      agccgcgtatgacatcgccctggccaggaggtcagagacagccacctgactcc      gtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac      gtggtcagtgagccactggacggaacagctataaggagcgtacactacatgatgg      tacaggcctgaccagggtgtcgccgtggacagctactactacatgatggctgc      gagccctgcaggaacgcacacctcaaccgagagccatttgcaggtt      tcccggtcacagaggtcaggagtttgcattgtccctgatgcggccccg</p>

表 2

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0469]		actcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtc ttcctcttcccccaaaaccacaaggacaccctcatgatctcccgacccttag gtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaac tggtaclgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaagccgcggaggag cagtacaacagcacgtaccgttggtcagcgtcctaccgtcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctccaacaaagccctcccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggta tacaccctgccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggctcagcctgacc tgcctggtaaaggcttatcccagcgcacatgcgcgtggagtgggagagcaat ggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgactccgacggc tccttcttcctacagcaagctaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgtccgtatgcgtgcatgaggctctgcacaaccactacgcag aagagcctctctgtctccggtaaatgataatctaga
125	hVK3LP-h RNase (WT) ) - (G4S) 4 lnk-hIgG 1WT	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgcagctctttccctctgtactc tggctccagataccaccggtaaggaatccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatg atgaggcgccgaaatatgacacagggcggtcaaaccagtgaacaccttttg cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtacccaaactgtgcataccggaccagcccc aaggagagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtgccagtcac tttgcgttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtggagtggtggaggtggtttaccggctcag cccaaattttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagtcttccctttcccccaaaaccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgcgtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtaclggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcggaggagcagttacaacacgacgtaccgtgtggcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctcc aacaaagccctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		ccccgagaaccacagggtgtacaccctgccccatccggatgagctgaccaag aaccaggcagcgtacccctgcgttcaaaaggcttatcccacgcacatcgcc gtggagtggagagcaatggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc gtgctggactccgacggctcctttcttctacagcaagctcaccgtggacaag agcagggtggcagcaggaaacgtcttcattcatgtccgtatgcatgaggctcg cacaaccactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaatgataatct aga
[0470]	126 hVK3LP-h RNase (WT) (G4S) 5 -2-lnk-h IgG1WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgtagcttccttcctgtactc tggctccagataccaccggtaaggaatccggccaagaaatccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatg atgaggcgccgaaatatgacacagggcggtgcaaacatgtgaaacaccccttg cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcaggcaactgttacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgcgcctgacaaacggctccaggatccccactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtgccagtccac tttgcgttctgtggaggacttacagatcttcggaggatctggaggaggtgg ggtggaggatctggaggaggtggctcagggtggaggatctggaggaggtgg agtctcgagccaaatcttcgtacaaaactcacatgtccaccgtgcccac cctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctttccccaaaacccaaaggac accctcatgttcggaccctgaggtcacatgcgtggatggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagtggacggcgtggaggatgc aatgccaagacaaagccgcggaggagcgtacaacacgcacgtaccgtgtgg agcgtcctaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagatcaagtgc aaggctccaacaaaggccctcccgccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaaggcagcccgagaaccacagggtgtacaccctgccccatccggatgag ctgaccaagaaccagggtcagcgtacccctgcgttcaaaaggcttatcccac gacatgcgtggaggatggagcgtacccgtggacggcgtcccttcttctac acgcctcccggtggactccgacggctccttccttctacagcaagctcacc gtggacaagagcagggtggcagcaggaaacgtcttcattgtccgtatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctgtctccggtaaa

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		tgataatctaga
127	hVK3LP-h RNase(WT ) -hIgG1W T	gttaagcttgcaccatggaaaccccgagcgcagctcttcctctgtactc tggctcccagataccaccggtaaggatccggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatg atgaggcgccgaaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacacccctgt cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacctgc aagaacgggcaggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtacccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggctgtgaagggagccatatgtgccagtcac tttgcgttctgtggaggactctacagatctcgagccaaatcttgcacaaa actcacatgtccaccgtgcccagcacctgaactccctgggggaccgtcagtc ttccctttcccccaaaaccaaggacaccctcatgtatctccggaccctgag gtcacatgcgtggtagtggacgtgagccacgaagaccctgaggtaagttcaac tggtaacgtggacggcgtggaggactcataatgccaagacaaagccggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggcagcgtccctaccgtcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaagtgcacaggctccaaacaaaggccctccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggta tacaccctgccccatccggatgagctgaccaagaaccaggctcagcctgacc tgcctggtaaaggcttatcccagcgcacatgcgcgtggagttggagagcaat ggcagccggagaacaactacaagacccctccgtgctggactccgacccgc tccttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggctggcagcagg aacgtttctcatgtccgtatgcacggctctgcacaaccactacacgcag aagacccctctgtctccggtaaatgataatctaga
128	鼠 源 性 Trex1(FL ) 转录变体 1	atgggctcacagaccctgccccatggcacatgcacaccctcatctttagac ctggaaaggccactggcctgccttcgtctcgcccaagtcacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgtctggagaacacttcatttcagggacatcca cctccagtgcggccagaccgcggccgtgtggacaagctctctgtgcattgt ccaggaaaggctgttagccctggggccagtgagatcacaggctgagcaaagct gagctggaaagtacagggcgtcaacgcgttcgtgacaaacctggccatcctgctc cgacccttcctgcagcgcacccacgcctgtgccttgcggcacacaacgg

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		gaccgctatgactttccctctgtccagacagagcttgcattggctgaggcactccc agtcccctagatggtagccctctgtgtggacagacatcgctgcctaaaggccttg gaacaagctagcagccccctcagggaatgggtcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaa ggtgtatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtggcaagccacaggccctactg cagtggttggacgaacatgcccggcccttagcaccgtcaagccatgtacggc actccggctaccactggaaacaaccaacctaaaggccacatgctgccacagctact acacccctggccacagccaatggaaagtcccagcaatggcaggagcaggcgacct aagagtccctccagagaaggtcccagaagccatcacaggaggggctgctg gccccactgagcctgctgaccctcctgacctggcaatagccactctgtatgga ctttccctggcctcacctggcagtaa
[0472]	129 mTREX1mi nec	atgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagac ctggaaagccactggcctgccttcgtctcgccccgaagtcacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgtctggagaacacttcatttcagggacatcca cctccagtgcccagaccggccctgtgtggacaagctctctgtgcattgt ccagggaaagccctgttagccctggggccagttagatcacaggtctgagcaaagct gagctggaaagtacagggcgtaacgcgttcgtgacacaacctggccatcctgctc cgacccttcgtcagcggccacagcctgtgccttgcggcacacaacgg gaccgctatgactttccctgtccagacagagcttgcattggctgaggcactccc agtcccctagatggtagccctgtgtggacagacatcgctgcctaaaggccttg gaacaagctagcagccccctcagggaatgggtcgaggaaaagctacagcctggc agcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaa ggtgtatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtggcaagccacaggccctactg cagtggttggacgaacatgcccggcccttagcaccgtcaagccatgtacggc actccggctaccactggaaacaacagatctcgag
	130 鼠 源 性 Trex1-(G 4S) 4-mIg G2a-c	aagcttgcaccatggaaaccccgccgcagcttcttccctgtactctgg ctcccgataccaccggatggctcacagaccctgccccatggtcacatgcag accctcatttcttagacctggaaagccactggcctgccttcgtctggccccaa gtcacagagctgtgcctgtggctgtccacagacgtgtctggagaacacttcc atttctcagggacatccacccatggcgttgcggccagaccggccctgtgtggacaag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0473]		ctctctctgtcattgtccaggaaagcctgtggccactgagatc acaggctgagcaaagctgagctggaaagtacaggcgtaacgcgttcgtac aacctggccatcctgtcccgagccttcgtcagcggcagccacagccttgc cttgtggcacacaacggtgaccgctatgactttcctgtccagacagac gcttaggctgagcactcccagtcctgttgcacccatgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaaacaagcttagcagccctcagggatggtcgagg aaaagctacagcctggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgtgaagggtatgttctaaccctgtcagcatctgtcagtgg aagccacaggccctactgcgtgggtggacgaacatgcccggcccttagcacc gtcaagccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcagggtggaggatctggaggaggtggctcaggagtggtgga ggtgttctaccggctcgagcccagaggtcccacaatcaagcccttcctcca tgcaaatgcccagcacctaaccttggtgatcatccgtcttcatttcct ccaaagatcaaggatgtactcatgtatccctgagccccatggcacatgtgt gtggatgtgagcgaggatgacccagacgtccagatcagctgggttgtgaa aacgtggaagtacacacagctcagacacaaaccatagagaggattacaac actctccgggtggtcagtgcctcccatccgcaccaggactggatgatggc aaggagttcaaattgtcggtcaacaacaaagacctccagcgtccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatgttgcct ccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagttgcacatcaca ggcttctaccgtccgaaattgtgtggactggaccagcaatggcgtacagag caaaactacaagaacaccgcaacacgtccgtactgtatggttcttacttcat tacagcaagctcagactacaaaagagacttggaaagaggaagtcttcgc tgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcacccatcgactaagagcttct cgactccggtaatgataatctaga
131	鼠 源 性 Trex1- (G 4S) 5-mIg G2a-c	aagcttgcaccatggaaaccccagcgcagcttctttccctgtactctgg ctcccgataccaccggtatgggtcacagaccctgccccatggcacatgcag accctcattttagacccactggaaaggccactggcctgcctcgccggccgaa gtcacagagctgtgcctgtggctgtccacagacgtgtctggagaacacttcc atttctcaggagcatccacccatccaggccatggccagaccggccgtgtggacaag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0474]		<p>ctctctgtgcattgctccaggaaagcctgtagccctggggcagtgagatc      acaggctgagcaaagctgagctggaaagtacagggcgtaacgcgttcgtac      aacctggccatcctgctccgagccttcctgcagcggcagccacagccttgc      cttgtggcacacaacggtgaccgctatgactttcctgtccagacagagctt      gctaggctgagcactcccagtagcccttagatggtacccctgtgtggacagcatc      gctgccctaaaggccttggaaacaagcttagcagccctcagggaatggttcgagg      aaaagctacagcctggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca      gactcacatactgctgaagggtatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtgg      aagccacaggccctactgcgtgggtggacgaacatgcccggccctttagcacc      gtcaagccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga      ggaggtggctcaggtgggtggaggatctggaggaggtggctcaggtgggtggagga      tctggaggaggtggagtcgtcgagccagggcccacaatcaagcccttc      ccatgcaaatgcccagcacctaacccttgggtggatcatccgtttcatcttc      cctccaaagatcaaggatgtactcatgtatctccctgagccccatggcacatgt      gtgggtggatgtgagcggaggatgaccagacgtccagatcagctgggttgtg      aacaacgtggaaagtacacacagctcagacacaaaccatagagaggattacaac      agtactctccgggtggtcagtgcctcccatccagcaccaggactggatgagt      ggcaaggagttcaaattctcggtcaacaacaaagacctccagcgtccatcgag      agaaccatctcaaaccagagggccagtaagagctccacaggttatatgtcttg      cctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagtcgtacactgc      acaggcttcttacactgccggaaattgtgtggactggaccagcaatggcgtaca      gagcaaaactacaagaacacccgaacagtcctggactctgtatgggttacttc      atgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttggaaagaggaagtctttc      gcctgctcagtggccacgagggtctgcacaatcacctacgactaagagcttc      tctcgactccggtaatgataatctaga</p>
132	NLG 接头	gtcgacggcgccggcccgccagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggat atc
133	鼠 源 性 Trex1-Tr	aagcttgcaccatggaaaccccagcgcagcttctttctctgtactctgg ctcccgataccaccggtatggctcacagaccctgcggccatggcacatgcag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0475]	ex1-(G4S )5-mIgG2 a-c	<pre> accctcatttcttagacctggaaaggcactggcctgcctcgctcgccccaa gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacactcc atttctcagggacatccacacctccagtgccagaccgccccgtgtggacaag ctctctgtgcattgtccaggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaagctgagcttggaaatgcgttagccctggggccatgc aacctggccatcctgctccgagcccttcctgcagcggccagccacagccttgctgc cttggcacacaacggtgaccgctatgactttccctgtccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtccttagatggtacccctgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaaacaagctgacggccctcagggaatggtcgagg aaaagctacagcctggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaaccctgctcagcatctgtcagtgg aagccacagggccctactgcactgggtggacaaatgcggccctttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaaacaacagatctcatggc tcacagaccctggccatggtcacatgcagaccctcatttcttagacctggaa gccactggccctgccttcgtctcgccggcaagtcacagagctgtgcctgtggct gtccacagacgtgctctggagaacacttccatttcagggacatccacccctca gtgcccagaccggccctgtgtggacaagctctctgtgcattgtccaggg aaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagaaagctgagctg gaagtacagggccgtcaacgcttcgtacacaacctggccatcctgtccagggc ttccctgcagcggccagccacagcctgtgcctgtggcacacaacggtgaccgc tatgactttccctgtccagacagagcttgcgttagctgagcactccctccatc ctagatggtacccctgtgtggacagcatcgctgcctaaaggccttggaaaca gctagcagccctcagggaatggttcgagggaaagctacagcctggcagcatc tacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaaggtgat gttctaaccctgctcagcatctgtcagtggaaagccacaggccctactgcagtgg gtggacgaacatgcccggcccttagcaccgtcaagccatgtacggcactcc gctaccactggaaacaacagatctccggaggaggtggctcaggtggatggagga tctggaggaggtggctcagggtggaggatctggaggaggtggagttctcgag cccagaggtcccacaatcaagccctctccatgcaaatgcccagcacctaacc ctttgggtggatcatccgtttcatttccctccaaagatcaaggatgtactc atgatctccctgagccccatggtcacatgtgtggatgtgagcgaggat </pre>

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		gaccagacgtccagatcagctggttgtgaacaacgttggaaagtacacacagct cagacacaaaccatcatacaggaggattacaacagtgactctccgggtggtcagtgcc ctccccatccagcaccaggactggatgagtggcaaggagttcaaatgctcggtc aacaacaaagaccccagcgtccatcgagagaaccatctcaaaacccagaggg ccagtaagagctccacaggatatacgcttgcctccaccaggcagaagagatgact aagaaagagttcagtctgacctgcatgatcacaggcttacactgcccgaatt gctgtggactggaccagcaatggcgtaacagagcaaaactacaagaacaccgca acagtccctggactctgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagactaca aagagcacttggaaagaggaagtctttcgcctgctcagtggtccacgagggt ctgcacaatcaccttacgactaagagcttctctcgactccggtaaatgataa tctaga
[0476]	134 huVK3LP- huTREX1- 72aa-(g4 s)4-hIgG 1-WT	aagcttgcaccatggaaaccccagcgcagcttctttccctgtactctgg ctcccgataccaccggtatggccctggagctcgacagggcaggatttg cagggaggcctgagatgtgcttgcctccacccttacccactccctccctt cgatcttaacactggcactcacacacccacccatgctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaaaccatggctcgaggcctgccccggggccatg cagaccctcatctttcgacatggaggccactggcttgccttctccagccc aaggtcacggagctgtgcctgtggctccacagatgtgcctggagagcccc ccacctctcaggggccacccacagttccaccaccggcgtgttagac aagcttccctgtgtggctccgggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggctgagcacagctgtgcctggcagcgcatggcgtcaatgtttt gacaacctggccaacctgctcctgcggccagccacagccctgg tgcctggcgcacacaatggtgaccgtacgactttccctgtccaaagcag ctggctatgtggccaccaggctgctggatggccttctgtgtggatagc atcaactgcgtgaaggccctggagcgagcaagcagccctcagaacacggcc aggaagagctacgcctaggcagcatctacactgcctgtatggcagtc ccagactcgacacggctgagggtgtgcctggccctgctcagcatctgtc tggagaccacaggccctgctcggtggatgctcagccaggcccttgc accatcaggccatgtatgggtcacgcctgtctgtaggaccaaagatct ggaggaggtggctcaggtggaggatctggaggaggtggagtggtggagg

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0477]		<pre> ggttctaccggctcgagccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccac tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctttcccccaaaa ccaaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtaactgtggacggcgt gaggtgcataatgccaagacaagccgcggaggaggcagaatacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaaggcagccccgagaaccacagggtacaccctgccccatcc cggtatgagctgaccaagaaccaggctcagcctgacccgtggtaaaggcttc tatcccagcgcacatcgccgtggagtggagagcaatggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgctggactccgacggcttcttcacagc aagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcagggaaacgtttctcatgtcc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagaccctctgtct ccggtaaatgataatctaga </pre>
135	huVK3LP- huTREX1- 72aa-(g4 s)5-hIgG 1-WT	<pre> aagcttgcaccatggaaaccccagcgcagcttctttccctgtactctgg ctcccgataccaccggatggggccctggagctgcgcacaggcaggattgt cagggaggcctgagatgtgcttcgtccacccactccctccctt cgatcttaacactggcactcacacacccacccatgtccctccaggctca gcagcaggtacgtaccaaaccatggcgcaggccctgccccggggccatg cagaccctcatctttcgacatggaggccactggcttgccttctccagccc aaggtacgaggctgtgcctgtggctgtccacagatgtgcctggagagcccc ccacactctcagggccacccacagttccaccaccgcgtgtggtagac aagctccctgtgtggctccgggaaggcctgcagccctgcagccagcag atcacaggctgagcacagctgtgctggcagcgcacatggcgtcaatgtttgt gacaacctggccaacctgtccctagccctctgcggccagccacagccctgg tgcctggcgcacacaatggtaccgcgtacactccctgtccaaagcagag ctggctatgtggcctcaccagtgtctggatggccttctgtgtggatagc atcactgcgcgtgaaggccctggagcgcagcaaggccctcagaacacggccca aggaagagctacaggctaggcagcatctacactgcctgtatggcagtc ccagactcgcacacggctgagggtgtgtccctggccctgtcagcatctgtcag </pre>

表 2

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')	
		edvmlmgdfnagcsyvrpsqssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmlrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*	
141	hDNase1- 3'A114F	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvgevrdshltavgkll dnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyddgcepcgn dtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmlrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*	
142	hDNase1- 5'-G105R ;A114F	tglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvgevrdshltavgkll dnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyddgcepcrn dtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmlrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlkdle	
[0479]	143	hDNase1- 5'-WT	tglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvgevrdshltavgkll dnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyddgcepcgn dtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmlrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlkdle
	144	hDNase1- 5'-A114F	tglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvgevrdshltavgkll dnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyddgcepcgn dtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvyldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmlrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlkdle
	145	hIgG1WT	dlepksdkthccppcpapelggpsvflfpppkdtklmisrtpevtcvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlingkeykc kvsnk alpapiektiskakggprepqvylppsrde ltknqvsitclvkgfyps diavewesngqpennyk ttpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqksls lspgk
	146	hRNase-G	vdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdssssssty cngmrr

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
	88D-3'	rnmtnqgrckpvntfvheplvdvqnvcfquekvtckngggncyksnssmhitdcrl tnsdrypncaayrtspkerhiivacegspypvphfdasvedst*
147	人 DNase1+V K3LP	metpaqlflflflwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsvyivqilsrydi alvgevrdshtavgklldnlnqdapdtvhyyvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlk*
148	DNase1L3	msrelaplllllisihsalamricsfnvrsfgeskqedknadmdivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnssrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhyqdgdadfsrepfvwwfqsphtavkdfviplhttpetsv keidelveytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirltdprfvwl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpknsnsvfdfqkayklteeald vsdhfpvefkqlqssraftnskksvtlrkktkskr*
149	人胰核糖核酸酶	Mglekslvrlflflvlflvlqgwvqpslgkesrakkfqrqhmdsdsspsstsyc nqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfquekvtckngggncyksnssmhitdcrltngsrypncaayrtspkerhiivacegspypvhdav*
150	huVK3LP+ mrbl1+mI gG2A-C+2 S	metpaqlflflflwlpdttgresaaqkfqrqhmdpdgssinsptycnqmmkrrd mtngsckpvntfvhepladvqavcsqenvtcknrksncyksssalhitdchlkgn nskypnctdykttqyqkhiivacegnpypvhdavleprglitkpsppckcpa pnllggssvfifppkikdvlmislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnev taqtqthredynstlrvsalpiqhqdwmmsgefkcsvnnkdlpasiertiskpr rgpvrapqvyvlpppaeemtkkefsltcmigtflpaeiavdwtsngrteqnykn tatvldsdgsyfmysklrvqkstwergerlfacsvvheglhnhltsfsrtpgk *
151	huVK3LP- hRNaseWT -hIgGW-N	metpaqlflflflwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstsycnqmmrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfquekvtckngggncyksnssmhitdcrltngsrypncaayrtspkerhiivacegspypvhdasvedstdlepksdkthtcp

[0480]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
	LG-hDNas el-105-1 14	pcpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvylppsrdeltkqsvltclvkgfypsdiavewesngopen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmheglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdlkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsry dialvgevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrp dqvsavdsyyddgcepcgndtfnrepairovffsrftevrefaivpblaapgda vaeidalydvylqvewgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmlrgavvpsalpfnfqayqlsdqlaqa isdhypvevmlk**
[0481]	152 huVK3LP- hRNaseWT -hIgGWT- NLG-hDNA sel-114F	metpaqlflilllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrnn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfquektckngqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhdasvedstdlepksdkthtcp pcpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvylppsrdeltkqsvltclvkgfypsdiavewesngopen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmheglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdlkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsry dialvgevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrp dqvsavdsyyddgcepcgndtfnrepfirovffsrftevrefaivpblaapgda vaeidalydvylqvewgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmlrgavvpsalpfnfqayqlsdqlaqa isdhypvevmlk*
	153 huVK3LP- hRNaseWT -hIgGWT- NLG-hDNA sel-WT	metpaqlflilllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrnn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfquektckngqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhdasvedstdlepksdkthtcp pcpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvylppsrdeltkqsvltclvkgfypsdiavewesngopen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqgnvfscsvmheglhnhytqkslsl

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		spgkvdgasshvnnsspsvqdilkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsry dialvgevrdshltavgklldnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrp dqvsavdsyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvyldvqekwaledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfqaaayglsdqlaqais isdhypvevmlk*
[0482]	154 hVK3LP-h DNasel (W T) -hIgG1 WT	metpaqlflllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvgevrdshltavgklldnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrp dqvsavdsyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvyldvqekwaledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfqaaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlepksdkthtcppcpapeellggpsvflfpppkdtklmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpqrepqvytlppsrdeletknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
	155 hVK3LP-h DNasel-A 114F-hIg G1WT	metpaqlflllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvgevrdshltavgklldnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrp dqvsavdsyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvyldvqekwaledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpsalpfqaaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlepksdkthtcppcpapeellggpsvflfpppkdtklmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpqrepqvytlppsrdeletknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
	156 hVK3LP-h DNasel-G 105R;A11	metpaqlflllwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvgevrdshltavgklldnlnqdapdt hyvvseplgrnsykerylfvyrp dqvsavdsyyddgcepcrndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
	4F-(G4S) 4-hIgG1 WT	eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsaa llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektskakg qprepqvylppsrdeletknqvslltclvkgfypsdiavewesngqpennyktp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
[0483]	157  hVK3LP-h DNaselG1 05R;A114 F(G4s) 5- hIgG1 WT	metpaqlflllwlpdttgkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepcrndtnrepfivrffsrftevrefaiplhaapgava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsaa cpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg evhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekts skakqprepqvylppsrdeletknqvslltclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls pgk*
	158  hVK3LP-h DNasel-G 105R;A11 4F-(G4S) 5-2-hIgG 1 WT	metpaqlflllwlpdttgkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepcrndtnrepfivrffsrftevrefaiplhaapgava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsaa apelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekts akgqprepqvylppsrdeletknqvslltclvkgfypsdiavewesngqpenn kttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls pgk*

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
159	hVVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F-hIgG1 WT	metpaqllfllllwlpdttgkiaafniqtfgetkmsnatlvsvyivqilsrydi alvqeprvdshltavgklldnlnqdapdtvhyyvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepcrndtnrepfivrffsrftevrefaiplhaapgava eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmlrgavpdsalpfnaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlepksdkthtcpccpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsrdeletknqvs tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
[0484]	160 hVVK3LP-h RNase1 (MT)-hIg G1WT	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrnn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn dsrypncayrtspkerhiivacegspypvhdasvedstdlepksdkthtcp pcpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpetcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvylppsrdeletknqvsitclvkgfypsdiavewesngopen nykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqnvfscsvmhealhnhytqksls spgk*
161	hVVK3LP-h RNase1 (WT)-(G4) S4lnk-h IgG1WT	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrnn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhdasvedstdlsffffgsgggsg ggggggstglepkssdkthtcpccpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsrdeletknqvs tclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgk*
162	hVVK3LP-h RNase (WT)-(G4)	metpaqllfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrnn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhdasvedstdlsffffgsgggsg

表 2

表 2

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
		tsngrteqnykntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergslfacsvvheglhnhittksf srtpgk*
170	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)4-hIgG1 WT	metpaqlfl1llwlpdttgmgparrqgrivqgrpemcfccppptlpplrliltlgthhtpcsspgsaagtyptmgsqalpppmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllahrcalespptsqgppptvppprvvdkslcvapgkacspaaeitgl stavlaahgrqcfddnlanllafllrrqpqpwc1vahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlyggspdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmgyvtasartkdlsffff sggggsgggsggggslepksdkthtcppcpape1ggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsv1 tvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsrde1tk nqsvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqks1s1spgk*
171	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)5-hIgG1 WT	metpaqlfl1llwlpdttgmgparrqgrivqgrpemcfccppptlpplrliltlgthhtpcsspgsaagtyptmgsqalpppmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllahrcalespptsqgppptvppprvvdkslcvapgkacspaaeitgl stavlaahgrqcfddnlanllafllrrqpqpwc1vahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlyggspdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmgyvtasartkdlsffff sggggsgggsgggsggggslepksdkthtcppcpape1ggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsv1 tvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsrde1tk nqsvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqks1s1spgk*
172	huVK3LP-hDNase1-G105R;A1 14F-(G4S)	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgccaggcttgcacatccagacattt tggctcccagataccaccggctgaagatcgccaggcttcgtcagctacattgtgcagatcctggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacattgtgcagatcctg agccgcatacgacatcgccctggccaggaggctcagagacacactgtactgc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0488]	) 4-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	gtgggaaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctataactac gtggtcagtggccactgggacggAACAGCTATAAGGAGCGTACCTGGTCTG tacaggcctgaccagggtgtcggtggacagctactactacatgtatggctgc gagccctgcaggaacgcacacctcaaccgagagccatttgcagggttttc tcccggttacagaggtcaggagtttgcattttccctgtcatggggccccc ggggacgcagtagccgagatcgacgcctcttatgacgttacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgcatttttttttttttttttttt agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgcgtacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgcaggatgtgcctcgaggccgttttttttttttt gactcggctttcccttaacttccaggctgcctatggctgagtgaccaactg gccccagccatcagtgaccactatccagggtgtgcgttttttttttttttt ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggagttggaggt ggtttctaccggctcgagccaaattttgcacaaaactcacacatgtccaccg tgcccgacactgaactcctggggggaccgtcagtttttttttttttttttt cccaaggacaccctcatgatccccggaccctgaggtcacatgcgtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtaatggacggcgt gaggtgcataatgccaagacaagccggggaggagcagttacaacacgcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcaggtctccaacaaagccctcccgccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaaggccagccccgagaaccacagggttacaccctggccatcc cggtgagctgaccaagaaccaggctcgcctgcacccgttcaaggcttc tatcccagcgacatgccgtggagttggagagcaatggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctccgtgtggactccgcacggcttcttcttcttcttct aagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcaggaaacgttcttcttcttct gtgatgcattggcgtctgcacaaccactacacgcagaagggctctctgtct ccgggtaaagtgcacggagctaggccgttgcacgttgcacggccatccat caggatatccctccctggcaaggaatccggccaagaaattccagccggcag catatggactcagacagttcccttccctggcaaggaatccggccaagaaatt atgaggcgccgaaatgacacaggggcggtgcaaaccagtgaacacccttgc cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacctgc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggatccccactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccatatgtgccagtccac tttgcgttctgtggaggactcacctaataatctaga
[0489]	173 huVK3LP- hDNase1- G105R;A1 14F-(G4S )4-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	metpaqlflilllwlpdttgkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqeprdshltavgklldnlqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepcrndtnrepfivrffsrftevrefaiplhaapgava eidalydvylqvewgledvmlmgdfnagcsyvrpsqssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsggggsggggsgggstglepkssdkhtcpcpcape llggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietiskakg qprepqvtlppsrdeltkvnqvslltclvkgfypsdiavewesngqpennyktp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksllspgkv gasppvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrnn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltn gsrypncaertspkerhiivacegspypvhfdasvedst*
	174 huVK3LP- hRNaseG8 8D-hIgG1 -P238S;K 322S;P33 1S	gttaagcttgcaccatggaaaccccgccagcttcctcctgtactc tggctcccagataccaccggccttcctggcaaggaatccggccaagaaa ttccagcggcagcatatggactcagacagtcccccagcagcagctccacctac tgtaaccaaatgatgaggcgccgaatatgacacagggcggtgcaaaccagt aacaccttgcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaa aaggcacctgcagaacacggcaggcaactgctacaagagcaactccagcatg cacatcacagactgcccctgacaaacgactccaggtaaaaaactgtgcata cgaccagccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagccatata gtgccagttccactttgatgcttcgtggaggactctacagatctcgagccaaa tcttctgacaaaactcacatgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggt ggatcgtcagtcttcctttcccccaaaaccaaggacactctcatgatctcc cgaccctgaggtcacgtgcgtggacgtgagccaggaagaccccgag gtccagttcaactggtaacgtggacggcatggaggtgcataatgcaagacaaag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		ccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggcagcgctcaccgtc gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgcaggtctccaacaaa gccctcccagccatcgagaaaacaatctccaaaaccaaaggcgccccga gaaccacaggtgtacaccctgccccatccggaggagatgaccaagaaccag gtcagcctgacctgcctggtaaaggcttatccagcgacatcgccgtggag tgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaacaccacgcctccgtgctg gactccgacggctccttcctctacagcaagctaccgtggacaagagcagg tggcagcagggaaacgtcttcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaac cactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaatgataatctaga
[0490]	175 huVK3LP-hRNaseG8 8D-hIgG1 -P238S; K 322S; P33 1S	metpaqlflllwlpdttgpslgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmm rrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdc rltnsdrypncayrtspkherhiivacegspyvpvhfdasvedstdlepksdkt htcppcpapelggssvfifppkpkdtlimisrtpevtcvvdvsqedpevqfnw yvdgmevhnaktkpreeqfnstfrvvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkalpas iektisktkgqpqrepqvylppsreemtknqvslltclvkfgypsdiavewesng qpennyntppvldsdgsfslyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqk s1slspgk*
	176 huVK3LP-hDNase1-G105R; A1 14F-(G4S) )5-1-hIg G1-WT-NL G-hRNase 1-WT	gttaagcttgcaccatggaaaccccgccagcgcagctctcttcctctgtactc tggctccagataccaccggctctgaagatgcgcagcctcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacatttgtcagatcctg agccgctatgacatgccctggccaggaggtcagagacagccacactgactgcc gtggggaaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatactac gtggtcagtgagccactgggacgaaacagctataaggagcgctacctgttctg tacaggcctgaccagggtctgcggtgacagctactactacgtatggctgc gagccctgcaggaacgcacacctcaacccgagccatttgcaggttctc tcccggttcacagaggtcagggagtttgcattgttccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgcctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgcattttcaatgcggctgc agctatgtgagaccctcccagtggcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0491]		gcctatgacaggatcggttgcaaggatgtgcgtccggccgttccc gactcggtcttcccttaacttcaggctgcctatggcctgagtgaccactg gccaaagccatcagtgaccactatccagtggaggatgtgaaagatctcc ggaggagggtggctcaggtggaggatctggaggagggtggctcaggtggta ggatctggaggagggtggaggatccggtctcgagccaaatcttgcacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctaactcctgggggaccgtcagtctc ctctttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggc acatgcgtgggtggacgtgagccacaagaccctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaagccggggaggagc tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctccaacaaagccctccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccccagaaccacagggtgac accctgccccatcccggatgagctgaccaagaaccaggctgacctgc ctggtaaaggcttctatcccagcgcacatcgccgtggagtggagagcaatgg cagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgtggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcaggaaac gtttctcatgctccgtatgcgtgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctgtctccggtaaagtgcacggagcttagcagccctgtgaacgtg agcagccccagcgtgcaggatatccctccgtggcaaggaatccggccaaag aaattccagccggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacc tactgttaaccaatatgtgaggcgccgaatatgacacagggcggtgcaaacc gtgaacacccctgtgcacgagccctggatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggtcacctgcaagaacggcagggcaactgtcataagagcaactccagc atgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaaaaaactgtca tacccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcc tatgtgccagtcacttgcattgtggaggactctacctaataatctaga
177	huVK3LP-hDNase1-G105R; A1 14F-(G4S)	metpaqlflflwlwpdttgkiaafniqtfgetkmsnatlvsvyivqilsrydi alvqeprdshltavgklldnlqdapdtihyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepocrndtfnrepfivrffsrftevrefaiplhaapgda eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
	) 5-1-hIg G1-WT-NL G-hRNase 1-WT	pdsadttatpthcaydrivvagmlrgavvpdsalpfqaaaylsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsgggggsgggggsgggstglepkssdkthtcpp cpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietri skakggprepqvylppsrdeltkqnsltclvkgfypsdiavewesngqpenn yktppvldsdgsfflyskltdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslls pgkvvdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqm mrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitd crltngrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedst*
[0492]	178 huVK3LP- hDNase1- G105R; A1 14F-(G4S ) ) 5-2-hIg G1-WT-NL G-hRNase 1-WT	gttaagctgccaccatggaaaccccagcgccagcttctttccctctgtactc tggctcccagataccaccggctgtgaagatcgccagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacatttgtcagatcctg agccgcctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtgggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacaccttatcactac gtggtcagtgagccactggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccagggtgtcgccgtggacagactactacatgatgtggctgc gagccctgcaggaacgcacacctcaaccgagagccatttgcaggttcttc tccccgttcacagaggtcaggagtttgcattgttccctgcattgcggccccc ggggacgcagtagccgagatcgacgcctctatgacgttacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgcattggacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgcaggatgtgcctccgaggctgcattgcggccgttccc gactcggctttcccttaactccaggctgcctatggctgactgaccaactg gccccagccatcagtgaccactatccagtggaggatgtgactgaaagatctcc ggaggagggtggctcaggtggaggatctggaggagggtggctcagggtggta ggatctggaggagggtggaggatctcgagccaaatcttgcacaaaactcacaca tgtccaccgtgcccagcacctgaactccctgggggaccgtcagtcttcccttc cccccaaaaccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgaggtaactggta gtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtaactcaactggta

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0493]		gacggcgtggaggtgcataatgc... ...aaccatctccaaagccaaagg... ...cccccattccggatgagctgac... ...aaaggcttcatcccagcgacat... ...gagaacaactacaagaccacg... ...ctctacagcaagctaccgtggac... ...tcatgctccgtgatgcatgagg... ...tctctgtctccggtaaagtgcac... ...cccagcgtcaggatatccctcc... ...cagccgcagcatatggactcaga... ...aaccaaatgtgaggcgccgaat... ...acctttgtgcacgagcccctgg... ...gtcacctgcaagaacgggcagg... ...atcacagactgccgcctgaca... ...accagcccgaaggagagacaca... ...ccagttcacttgcattgtggct... ...gtggaggactcacctaataat...
179	huVK3LP- hDNase1- G105R;A1 14F-(G4S )5-2-hIg G1-WT-NL G-hRNase 1-WT	metpaqlfl... alvqevrdshl... vsavdsyyyddg... eidalydvyldv... pdsadttatpthc... dhypvevmlkd... apellggpsvflf... hnaktkpreeqyn... tppvldsdgsffly... kvdgasspvnsspsv... rrnmtqgrckpvntf...

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		ltngsrypncayrtspkerhiivacegspyvpvhfdasvedst
180	huVK3LP- hDNase1 G105R;A1 14F-hIgG 1-WT-NLG -hRNasse 1-WT	gttaagcttgcaccatggaaaccccgagcgcagctcttcctctgtactc tggctcccagataccaccggctgaagatgcgcgcctcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccatgccaccctcgtagctacatttgtcagatcctg agccgcctatgacatgcgcctggccaggaggtcagagacagccacactgactgcc gtggggaaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacgaaacagctataaggagcgtacactgtttcgtag tacaggcctgaccagggtgtcggtggacagactactacatcgatgtggctgc gagcgcctgcaggaacgacacccatcaaccgagagccatttcgtcagggttttc tcccggtcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgcctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttcatggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctccctggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgcacgcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtggatgcaggatgtgcctccgaggcgcgttgttccc gactcggcttcccttaacttcaggctgcctatggctgactgtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagggtgatgtgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagtcttcttcccccacaaacccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggcacatgcgtggatggacgtgagccacgaagac cctgaggctcaaggtaactggtacgtggacggcgtggagggtgcataatgcgg acaaagccgcggaggagcagtacaacacgcacgtaccgtgtggcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcacggatcc aacaaagccctccctccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacagggtgtacaccctgccccatccggatgagctgaccaag aaccaggcagcgtgacctgcctggtaaaggcttatcccacgcacatgc gtggaggatggagagcaatggcagccggagaacaactacaagaccacgc gtgctggactccgacggctcttcctacagaagctcaccgtggacaa agcagggtggcagcaggaaacgtttctcatgcgtccgtatgc cacaaccactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaaagtgcacgga

[0494]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0495]		gctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatatccctccctggcaaggaaatcccgccaaagaattccagcggcagcatatggactcagacagtcccccagcagcagtcacactgttaaccaaattatgaggcgccgaaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacacccgtgcacgagccccgttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacctgtcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccgaccagccccgaaggagagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtgccagttccacttgcattgtggagactctacctaataatctaga
181	huVK3LP-hDNase1 G105R; A1 14F-hIgG 1-WT-NLG -hRNasse 1-WT	metpaqlflillwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsvyivqilsrydi alvqeprvdshltavgklldnlnqdapdtthyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepcrndtnrepfivrffsrftevrefaiplhaapgda eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlepksdkthtcpcpapellggpsvflfpppkdtmlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqppepqvtlppsrdeletknqvstclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasspvnsspsvqdipslgkesr akkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvc fqekvtckngqgncyksnssmhitcrltngsrypncayrtspkerhiivaceg spyvpvhfdasvedst*
182	huVK3LP-mDNase1L 3-mIgG2A -C (mut)	gaccaagcttgcaccatggaaaccccagcgcagcttctttccctctgtact ctggctcccgataccaccggctcaaggctctgctccttcaatgtgaggtcctt tggagcgagcaagaaggaaaaccatgaagccatggatatactgttgatggaaatcaaggacagcagcaacaacat caaacgctgtgaccttatactgttgatggaaatcaaggacagcagcaacaacat ctgtcccatgctgatggagaagctgaatggaaattcacgaagaaggcacaacata caactatgtgatttagttctcgacttggaaagaaacacacgtacaaagagcagtatgc cttcgtctacaaggagaagctggtgtctgtgaagacaaaataccactaccatga ctatcaggatggagacacacgtgtttccaggagcccttgggtttgggtt

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0496]		<p>ccatcccccttactgctgtcaaggacttcgtgattgtcccctgcacacaac  tcccagacacctcgtaaagagatagatgagctggcgtatgtcacacggatgt  gagaaggccagtggaaagacagagaatttcatcttcatgggtgattcaacgccgg  ctgttagctatgtccccaaagaaggcctggcagaacattcggtttgaggacggaccc  caagttttggctgattggggaccaagaggacactacggtaagaagagat  cagctgtgcctatgacaggattgtgtttgtggacaagagatagtcaactccgt  ggttccccgttcagtgccgtctttgactttagttatgacttgtctga  agaggaggccctggatgtcagtgtactcacttccagttgatgtttaaagctacagtc  ttcaaggcccttcaccaacaacagaaaatctgtttctcaaaaagagaaaaaa  aggcaatcgctcctcagatctcgagccagaggctcacaatcaagccctctcc  tccatgcaaattgcccagcacctaacccttgggtgatcatccgtttcatctt  ccctccaaagatcaaggatgtactcatgtatctccctgagcccatggcacatg  tgtgggtggatgtgagcgaggatgaccagacgtccagatcagctggttgt  gaacaacgtggaaagtacacacagctcagacacaaaacccatagagaggattacaa  cagtaactctccgggtggatgtcagtgccctcccatccagcaccaggactggatgag  tggcaaggagttcaaattgctcggtcaacaacaaagacccctccagcgtccatcg  gagaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtctt  gcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagttgactctgcatgat  cacaggcttacctgcccattgtgtggactggaccagcaatggcgtac  agagcaaaactacaagaacacccgcaacagtccctggactctgatggttcttactt  catgtacagcaagctcagactacaaaagagcacttggaaagaggaagtcttt  cgcctgctcagttggccacgggctgcacaatcaccttacgactaagagctt  ctctcgactccggtaaatgataatctagaa</p>
183	huVK3LP- mDNase1L 3-mIgG2A -C (mut)	metpaqlflilllwlpdttg1rlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkiikrcdl illmeikdssnnicpmlmeklngthnsrrsttynyvissrlgrntykeqyafvyke klvsvtktyhyhydqgdtdvfsrepfvvfhspftavkdfvivplhttpetsv keidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagsyvpkkawqnirlrdpkfvwl igdqedttvkkstscaydrivlcgqeivnsvvprssgvfdfqkaydlseeeald vsdhfpvefkqlqssraftnnrksvs1kkkrkgnrssdleprgltikpsppckcp apnllggssvfifppkikdvlmislspmvttcvvvdvseddpdvqiswfvnnnev

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
		htaqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmmsgkefkcsvnnkdlpasiertisk prgpvrapqvyvlpppaeemtkkefsltcmitsgflpaeiavdwtsngrteqnyk ntatvldsdgsyfmysklrvqkstwerghsfacsvvheglhnhlttksfsrtpg k*
184	mDNase1L 3-NL-mIg G2A_C(mu t)	gagaccagcttgc(ccatgtccctgcacccagcttccccacgcctggccctccct gctgctcttcattccttgccctccatgacaccctggccctaaggctctgctcctt caatgtgaggcccttgagcgagcaagaaggaaaaccatgaagccatggatat cattgtgaagatcatcaaacgctgtgaccttatactgttcatggaaatcaagga cagcagcaacaacatctgtcccatgtatggagaagctgaatggaaattcacy aagaagcacaacatacaactatgtgatttagttctcgacttggaaagaaacacgta caaagagcagtatgccttcgttacaaggagaagctgggtctgtgaagacaaa ataccactaccatgactatcaggatggagacacagacgtgtttccaggagcc cttgcgttgttgcattcccccttactgctgtcaaggacttcgtgattgt ccccctgcacacaactcccgagacccgtttaaagagatagatgagctggcga tgtctacacggatgtgagaagccagtggaaagacagagaatttcatttcattgg tgatttcaacccggctgttagctatgtccccaaagaaggcctggcagaacattcg tttggggccggccaaatgtttggctgatggggaccaagaggacactac ggtcaagaagagtaaccagctgtgcctatgacaggattgtgccttggacaaga gatagtcaactccgtggttccccgttccagtggcgtcttgactttcagaaagc ttatgacttgtctgangaggangccctggatgtcagtgtatcactttccagttga gtttaagctacagtcttcaaggcccttaccaacaacagaaaatctgtttctct caaaaagagaaaaaaaaggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcac aatcaagccctctccatgcacatgtggatgtgactcatgtatccctcgag atccgtcttcatttccctccaaagatcaaggatgtactcatgtatccctcgag ccccatggtcacatgtgtggatgtgagcgaggatgacccagacgtcca gatcagctggttgtgaacaacgtggaaagtacacacagctcagacacaaaccca tagagaggattacaacagttactctccgggtggatgtcagtgcctccatccagca ccaggactggatgagtggcaaggaggtaaaatgctcggtcaacaacaaagaccc ccagcgtccatcgagagaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagactcc acaggatataatgtcttgcctccaccaggcagaagagatgactaagaaaagaggatcag

表 2

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0499]		<p>gttcccaagtcaaacagtgtttgactccagaaagcttacaagctgactgaa      gaggaggcccggatgtcagcgaccacttccagttgaatttaactacagtct      tcaaggccctcaccaacacagaaaaatctgtcactctaaggaaagaaaacaaag      agcaaacgcctcagatctcgagccaaatcttcgtacaaaactcacatgtcca      ccgtgcccagcacctgaactctggggaccgtcagtcttccttccccca      aaacccaaggacaccctcatgtatctccggaccctgaggtcacatgcgtgg      gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttaactggtacgtggacggc      gtggaggtgcataatgccaagacaagccgcggaggagcagtacaacagc      taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag      gagtacaagtgcaggtctccaacaaagccctccagccccatcgagaaaacc      atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca      tccgggatgagctgaccaagaaccaggcgtcagcctgacctgcctggtaaggc      ttctatcccagcgcacatgcgcgtggagtgggagagaatggcagccggagaac      aactacaagaccacgcctcccgctggactccgcggctccttctcatgc      agcaagctaccgtggacaagagcaggcgtggcagcggggacgtcttctcatgc      tccgtatgcgtgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctct      tctccggtaaagtgcacggagctagcagccctgtgaacgtgagcagccccagc      gtgcaggatatccctccctggcaaggaatccggccaagaaattccagcgg      cagcatatggactcagacagtcccccagcagcagctccacactgttaaccaa      atgatgaggcgcggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctt      gtgcacgagccctgttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacc      tgcaagaacggcggaggcaactgtcataagagcaactccagcatgcacatcaca      gactgccgcctgacaaacggctccaggtaaaaaactgtgcataccggaccagc      ccgaaggagagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtgccagtc      cacttgcgttgcgtggaggactcacctaataatctaga</p>
187	huVK3LP- hDNase1L 3-hIgG1- WT-NLG-h RNase1-W	metpaqlflilllwlpdtgmricsfnvrsfgeskqedknadivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnssrritynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrshyhyqdgdadvfsrepfvwwfqsphtavkdfviplhttpetsv keidelveytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtmprfwl igdqedtvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
	T	vsdhfpvefkqlqssraftnskksvtlrkktkskrsdlepksdtkthcpcap ellggpsvflfpppkdktlmisrtpevtcvvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwingkeyckvsnkalpapiektskak gqprepqvylppsrdeltkknqvslltclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvlldsgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksllspgkv dgasspvnsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrr nmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrlt ngsrypncaayrtspkerhiivacegspypvphdasvedst*
[0500]	188 hRNase1- WT-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	aagcttgcgcgcattggaaaccccgacgcacgtttctttccctgtactctgg ctcccaagataccaccggtaaggatccggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttcccccagcagcagctccacactgttaaccaaattgtat aggcgcggaatatgacacacagggcggtgcaaaccagtgaacacacccgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacccgtcaag aacgggcaggccactgtacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccgaaag gagagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtccagtcacttt gtgttctgtggaggactctacagatctcgagccaaatcttgcacaaaact cacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttc ctttccccccaaaaccaaggacaccctcatgtatccggaccctgaggtaactgg acatgcgttgtggacgtgacccatgtccacgcacccatgtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaggccggggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcacgttccaaacaaaggcccccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagcccccagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccggatgagctgaccaagaaccaggcagcgtgacccatgc ctggtaaaggcttatccagcgcacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggctcc ttcttcctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggaaac gtcttcctatgctccgtatgcacgtgagggctgcacaaccactacacgcagaag agccctctctgtctccggtaaagtgcacgggtctgcagccatgtgaatgtg

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0501]		agcagccctagcgtgcaggatccctccctggcaaggaatccgggccaagaattccagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccaccatactgttaaccaa atgtatgaggcgccgaaatatgacacagggcggtgcaaacatgtgaacacacccctgttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacacggcaggcactgtcataagagcaactccagcatgcacatcacagactgccctgacaaacggctccaggtacccaaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtgccagtccactttatgtgttgcactgtgttgcaggacttacctaataatctaga
189	huVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1-WT-NLG-hRNase1-WT	metpaqlflllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrnnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltngsrypnccayrtspkerhiivacegspypvphdasvedstdlepksdkthtcppcpapelggpsvflfppkpkdtmlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdpvehnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietiskakgqpqrepqvytlppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewesngqopenyktppvldsdgsfflyskltdksrwqqgnvfscsvmheglhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrlngsrypnccayrtspkerhiivacegspypvphdasvedst*
190	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)-4-hIgG1-WT-NLG-hRNase1-WT	aagcttgcgcgcattggaaaccccagcgcagcttctcttcctctgtactctggctccagataccaccggtaaggatccgggccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagcagctccacactgttaaccaa atgtatggcgcggaaatatgacacagggcggtgcaaaaccagtgaacacccctgtgcacgagcccctgttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaaacggcaggcactgtcataagagcaactccagcatgcacatcacagactgcgcctgacaaacggctccaggtacccaaactgtgcataccggaccagcccgaaggagacacatcattgtggctgtgaaggagccatatgtgcacttgcgttctgtggaggacttacagatctctccggaggaggtggctcagggtggatctggaggatctggaggaggtggagtggtggaggtggttctaccggctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggaccgtcagtcttcctttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0502]		tcccgacccctgaggcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccct gaggtaagttcaactggtaactgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagaca aagccgcggaggaggcagtacaacacgacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggctaatggcaaggagtacaagtgcaggtctccaaac aaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacacctgccccatccggatgagctgaccaagaac caggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttctatcccagcgcacatgcctg gagttggagagcaatgggcagccgagaacaactacaagaccacgcctccctg ctggactccgacggctcttcttctacagcaagctcaccgtggacaagagc aggtggcagcagggaaacgtttctcatgtccgtatgcacatgggtctgcac aaccactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaaagtgcacgggtct agcagccatgtgaatgtgagcgccttagcgtgcaggatatccctccctggc aaggaatccggccaagaaattccagggcagcatatggactcagacagtcc cccagcagcagctccacctaactgttaaccaaattgtgaggcgcggaaatatgaca cagggggcgtgcaaaccagtgaacacccctgtgcacgagccctggtagatgtc cagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgcaagaacggcagggcaactgc tacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctcc aggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcatttg gcctgtgaagggagccatatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggac tctacctaataatctaga
191	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)-4-hIgG1-WT-NLG-hRNase1-WT	metpaqlfliliwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrnn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqncyksnssmhitdcrltn gsrypnccayrtspkerhiivacegspypvhfdasvedstdlsffffggggsg ggggggggstglepkssdkthtcpcapapellggpsvflfppkpkdtlmisrt evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngekeyckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsrdeltkqvs tclvkfgypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmheglhnhytqkslsispkvdgasshvnsspsvqdipslgkesr akkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrnnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvc fqekvtckngqncyksnssmhitdcrlngsrypnccayrtspkerhiivaceg

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		spyvpvhfdasvedst*
192 [0503]	huVK3LP- hTREX1-7 2AA- (G4S ) 4-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	aagcttgcaccatggaaaccccagcgtagttcttcctccgtactctgg ctcccaagataccaccggatggccctggagctcgacacaggcaggatttg cagggaaaggcctgagatgtgttctgcccacccctaccccactccctcc cgatcttaacactgggcactcacacacccacccatgtccttcaggctca gcaggcaggtaaccttccaaaccatggctcgaggccctgccccggggccat cagaccctcatctttcgacatggaggccactggcttgccttcaggccc aaggtaacggagctgtgcctgtggctgtccacagatgtgcctggagagcccc ccacacttcaggggccaccccccacagttccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtggctccgggaaggcctgcagccctgcagccagc atcacaggctgagcacagctgtgtggcagcgcattggcgtcaatgtttt gacaacctggccaacctgtcttagccttcgtcgccgcagccacagcc tgcctgggtggcacacaatggtaccgcatacgacttccctgtccaaag ctggctatgtggccctcaccagtgtctggatggcttctgtgtggatagc atcaactgcgtgaaggccctggagcgagcaagcagccctcagaacacgg aggaagagctacaggcttaggcagcatctacactcgccctgtatggc ccagactcgcacacggctgagggtgtgtccctggctcagcatctgtc tggagaccacaggccctgtcggtggatgtcagccaggcccttgc accatcaggccatgtatgggtcacagctgtctgtggatgg ggaggaggtggctcaggtggggaggatctggaggagggtggagtg gttctaccggctcgagccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcc tgcccaaggcactgaactcctgggggaccgtcagttctcttccccaaaa ccaaaggacacctcatgtatcccggaccctgaggcacatgcgtgg gacgtgagccacgaagaccctgaggtaagttcaactggatgtgg gagggtgcataatgcaagacaagccggggaggaggactaca cgtgtggtcagcgtcctcaccgtctgcaccaggactggctgaatgg tacaagtgcacaggctccaacaaaggccctccagccccatcg tccaaaggccaaaggcagccccgagaaccacagggttacacc cggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacccctgg tatcccaggacatgccgtggagtggagagcaatggcagcc gagaacaac

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		tacaagaccacgcctcccggtctggactccgacggctcccttcttcatacagc aagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcagggaaacgtcttcatgtcc gtatgcattgtggactctgcacaaccactacacgcagaagagccctctctgtct ccggtaaagtgcacggagcttagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg caggatccctccctggcaaggaatccggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatg atgaggcgccgaaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacacccgt cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgc aagaacggcaggcaactgtacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagccatatgtgccagtccac tttgcgttctgtggaggactcacctaataatctaga
[0504]	193 huVK3LP- hTREX1-7 2AA-(G4S )4-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	metpaqlflllwlwpdttgmgpgarrqgrivqgrpemcfcpptplpprlilt lgthhtpcsspsgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatlpfsqpkvte lcllahrcalespptsqgppptvppprvvdklslcvapgkacspaaeitgl stavlaahgrqcfdnlanllafirrrqpqpwc1vahngdrydfpllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmgyvtasartkdlsffff sgggsgggsgggstglepkssdkthcpcpapelggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlihqdwlngkeykckvsnkalpapietiskakgqprepqvylppsrdel tnqvsltclvkgfypsdiavewesngqpenneyktppvldsdgsfflyskltv dksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls1spgkvdgasspvnsspsvqdip slgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvhepl vdvqnvcfqekvtckngqgncyksnsmhitcdrlnsrypnayrtspkerh iivacegspypvhfdasvedst*
	194 huVK3LP- hRNase1- WT-hIgG1 -WT-NLG-	aagcttgcgcgcattggaaaccccagcgcagcttctttccctgtactctgg ctcccgataccaccggtaaggaatccggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatgatg aggcgccgaaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacacccgt gtcac

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
	hTREX1-7 2AA	gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggcacctgc aacggggcagggaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgccctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagccatatgtgccagtcacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtc cttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccggaccctgagg acatgcgtgggtggacgtgagccacaaggacaccctgaggtaagtcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaaagccgcggaggagc tacaacacgtaccgtgtggtcagcgtcaccgtcaccgtcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcacaggtctccaaacaaagccctccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagcccgagaaccacagggttac accctgccccatcccggtatgagctgaccaagaaccaggcagcgcaccctgc ctggtaaaggcttctatcccgacatgcgcgtggagtggagagcaatgg cagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggc tttttccttacagcaagctaccgtggacaagagcagggtggcagcaggaaac gtcttcctatgtccgtatgcacatgcatgagggtctgcacaaccactacgc agcactctctgtctccggtaaagtgcacgggtgcttagcagccatgtgaatgt agcagccctagcgtgcaggatcatggccctggagctcgacaggcagg attgtgcagggaaaggcctgagatgtgttctgcccacccctacccactcc cccttcggatcttaacactggcactcacacacccacccatgcctctca ggctcagcagcaggtaacgtacccaaaccatggctcgaggccctgccccgg ccatgcagaccctatcttcgcacatggaggccactggcttgccttc cagcccaaggtaacggagctgtgcctgtggctgtccacagatgtgc agccccccacctctcaggggccacctccacagttccctccaccaccgc gttagacaagctccctgtgtggctccggaaaggcctgcagccctgc agcgagatcacaggctgagcacagctgtgcaggcgcacatggc tttgcataacactggccaaacctgtccctgaggccctgcggc ccctggcctggcacaatggtgcacgcacttccctgc gcagagctggctatgtggccctcaccagtgc gtatggatggccttgcggccatgtgc gatagcatcaactgcgcgtgaaggccctggagc gacagccctcagaacac

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		ggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgccctgtatggcag tcccctccagactcgcacacggctgagggtgatgtcctggccctgctcagcatc tgtcagtggagaccacaggccctgctgcggtggtggatgctcacgccaggcct ttcggcaccatcaggccatgtatgggtcacagcctctgcttaggaccaaatga taatctaga
[0506]	195 huVK3LP- hRNase1L- WT-hIgG1- -WT-NLG- hTREX1-7 2AA	metpaqlflillwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqncyksnssmhitdcrltn gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhfdasvedstdlepksdkthtcp pcpapelggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiet iskakgqpqrepqvytlppsrdeletknqvslltclvkgfypsdiavewesngopen nyktppvldsdgsfflyskltvdksrwqqnvfscsvmheglhnhytqkslsl spgkvdgasshvnvsspsvqdimgpgarrqgrivqgrpemcfcpptplpprlri ltlgthptpcsspgsaagytyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkv telcllahvrcalespptsqgppptvppprvvdklslcvapgkacspaaeit glstavlaahgrqcfdndlannllafllrrqpwpclvahngdrydfpllqaela mlgltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlyggspdd shtaegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmgyvtasartk*
	196 huVK3LP- hDNase1L 3-(G4S) 4 -hIgG1Wt -NLG-hRN asel-WT	gttaagttgccaccatggaaaccccagcgcagcttccttcctcctgtactc tggctcccagataccaccggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggccctt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcattc aaacgctgtgacatcatactcgtatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagactgaacagaaaattcaaggagaggcataacata aactatgtgattagctctcggttttggaaagaaacacatataaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtctgtgaagaggagtttactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgtttccaggagcccttggctggtt caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttgggtgaggctacacggacgtg aaacaccgctggaaaggcggagaatttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccagaagaaggcctggaaagaacatccgcttgaggactgacccc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0507]		<p>aggtttgttggctgatcgaaaaaccaagaggacaccacggtaagaagagcacc  aactgtcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaatcgtagttctgtt  gttccaaagtcaaacagtgttttgcattccagaaagcttacaagctgactgaa  gaggaggccctggatgtcagcgaccacttccagttgaatttactacagtct  tcaaggcccttaccaacacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag  agcaaacgcctcagatctctccggagggtggctcaggtggaggatctgg  ggaggtggagtggtggagggtggtttaccggctcgagccccaaatcttctgac  aaaactcacatgtccaccgtgcccagcacctgaactcctgggggaccgtca  gtcttccttccccccaaaacccaaggacaccctcatgtatctccggaccct  gaggtcacatgcgtggtgacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttc  aacttgtacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaagccgcggag  gagcagtacaacacgcacgttccgtgtggcagcgtccaccgtccgtcaccag  gactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctccaacaaagccctccca  gccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacag  gtgtacaccctgccccatcccggtgagctgaccaagaaccaggcgtcgcctg  acctgcctggtaaaggcttctatccagcgacatgcgtggagggtggagac  aatggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgtggactccgac  ggctccttcttcttctacagcaagcttccgtgtggcacaagacggcgtggc  ggacgtttcttctatgtccgtgtggcacaaccactacac  cagaagacgttcttctgtgtccggtaaagtgcacgggtgttagcagccatgt  aatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcccttccgtggcaaggaatccgg  gccaaaggatccagcggcagcatatggactcagacagttcccccagcagc  tccacctactgttaaccaaattgtgaggcgccgaatgtacacagggcgg  aaaccagtgaacacacccgtgcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgt  ttccaggaaaaggtcacctgcaagaacggcaggcaactgttacaagagcaac  tccagcatgcacatcacagactgcgcctgacaaacggctccaggtaccccaac  tgtgcataccggaccagccgaaggagagacacatcattgtggcgtgtgaaggg  agcccatatgtgccagttccactttgtgtttctgtggaggactctacctaataa  tctaga</p>
197	huVK3LP-	metpaqlfl1llwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknadivkvikrcdi

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0508]	hDNase1L 3-(G4S) 4 -hIgG1Wt -NLG-hRN asel-WT	ilvmeikdsnnricpilmeklnrnssrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhydqgdadvfsrepfvvwfqsphtavkdfviplhttpetsv keidelveytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtmprfvwl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefkqlqssraftnsksvtlrkktksrslsggggggggggggggg gggstglepkssdkthtcppcpapeellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektskakggprepqvylppsrdeltkqvsllclvk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfs csvmheglhnhytqkslslspgkvdgasshvnvsspsvqdipslgkesrakkfq rqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfheplvdvqnvcfqekv tckngqncyksnssmhitcrlngsrypncayrtpkerhiivacegspypv vhfdasvedst*
198	huVK3LP- hRNase1- WT-(G4S) 4-hIgG1- WT-NLG-h DNase1L3	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgcagcttcttccctcctgtactc tggctcccagataccaccggtaaggaatccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatg atgaggcgccgaaatatgacacagggcggtcaaaccagtgaacaccttttg cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccc aaggagagacacatcattgtggctgtgaagggagccatatgtgccagtcac ttttagatgttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcagg ggtggaggatctggaggaggtggagttggaggtggtttaccggctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagtcttcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtaacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaag acaaagccgcggaggagcagtaacaacacgacacgtaccgtgtggcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgcaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaaccatctccaaagccaaagggcag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0509]		ccccgagaaccacagggtgtacaccctgccccatccggatgagctgaccaag aaccaggcgtacgcctgacctgcctggtaaaaggcttcatcccgacatcgcc gtggagtggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcc gtgctggactccgacggctccttcctctacagcaagctcaccgtggacaag agcagggtggcagcaggaaacgtcttcattcatgtccgtatgcattgaggctcg cacaaccactacacgcagaagagcctctctgtctccggtaaaagtcgacgg gcttagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatcatgaggatc tgctccttcaacgtcaggctttggaaagcaagcaggaagacaatgcc atggatgtcattgtgaaggcatcaaacgcgtgtacatcatactcgtatggaa atcaaggacagaacaacaggatctgccccatactgtgattagctctcggttggaa aattcaaggagaggcataacataactatgtgattagctctcggttggaa aacacatataaaagaacaatatgccttctacaaggaaaagctgggtctgt aaggaggattatcactaccatgactatcaggatggagacgcagatgtttcc agggagcctttgtgtctggttcaatctccccacactgctgtcaaagacttc gtgattatccccctgcacaccaccccagagacatccgttaaggagatcgatgag ttgggtgaggtctacacggacgtgaaacaccgctggaaggcggagaatttcatt ttcatgggtgacttcaatgcggctgcagctacgtccccaaagaaggcctggaa aacatccgcttggagactgacccagggtttggctgatggggaccaagag gacaccacggtaagaagagcaccaactgtgcataatgacaggattgtgctttaga ggacaagaaatcgtcagttctgttccaaagtcaaacagtgttttgcattc cagaaagcttacaagactgactgaagaggaggccctggatgtcagcggaccactt ccagttgaatttaactacagtctcaaggccttcaccaacagcaaaaaatct gtcactctaaggaagaaaacaagagcaaacgcctaatgatctaga
199	huVK3LP- hRNase1- WT-(G4S) 4-hIgG1- WT-NLG-h DNase1L3	metpaqlflflwlpldttgkesrakkfqrqhmdsdsspssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqncyksnssmhitdcrltn gsrypncaiyrtspkerhiivacegspypvfhdasvedstdlsggggsggggsg ggggggggstglepkssdkthcpcpapellggpsvlfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlnkeykckvsnkalpapiektiskakgqpmpqvtlppsrdeletknqvsl tclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqq

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
		gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasshvnspsvqdimericsfnv rsfgeskqedknamdvivkvikrcdiilvmeikdsnnricpilmeklnrnssrg itynyvissrlgrntykeqyaflykekivsvkrhsyhyhdyqdgdadvsrepfv vwfqsphtavkdviiplhtpetsvkeidelveytdvkhrrkaenfifmgdf nagcsyvpkkawknirltdprfvwlidqedttvkkstncaydrivlrgqeiv ssvvpknsnsvfdfqkayklteeealdvsdhfpvefkqlqssraftnsksvtlrk ktkskrs*
[0510]	200 huVK3LP- hDNase1- G105R;A1 14F-(G4S )4-hIgG1 -WT-NLG- hTREX1-7 2AA	gttaagcttgcaccatggaaaccccagcgtagcttccttcctgtactc tggctccagataccaccggctgaagatcgccgcctcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtagctacatttgccagatcctg agccgctatgacatgccctggccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaaagctgtggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgt tacaggcctgaccagggtgtcggtggacagctactactacatgtatggctgc gagccctgcaggaacgcacacccatcaaccgagagccatttgcaggttcttc tccccgttcacagaggtcagggagttgccattgtccccgtatgcggccccgg ggggacgcagtagccgagatcgacgcctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgcattggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagaccctcccagtggcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgcaggatgcgtgcctcgaggccgttgcggccgttcccc gactcggtcttcccttaactccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gccccagccatcagtgaccactatccagtggaggatgtgcgtgaaagatctcc ggaggagggtggctcaggtggaggatctggaggagggtggaggatgtggaggat gttctaccggctcgagccaaatctctgacaaaactcacacatgtccaccc tgcccgacccctgaactccctgggggaccgtcagttcccttccccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggctg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcg gaggtgcataatgccaagacaagccgcggaggaggcagtaaacacgcacgtac cgtgtggctcaggtcctcaccgtcctgaccaggactggctgaatggcaaggag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0511]		tacaagtgcagaaggctccaacaaagcccccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtggagagcaatggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtctggactccgacggctcccttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcagggAACGTCTTCTATGCTCC GTGATGATGAGGGCTCTGCACAAACCACACCGCAGAAGAGCCTCTCTGTCT CCGGTAAAGTCACGGTGTAGCAGCCATGTGAATGTGAGCAGCCCTAGCGTG CAGGATATCATGGGCCCTGGAGCTCGCAGACAGGGCAGGATTGTGAGGGAAAG CCTGAGATGTGCTCTGCCACCCCCCTACCCACTCCCTCCAGGCTCAGCAGG ACACTGGGCACTCACACACCCACCCATGCTCCTCTCCAGGCTCAGCAGG ACGTACCCAACCAGGGCTCGCAGGCCCTGCCCCGGGGCCATGCAAGACCTC ATCTTTTCGACATGGAGGGCACTGGCTGCCCTTCTCCAGGCTCAGGTCACG GAGCTGTGCCTGCTGGCTGTCCACAGATGTGCCCTGGAGAGCCCCCCCACCT CAGGGGCCACCTCCACAGTCCTCCACCCACCGCGTGTGGTAGACAAGCTC CTGTGTGTGGCTCCGGGAAGGCCTGCAGCCCTGCAGCCAGCAGGATCACAG CTGAGCACAGCTGTGCTGGCAGCGCATGGCGTCAATGTTGATGACAACCTG GCCAACCTGCTCTAGCCTCCTGCAGCCAGCAGCCCTGGTGCCTGGT GCACACAAATGGTACCGCTACAGCTCCCTGCTTCAAGCAGAGCTGGCTATG CTGGCCTCACCAGTGTGGATGGTGCCTCTGTGTGGATAGCATCAGTGC CTGAAGGCCCTGGAGCGAGCAAGCAGCCCTCAGAACACGGCCAAGGAAGAGC TACAGCCTAGGCAGCATCTACACTCGCCTGTATGGCAGTCCCTCCAGACTCG CACACGGCTGAGGGTGTGCTGCCCTGCTCAGCATCTGTCACTGGAGACCA CAGGCCCTGCTCGGGTGGATGCTACGCCAGGCCTTCGGCACCATCAGG CCCATGTATGGGTACAGCCTCTGTAGGACCAAATGATAATCTAGA
201	huVK3LP- hDNase1- G105R; A1 14F-(G4S )4-hIgG1	metpaqlfllliwlpdttglkiaafniqtfgetkmsnatlvsvyivqilsrydi alvgevrdshtavgklldnlqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyddgcepcrndtnrepfivrffsrftevrefaiplhaapgda eidalydvyldvqekwgledvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais

表 2

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0513]		ggttctaccggctcgagccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccacgg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttcctttcccccaaaa cccaaggacaccctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtaactgtggacggcgt gaggtgcataatgccaagacaagccgcggaggaggcagaatggcaaggag cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggtaatggcaaggag tacaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtaacaccctgccccatcc cggtatgagctgaccaagaaccaggtaacgcctgacccgtggtaaaggcttc tatcccagcgcacatcgccgtggagtggagagcaatggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgctggactccgacggctcccttcctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtaacgcggatggccatgtgacccatgc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagaccctctctgtct ccggtaaagtgcacggtagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgt caggatatcctgaagatcgcacgcctcaacatccagacattggggagaccaag atgtccaatgccaccctcgtagctacattgtgcagatcctgagccgtatgac atcgccctggccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtgggaagctg ctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggtagtgc ccactggacgaaacagctataaggagcgctacgttccgtacaggccgtac caggtgtctgcggtagcactactacgtatggctgcgagccctgcgg aacgacacccatcaaccggagagccaggccattgtcaggttctccgggttac gaggtcaggagttgccattgttccctgtcatgcggccggggacgcagta gccgagatcgcgtcttatgcgtctacgttgcgttccatgtccagatgg tcggaggacgtcatgttgcacttcaatgcggctgcagctatgtgaga ccctccctgtgtcatccatccgcctgtggacaagccacccatccatgt atccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgtgcctatgac atcggttgcaggatgtgtccgaggcgccgttcccgactcggttcc cccttaacttcagnctgcctatggcttgcgttgcgttgcgttgc agtgaccactatccagtgaggtgtatgtgaatgtataatctaga
203	huVK3LP-	metpaqlfllllwlpdttgmgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpprlilt

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0514]		<p>hTREX1-7 2AA (G4S)4-h IgG1-WT- NLG-hDNA sel-G105 R;A114F</p> <p>lgthptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfspkvtelcllahrcalespptsqggppptvppprvvdklslcavapgkacspaaseitglstavlaahgrqcfdnnlanllafllrrqpwpwclvahngdrydfpllqaelamlgltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdshtaegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmgyvtasartkdlsffffggsgggsgggsgggstglepkssdkthcpcpcapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapietiskakgqprepqvytlppsrdeltnknqvsitclvkgfypsdiavewesngqpenyktppvldsdgsffflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasshvnnsspsvqdilkiaafniqtfgetkmsnatlvsyivqilsrydialvgevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyddgcepcgndtnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvylqvrekwgssedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtspfqwlipdsadttatpthcaydrivvagmlrlgavvpdsalpfnfqxayglsdqlaqaisdhypvevmlk*</p>
204	huVK3LP-hRNase1- WT-(G4S) 4-hIgG1- WT-NLG-h TREX1-72 AA	<p>gttaagctgccaccatggaaaccccagcgcagctcttcctccgtactc tggctccagataccaccggtaaggaatccggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttcccccagcagcagctccacctactgttaaccaaatg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacacccatgt cacgagccctggtagatgtccagaatgtctgttccaggaaaaggtcacctgc aagaacggcaggcaactgtcataaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaaaaaactgtccatccggaccagcccg aaggagagacacatcatttgtggctgtgaaggagccatatgtgccagtccac ttttagtctctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggat ggtggaggatctggaggagggtggagtggtggagggtggctaccggctcagg cccaaatcttctgacaaaactcacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctgggggaccgtcagtcttccttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggctcacatgcgtgtggacgtgagccacgaagac cctgaggtaaggtaactggtaacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaag acaagccggaggaggcagtaacaacagcacgttaccgtgtggcagcgtcctc</p>

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0515]		accgtcctgcaccaggactggctaatggcaaggagtacaagtcaaggtctcc aacaaagccctcccagccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggccag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctggtaaaggcttatcccagcgcacatcgcc gtggagtggagagcaatggcagccgagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctacagcaagctcaccgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtttctatgctccgtatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagccctctctgtctccggtaaagtgcacggt gctagcagccatgtaatgttagcagccctagcgtcaggatcatggccct ggagctcgacagacagggcaggattgtcagggaaaggcctgagatgtgcttc ccacccctacccactccctcccttcggatcttaacactggcactcacaca cccacccatgtcccttcaggtcagcaggtacgtacccaaccatggc tcgcaggccctgccccggggccatgcagaccctcatcttcgacatggag gccactggcttgccttccagccaaaggtcacggagctgtgcctgctggct gtccacagatgtgccttggagagccccccaccttcagggccacccata gttccctccaccaccgcgtgttagacaagcttcctgtgtggctccgggg aaggcctgcagccctgcagccagcagatcacaggtctgagcacagctgt gcagcgcattggcgtcaatgtttgtatgacaacctggccaaacctgtcc ttcctgcggcgcaggccacagccctggcctggcacacaatggcaccgc tacgactccccctgtccaaagcagagactggctatgtggccctcaccagt ctggatggtgccctgtgtggatagcatactgcgtgaaggccctggagc gcaagcagccctcagaacacggccaaaggaagagctacgccttaggc tacactgcctgtatggcagttccctccagactgcacacggctgagggt gtcctggccctgtcagcatctgtcagtgagaccacaggccctgtcg gtggatgtcagccaggcccttcggcaccatcaggccatgtatgggt gcctctgtcaggaccaaataatctaga
205	huVK3LP- hRNase1- WT- (G4S) 4-hIgG1-	metpaqlflllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkherhiivacegspypvhfdasvedstdlsffffggsg ggggggggstglepkssdkthcpcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
	WT-NLG-h TREX1-72 AA	evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlnqkeykckvsnkalpapiektskakgqpqrepqvytlppsrdektknqvs tclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslslspgkvdgasshvnsspsvqdimgpgarrq grivqgrpemcfcpptplpplrltlgthptpcsspgsaagtyptmgsqalp pgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelcllavhrcalespptsqgppptvpppp rvvdklslcavapgkacspaaseitglstavlaahgrqcfddnlalanllafllrq pqpwclvahngdrydfpllqaelamlgltsaldgafcvdsitalkalerassps ehgprksyslgsiytrlyggspdshtaegdvlallsicqwrpqallrwvdaha rpfgtirpmygvatasartk*
[0516]	206 huVK3LP- hDNase1L 3-hIgG1- WT-NLG-h TREX1-72 AA	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgtagttctttccctctgtactc tggctccagataccaccggtatgaggatctgtcttcaacgtcaggtcctt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatc aaacgcgtgtgacatcatactcgtatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgtatggagaagctgaacagaaaattcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggettggaaagaaacacatataaagaacaatatgccc tttctctacaaggaaaagctgggtctgtgaagaggagtttactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgtttccaggagcccttggctgg caatctccccacactgtgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttgggtgaggtctacacggacgt aaacaccgctggaaaggcggagaatttcatgggtgacttcaatgcggc tgcagctacgtccccaaagaaggcctggaaagaacatccgttggactgacccc aggttgggtgatcggggaccaagaggacaccacggtaagaagagacacc aactgtcatatgacaggattgtgttagaggacaagaaatcgtagttctgt gttcccaagtcaaacagtgtttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcgaccacttccagttgaatttaactacagtct tcaaggcccttacccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagccaaatcttctgacaaaactcacatgtcca ccgtgcccagcacctgaactctggggaccgtcagtcttcccttccccca aaacccaaggacaccctcatgtctccggacccctgaggtcacatgcgtgg

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列(核苷酸序列为 5'-3')
[0517]		gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagtcaactggtaactgtggacggc gtggagggtcataatgccaagacaagccgcggaggagcagtacaacagcacg taccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctaatggcaag gagtacaagtcaaggctccaacaaagcccccagccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccca tccccggatgagctgaccaagaaccaggctcagcctgacctgcctggtaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtggagagcaatggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccgctggactccgacggctccttctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggctggcagcagggaaacgtcttctcatgc tccgtatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctg tctccggtaaagtgcacggagctagcagccctgtgaacgtgagcagccccagc gtcaggatcatggccctggagctgcagacagggcaggattgtcaggaga aggcctgagatgtgcttctgcccacccctacccactccctcccttcggatc ttaacactgggcaactcacacacccacccatgctctccaggctcagcagca ggtagtacccaaaccatggctcgcaggccctgccccggggccatgcagacc ctcatcttttcgacatggaggccactggcttgccttccaggctcagcagca acggagctgtgcctgctggctgtccacagatgtgcctggagagccccccacc tctcagggccacctcccacagttccaccaccgcgtgtggtagacaagctc tccctgtgtggctccgggaaaggcctgcagccctgcagccagcagatcaca ggtagcagcacagctgtgctggcagcgcattggctgtggatgacaac ctggccaaacctgctccatggcggccactggcttgccttccaggctggctg gtggcacacaatggtgaccgctacgactccctgctccaaagcagcagactgg atgctggccctcaccagtgcgtggatggatggcttctgtgtggatagcatca gctgtaaggccctggagcgcagcaagcagccctcagaacacggccaaaggaag agctacagccctaggcagcatctacactgcctgtatggcagtcggatcc tcgcacacggctgagggtatgtcctggccctgctcagcatctgtcagtg ccacaggccctgctgcggtggtggatgctcacgccaggcccttcggcaccatc aggccatgtatgggtcacagcctctgtctggatgacaaatgataatctaga
207	huVK3LP- hDNase1L	metpaqlfl1lwlpdtgmricsfnvrsfgeskqedknadivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnssrritynyvissrlgrntykeqyaflyke

表 2		
SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' -3')
[0518]	3-hIgG1- WT-NLG-h TREX1-72 AA	klvsvkrsyhyhdyqdgdadvfsrepfvvfwfqsphtavkdfviiplhttpetsv keidelveytdvkhrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirltdprfvwl igdqedttvkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefkqlqssrafnkskvtirkktkskrdslepksdkthtcppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvvdvshedpevknwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektsak gqppeqvylppsrdeltkqnvsltclvkgfypsdiavewesngqpennyktt ppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsmhealhnhytqkslslspgkv dgasspvnvsspsvqdimgparrqgrivqgrpmemcfcppptplpplrliltgt htptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqliffdmeatglpfsqpkvtelcl lavhrcalespptsqgppptvppprvvdklslcavpgkacspaaseitglsta vlaahgrqcfddnnlanllafrrqpqwclvahngdrydfpllqaelamlgt saldgafcvdsitalkalerasspsehgprksyslgsiytrlygqsppdshae gdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmgygvtasartk*

## 序列表

<110>	华盛顿大学	
<120>	治疗性核酸酶组合物和方法	
<130>	27067-17583 PCT	
<140>	PCT/US10/55131	
<141>	2010-11-02	
<150>	61/370, 752	
<151>	2010-08-04	
<150>	61/257, 458	
<151>	2009-11-02	
<160>	223	
<170>	PatentIn 3.5版	
<210>	1	
<211>	42	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
[0001]	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400>	1	
	gttaagcttg ccaccatggg tctggagaag tccctcattc tg	42
<210>	2	
<211>	39	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400>	2	
	gataccaccc gtaggaaatc tgcagcacag aagtttcag	39
<210>	3	
<211>	40	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
	<223> 人工序列的描述：合成 引物	

<400> 3	ggctcgagca cagtagcatc aaagtggact ggtacgtagg	40
<210> 4		
<211> 48		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸		
<400> 4	aaatctagac ctcaaccagg taggatatct gcagcacaga agtttcag	48
<210> 5		
<211> 43		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸		
[0002] <400> 5	tcttagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtagc tag	43
<210> 6		
<211> 49		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 6	tgtccaccgt gtccagcacc tgaactcctg ggtggatcgt cagtcttcc	49
<210> 7		
<211> 49		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 7	agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgt	49

<210> 8		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 8		
tcttagattat catttacccg gagacagaga gaggctttc tgcgtgtgt g		51
<210> 9		
<211> 58		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 9		
cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtttt catcttcc		58
<210> 10		
[0003] <211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 10		
gaagatctcg agcccgagg tccccacaatc aaggcccttc ctcca		45
<210> 11		
<211> 48		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 11		
gtttcttagat tatcatttac ccggagtccg agagaagctc ttagtcgt		48
<210> 12		
<211> 49		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	
<400>	12	
agatctcgag	cccaaattttt ctgacaaaaac tcacacatgt ccaccgtgt	49
<210>	13	
<211>	39	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	
<400>	13	
gttttctcga	tggaggctgg gagggctttt ttggagacc	39
<210>	14	
<211>	48	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
[0004]	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400>	14	
aagggtctcca	acaaaggccct cccagcctcc atcgagaaaa caatctcc	48
<210>	15	
<211>	51	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	
<400>	15	
tcttagattat	catttacccg gagacagaga gaggctttc tgcgtgttgtt g	51
<210>	16	
<211>	31	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	

	<400> 16 accggtaagg aatccgggc caagaaattc c	31
	<210> 17 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
	<400> 17 ctcgagatct gtagagtctt ccacagaagg atcaaagtgg	40
	<210> 18 <211> 33 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
[0005]	<400> 18 agactgccgc ctgacaaaacg actccaggtt ccc	33
	<210> 19 <211> 33 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
	<400> 19 gggtacctgg agtcgttgtt caggcggcag tct	33
	<210> 20 <211> 37 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
	<400> 20 accggtatgg gctcacagac cctgccccat ggtcaca	37

<210> 21		
<211> 43		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 21		
ctcgagatct gttgttccag tggtagccgg agtgccgtac atg		43
<210> 22		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 22		
gttaagcttg ccaccatgtc cctgcaccca gttccccac gcctg		45
[0006] <210> 23		
<211> 44		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 23		
ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctttttt agag		44
<210> 24		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 24		
accggctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtccttg ga		42
<210> 25		
<211> 44		
<212> DNA		

<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 25		
ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctcttttg agag		44
<210> 26		
<211> 36		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 26		
gttaccggtc tgaagatcgc agcattcaac atccag		36
<210> 27		
<211> 39		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
[0007]		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 27		
gttctcgaga tcttcagca tcacctccac tggatagtg		39
<210> 28		
<211> 36		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 28		
gttgatatcc tgaagatcgc agcattcaac atccag		36
<210> 29		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		

## 引物

<400> 29		
gtttctagat tatcacttca gcatcacctc cactggatag tg		42
<210> 30		
<211> 49		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 30		
tgtccaccgt gtccaggcacc tgaactcctg ggtggatcgt cagtcttcc		49
<210> 31		
<211> 49		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
[0008]		
<400> 31		
agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgt		49
<210> 32		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 32		
gaagatctcg agccaaatc ttctgacaaa actcacatgt gt		42
<210> 33		
<211> 43		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 33		
gttagatctc gagccaaat cttctgacaa aactcacaca tct		43

<210> 34		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 34		
tcttagattat catttacccg gagacagaga gaggctttc tgcgtgtagt g		51
<210> 35		
<211> 48		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 35		
aagggtctcca acaaaggccct cccagcctcc atcgagaaaa caatctcc		48
[0009] <210> 36		
<211> 39		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 36		
gttttctcga tggaggctgg gagggcttg ttggagacc		39
<210> 37		
<211> 43		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 37		
aagcttgcca ccatggctct ggagaagtct cttgtccggc tcc		43
<210> 38		
<211> 40		

<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 38		
ctcgagatct gtagagtctt ccacagaagg atcaaagtgg		40
<210> 39		
<211> 31		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 39		
accggtaagg aatcccggtt caagaaattt c		31
<210> 40		
<211> 45		
<212> DNA		
[0010] <213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 40		
gatatccctt ccctggcaaa ggaatcccgg gccaagaat tccag		45
<210> 41		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 41		
gtttcttagat tattaggttag agtcctccac agaaggcatca aagtgc		45
<210> 42		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		

<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 42 ggtaagcttg ccaccatgtc acgggagctg gccccactgc tgctt		45
<210> 43 <211> 42 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 43 ctcgagatct gaggagcggt tgctctttgt tttcttcctt ag		42
<210> 44 <211> 41 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物		
[0011] <400> 44 accggtatga gcatctgctc cttcaacgtc aggtcccttg g		41
<210> 45 <211> 36 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 45 gttaccggtc tgaagatcgc agccttcaac atccag		36
<210> 46 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列		
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 46		

gttctcgaga tcttcagca tcacctccac tggatagtg	39
<210> 47	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 47	
gttgatatatcc tgaagatcgc agccttcaac atccag	36
<210> 48	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 48	
gtttcttagat tatcacttca gcatcacctc cactggatag tg	42
[0012]	
<210> 49	
<211> 60	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 49	
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc	60
<210> 50	
<211> 60	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 50	
gaacctgaca atgaatggct ctgggttcaa ggtgtcggtc ctgcaggcgt cgccaggcatc	60
<210> 51	

<211> 39		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 51		
ggagaagaac ctgacaatga atggctctcg gttgaaggt		39
<210> 52		
<211> 39		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 52		
accttcaacc gagagccatt cattgtcagg ttcttcctcc		39
<210> 53		
<211> 35		
[0013] <212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 53		
accggtatgg gccctggagc tcgcagacag ggcag		35
<210> 54		
<211> 34		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 54		
ctcgagatct ttggccttag cagaggctgt gacc		34
<210> 55		
<211> 37		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 55 accggtctcg agatgggccc tggagctcgc agacagg		37
<210> 56		
<211> 31		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 56 ctcgagtttg gtccttagcag aggctgtgac c		31
<210> 57		
<211> 37		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
[0014] <220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 57 accggtatgg gtcacagac cctgccccat ggtcaca		37
<210> 58		
<211> 43		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 58 ctcgagatct gttgttccag tggtagccgg agtgccgtac atg		43
<210> 59		
<211> 45		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		

<400> 59 gttaagcttg ccaccatgtc cctgcaccca gcttccccac gcctg	45
<210> 60 <211> 44 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400> 60 ctcgagatct gaggagcgat tgccttttt tctttttt agag	44
<210> 61 <211> 42 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
[0015] <400> 61 gttaagcttg ccaccatggg tctggagaag tccctcatc tg	42
<210> 62 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400> 62 ggctcgagca cagtagcatc aaagtggact ggtacgtagg	40
<210> 63 <211> 58 <212> DNA <213> 人工序列	
<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400> 63 cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtttt catcttcc	58

<210>	64	
<211>	53	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	
<400>	64	
	agatctcgag cccagaggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaat gcc	53
<210>	65	
<211>	45	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	
<400>	65	
	gaagatctcg agcccagagg tccccacaatc aagccctctc ctcca	45
<210>	66	
[0016]	<211> 39	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	
<400>	66	
	atcaaggcct ctcctccatc taaatcccc aCACCTAAC	39
<210>	67	
<211>	57	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 引物	
<400>	67	
	agtggcaagg agttcaaattt ctcggtaag aagaaagacc tcccaagggtt catcgag	57
<210>	68	
<211>	55	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	

<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 68 ggttctctcg atggacgctg ggaggtcttt gttgttgacc gagcatttga actcc		55
<210> 69		
<211> 48		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 69 gtttcttagat tatcatttac ccggagtccg agagaagctc ttagtcgt		48
<210> 70		
<211> 37		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
[0017] <220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 70 gcttagctccg tcgactttac ccggagacag agagagg		37
<210> 71		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 71 gactggctga atggcaagga gtacaagtgc tcggctcca acaaagccct c		51
<210> 72		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		

<400> 72 gagggctttg ttggagaccg agcacttgta agacttgcca ttcagccagt c	51
<210> 73	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400> 73 ccgcgggagg agcagtacag cagcacgtac cgtgtggtca gcgtc	45
<210> 74	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 引物	
[0018] <400> 74 gacgctgacc acacggtagc tgctgctgta ctgctcctcc cgccg	45
<210> 75	
<211> 45	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400> 75 gatatctcta gatttacccg gagtccgaga gaagctctta gtcgt	45
<210> 76	
<211> 47	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 引物	
<400> 76 gatatctccg gagtcgactt tacccggagt ccgagagaag ctcttag	47

<210> 77		
<211> 44		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 77		
cacaaaccca tagagaggat tacagcagta ctctccgggt ggtc		44
<210> 78		
<211> 44		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 78		
gaccacccgg agagtactgc tgtaatcctc tctatgggtt tgag		44
<210> 79		
[0019]		
<400> 79		
000		
<210> 80		
<211> 51		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 80		
gatatcacccg gtagaaccac ctccaccact cccacccct ccagtgcctc c		51
<210> 81		
<211> 50		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 81		

gtcgactccg gaggaggtgg ctcaggtggt ggaggcagtg gagggaggtgg	50
<210> 82	
<211> 48	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 82	
aaagtgcacg gagctagcag ccccgtgaac gtgagcagcc ccagcgtg	48
<210> 83	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 83	
cccatatat cctgcacgct ggggctgctc	30
[0020]	
<210> 84	
<211> 41	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 84	
accggtatga ggatctgctc cttcaacgta aggtcccttg g	41
<210> 85	
<211> 42	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成	
引物	
<400> 85	
agatctttat caggagcggt tgctctttgt ttttttcctt ag	42
<210> 86	

<211> 44		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 86		
tcttagattat caggagcgat tgccttttt tctcttttg agag		44
<210> 87		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 87		
accggctcaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtccttg ga		42
<210> 88		
<211> 39		
[0021] <212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 88		
gataccaccg gtaggaaatc tgcagcacag aagtttcag		39
<210> 89		
<211> 48		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 89		
aaatctagac ctcaaccagg taggatatct gcagcacaga agtttcag		48
<210> 90		
<211> 42		
<212> DNA		
<213> 人工序列		

<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 90 tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtag ta		42
<210> 91		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 91 agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc		33
<210> 92		
<211> 33		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
[0022] <223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 92 gggtacctgg agtcgttgt caggcggcag tct		33
<210> 93		
<211> 52		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		
<400> 93 ggctcaggtg gtggaggatc tggaggaggt ggctcaggtg gtggaggatc tg		52
<210> 94		
<211> 46		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成 引物		

	<400> 94 gttagatctc tccggaggag gtggctcagg tggtggagga tctgga	46
	<210> 95 <211> 46 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
	<400> 95 ctcgagactc ccacccctc cagatcctcc accaccttag ccacct	46
	<210> 96 <211> 50 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
[0023]	<400> 96 aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg	50
	<210> 97 <211> 50 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
	<400> 97 ctcgagaccg gtagaaccac ctccaccact cccacccctt ccagatcctc	50
	<210> 98 <211> 28 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述：合成 引物	
	<400> 98 gttagatctc tccggaggag gtggctca	28

<210> 99		
<211> 32		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
引物		
<400> 99		
accggtctcg agactccac ctccctccaga tc		32
<210> 100		
<211> 82		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
寡核苷酸		
<400> 100		
agatctctcc ggaggagggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggagggtg ggagtgggtgg		60
aggtggttct accggtctcg ag		82
[0024]		
<210> 101		
<211> 97		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
寡核苷酸		
<400> 101		
agatctctcc ggaggagggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggagggtg gctcaggtgg		60
tggaggatct ggaggagggtg ggagtaccgg tctcgag		97
<210> 102		
<211> 91		
<212> DNA		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述：合成		
寡核苷酸		
<400> 102		
agatctctcc ggaggagggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggagggtg gctcaggtgg		60
tggaggatct ggaggagggtg ggagtctcga g		91

<210>	103					
<211>	462					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	人工序列的描述：合成 寡核苷酸					
<400>	103					
gtcgacggag	ctagcagccc	cgtgaacgtg	agcagccccca	gcgtgcagga	tatcccttcc	60
ctgggcaagg	aatccgggc	caagaaattc	cagcggcagc	atatggactc	agacagttcc	120
cccagcagca	gctccaccta	ctgtaaccaa	atgatgaggc	gccggaatat	gacacagggg	180
cggtgcaaac	cagtgaacac	ctttgtgcac	gagccctgg	tagatgtcca	gaatgtctgt	240
ttccaggaaa	aggtcacctg	caagaacggg	cagggcaact	gctacaagag	caactccagc	300
atgcacatca	cagactgccc	cctgacaaac	gactccaggt	accccaactg	tgcataccgg	360
accagcccga	aggagagaca	catcattgtg	gcctgtgaag	ggagcccata	tgtgccagtc	420
cactttagtg	tttctgtgga	ggactctacc	taataatcta	ga		462
[0025]						
<210>	104					
<211>	798					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	人工序列的描述：合成 寡核苷酸					
<400>	104					
gatatcctga	agatcgcagc	cttcaacatc	cagacatttgc	gggagaccaa	gatgtccaaat	60
gccaccctcg	ttagtacat	tgtgcagatc	ctgagccgct	atgacatcgc	cctggccag	120
gaggtcagag	acagccacct	gactgccgtg	ggaaagctgc	tggacaacct	caatcaggat	180
gcaccagaca	cctatcacta	cgtggtcagt	gagccactgg	gacggAACAG	ctataaggag	240
cgctacctgt	tcgtgtacag	gcctgaccag	gtgtctgcgg	tggacagcta	ctactacgt	300
gatggctgcg	agccctgcag	gaacgcacacc	ttcaaccgag	agccattcat	tgtcagggttc	360
ttctcccggt	tcacagaggt	cagggagttt	gccattgttc	ccctgcatgc	ggccccgggg	420
gacgcagtag	ccgagatcga	cgctcttat	gacgtctacc	tggatgtcca	agagaaatgg	480
ggcttggagg	acgtcatgtt	gatgggcgac	ttcaatgcgg	gctgcagcta	tgtgagaccc	540

tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccac	600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt gttgcaggg	660
atgctgctcc gagggccgt tttccgac tcggcttcc ctttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact gcccagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
ctgaagtgtat aatctaga	798
<210> 105	
<211> 798	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 105	
[0026] gatattcctga agatgcgcgc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggAACAG ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgt	300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcagggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcattgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctcttat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttggagg acgtcatgtt gatggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccac	600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt gttgcaggg	660
atgctgctcc gagggccgt tttccgac tcggcttcc ctttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact gcccagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
ctgaaatgtat aatctaga	798
<210> 106	
<211> 798	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	

<400> 106	
gatatacctga agatgcgcgc cttcaacatc cagacatttggggagaccaa gatgtccaaat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag	120
gaggtcagag acagccacccact gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggAACAG ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgt	300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcagggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcattgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctcttat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttagagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccaccc tccagtggct gatccccgac	600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt gttgcagg	660
atgctgctcc gaggcgccgt tggccgcac tcggctttc ccttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact gggccaaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
[0027] ctgaagtgtat aatctaga	798
<210> 107	
<211> 795	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
<400> 107	
accggctctga agatgcgcgc cttcaacatc cagacatttggggagaccaa gatgtccaaat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag	120
gaggtcagag acagccacccact gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggAACAG ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgt	300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcagggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcattgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctcttat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480

ggcttggagg acgtcatgtt gatggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt gttgcaggg	660
atgctgctcc gagggccgt tttccgac tcggcttcc ctttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact gcccagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
ctgaaagatc tcgag	795
<210> 108	
<211> 795	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 108	
accggctctga agatcgac cttcaacatc cagacattt gggagaccaa gatgtccat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cttatcacta cgtggcgtt gggccacttgg gacggaaacag ctataaggag	240
[0028] cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgt	300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcagggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattttc ccctgcatgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctcttat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttggagg acgtcatgtt gatggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
tcccagtggt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt gttgcaggg	660
atgctgctcc gagggccgt tttccgac tcggcttcc ctttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact gcccagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
ctgaaagatc tcgag	795
<210> 109	
<211> 795	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	

<400> 109	
accggctgaa agatcgaccc cttcaacatc cagacattt gggagaccaa gatgtccat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggAACAG ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacat	300
gatggctgca agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcagggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcattgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctcttat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttagagg acgtcatgtt gatggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
tcccagtgg catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccac	600
agcgctgaca ccacagctac acccacgcac tgtgcctatg acaggatcgt gttgcagg	660
atgctgctcc gagggccgt tggccgtac tcggctttc ccttaactt ccaggctgcc	720
tatggcctga gtgaccaact gggcaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
[0029] ctgaaagatc tcgag	795
<210> 110	
<211> 715	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 110	
agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacatga	60
actcctgggg ggaccgtcag tttcctttt cccccaaaaa cccaaggaca ccctcatgtat	120
ctccggacc cctgaggtca catgcgttgtt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt	180
caagttcaac tggtagtgtt acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga	240
ggagcagtac aacagcacgt accgtgttgtt cagcgtctc accgtctgc accaggactg	300
gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaaacaaa gcccctccag ccccatcgaa	360
gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc	420
atccggat gagctgacca agaaccaggat cagcctgacc tgccgttca aaggcttcta	480
tcccagcgac atgcgggtgg agtggagag caatggcag ccggagaaca actacaagac	540
cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttttctc tacagcaagc tcaccgtgga	600

caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatt aggctctgca	660
caaccactac acgcagaaga gcctctctt gtctccgggt aaatgataat ctaga	715
<210> 111	
<211> 858	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
<400> 111	
gttaagttt ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggcttgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaaag	120
atgtccaaatg ccaccctcgat cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctggccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacetc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtagtgc agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctcggt ggacagctac	360
[0030] tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacact tcaaccgaga gccagccatt	420
gtcaggttct tctccgggtt cacagaggc agggagttt ccattgttcc cctgcattgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctcttatg acgtctacact ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atgggcact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
atccccgaca gcgcgtgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg	720
gttgcaggga tgctgctccg aggcccggtt gttccgact cggtcttcc cttaacttc	780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gccaagcca tcagtgcacca ctatccagt	840
gaggtgatgc tgaagtga	858
<210> 112	
<211> 918	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 112	
atgtcacggg agctggcccc actgctgctt ctcttcctt ccatccacag cgccctggcc	60
atgaggatct gtccttcaa cgtcagggtcc tttggggaaa gcaagcagga agacaagaat	120

gccatggatg tcatttgaa ggtcatcaa cgctgtaca tcatactcgatggaaatc aaggacagca acaacaggat ctgccccata ctgatggaga agctgaacag aaattcaagg agaggcataa catacaacta tgtgatttagc tctcggttg gaagaaaacac atataaaagaa caatatgcct ttctctacaa ggaaaagctg gtgtctgtga agaggagttt tcactaccat gactatcagg atggagacgc agatgtgttt tccagggagc ccttgggttctggttccaa tctccccaca ctgctgtcaa agacttcgtg attatcccc tgcacaccac cccagagaca tccgttaagg agatcgatga gttgggttag gtctacacgg acgtgaaaca ccgctggaaag gcggagaatt tcattttcat gggtaacttc aatgcggct gcagctacgt ccccaagaag gcctggaaga acatccgctt gaggactgac cccaggttttggctgtat cggggaccaa gaggacacca cggtgaagaa gagcaccaac tgtgcatatg acaggattgt gcttagagga caagaaatcg tcagttctgt tttcccaag tcaaaccatgt ttttgactt ccagaaagct tacaagctga ctgaagagga gcccctggat gtcagcgacc actttccagt tgaatttaaa ctacagtctt caagggcctt caccaacacgaaaaatctg tcactctaag gaagaaaaca aagagcaaac gctcctag	180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 918
[0031]	
<210> 113	
<211> 459	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 113	
atgggtctgg agaagtcctt tgtccggctc cttctgttt tcctgataact gctgggtctg ggctgggtcc agccttccct gggcaaggaa tcccgccca agaaattcca gcggcagcat atggactcaag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaattt gatgaggcgc cgaaatatga cacagggcg gtgcaaaccat gtgaacacctt ttgtgcacga gcccctggta gtgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacggca gggcaactgc tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgccc tgacaaacgg ctccaggtac cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg agcccatatg tgccagtcac ctttgatgct actgtgttag	60 120 180 240 300 360 420 459
<210> 114	
<211> 1162	
<212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 114

gttaagttt ccaccatgga aaccccgacg cagttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtaggga atctgcagca cagaaggttc agccggcagca catggatcca	120
gatggttcct ccatcaacag ccccacctac tgcaacccaa ttagtggaaacg ccggatatg	180
acaaatgggt catgcaagcc cgtgaacacc ttctgtcatg agcccttggc agatgtccag	240
gccgtctgct cccagaaaaa tgtcacctgc aagaacagga agagcaactg ctacaagagc	300
agctctgccc tgcacatcac tgactgccac ctgaaggca actccaagta tcccaactgt	360
gactacaaga ccactcaata ccagaagcac atcattgtgg cctgtgaagg gaaccctac	420
gtaccagtcc actttgatgc tacttgctc gagcccagag gtctcacaat caagccctt	480
cctccatgca aatgcccagc acctaaccctc ttgggtggat catccgtt catttccct	540
ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagccccca tggtcacatg tgtgggtgt	600
[0032] gatgtgagcg aggatgaccc agacgtccag atcagcttgtt ttgtgaacaa cgtggaaat	660
cacacagctc agacacaaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg ggtggcagt	720
gccctccccca tccagcacca ggactggatg agtggcaagg agtcaaatg ctccgtcaac	780
aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctaa aacccagagg gccagtaaga	840
gctccacagg tatatgttcatgttccacca gcagaagaga tgactaagaa agagttcagt	900
ctgacactgca tgatcacagg ctttttacct gccgaaattt ctgtggactg gaccagcaat	960
ggcgtagcag agcaaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga tggtttttac	1020
ttcatgtaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag tctttcgcc	1080
tgcgttgttccacca caccttacga ctaagagctt ctctcgact	1140
ccgggtaaat gataatctag aa	1162

<210> 115

<211> 2004

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<220>		
<221>	修饰的_碱基	
<222>	(1921)..(1921)	
<223>	a, c, t, g, 未知或其它	
<400>	115	
aagcttgcgg	ccatggaaac cccagcgtag ctctcttcc tcctgtact ctggctccca	60
gataccaccg	gttaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
agttccccca	gcagcagctc cacctactgt aaccaaataa tgaggcgccg gaatatgaca	180
cagggcggt	gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
gtctgtttcc	aggaaaaggt cacctgcaag aacggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
tccagcatgc	acatcacaga ctgccgcctg acaaaccgct ccaggtaccc caactgtgca	360
taccggacca	gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgt	420
ccagtcact	ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tggagccaa atttctgac	480
aaaactcaca	catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	540
ctcttcccc	caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	600
[0033]	gtgggtgggg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
gtggaggtgc	ataatccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	720
gtggtcagcg	tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780
aaggcttcca	acaaaggccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	840
cagccccgag	aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	900
caggtcagcc	tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	960
gagagcaatg	ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctccgtgct ggactccgac	1020
ggctccttct	tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaaac	1080
gttttctcat	gtccgtat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1140
tctctgtctc	cggtaaatcg cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc	1200
gtgcaggata	tcctgaagat cgccgccttc aacatccaga catttgggaa gaccaagat	1260
tccaatgccca	ccctcgtag ctacattgtc cagatcctga gccgttatga catgccctg	1320
gtccaggagg	tcagagacag ccacctgact gccgtgggaa agctgctgga caacctaatt	1380
caggatgcac	cagacaccta tcactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat	1440

aaggagcgct acctgttcgt gtacaggcct gaccagggtgt ctgcggtgga cagctactac	1500
tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacacccatca accgagagcc agccattgtc	1560
agtttcttct cccgggttcac agaggtcagg gagtttgcctt ttgttcccct gcatgcggcc	1620
ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag	1680
aaatggggct cgaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgt	1740
agaccctccc agtgtcatc catccgcctg tggacaagcc ccacccatca gtggctgtac	1800
cccgacageg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtgggt	1860
gcagggatgc tgctccgagg cggcgttgc cccgactcgg ctctccctt taacttccag	1920
nctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag	1980
gtgatgctga agtgataatc taga	2004

<210> 116

<211> 2004

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0034] <223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 116	
aagcttgcgg ccatggaaac cccagcgcag cttctttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccc gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataa tgaggcgccg gaatatgaca	180
cagggcggt gcaaaccagt gaacacctt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
gtctgtttcc aggaaaaggcacctgcaag aacggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
tccagcatgc acatcacaga ctggccctg acaaaccgct ccaggtaccc caactgtgca	360
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgt	420
ccagtcact ttgatgttc tgtggaggac tctacagatc tcgagccaa atcttctgac	480
aaaactcaca catgtccacc gtgcccgca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	540
ctttccccca caaaacccaa ggacaccctc atgatctcc ggaccctga ggtcacatgc	600
gtgggtggtgg acgtgagccca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	720
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780

	aagggtctcca acaaaggccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	840
	cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccccattccc gggatgagct gaccaagaac	900
	caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	960
	gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac	1020
	ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1080
	gttttctcat gtcgtgtat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1140
	tctctgttctc cggtaaatcg acgttgttgc tgcgtttttt tggatgttag cagcccttagc	1200
	gtgcaggata tcctgaagat cgccgccttc aacatccaga catttggga gaccaagatg	1260
	tccaatgccca ccctcgtagt ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catgccttg	1320
	gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtggga agctgctgga caacctaatt	1380
	caggatgcac cagacaccta taactacgtg gtcagtggac cactgggacg gaacagctat	1440
	aaggagcgct acctgttcgt gtacaggcct gaccagggtt ctgcgggtt cagctactac	1500
	tacgatgatg gctgcgagcc ctggggAAC gacacccatca accgagagcc attcattgtc	1560
[0035]	agtttttttcccggttcac agaggtcagg gagtttggca ttgttccctt gcatgcggcc	1620
	ccggggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag	1680
	aaatggggct tagaggacgt catgtttagt ggccacttca atgcgggctg cagctatgt	1740
	agaccctccc agtggtcattt catccgcctg tggacaagcc ccacccatca gtggctgtat	1800
	cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtgggt	1860
	gcagggatgc tgctccgagg cggcggtt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag	1920
	gctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag	1980
	gtgatgctga agtgataatc taga	2004

&lt;210&gt; 117

&lt;211&gt; 2004

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 117

aagcttgcgg ccatggaaac cccagcgcag cttctttcc tcctgtact ctggctccca

60

[0036]	gataccacggtaaggaatccggggccaagaattccagcggcagcatatggactcagac	120
	agttcccccagcagcagctcacctactgtaaccaaatatgatgaggcgccgaatatgaca	180
	cagggcggtgcaaaccagtgaacacccttgtgcacgagcccttggtagatgtccagaat	240
	gtctgttccaggaaaaggtcacctgcaagaacggcaggcgaactgcta caagagcaac	300
	tccagcatgcacatcacaga ctgccgcctg acaaaccgctccaggtaccccaactgtgca	360
	taccggacca gcccgaagga gagacacatcattgtggctgtgaaggagccccatgtg	420
	ccagtcactttgatgcttc tggaggac tctacagatctcagccaaatcttctgac	480
	aaaactcaca catgtccaccgtgcccagca cctgaactcc tgggggaccgtcagtc	540
	ctttcccccaaaaccctcggacaccctc atgatctccggacccatgcgtcacatgc	600
	gtgggtgtggacgtgagccacaaagccctgaggtaagt tcaactggta cgtggacggc	660
	gtggaggtgcatatgccaagacaaagcccg cgggaggagc agtacaacagcacgtaccgt	720
	gtggtcagcgtcctcaccgtcctgaccag gactggctgaatggcaagga gtacaagtgc	780
	aaggctccaacaaaccctccagggatccatctccaaagccaaaggcagccccgag	840
	gacaccagggtgtacaccctgccccatcccggatgagctgaccaagaac	900
	caggtcagctgacctggctgtcaaaaggcttttatccatcgccgtggagtg	960
	gagagcaatggcagccgaaacaactacaaagaccacgcctccgtgtggactccgac	1020
	ggctccttcctcctctacagcaagtcaccgtggacaaga gcaggtggca gcaaggaaac	1080
	gtcttctcatgtccgtatgtggggactgcacaaccactacacgcgaagagccctc	1140
	tctctgtctcgggtaaagtgcacggtgctagccatgtgatgttagcagccctagc	1200
	gtgcaggatatcctgaagatcgccgccttcacatccagaattgggaccaagatgt	1260
	tccaatgcca ccctcgtagctacattgtcagatccatgagccatgtatgacatccctg	1320
	gtccaggaggtcagagacagccacctgactggctggaaagctgctggcaaacctcaat	1380
	caggatgcac cagacaccta tcaactacgtgtcagtgacactggacggaacagctat	1440
	aaggagcgctacctgtgtcgtgtacggcctgaccagggtgtctggacagctactac	1500
	tacgatgatgtctgcgagccctggggaaacgacacccatcaaccggagggccagccattgtc	1560
	agttttctcccggttcacagaggtcagggatggccatgtttccctgtcatgcggcc	1620
	ccggggacgcagtagccgatgcacgctctatgacgttacctggatgtccaagag	1680
	aaatggggcttggaggacgtcatgttgcgtggacttcaatgcggcgtcagctatgt	1740

	agaccctccc agtgtcatc catccgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgatc	1800
	cccgacagcg ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt	1860
	gcagggatgc tgctccgagg cgccgttgg cccgactcgg ctctccctt taacttccag	1920
	gctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag	1980
	gtgatgctga aatgataatc taga	2004
	<210> 118	
	<211> 1569	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
	<400> 118	
[0037]	gttaagttt ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctctgtt actctggctc	60
	ccagatacca ccggctctgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctcgat cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
	ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcaatc gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctcggtt ggacagctac	360
	tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacaccc tcaaccgaga gccagccatt	420
	gtcaggttct tctccgggtt cacagaggtc agggagttt ccattgttcc cctgcattgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctcttatg acgtctaccc ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccaccc ttccatgtcg	660
	atccccgaca gcgcgtacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgat	720
	gttgcagggta tgctgcctcg aggcccggtt gttcccgact cggttcttcc cttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgcacca ctatccatgt	840
	gaggtgtatgc tgaaagatct cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccc	900
	tgccccagcac ctgaactccct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaa	960
	gacaccctca tggatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tggatgttggc cgtgagccac	1020
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggatc gtggacggcg tggaggtgca taatgcac	1080

acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgc aaggctccaa caaagccctc	1200
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggc agccccgaga accacaggtg	1260
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1320
gtcaaaggct tctatcccag cgacatgcc gttggagtgg agagcaatgg gcagccggag	1380
aacaactaca agaccacgcc tccctgtctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
aagctcaccc tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1500
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga	1560
taatctaga	1569

<210> 119  
 <211> 1569  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 寡核苷酸

[0038]

<400> 119	
gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagtttctt tcctcctgt actctggctc	60
ccagatacca ccggctctgaa gatgcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgat cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatgcc	180
ctggccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcaactac gtggctcgtg agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggg ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacact tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctccgggtt cacagaggtc agggagttt ccattgttcc cctgcattgc	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacact ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttagagga cgtcatgtt atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gcccacaccc ttccagtg	660
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg	720
gttgcaggga tgctgctccg aggccgcgtt gttccgact cggctttcc cttaacttc	780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaaagatct cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	900
tgc当地 cactgacac ctgaactcct ggggggaccg tcagtctcc tcttcccccc aaaacccaag	960
gacaccctca tcatctcccg gaccctgag gtcacatgct tgggggtgga cgtgagccac	1020
gaagaccctg aggtcaagtt caactggta gttggacggcg tggaggtgca taatgccaa	1080
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc	1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgc aggtctccaa caaaggccctc	1200
ccagccccca tcgagaaaac catctccaa gccaaaggc agcccccaga accacaggtg	1260
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacccgtc	1320
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtgg agagcaatgg gcagccggag	1380
aacaactaca agaccacgac tccctgtctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1500
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaatga	1560
taatctaga	1569

[0039]

&lt;210&gt; 120

&lt;211&gt; 1641

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 120

gttaagctt ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggctctgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag	120
atgtccaaatg ccaccctcgat cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcaactac gtggctcgtg agccactggg acggaacacgc	300
tataaggagc gctaccctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcgggt ggacagctac	360
tactacgtatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggc agggagttt ccattgttcc cctgcacatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatgcac gctctctatg acgtctacacct ggatgtccaa	540

	gagaaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgcgtgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg	720
	ttgcaggga tgctgctccg aggcgcgtt gttcccact cggtcttcc cttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagt	840
	gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggcttag gtggtgagg atctggagga	900
	gttgggagtg gtggaggtgg ttctaccgtt ctgcagccca aatttctga caaaactcac	960
	acatgtccac cgtgcccagc acctaactc ctggggggac cgctagtctt cctttcccc	1020
	ccaaaaacca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggt	1080
	gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaacttgtt acgtggacgg cgtggaggt	1140
	cataatgcca agacaaagcc gggggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1200
	gtcctcaccc tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc	1260
	aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1320
[0040]	gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1380
	ctgacctgcc tggtaaaagg ctttatccc agcgacatcg ccgtggagtggagagaat	1440
	ggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctccgtgc tggactccga cggctccccc	1500
	ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcagggaa cgtttctca	1560
	tgcgtgtga tgcataggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct	1620
	ccggtaaat gataatctag a	1641

&lt;210&gt; 121

&lt;211&gt; 1656

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 121

gttaagctt ccaccatgg aaccccgacg cagttctt tcctcctgt actctggctc 60

ccagatacca ccgtctgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120

atgtccaaatg ccaccctcg cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcg 180

[0041]	ctggtccagg aggtcagaga cagccacactg actgcgtgg ggaagctgct ggacaacctc aatcaggatg caccagacac ctatcaactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctcggt ggacagctac tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt gtcaggttct tctccgggtt cacagaggc agggagttt ccattgttcc cctgcattgc gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctcttatg acgtctaccc gatatgtccaa gagaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atgggcact tcaatgcggg ctgcagctat gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gcccacccctt ccagtggctg atccccgaca gcgcgtacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg gttgcaggga tgctgctccg aggcccggtt gttccgact cggctttcc cttaacttc caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtgaggatctggagga ggtggctcag gtggtgaggatctggagga ggtggagta ccggcttcga gcccacccatct tctgacaaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctccggac ccctgaggc acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtaatgc gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagcccgaaa aggaggcata caacagcac taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtg aagtgcagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctcccc catccggga tgagctgacc aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggc aaaggcttct atcccagcga catgccgtg gagtgggaga gcaatggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac tccgacggct cttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag ggaaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggcttcg acaaccacta cacgcagaag agcctctctc tgtctccggg taaatgataa tctaga	240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1656
	<210> 122 <211> 1650 <212> DNA <213> 人工序列	

<220>

### 〈223〉人工序列的描述：合成寡核苷酸

〈400〉 122

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc  
ccagatacca ccggctcgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag  
atgtccaatg ccaccctcggt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc  
ctggtccagg aggtcagaga cagccacccgt actgccgtgg ggaagctgct ggacaaccc  
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc  
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcgtt ggacagctac  
tactacgtatg atggctgcga gccctgcagg aacgacaccc tcaaccgaga gccattcatt  
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggc agggagttt ccattgttcc cctgcatgct  
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctcttatg acgtctacctt ggatgtccaa  
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atggcgact tcaatgcggg ctgcagctat  
gtgagacctt cccagtggc atccatccgc ctgtggacaa gccccaccc ttccatggct  
atccccgaca gcgcgtgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg  
gttgcaggga tgctgctccg aggcccggtt gttcccgact cggctttcc cttaacttc  
caggctgcct atggccttag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg  
gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggcttag gtggtgagg atctggagga  
ggtggcttag gtggtgagg atctggagga ggtggcttag tcgagccaa atcttgc  
aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagttcc  
ctttccccca caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc  
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacctt gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc  
gtggaggtgc ataatgcca gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt  
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc  
aaggcttcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaagg  
cagcccccggg aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac  
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgcc cgtggagtg  
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccggtct ggactccgac  
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac  
1560

gtcttctcat	gctccgtat	gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	1620
tctctgtctc	cggtaaatg	ataatctaga				1650
<210>	123					
<211>	1569					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	人工序列的描述：合成 寡核苷酸					
<400>	123					
gttaagttt	ccaccatgga	aaccccagcg	cagtttctt	tcctcctgt	actctggctc	60
ccagatacca	ccggcttgaa	gatgcagcc	ttcaacatcc	agacatttg	ggagaccaa	120
atgtccaaatg	ccaccctcg	ttagtacatt	gtgcagatcc	ttagccgcta	tgacatcgcc	180
ctggccagg	aggtcagaga	cagccacctg	actgccgtgg	ggaagctgct	ggacaacctc	240
aatcaggatg	caccagacac	ctatca	gtggtagt	agccactgg	acggaacagc	300
tataaggagc	gctacctt	cgtgtacagg	cctgaccagg	tgtctcggt	ggacagctac	360
[0043]	tactacgatg	atggctgcga	gcctgcagg	aacgacac	tcaaccgaga	420
gtcaggttct	tctccgggt	cacagaggc	agggagttt	ccattgttcc	cctgcattgc	480
gccccgggg	acgcagtagc	cgagatcgac	gctcttatg	acgtctac	ggatgtccaa	540
gagaaatggg	gcttggagga	cgtcatgtt	atggcgact	tcaatgcgg	ctgcagctat	600
gtgagaccct	cccagtggc	atccatccgc	ctgtggacaa	gccccac	ccagtggctg	660
atccccgaca	gcgcgtgac	cacagctaca	cccacgcact	gtgcctatg	caggatcg	720
gttgcaggga	tgctgtccg	aggcgcgtt	gttcccact	cggctttcc	ctttaactt	780
caggctgcct	atggcctgag	tgaccaactg	gcccaagcc	tcagtgacca	ctatccagt	840
gaggtgatgc	tgaaagatct	cgagccaaa	tcttctgaca	aaactcacac	atgtccaccc	900
tgcccagcac	ctgaactcct	ggggggaccg	tcagtcttcc	tcttcccccc	aaaacccaag	960
gacaccctca	tgtatcccg	gaccctgag	gtcacatgc	tgggtgg	cgtgagccac	1020
gaagaccctg	aggtaagtt	caactgg	gtggacgg	tggaggt	taatgccaag	1080
acaaagccgc	gggaggagca	gtacaacagc	acgtacc	tggcagcgt	cctcaccg	1140
ctgcaccagg	actggctgaa	tggcaaggag	tacaagt	gatgttccaa	caaagcc	1200

	ccagccccca tcgagaaaaac catctccaaa gccaaaggc agccccgaga accacaggtg	1260
	tacaccctgc ccccatcccg gnatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1320
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1380
	aacaactaca agaccacgcc tccctgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
	aagctcaccc tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1500
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc ggttaaatga	1560
	taatctaga	1569
	<210> 124	
	<211> 1173	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
	<400> 124	
	gttaagttt ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc	60
[0044]	ccagatacca ccggtaagga atccgggccc aagaaattcc agccggcagca tatggactca	120
	gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaacccaa ttagtggcgc ccggaaatatg	180
	acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc ttgtgcacg agccctggc agatgtccag	240
	aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacggc agggcaactg ctacaagagc	300
	aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg actccaggtt ccccaactgt	360
	gcataccgga ccagccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagccatat	420
	gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatttct	480
	gacaaaactc acacatgtcc accgtgccca gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	540
	ttcctttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	600
	tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggta agttcaactg gtacgtggac	660
	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	720
	cgtgtggta gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	780
	tgcaaggctt ccaacaaagc cttccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	840
	ggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccggatga gctgaccaag	900
	aaccaggta gcctgacctg cctggtaaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	960

tgggagagca atggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctccgt gctggactcc	1020
gacggctcct ttttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggta gcagcaggaa	1080
aacgtttct catgtccgt gatgtcgat gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1140
ctctcttgtt ctccggtaa atgataatct aga	1173
<210> 125	
<211> 1245	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
<400> 125	
gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctctgtc actctggc	60
ccagatacca ccggtaagga atcccgcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa ttagtggcgcc cgaaatatg	180
acacagggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agccctggc agatgtccag	240
[0045] aatgtctgtt tccagaaaaa ggtcacctgc aagaacggc agggcaactg ctacaagagc	300
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt	360
gcataccgga ccagccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagccatat	420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc	480
tcaggtggc gaggatctgg aggaggtggc agtgggtggag gtgggtctac cggtctcgag	540
ccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	600
ggaccgtca tttcccttt cccccaaaaa cccaaggaca ccctcatgtat ctccggacc	660
cctgaggtca catgcgtgg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	720
tgttacgtgg acggcgtggc ggtgcataat gccaaagacaa agcccgccggaa ggagcagttac	780
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	840
aaggagtaca agtgcacggt ctccaaacaaa gccctcccg ccccatcga gaaaaccatc	900
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctggggcc atccggat	960
gagctgacca agaaccaggta cagcgtgacc tgcctggta aaggcttcta tcccgacgc	1020
atgcgtgg agtgggagag caatggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc	1080

gtgctggact ccgacggctc cttttcctc tacagcaagg tcaccgtgga caagagcagg	1140
tggcagcagg ggaacgttctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1200
acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaatgataat ctaga	1245
<210> 126	
<211> 1254	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
<400> 126	
gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtaagga atcccgcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa ttagtggcgc ccgaaatatg	180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc ttgtgcacg agcccttgtt agatgtccag	240
aatgtctgtt tccagaaaaa ggtcacctgc aagaacggc agggcaactg ctacaagagc	300
[0046] aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggtt ccccaactgt	360
gcataccgga ccagccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagccatat	420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc	480
tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggc tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg	540
agtctcgagc ccaaacttgc tgacaaaact cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa	600
cctctggggg gaccgtcagt cttctcttc cccccaaac ccaaggacac cctcatgate	660
tcccgaccc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggc	720
aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag	780
gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggc agcgtccta ccgtcctgca ccaggactgg	840
ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggc tccacaaaag ccctcccagc ccccatcgag	900
aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca	960
tcccgatg agctgaccaa gaaccaggc agcctgaccc gcctggtaaa aggcttctat	1020
cccaagcaca tcgcccgtgga gtggagagc aatggcagc cggagaacaa ctacaagacc	1080
acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc ttcttcctct acagcaagct caccgtggac	1140
aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc tcatgctccg ttagtgcataa ggctctgcac	1200

aaccactaca	cgcagaagag	cctctctctg	tctccggta	aatgataatc	taga	1254
<210>	127					
<211>	1173					
<212>	DNA					
<213>	人工序列					
<220>						
<223>	人工序列的描述：合成 寡核苷酸					
<400>	127					
gttaagcttgc	ccaccatggaa	aaccccagcg	cagcttctct	tcctctgtct	actctggctc	60
ccagataccca	ccggtaagga	atcccgcc	aagaaattcc	agcggcagca	tatggactca	120
gacagttccc	ccagcagcag	ctccacctac	tgtaacccaaa	tgtgaggcg	ccggaatatg	180
acacagggc	ggtgcaaacc	agtgaacacc	tttgtgcacg	agccccctggt	agatgtccag	240
aatgtctgtt	tccagaaaaa	ggtcacctgc	aagaacggc	aggcaactg	ctacaagagc	300
aactccagca	tgcacatcac	agactgccgc	ctgacaaacg	gctccaggt	ccccaaactgt	360
gcataccgga	ccagccgaa	ggagagacac	atcattgtgg	cctgtgaagg	gagcccatat	420
[0047]	gtgccagtc	actttgatgc	ttctgtggag	gactctacag	atctcgagcc	480
gacaaaactc	acacatgtcc	accgtgccca	gcacctgaac	tcctgggggg	accgtcagtc	540
ttcctttcc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct	ccggacccc	tgaggtcaca	600
tgcgtggtag	tggacgtgag	ccacgaagac	cctgaggta	agttcaactg	gtacgtggac	660
ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaag	ccgcgggagg	agcagtacaa	cagcacgtac	720
cgtgtggta	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaatggcaa	ggagtacaag	780
tgcaaggct	ccaacaaagc	cctccagcc	cccatcgaga	aaaccatctc	caaagccaaa	840
ggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgccccat	cccggtatga	gctgaccaag	900
aaccaggta	gcctgaccc	cctggtaaaa	ggtttctatc	ccagcgacat	cgccgtggag	960
tgggagagca	atgggcagcc	ggagaacaac	tacaagacca	cgcctccgt	gtggactcc	1020
gacggctct	tcttcctcta	cagcaagctc	accgtggaca	agagcaggta	gcagcagggg	1080
aacgtttct	catgctccgt	gatgcatgag	gctctgcaca	accactacac	gcagaagagc	1140
ctctctctgt	ctccggtaaa	atgataatct	aga			1173
<210>	128					

&lt;211&gt; 945

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 128

atgggctcac	agaccctgcc	ccatggtcac	atgcagaccc	tcattttctt	agacactggaa	60
gccactggcc	tgccttcgtc	tcggcccgaa	gtcacagagc	tgtgcctgct	ggctgtccac	120
agacgtgctc	tggagaacac	ttccatttct	cagggacatc	cacctccagt	gcccgagaccg	180
ccccgtgtgg	tggacaagct	ctctctgtgc	attgctccag	ggaaaggcctg	tagccctggg	240
gccagtgaga	tcacaggct	gagcaaagct	gagctggaag	tacagggcgc	tcaacgcttc	300
gatgacaacc	tggccatcct	gctccgagcc	ttcctgcagc	gccagccaca	gccttgctgc	360
cttgtggcac	acaacggtga	ccgctatgac	tttctctgc	tccagacaga	gcttgcttagg	420
ctgagcactc	ccagtcctt	agatggtacc	ttctgtgtgg	acagcatcgc	tgccttaaag	480
gccttggAAC	aagcttagcag	cccctcaggg	aatggttcga	ggaaaagcta	cagcctggc	540
[0048]	agcatctaca	ccgcctgta	ctggcaagca	ccgacagact	cacatactgc	600
	gttctaacc	tgctcagcat	ctgtcagtgg	aagccacagg	ccctactgca	660
	gaacatgccc	ggccctttag	caccgtcaag	cccatgtacg	gcactccggc	720
	acaaccaacc	taaggccaca	tgctgccaca	gctactacac	ccctggccac	780
	agtcccagca	atggcaggag	caggcgacct	aagagtcctc	ctccagagaa	840
	gccccatcac	aggagggct	gctggccca	ctgagcctgc	tgaccctct	900
	atagccactc	tgtatggact	cttcctggcc	tcacctggc	agtAA	945

&lt;210&gt; 129

&lt;211&gt; 735

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 129

atgggctcac	agaccctgcc	ccatggtcac	atgcagaccc	tcattttctt	agacactggaa	60
gccactggcc	tgccttcgtc	tcggcccgaa	gtcacagagc	tgtgcctgct	ggctgtccac	120

agacgtgctc tggagaacac ttccatttct cagggacatc cacctccagt gcccagaccg	180
ccccgtgtgg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg	240
gccagtgaga tcacaggctc gagcaaagct gagctggaag tacagggcgc tcaacgcttc	300
gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttcctgcage gccagccaca gccttgctgc	360
cttgtggcac acaacggtga ccgctatgac tttcctctgc tccagacaga gcttgctagg	420
ctgagcactc ccagtcccct agatggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgccctaaag	480
gccttggAAC aagcttagcag ccctcaggg aatggtcga ggaaaagcta cagcctggc	540
agcatctaca cccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaaggtgat	600
gttctaaccct gtcctcagcat ctgtcagtg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac	660
gaacatgccc ggcccttag caccgtcaag cccatgtacg gcactccggc taccactgga	720
acaacagatc tcgag	735

<210> 130  
 <211> 1593  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

[0049]

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 寡核苷酸

<400> 130	
aagcttgcacccatggaaac cccagcgac cttctttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gtatggctc acagaccctg cccatggtc acatgcagac cctcatttc	120
ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctggcccg aagtcacaga gctgtgcctg	180
ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca	240
gtgcccagac cgcccggtgt ggtggacaag ctctctgt gcattgctcc agggaaagcc	300
tgttagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacaggg	360
cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag cttcctgca gcccggcca	420
cagccttgct gccttgccc acacaacggt gaccgctatg acttccctt gctccagaca	480
gagcttgcta ggctgagcac tccagttccc ctagatggta cttctgtgt ggacagcatc	540
gctgccctaa aggccttgaa acaagcttagc agccctcag ggaatggttc gaggaaaagc	600
tacagcctgg gcagcatcta caccggctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact	660
gctgaagggtg atgttctaaccctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg	720

	cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg	780
	gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtggtgg aggatctgga	840
	ggaggtggct cagggagtgg tggaggtggt tctaccgtc tcgagcccag aggtcccaca	900
	atcaaggcct ctcctccatg caaatgccca gcacctaacc tcttgggtgg atcatccgtc	960
	ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catggtcaca	1020
	tgtgtggtgg tggatgtgag cgaggatgac ccagacgtcc agatcagctg gtttgtgaac	1080
	aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtacttc	1140
	cgggtggtca gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa	1200
	tgctcggtca acaacaaaaga cctcccagcg tccatcgaga gaaccatctc aaaaccaga	1260
	ggcccgataa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagcagaaga gatgactaag	1320
	aaagagttca gtctgacctg catgatcaca ggcttcttac ctggcggaaat tgctgtggac	1380
	tggaccagca atggcggtac agagaaaaac tacaagaaca ccgcaacagt cctggactct	1440
	gatggtttctt acttcatgta cagcaagctc agagtacaaa agagcaattg ggaaagagga	1500
[0050]	agtcttttcg cctgctcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccttac gactaagagc	1560
	ttctctcgga ctccggtaa atgataatct aga	1593

&lt;210&gt; 131

&lt;211&gt; 1596

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 131

aagcttcca ccatggaaac cccagcgcag cttctttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccacccg gtatggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatttc	120
tttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcgccccg aagtcacaga gctgtgcctg	180
ctggctgtcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca	240
gtgcccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc	300
tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg	360
cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag cttcctgca gcgccagcca	420

	cagccttgct gccttgccc acacaacggt gaccgctatg acttcctct gctccagaca	480
	gagcttgcta ggctgagcac tccagttccc ctagatggta cttctgtgt ggacagcatc	540
	gctgccctaa aggccttgga acaagcttagc agccctcag ggaatggttc gaggaaaagc	600
	tacagcctgg gcagcatcta cacccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact	660
	gctgaaggtg atgttctaacc cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg	720
	cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgtta cgccactccg	780
	gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtgggtgg aggatctgga	840
	ggaggtggct caggtgggtgg aggtatctgga ggaggtggga gtctcgagcc cagaggtccc	900
	acaatcaagc cctctcctcc atgcaaattgc ccagcaccta acctcttggg tggatcatcc	960
	gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag ccccatggtc	1020
	acatgtgtgg tggtgatgt gagcgaggat gacccagacg tccagatcag ctggtttgt	1080
	aacaacgtgg aagtacacac agtcagacaa caaacccata gagaggatta caacagtact	1140
	ctccgggtgg tcagtccct ccccatccag caccaggact ggatgagtgg caaggagttc	1200
	aaatgctcggt tcaacaacaa agaccccca gcgtccatcg agagaaccat ctcaaaaccc	1260
[0051]	agagggccag taagagctcc acaggttatgttgcctc caccagcaga agagatgact	1320
	aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgatc acaggcttct tacctgcccga aattgctgt	1380
	gactggacca gcaatggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac agtcctggac	1440
	tctgatggtt cttaatccat gtacagcaag ctcagagtac aaaagagcac ttggaaaga	1500
	ggaagtcttt tcgcctgctc agtggccac gagggtctgc acaatcacct tacgactaag	1560
	agcttcctc ggactccggg taaatgataa tctaga	1596
	<210> 132	
	<211> 57	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
	<400> 132	
	gtcgacggcg cggccgccag ccccgtaac gtgagcagcc ccagcgtcga ggatatc	57
	<210> 133	
	<211> 2328	

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 133

aagcttgc	ccaatggaaac cccagcgcag cttctttcc tcctgctact ctggctcc	60
gataccacc	gtatgggctc acagaccctg cccatggtc acatgcagac cctcatttc	120
ttagacctgg	aagccactgg cctgccttcg tctcgccccg aagtacacaga gctgtgcctg	180
ctggctgtcc	acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcaggaca tccacactcca	240
gtgcccagac	cgtcccggtgt ggtggacaag ctctctgt gcattgtcc agggaaagcc	300
ttagccctg	gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg	360
cgtcaacgct	tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag cttcctgca gcgcagcca	420
cagccttgct	gccttgtggc acacaacggt gaccgctatg acttcctct gctccagaca	480
gagcttgcta	ggctgagcac tccagttccc ctagatggta cttctgtgt ggacagcatc	540
gctgccctaa	aggccttgga acaagctagc agccccttag ggaatggttc gagaaaaagc	600
tacagcctgg	gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact	660
gctgaaggtg	atgttctaacc cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggcctactg	720
cagtgggtgg	acgaacatgc ccggccctt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg	780
gctaccactg	gaacaacaga tctcatggc tcacagaccc tgcccatgg tcacatgcag	840
accctcatct	tcttagacct ggaagccact ggcctgcctt cgtctggcc cgaagtacaca	900
gagctgtgcc	tgctggctgt ccacagacgt gctctggaga acacttccat ttctcaggga	960
catccacctc	cagtgcctc accgccccgt gtggtgacca agctctctt gtgcattgt	1020
ccagggaaag	cctgttagccc tggggccagt gagatcacag gtctgagcaa agctgagctg	1080
gaagtacagg	ggcgtcaacg cttcgatgac aacctggcca tcctgctccg agccttcctg	1140
cagcgccagc	cacagccttg ctgccttgt gcacacaacg gtgaccgcta tgactttct	1200
ctgctccaga	cagagcttgc taggctgagc actcccagtc ccctagatgg tacttctgt	1260
gtggacagca	tcgctgccct aaaggccttg gaacaagcta gcagccccctc agggaatgg	1320
tcgaggaaaa	gctacagcct gggcagcatc tacaccggcc tgtactggca agcaccgaca	1380
gactcacata	ctgctgaagg ttagtgccta accctgctca gcatctgtca gtggaaagcca	1440

[0052]

	caggccctac tgcagtggtt ggacgaacat gcccggccct ttagcaccgt caagcccatg	1500
	tacggcactc cggctaccac tggacaacaaca gatctctccg gaggaggtgg ctcaggttgtt	1560
	ggaggatctg gaggaggtgg ctcaggttgtt ggaggatctg gaggaggtgg gagtctcgag	1620
	cccaagggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaata gcccagcacc taacctcttg	1680
	ggtgatcat ccgtcttcat ctccctcca aagatcaagg atgtactcat gatctccctg	1740
	agccccatgg tcacatgtgt ggtggtgat gtgagcgagg atgacccaga cgtccagatc	1800
	agctggtttgc tgaacaacgt ggaagtacac acagctcaga cacaacccca tagagaggat	1860
	tacaacagta ctctccgggt ggtcagtgcc ctcccatcc agcaccagga ctggatgagt	1920
	ggcaaggagt tcaaattgtc ggtcaacaac aaagacctcc cagcgtccat cgagagaacc	1980
	atctcaaaac ccagagggcc agtaagagct ccacaggat atgtcttgcc tccaccagca	2040
	gaagagatga ctaagaaaaga gttcagtctg acctgcatga tcacaggctt cttacctgcc	2100
	gaaattgctg tggactggac cagcaatggg cgtacagagc aaaactacaa gaacaccgca	2160
	acagtccctgg actctgtatgg ttcttacttc atgtacagca agtcagagt acaaaagagc	2220
	acttggaaaa gaggaagtct ttgcctgc tcagtggtcc acgagggtct gcacaatcac	2280
[0053]	cttacgacta agagcttctc tcggactccg ggttaaatgtat aatctaga	2328
	<210> 134	
	<211> 1749	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
	<400> 134	
	aagcttgcacccatggaaac cccagcgcag cttctttcc tcctgctact ctggctccca	60
	gataccacccgtatggccccc tggagctcgc agacaggca ggattgtca ggaaaggcct	120
	gagatgtctgtctccacc cccatggggcccttccatcc ttcggatctt aacactggc	180
	actcacacacccatggcccttcacccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc	240
	ggctcgaggccctggccccc gggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc	300
	actggcttgc ctttccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggccatggcc	360
	tgtgcctgg agagcccccc cacctctcag gggccacccctccatggccatggccatggcc	420
	cgtgtggtag acaagcttc cctgtgtgtt gctccggggaa aggccatggccatggccatggcc	480

[0054]

agcgagatca caggctgag cacagctgt ctggcagcgc atggcgtca atgtttgat	540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcgggcc agccacagcc ctggtcctg	600
gtggcacaca atggtaccg ctacgacttc cccctgtcc aagcagagct ggctatgctg	660
ggcctcacca gtgctctgga tggccttc tgtgtggata gcatcaactgc gctgaaggcc	720
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc	780
atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc	840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgtc	900
cacgccaggc cttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc	960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tggagtggt	1020
ggaggtggtt ctaccggctc cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	1080
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagttcc tctcccccc aaaacccaag	1140
gacaccctca tcatctcccg gaccctgag gtcacatcgc tgggtgttgc cgtgagccac	1200
gaagaccctg aggtcaagtt caactggta gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1260
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc	1320
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgc aggtctcaa caaaggccctc	1380
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggc agcccccaga accacaggtg	1440
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1500
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtgg agagcaatgg gcagccggag	1560
aacaactaca agaccacgcc tccctgtctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
aagctcaccc tggacaagag caggtggcag cagggaaacg tcttctcatg ctccgtatg	1680
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagacccctct ctctgtctcc ggtaaatga	1740
taatctaga	1749

&lt;210&gt; 135

&lt;211&gt; 1758

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 135

[0055]

aagcttgc	ccaatggaaac cccagcgcag cttctttcc tcctgctact ctggctccc	60
gataccacc	gtatggccc tggagctcg agacaggca ggattgtca gggaggc	120
gagatgtct	tctgccacc ccctaccca ctccctccc ttccgatctt aacactggc	180
actcacacac	ccacccatg ctccctcca ggctcagcag caggtacgt accaaccatg	240
ggctcgagg	ccctgcccc gggcccatg cagaccctca tcttttcga catggaggcc	300
actggcttgc	ccttctcca gccaaaggc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	360
tgtgccctgg	agagcccccc cacctctag gggccaccc ccacagttcc tccaccaccc	420
cgtgtggtag	acaagctctc cctgtgtgt gctccggga aggctgcag ccctgcagcc	480
agcgagatca	caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atggcgta atgtttgtat	540
gacaacctgg	ccaacctgct cctagccttc ctgcgggcc acccacagcc ctgggcctg	600
gtggcacaca	atggtgaccg ctacgacttc cccctgtcc aagcagagct ggctatgt	660
ggcctcacca	gtgctctgga tggccttc tgtgtggata gcatcaactgc gctgaaggcc	720
ctggagcgag	caaggcccc ctcagaacac ggccaagga agagctacag cctaggcagc	780
atctacactc	gcctgtatgg gcagtccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgt	840
ctggccctgc	ttagcatctg ttagtggaga ccacaggccc tgctcggtg ggtggatgt	900
cacgccaggc	cttcggcac catcaggccc atgtatggg tcacagcctc tgcttaggacc	960
aaagatctct	ccggaggagg tggctcagg ggtggaggat ctggaggagg tggctcagg	1020
ggtggaggat	ctggaggagg tggagtc tggccaaat cttctgacaa aactcacaca	1080
tgtccaccgt	gcccagcacc tgaactctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca	1140
aaacccaagg	acaccctcat gatctccgg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtgac	1200
gtgagccacg	aagaccctga ggtcaagttc aactggtagt tggacggcgt ggaggtgcat	1260
aatgccaaga	caaagcccg ggaggaggcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1320
ctcaccgtcc	tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaa	1380
aaagccctcc	cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaaggca gccccgagaa	1440
ccacaggtgt	acaccctgcc cccatccgg gatgagctga ccaagaacca ggtcagccctg	1500
acctgcctgg	tcaaaggctt ctatcccagc gacatgcgg tggagtgaaa gagcaatggg	1560
cagccggaga	acaactacaa gaccacgcct cccgtgtgg actccgacgg ctcccttcc	1620
ctctacagca	agtcaccgt ggacaagagc aggtggcagc agggaaacgt cttctcatgc	1680

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc tctgtctccg 1740  
 ggttaaatgat aatctaga 1758

<210> 136  
 <211> 27  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 136  
 Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu  
 20 25

<210> 137  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0056] <220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 137  
 Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu  
 20 25 30

<210> 138  
 <211> 30  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 138  
 Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Glu

20

25

30

&lt;210&gt; 139

&lt;211&gt; 262

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 139

Asp	Ile	Leu	Lys	Ile	Ala	Ala	Phe	Asn	Ile	Gln	Thr	Phe	Gly	Glu	Thr
1				5					10					15	

Lys	Met	Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile	Leu	Ser
								25				30			

Arg	Tyr	Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His	Leu	Thr
							35		40			45			

Ala	Val	Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro	Asp	Thr
						50		55		60					

[0057]

Tyr	His	Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr	Lys	Glu
						65		70		75			80		

Arg	Tyr	Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val	Asp	Ser
						85			90			95			

Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Arg	Asn	Asp	Thr	Phe	Asn
						100		105				110			

Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu	Val	Arg
						115		120			125				

Glu	Phe	Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala	Val	Ala
							130		135		140				

Glu	Ile	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu	Lys	Trp
						145		150		155		160			

Gly	Leu	Glu	Asp	Val	Met	Leu	Met	Gly	Asp	Phe	Asn	Ala	Gly	Cys	Ser
						165		170		175					

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys  
260

<210> 140

<211> 262

<212> PRT

[0058] <213> 智人

<400> 140

Asp Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr  
1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser  
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr  
35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr  
50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu  
65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn

100

105

110

Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
 115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
 130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
 145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
 165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
 195 200 205

[0059] Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
 210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys  
 260

<210> 141

<211> 262

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 141

Asp Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr  
 1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser  
20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr  
35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr  
50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu  
65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn  
100 105 110

Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
115 120 125

[0060]

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys  
260

<210> 142  
<211> 265  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 142  
Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr  
1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser  
20 25 30

[0061] Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr  
35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr  
50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu  
65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr Phe Asn  
100 105 110

Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp

145	150	155	160
Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser			
165		170	175
Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro			
180		185	190
Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro			
195		200	205
Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg			
210		215	220
Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala			
225		230	235
Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro			
245		250	255
[0062] Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu			
260		265	
<210> 143			
<211> 265			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 143			
Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr			
1	5	10	15
Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser			
20		25	30
Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr			
35		40	45
Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr			
50		55	60
Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu			
65		70	75
80			

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn  
100 105 110

Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
180 185 190

[0063]

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg  
210 215 220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu  
260 265

<210> 144

<211> 265

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成

## 寡核苷酸

<400> 144  
 Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr  
 1 5 10 15

Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser  
 20 25 30

Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr  
 35 40 45

Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr  
 50 55 60

Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu  
 65 70 75 80

Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser  
 85 90 95

[0064] Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn  
 100 105 110

Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg  
 115 120 125

Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala  
 130 135 140

Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp  
 145 150 155 160

Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser  
 165 170 175

Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro  
 180 185 190

Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro  
 195 200 205

Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg

210

215

220

Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Ala Ala  
 225 230 235 240

Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro  
 245 250 255

Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu  
 260 265

<210> 145  
 <211> 234  
 <212> PRT  
 <213> 智人

<400> 145  
 Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 1 5 10 15

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

[0065]

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
165 170 175

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
180 185 190

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
195 200 205

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
210 215 220

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
225 230

<210> 146

<211> 150

<212> PRT

[0066] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 146

Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln  
1 5 10 15

Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg  
20 25 30

Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys  
35 40 45

Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro  
50 55 60

Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys  
65 70 75 80

Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys

85

90

95

Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser  
 100 105 110

Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile  
 115 120 125

Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala  
 130 135 140

Ser Val Glu Asp Ser Thr  
 145 150

<210> 147

<211> 280

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

[0067]

<400> 147

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr  
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

[0068]

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys  
275 280

<210> 148

<211> 305

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 148

Met Ser Arg Glu Leu Ala Pro Leu Leu Leu Leu Ser Ile His

1

5

10

15

Ser Ala Leu Ala Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly  
 20 25 30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val  
 35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn  
 50 55 60

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg  
 65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn  
 85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser  
 100 105 110

[0069] Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp  
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr  
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr  
 145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr Thr Asp Val Lys  
 165 170 175

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
 180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg  
 195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr  
 210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly

225	230	235	240
Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp			
245		250	255

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

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr									
275		280		285					

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg									
290		295		300					

Ser  
305

<210> 149  
<211> 152  
<212> PRT  
<213> 智人

[0070]

Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Val Arg Leu Leu Leu Val Leu Ile									
1		5		10		15			

Leu Leu Val Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg									
20		25		30					

Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser									
35		40		45					

Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Asn Met Thr									
50		55		60					

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

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly									
85		90		95					

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys									
100		105		110					

Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser  
115 120 125

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val  
130 135 140

Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val  
145 150

<210> 150

<211> 378

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 150

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His  
[0071] 20 25 30

Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Lys Arg Arg Asp Met Thr Asn Gly Ser Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln  
65 70 75 80

Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser  
85 90 95

Ser Ala Leu His Ile Thr Asp Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val

130	135	140
Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys		
145	150	155
160		
Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro		
165	170	175
Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys		
180	185	190
Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp		
195	200	205
Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg		
210	215	220
Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln		
225	230	235
240		
[0072]	His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn	
	245	250
	255	
Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly		
260	265	270
Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu		
275	280	285
Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu		
290	295	300
Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln		
305	310	315
320		
Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe		
325	330	335
Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser		
340	345	350
Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr		

355

360

365

Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 370                   375

<210> 151  
 <211> 660  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (637)..(637)  
 <223> 任意氨基酸

<400> 151  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1                   5                   10                   15

[0073] Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20                   25                   30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35                   40                   45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50                   55                   60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65                   70                   75                   80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85                   90                   95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100               105                   110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115               120                   125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val

130	135	140
Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr		
145	150	155
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe		
165	170	175
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
180	185	190
Glu Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
195	200	205
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
210	215	220
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val		
225	230	235
[0074]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys	
	245	250
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
260	265	270
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro		
275	280	285
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val		
290	295	300
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly		
305	310	315
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp		
325	330	335
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp		
340	345	350
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His		

355

360

365

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

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
 385 390 395 400

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met  
 405 410 415

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr  
 420 425 430

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val  
 435 440 445

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His  
 450 455 460

[0075] Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr  
 465 470 475 480

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr  
 485 490 495

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu  
 500 505 510

Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe  
 515 520 525

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile  
 530 535 540

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Ser  
 545 550 555 560

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val  
 565 570 575

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe

580

585

590

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His  
 595 600 605

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala  
 610 615 620

Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Xaa Ala Tyr Gly  
 625 630 635 640

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu  
 645 650 655

Val Met Leu Lys  
 660

<210> 152  
 <211> 660  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

[0076]

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 152  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
 145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
 165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
 180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
 195 200 205

[0077]

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
 210 215 220

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
 245 250 255

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
 260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
 275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
355 360 365

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

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
385 390 395 400

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met  
405 410 415

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr  
420 425 430

[0078]

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val  
435 440 445

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His  
450 455 460

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr  
465 470 475 480

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr  
485 490 495

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu  
 500 505 510

Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe  
515 520 525

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile  
530 535 540

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu  
545 550 555 560

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val  
565 570 575

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe  
580 585 590

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His  
595 600 605

Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala  
610 615 620

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

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu  
645 650 655

[0079]

Val Met Leu Lys  
660

<210> 153

<211> 660

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 153

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn

	50	55	60	
	Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln			
	65	70	75	80
	Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn			
	85	90	95	
	Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr			
	100	105	110	
	Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val			
	115	120	125	
	Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val			
	130	135	140	
	Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr			
	145	150	155	160
[0080]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
	165	170	175	
	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
	180	185	190	
	Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
	195	200	205	
	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
	210	215	220	
	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
	225	230	235	240
	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
	245	250	255	
	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
	260	265	270	
	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			

275

280

285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
 290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
 325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
 355 360 365

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

[0081] Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
 385 390 395 400

Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys Met  
 405 410 415

Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg Tyr  
 420 425 430

Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala Val  
 435 440 445

Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr His  
 450 455 460

Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg Tyr  
 465 470 475 480

Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr Tyr  
 485 490 495

Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg Glu

500

505

510

Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe  
 515 520 525

Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu Ile  
 530 535 540

Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly Leu  
 545 550 555 560

Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val  
 565 570 575

Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe  
 580 585 590

Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr His  
 595 600 605

[0082] Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly Ala  
 610 615 620

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

Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val Glu  
 645 650 655

Val Met Leu Lys  
 660

<210> 154  
 <211> 514  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 154  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr  
115 120 125

[0083]

Phe Asn Arg Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
340 345 350

[0084]

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
500 505 510

Gly Lys

<210> 155

<211> 514

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 155

[0085] Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr

115

120

125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

[0086] Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
 275 280 285

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
 290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
 325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

340

345

350

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
 385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 435 440 445

[0087] Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 500 505 510

Gly Lys

<210> 156

<211> 538

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 156  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
 20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
 35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110

[0088]

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser  
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Thr  
290 295 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
325 330 335

[0089]

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
530 535

<210> 157

<211> 543

<212> PRT

[0090] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 157

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile  
35 40 45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr

85

90

95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

[0091] Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
 260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser  
 275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 290 295 300

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

305	310	315	320
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val 325                           330                           335			
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr 340                           345                           350			
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu 355                           360                           365			
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys 370                           375                           380			
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser 385                           390                           395                           400			
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys 405                           410                           415			
[0092]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile 420                           425                           430		
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro 435                           440                           445			
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu 450                           455                           460			
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn 465                           470                           475                           480			
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser 485                           490                           495			
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg 500                           505                           510			
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu 515                           520                           525			
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			

530

535

540

&lt;210&gt; 158

&lt;211&gt; 541

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 158

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Leu	Lys	Ile	Ala	Ala	Phe	Asn	Ile	Gln	Thr	Phe	Gly
					20					25			30		

Glu	Thr	Lys	Met	Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile
					35				40			45			

Leu	Ser	Arg	Tyr	Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His
					50			55			60				

[0093]

Leu	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro
					65			70			75			80	

Asp	Thr	Tyr	His	Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr
					85			90			95				

Lys	Glu	Arg	Tyr	Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val
					100			105				110			

Asp	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Arg	Asn	Asp	Thr
					115			120			125				

Phe	Asn	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu
					130			135			140				

Val	Arg	Glu	Phe	Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala
					145			150			155			160	

Val	Ala	Glu	Ile	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu
					165			170			175				

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser  
275 280 285

[0094]

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Ser Gly  
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
305 310 315 320

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
325 330 335

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
340 345 350

Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
355 360 365

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
370 375 380

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
385 390 395 400

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
405 410 415

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
420 425 430

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
435 440 445

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
450 455 460

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
465 470 475 480

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly  
485 490 495

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
500 505 510

[0095]

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
515 520 525

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
530 535 540

<210> 159

<211> 514

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 159

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly  
20 25 30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile

35

40

45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His  
 50 55 60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
 65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
 85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
 100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
 115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
 130 135 140

[0096] Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
 145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
 165 170 175

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
 180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
 195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
 210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
 225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
 245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His

	260	265	270
Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp			
275	280		285
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
290	295		300
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
305	310	315	320
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
325	330		335
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
340	345		350
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
355	360		365
[0097] Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
370	375	380	
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
385	390	395	400
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
405	410		415
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
420	425		430
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
435	440		445
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
450	455		460
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
465	470		475
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			

485

490

495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 500 505 510

Gly Lys

<210> 160

<211> 382

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 160

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20 25 30

[0098]

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Asp Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
210 215 220

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
245 250 255

[0099]

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His  
355 360 365

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

<210> 161  
<211> 406  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 161  
Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

[0100] Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro

165

170

175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
 180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
 195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
 210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
 225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
 245 250 255

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
 260 265 270

[0101] Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
 275 280 285

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
 290 295 300

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
 340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
 355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
 370 375 380

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

385

390

395

400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
405

&lt;210&gt; 162

&lt;211&gt; 409

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 162

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1				5					10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Lys	Glu	Ser	Arg	Ala	Lys	Lys	Phe	Gln	Arg	Gln	His
					20				25				30		

Met	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Cys	Asn	Gln
						35			40				45		

[0102]

Met	Met	Arg	Arg	Arg	Asn	Met	Thr	Gln	Gly	Arg	Cys	Lys	Pro	Val	Asn
					50			55				60			

Thr	Phe	Val	His	Glu	Pro	Leu	Val	Asp	Val	Gln	Asn	Val	Cys	Phe	Gln
					65			70		75			80		

Glu	Lys	Val	Thr	Cys	Lys	Asn	Gly	Gln	Gly	Asn	Cys	Tyr	Lys	Ser	Asn
					85				90				95		

Ser	Ser	Met	His	Ile	Thr	Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Asn	Gly	Ser	Arg	Tyr
					100			105				110			

Pro	Asn	Cys	Ala	Tyr	Arg	Thr	Ser	Pro	Lys	Glu	Arg	His	Ile	Ile	Val
					115			120				125			

Ala	Cys	Glu	Gly	Ser	Pro	Tyr	Val	Pro	Val	His	Phe	Asp	Ala	Ser	Val
					130			135				140			

Glu	Asp	Ser	Thr	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
					145			150				155			160

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 165 170 175

Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro  
 180 185 190

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys  
 195 200 205

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val  
 210 215 220

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr  
 225 230 235 240

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu  
 245 250 255

Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His  
 260 265 270

[0103]

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys  
 275 280 285

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln  
 290 295 300

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

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro  
 325 330 335

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn  
 340 345 350

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu  
 355 360 365

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val  
 370 375 380

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln  
 385                           390                           395                           400

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 405

<210> 163  
 <211> 382  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 163  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1                           5                           10                           15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20                           25                           30

[0104] Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35                           40                           45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50                           55                           60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65                           70                           75                           80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85                           90                           95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100                       105                           110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115                       120                           125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130                       135                           140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr

145	150	155	160
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
165		170	175
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
180		185	190
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
195		200	205
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
210		215	220
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
225		230	235
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
245		250	255
[0105]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser		
	260	265	270
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
275		280	285
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
290		295	300
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
305		310	315
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
325		330	335
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
340		345	350
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
355		360	365
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			

370

375

380

&lt;210&gt; 164

&lt;211&gt; 314

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 164

Met	Gly	Ser	Gln	Thr	Leu	Pro	His	Gly	His	Met	Gln	Thr	Leu	Ile	Phe
1				5					10					15	

Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Thr	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Arg	Pro	Glu	Val	Thr
						20			25				30		

Glu	Leu	Cys	Leu	Leu	Ala	Val	His	Arg	Arg	Ala	Leu	Glu	Asn	Thr	Ser
						35		40				45			

Ile	Ser	Gln	Gly	His	Pro	Pro	Pro	Val	Pro	Arg	Pro	Pro	Arg	Val	Val
						50		55			60				

[0106]

Asp	Lys	Leu	Ser	Leu	Cys	Ile	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Cys	Ser	Pro	Gly
					65			70		75			80		

Ala	Ser	Glu	Ile	Thr	Gly	Leu	Ser	Lys	Ala	Glu	Leu	Glu	Val	Gln	Gly
						85			90				95		

Arg	Gln	Arg	Phe	Asp	Asp	Asn	Leu	Ala	Ile	Leu	Leu	Arg	Ala	Phe	Leu
						100			105			110			

Gln	Arg	Gln	Pro	Gln	Pro	Cys	Cys	Leu	Val	Ala	His	Asn	Gly	Asp	Arg
						115		120			125				

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

Ser	Pro	Leu	Asp	Gly	Thr	Phe	Cys	Val	Asp	Ser	Ile	Ala	Ala	Leu	Lys
							145		150		155			160	

Ala	Leu	Glu	Gln	Ala	Ser	Ser	Pro	Ser	Gly	Asn	Gly	Ser	Arg	Lys	Ser
						165			170			175			

Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr  
180 185 190

Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys  
195 200 205

Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg  
210 215 220

Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly  
225 230 235 240

Thr Thr Asn Leu Arg Pro His Ala Ala Thr Ala Thr Thr Pro Leu Ala  
245 250 255

Thr Ala Asn Gly Ser Pro Ser Asn Gly Arg Ser Arg Arg Pro Lys Ser  
260 265 270

Pro Pro Pro Glu Lys Val Pro Glu Ala Pro Ser Gln Glu Gly Leu Leu  
275 280 285

[0107] Ala Pro Leu Ser Leu Leu Thr Leu Leu Thr Leu Ala Ile Ala Thr Leu  
290 295 300

Tyr Gly Leu Phe Leu Ala Ser Pro Gly Gln  
305 310

<210> 165

<211> 245

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 165

Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe  
1 5 10 15

Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg Pro Glu Val Thr  
20 25 30

Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu Glu Asn Thr Ser  
35 40 45

Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro Pro Arg Val Val

50

55

60

Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Gly  
 65                      70                      75                      80

Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu Glu Val Gln Gly  
 85                      90                      95

Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu  
 100                      105                      110

Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg  
 115                      120                      125

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

Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile Ala Ala Leu Lys  
 145                      150                      155                      160

[0108] Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser  
 165                      170                      175

Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr  
 180                      185                      190

Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys  
 195                      200                      205

Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg  
 210                      215                      220

Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly  
 225                      230                      235                      240

Thr Thr Asp Leu Glu  
 245

<210> 166  
 <211> 519  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 166

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10			15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Met	Gly	Ser	Gln	Thr	Leu	Pro	His	Gly	His	Met	Gln
								20	25				30		

Thr	Leu	Ile	Phe	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Thr	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Arg
								35	40				45		

Pro	Glu	Val	Thr	Glu	Leu	Cys	Leu	Leu	Ala	Val	His	Arg	Arg	Ala	Leu
								50	55		60				

Glu	Asn	Thr	Ser	Ile	Ser	Gln	Gly	His	Pro	Pro	Pro	Val	Pro	Arg	Pro
								65	70		75		80		

Pro	Arg	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Ser	Leu	Cys	Ile	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala
								85	90		95				

[0109]

Cys	Ser	Pro	Gly	Ala	Ser	Glu	Ile	Thr	Gly	Leu	Ser	Lys	Ala	Glu	Leu
							100	105				110			

Glu	Val	Gln	Gly	Arg	Gln	Arg	Phe	Asp	Asp	Asn	Leu	Ala	Ile	Leu	Leu
							115	120			125				

Arg	Ala	Phe	Leu	Gln	Arg	Gln	Pro	Gln	Pro	Cys	Cys	Leu	Val	Ala	His
							130	135			140				

Asn	Gly	Asp	Arg	Tyr	Asp	Phe	Pro	Leu	Leu	Gln	Thr	Glu	Leu	Ala	Arg
							145	150		155		160			

Leu	Ser	Thr	Pro	Ser	Pro	Leu	Asp	Gly	Thr	Phe	Cys	Val	Asp	Ser	Ile
							165	170		175					

Ala	Ala	Leu	Lys	Ala	Leu	Glu	Gln	Ala	Ser	Ser	Pro	Ser	Gly	Asn	Gly
								180	185		190				

Ser	Arg	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ser	Ile	Tyr	Thr	Arg	Leu	Tyr	Trp
							195	200		205					

Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu  
210 215 220

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp  
225 230 235 240

Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro  
245 250 255

Ala Thr Thr Gly Thr Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro  
275 280 285

Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro  
290 295 300

Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys  
305 310 315 320

[0110]

Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val  
325 330 335

Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn  
340 345 350

Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr  
355 360 365

Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp  
370 375 380

Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu  
385 390 395 400

Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg  
405 410 415

Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys  
420 425 430

Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu  
435 440 445

Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys  
450 455 460

Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser  
465 470 475 480

Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala  
485 490 495

Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser  
500 505 510

Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
515

<210> 167

<211> 524

<212> PRT

[0111] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 167

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln  
20 25 30

Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg  
35 40 45

Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu  
50 55 60

Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro  
65 70 75 80

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala Pro Gly Lys Ala

85

90

95

Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Lys Ala Glu Leu  
 100 105 110

Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu  
 115 120 125

Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His  
 130 135 140

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg  
 145 150 155 160

Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile  
 165 170 175

Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly  
 180 185 190

[0112] Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp  
 195 200 205

Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu  
 210 215 220

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp  
 225 230 235 240

Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro  
 245 250 255

Ala Thr Thr Gly Thr Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly  
 275 280 285

Gly Ser Leu Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys  
 290 295 300

Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe

305	310	315	320
Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met Val			
325		330	335
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile			
340		345	350
Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr			
355		360	365
His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro			
370		375	380
Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val			
385		390	395
Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro			
405		410	415
[0113]	Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Ala		
	420		425
	430		
Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly			
435		440	445
Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr			
450		455	460
Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser			
465		470	475
480			
Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg			
485		490	495
Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His			
500		505	510
Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys			
515		520	

&lt;210&gt; 168

&lt;211&gt; 19

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
肽

&lt;400&gt; 168

Val	Asp	Gly	Ala	Ala	Ser	Pro	Val	Asn	Val	Ser	Ser	Pro	Ser	Val
1				5					10				15	

Gln Asp Ile

&lt;210&gt; 169

&lt;211&gt; 768

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 169

[0114]	Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
	1			5					10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Met	Gly	Ser	Gln	Thr	Leu	Pro	His	Gly	His	Met	Gln
				20				25					30		

Thr	Leu	Ile	Phe	Leu	Asp	Leu	Glu	Ala	Thr	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Arg
		35				40						45			

Pro	Glu	Val	Thr	Glu	Leu	Cys	Leu	Leu	Ala	Val	His	Arg	Arg	Ala	Leu
	50			55					60						

Glu	Asn	Thr	Ser	Ile	Ser	Gln	Gly	His	Pro	Pro	Pro	Val	Pro	Arg	Pro
65				70				75				80			

Pro	Arg	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Ser	Leu	Cys	Ile	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala
	85				90					95					

Cys	Ser	Pro	Gly	Ala	Ser	Glu	Ile	Thr	Gly	Leu	Ser	Lys	Ala	Glu	Leu
	100				105						110				

Glu	Val	Gln	Gly	Arg	Gln	Arg	Phe	Asp	Asp	Asn	Leu	Ala	Ile	Leu	Leu
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

	115	120	125
Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His			
130	135	140	
Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg			
145	150	155	160
Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile			
165	170	175	
Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly			
180	185	190	
Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Trp			
195	200	205	
Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Thr Leu			
210	215	220	
[0115] Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu Gln Trp Val Asp			
225	230	235	240
Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met Tyr Gly Thr Pro			
245	250	255	
Ala Thr Thr Gly Thr Thr Asp Leu Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His			
260	265	270	
Gly His Met Gln Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu			
275	280	285	
Pro Ser Ser Arg Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His			
290	295	300	
Arg Arg Ala Leu Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro			
305	310	315	320
Val Pro Arg Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Ile Ala			
325	330	335	
Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Gly Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser			

	340	345	350
Lys Ala Glu Leu Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu			
355	360		365
Ala Ile Leu Leu Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys			
370	375		380
Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr			
385	390		395
Glu Leu Ala Arg Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys			
405	410		415
Val Asp Ser Ile Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro			
420	425		430
Ser Gly Asn Gly Ser Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr			
435	440		445
[0116] Arg Leu Tyr Trp Gln Ala Pro Thr Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp			
450	455		460
Val Leu Thr Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Lys Pro Gln Ala Leu Leu			
465	470		475
Gln Trp Val Asp Glu His Ala Arg Pro Phe Ser Thr Val Lys Pro Met			
485	490		495
Tyr Gly Thr Pro Ala Thr Thr Gly Thr Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly			
500	505		510
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly			
515	520		525
Ser Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro			
530	535		540
Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser			
545	550		555
Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu			

565

570

575

Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro  
 580 585 590

Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala  
 595 600 605

Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val  
 610 615 620

Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe  
 625 630 635 640

Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr  
 645 650 655

Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu  
 660 665 670

[0117] Pro Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys  
 675 680 685

Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser  
 690 695 700

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

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser  
 725 730 735

Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly  
 740 745 750

Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 755 760 765

<210> 170

<211> 573

<212> PRT

<213> 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 170

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10			15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Met	Gly	Pro	Gly	Ala	Arg	Arg	Gln	Gly	Arg	Ile	Val
								20	25			30			

Gln	Gly	Arg	Pro	Glu	Met	Cys	Phe	Cys	Pro	Pro	Pro	Thr	Pro	Leu	Pro
								35	40			45			

Pro	Leu	Arg	Ile	Leu	Thr	Leu	Gly	Thr	His	Thr	Pro	Thr	Pro	Cys	Ser
								50	55		60				

Ser	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gly	Thr	Tyr	Pro	Thr	Met	Gly	Ser	Gln	Ala
								65	70		75		80		

Leu	Pro	Pro	Gly	Pro	Met	Gln	Thr	Leu	Ile	Phe	Phe	Asp	Met	Glu	Ala
					85				90			95			

[0118]

Thr	Gly	Leu	Pro	Phe	Ser	Gln	Pro	Lys	Val	Thr	Glu	Leu	Cys	Leu	Leu
								100	105		110				

Ala	Val	His	Arg	Cys	Ala	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Gln	Gly	Pro
								115	120		125				

Pro	Pro	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Pro	Arg	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Ser	Leu
								130	135		140				

Cys	Val	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Cys	Ser	Pro	Ala	Ala	Ser	Glu	Ile	Thr
					145		150			155		160			

Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	His	Gly	Arg	Gln	Cys	Phe	Asp
								165	170		175				

Asp	Asn	Leu	Ala	Asn	Leu	Leu	Ala	Phe	Leu	Arg	Arg	Gln	Pro	Gln	
								180	185		190				

Pro	Trp	Cys	Leu	Val	Ala	His	Asn	Gly	Asp	Arg	Tyr	Asp	Phe	Pro	Leu
								195	200		205				

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly  
210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala  
225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser  
245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala  
260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln  
275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile  
290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Asp Leu Ser  
305 310 315 320

[0119]

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
325 330 335

Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys  
340 345 350

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu  
355 360 365

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu  
370 375 380

Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys  
385 390 395 400

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys  
405 410 415

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu  
420 425 430

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys  
435 440 445

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys  
450 455 460

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser  
465 470 475 480

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys  
485 490 495

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln  
500 505 510

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

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln  
530 535 540

[0120]

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn  
545 550 555 560

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
565 570

<210> 171

<211> 578

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 171

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val  
20 25 30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro

35	40	45
----	----	----

Pro	Leu	Arg	Ile	Leu	Thr	Leu	Gly	Thr	His	Thr	Pro	Thr	Pro	Cys	Ser
50														60	

Ser	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gly	Thr	Tyr	Pro	Thr	Met	Gly	Ser	Gln	Ala
65											75			80	

Leu	Pro	Pro	Gly	Pro	Met	Gln	Thr	Leu	Ile	Phe	Phe	Asp	Met	Glu	Ala
					85				90				95		

Thr	Gly	Leu	Pro	Phe	Ser	Gln	Pro	Lys	Val	Thr	Glu	Leu	Cys	Leu	Leu
						100			105				110		

Ala	Val	His	Arg	Cys	Ala	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Gln	Gly	Pro
									115			120		125	

Pro	Pro	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Pro	Arg	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Ser	Leu
								130	135			140			

[0121]	Cys	Val	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Cys	Ser	Pro	Ala	Ala	Ser	Glu	Ile	Thr
						145			150			155			160	

Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	His	Gly	Arg	Gln	Cys	Phe	Asp
									165			170		175	

Asp	Asn	Leu	Ala	Asn	Leu	Leu	Ala	Phe	Leu	Arg	Arg	Gln	Pro	Gln
						180			185			190		

Pro	Trp	Cys	Leu	Val	Ala	His	Asn	Gly	Asp	Arg	Tyr	Asp	Phe	Pro	Leu
						195			200			205			

Leu	Gln	Ala	Glu	Leu	Ala	Met	Leu	Gly	Leu	Thr	Ser	Ala	Leu	Asp	Gly
							210		215			220			

Ala	Phe	Cys	Val	Asp	Ser	Ile	Thr	Ala	Leu	Lys	Ala	Leu	Glu	Arg	Ala
						225			230			235		240	

Ser	Ser	Pro	Ser	Glu	His	Gly	Pro	Arg	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu	Gly	Ser
							245		250			255			

Ile	Tyr	Thr	Arg	Leu	Tyr	Gly	Gln	Ser	Pro	Pro	Asp	Ser	His	Thr	Ala
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

	260	265	270													
Glu	Gly	Asp	Val	Leu	Ala	Leu	Ser	Ile	Cys	Gln	Trp	Arg	Pro	Gln		
				275		280					285					
Ala	Leu	Leu	Arg	Trp	Val	Asp	Ala	His	Ala	Arg	Pro	Phe	Gly	Thr	Ile	
					290		295					300				
Arg	Pro	Met	Tyr	Gly	Val	Thr	Ala	Ser	Ala	Arg	Thr	Lys	Asp	Leu	Ser	
					305		310				315			320		
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly				
				325			330				335					
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Leu	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser	Asp		
					340		345				350					
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	
					355		360				365					
[0122]	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
					370		375				380					
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	
					385		390				395			400		
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	
					405			410				415				
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	
					420			425				430				
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	
					435			440				445				
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
					450			455				460				
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
					465		470				475			480		
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	

485

490

495

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 500 505 510

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
 515 520 525

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 530 535 540

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 545 550 555 560

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
 565 570 575

Gly Lys

[0123]	<210> 172	
	<211> 2091	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
	<400> 172	
	gttaagctt ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgt actctggctc	60
	ccagatacca ccggctctgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctcgat cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
	ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgt ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcaaacatc gtggtcagtg agccactggg acggaacacgc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctcggt ggacagctac	360
	tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacaccc tcaaccgaga gccattcatt	420
	gtcaggttct tctcccggtt cacagaggc agggagttt ccattgttcc cctgcattgcg	480
	ccccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctaccc ggatgtccaa	540
	gagaaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600

[0124]

gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacett ccagtggctg	660
atccccgaca gcgcgtgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg	720
gttgcaggga tgctgctccg aggcccgtt gttcccact cggtcttcc cttaacttc	780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagt	840
gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggcttag gtggtggagg atctggagga	900
ggtggagtg gtggaggtgg ttctaccgtt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac	960
acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctttcccc	1020
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggt	1080
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtaag ttcaacttgtt acgtggacgg cgtggaggt	1140
cataatgccca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1200
gtcctcaccc tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc	1260
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1320
gaaccacagg tgtacaccct gcccccattcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1380
ctgacctgcc tggtaaagg ctcttatccc agcgacatcg ccgtggagtggagagcaat	1440
ggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctccgtgc tggactccga cggctcc	1500
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca	1560
tgctccgtga tgcataaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct	1620
ccggtaaag tcgacggagc tagcagcccc gtgaacgtga gcagccccag cgtcaggat	1680
atcccttccc tggcaagga atccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	1740
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tcatgaggcg ccgaaatatg	1800
acacagggc ggtcaaacacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccttgtt agatgtccag	1860
aatgtctgtt tccagaaaaa ggtcacctgc aagaacggc agggcaactg ctacaagagc	1920
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt	1980
gcataccgga ccagccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagccatat	2040
gtgccagtc actttgatgc ttctgtggag gactctacct aataatctag a	2091

&lt;210&gt; 173

&lt;211&gt; 688

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 173

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10			15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Leu	Lys	Ile	Ala	Ala	Phe	Asn	Ile	Gln	Thr	Phe	Gly
					20					25			30		

Glu	Thr	Lys	Met	Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile
					35				40			45			

Leu	Ser	Arg	Tyr	Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His
					50				55			60			

Leu	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro
65					70				75			80			

Asp	Thr	Tyr	His	Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr
					85			90				95			

[0125]

Lys	Glu	Arg	Tyr	Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val
					100			105				110			

Asp	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Arg	Asn	Asp	Thr
					115			120				125			

Phe	Asn	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu
					130			135				140			

Val	Arg	Glu	Phe	Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala
145					150				155			160			

Val	Ala	Glu	Ile	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu
						165			170			175			

Lys	Trp	Gly	Leu	Glu	Asp	Val	Met	Leu	Met	Gly	Asp	Phe	Asn	Ala	Gly
					180			185				190			

Cys	Ser	Tyr	Val	Arg	Pro	Ser	Gln	Trp	Ser	Ser	Ile	Arg	Leu	Trp	Thr
					195			200				205			

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser  
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr  
290 295 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
305 310 315 320

[0126]

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
500 505 510

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser  
530 535 540

[0127]

Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly  
545 550 555 560

Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp  
565 570 575

Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg  
580 585 590

Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His  
595 600 605

Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr  
610 615 620

Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His  
625 630 635 640

Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala  
645 650 655

Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly  
660 665 670

Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
675 680 685

<210> 174

<211> 1185

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 174

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtccttc cctggcaag gaatccggg ccaagaaatt ccagcggcag 120

catatggact cagacagttc ccccagcagc agtcccacct actgtAACCA aatgtatgagg 180

cggcgaata tgacacaggg gcggtgcAAA ccagtAAAC ccttgtgca cgagcccctg 240

[0128] gtagatgtcc agaatgtctg tttccaggaa aaggtcacct gcaAGAACGG gcagggcaac 300

tgttacaaga gcaactccag catgcacate acagactgcc gcctgacaaa cgactccagg 360

taccccaact gtgcataccg gaccagcccg aaggagagac acatcattgt ggcctgtgaa 420

gggagcccat atgtgccagt ccactttgat gcttctgtgg aggactctac agatctcgag 480

cccaaATCTT ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgtc cagcacctga actcctgggt 540

ggatcgtag tttcccttt ccccccaaaa cccaggaca ctctcatgat ctccggacc 600

cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac 660

tgttacgtgg acggcatgga ggtgcataat gccaagacAA agccacgggA ggagcagtTC 720

aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgtcgtgc accaggactg gctgaacggc 780

aaggagtaca agtgcaggt ctccaaacAA gcccTCCAG cctccatgaa gaaaacaatC 840

tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctggggcc atccgggag 900

gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggta aaggcttcta tcccagcgac 960

atgcgcgtgg agtgggagag caatggcag ccggagaaca actacaacac cacgcctccc 1020

gtgctggact ccgacggctc cttccctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1080

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcattt aggctctgca caaccactac 1140

acgcagaaga gcctctct gtctccgggt aaatgataat ctaga 1185

〈210〉 175

〈211〉 386

<212> PRT

〈213〉 人工序列

〈220〉

### 〈223〉人工序列的描述：合成多肽

<400> 175

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe  
20 25 30

Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr  
35 40 45

[0129] Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys  
50 55 60

Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn  
65                   70                   75                   80

Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys  
85 90 95

Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn  
100 105 110

Asp Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg  
 115 120 125

His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe  
130 135 140

Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
145 150 155 160

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

165

170

175

Ser Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
 180 185 190

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu  
 195 200 205

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met Glu Val His  
 210 215 220

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg  
 225 230 235 240

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
 245 250 255

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Ser Ile Glu  
 260 265 270

[0130] Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
 275 280 285

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
 290 295 300

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
 305 310 315 320

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asn Thr Thr Pro Pro Val  
 325 330 335

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Ser Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
 340 345 350

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
 355 360 365

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

Gly Lys

385

<210> 176  
<211> 2106  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 176  
gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc 60  
ccagatacca ccggctctgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120  
atgtccaatg ccacccttgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatgcc 180  
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240  
aatcaggatg caccagacac ctatcaactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300  
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcgtt ggacagctac 360  
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
gtcaggttct tctccgggtt cacagaggc agggagttt ccattgttcc cctgcattgcg 480  
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacctt ggatgtccaa 540  
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
gtgagaccct cccagtggc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660  
atccccgaca ggcgtgacac cacagetaca cccacgcact gtgccttatga caggatcg 720  
gttgcaggga tgctgctccg aggcggcgtt gttccgact cggctttcc cttaacttc 780  
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg 840  
gaggtgtatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtgagg atctggagga 900  
ggtggctcag gtggtgagg atctggagga ggtggagta ccggtctcga gccccaaatct 960  
tctgacaaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1020  
gtcttcctct tccccccaaa acccaaggac accctcatga tctccggac ccctgaggc 1080  
acatgcgtgg tggtgacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtaatgt 1140  
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagc 1200  
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtg 1260  
aagtgcagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1320

aaaggcgc	cccgagaacc	acaggtgtac	accctgccc	catccggga	tgagctgacc	1380
aagaaccagg	tcagcctgac	ctgcctggc	aaaggcttct	atcccagcga	catgccgtg	1440
gagtggaga	gcaatggca	gccggagaac	aactacaaga	ccacgcctcc	cgtgctggac	1500
tccgacggct	ccttcttct	ctacagcaag	ctcaccgtgg	acaagagcag	gtggcagcag	1560
gffaacgtct	tctcatgctc	cgtgatgcat	gaggctctgc	acaaccacta	cacgcagaag	1620
agcctctctc	tgtctccggg	taaagtgcac	ggagctagca	gccccgtgaa	cgtgagcagc	1680
cccagcgtgc	aggatatccc	ttccctggc	aaggaatccc	ggccaagaa	attccagcgg	1740
cagcatatgg	actcagacag	ttcccccage	agcagctcca	cctactgtaa	ccaaatgatg	1800
aggcgccgga	atatgacaca	ggggcggtgc	aaaccagtga	acacctttgt	gcacgagccc	1860
ctggtagatg	tccagaatgt	ctgtttccag	aaaaaggta	cctgcaagaa	cggcaggcggc	1920
aactgctaca	agagcaactc	cagcatgcac	atcacagact	gccgcctgac	aaacggctcc	1980
aggtacccca	actgtgcata	ccggaccagc	ccgaaggaga	gacacatcat	tgtggcctgt	2040
gaagggagcc	catatgtgcc	agtccacttt	gatgcttctg	tggaggactc	tacctaataa	2100
[0132] tctaga						2106

&lt;210&gt; 177

&lt;211&gt; 693

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 177

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1														15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Leu	Lys	Ile	Ala	Ala	Phe	Asn	Ile	Gln	Thr	Phe	Gly
														30	

Glu	Thr	Lys	Met	Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile

Leu	Ser	Arg	Tyr	Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr  
85 90 95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val  
100 105 110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr  
115 120 125

Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu  
130 135 140

Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala  
145 150 155 160

Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu  
165 170 175

[0133]

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser  
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
305 310 315 320

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
325 330 335

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
340 345 350

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
355 360 365

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
370 375 380

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
385 390 395 400

[0134]

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
405 410 415

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
420 425 430

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
435 440 445

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
450 455 460

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
465 470 475 480

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
485 490 495

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
500 505 510

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
515 520 525

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val  
530 535 540

Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp  
545 550 555 560

Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln  
565 570 575

His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn  
580 585 590

Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val  
595 600 605

Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe  
610 615 620

[0135] Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser  
625 630 635 640

Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg  
645 650 655

Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile  
660 665 670

Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser  
675 680 685

Val Glu Asp Ser Thr  
690

<210> 178

<211> 2100

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400>	178	
gttaagcttg	ccaccatgga	aaccccagcg
	cagttctct	tcctctgt
	actctggctc	60
ccagatacca	ccggctcgaa	gatgcagcc
	ttcaacatcc	agacattgg
	ggagaccaag	120
atgtccaatg	ccaccctcggt	cagctacatt
	gtgcagatcc	tgagccgcta
	tgacatcgcc	180
ctggtccagg	aggtcagaga	cagccacctg
	actgcccgtt	ggaagctgct
	ggacaacctc	240
aatcaggatg	caccagacac	ctatcaaac
	gtggtcagt	agccactggg
	acggaacagc	300
tataaggagc	gctacctgtt	cgtgtacagg
	cctgaccagg	tgtctcggt
	ggacagctac	360
tactacgatg	atggctgcga	gccctgcagg
	aacgacacct	tcaaccgaga
	gccattcatt	420
gtcaggttct	tctcccggtt	cacagaggte
	agggagttt	ccattttcc
	cctgcatg	480
gccccggggg	acgcagtagc	cgagatcgac
	gctcttatg	acgtctacct
	ggatgtccaa	540
gagaaatggg	gcttggagga	cgtcatgtt
	atgggcact	tcaatgcggg
	ctgcagctat	600
gtgagaccct	cccagtggtc	atccatccgc
	ctgtggacaa	gccccacett
	ccagtggctg	660
atccccgaca	gcgcgtgacac	cacagctaca
	cccacgcact	gtgccttatg
	caggatcg	720
gttgcaggg	tgctgctccg	aggcgccgtt
	gttcccgact	cggcttcc
	ctttaactt	780
caggctgcct	atggcctgag	tgaccaactg
	gcccaagcca	tcaatgcacca
	ctatccagtg	840
gaggtgatgc	tgaaagatct	ctccggagga
	ggtggctcag	gtggtgagg
	atctggagga	atctggagga
ggtggctcag	gtggtgagg	gttggggagtc
	tgcagccaa	tgcagccaa
	atcttctgac	960
aaaactcaca	catgtccacc	gtgccagca
	cctgaactcc	tgggggacc
	gtcagtctt	1020
ctttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc
	atgatctccc	ggacccctga
	ggtcacatgc	1080
gtggtgtgg	acgtgagcca	cgaagaccct
	gaggtcaagt	tcaactggta
	cgtggacggc	1140
gtggaggtgc	ataatgccaa	gacaaagccg
	cgggaggagc	agtacaacag
	cacgtaccgt	1200
gtggtcagcg	tcctcaccgt	cctgcaccag
	gactggctg	atggcaagga
	gtacaagtgc	1260
aaggtctcca	acaaagccct	cccagcccc
	atcgagaaaa	ccatctccaa
	agccaaaggg	1320
cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccctg
	ccccatccc	ggatgagct
	gaccaagaac	1380
caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc
	ttctatccca	gcaacatcg
	cgtggagtgg	1440
gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac
	aagaccacgc	ctccctgt
	ggactccgac	1500
ggctcccttct	tcctctacag	caagctcacc
	gtggacaaga	gcaggtggca
	gcagggaaac	1560
gtcttctcat	gtccctgtat	gcatgaggct
	ctgcacaaacc	actacacgca
	gaagagcctc	1620

tctctgtctc cggtaaaagt cgacggagct agcagccccg tgaacgtgag cagccccagg	1680
gtgcaggata tcccttccct gggcaaggaa tcccggcca agaaattcca gcggcagcat	1740
atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaa at gatgaggcgc	1800
cggaaatatga cacagggcg gtgcaaacc acca gtgaacacct ttgtgcacga gcccctggta	1860
gatgtccaga atgtctgtt ccaggaaaag gtcacctgca agaacggca gggcaactgc	1920
tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccg cc tgacaaacgg ctccaggtac	1980
cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg	2040
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataatctaga	2100

&lt;210&gt; 179

&lt;211&gt; 691

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 179

[0137]	Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro			
	1	5	10	15

Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly		
20	25	30

Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile		
35	40	45

Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His		
50	55	60

Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro			
65	70	75	80

Asp Thr Tyr His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr		
85	90	95

Lys Glu Arg Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val		
100	105	110

Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr

	115	120	125
Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu			
130	135	140	
Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala			
145	150	155	160
Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu			
165	170	175	
Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly			
180	185	190	
Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr			
195	200	205	
Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala			
210	215	220	
[0138] Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu			
225	230	235	240
Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln			
245	250	255	
Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His			
260	265	270	
Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser			
275	280	285	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly			
290	295	300	
Gly Gly Gly Ser Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys			
305	310	315	320
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
325	330	335	
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			

	340	345	350
	Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys		
	355	360	365
	Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
	370	375	380
	Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
	385	390	395
	Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
	405	410	415
	Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
	420	425	430
	Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
	435	440	445
[0139]	Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
	450	455	460
	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
	465	470	475
	Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
	485	490	495
	Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
	500	505	510
	Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
	515	520	525
	His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly		
	530	535	540
	Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro		
	545	550	555
	Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met		

565

570

575

Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met  
 580 585 590

Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr  
 595 600 605

Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu  
 610 615 620

Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser  
 625 630 635 640

Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro  
 645 650 655

Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala  
 660 665 670

[0140] Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu  
 675 680 685

Asp Ser Thr  
 690

<210> 180

<211> 2019

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 180

gttaagctt ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggctctgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagacccaag 120

atgtccaatg ccaccctcggt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180

ctggtccagg aggtcagaga cagccacactg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240

aatcaggatg caccagacac ctatcaaac gtggtagtgc agccactggg acggaacagc 300

tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcgggt ggacagctac 360

[0141]

tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagttt ccattgttcc cctgcatgcg	480
gcccccgggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atgggcact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacett ccagtggctg	660
atccccgaca gcgcgtgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg	720
gttgcagggta tgctgctccg aggcccggtt gttccgact cggtcttcc cttaacttc	780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaaagatct cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccacccg	900
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	960
gacaccctca tcatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggta cgtgagccac	1020
gaagaccctg aggtcaagtt caactggta cttggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1080
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt ctcaccgtc	1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgc aagtctccaa caaaccctc	1200
ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggc agcccccaga accacagg	1260
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gac	1320
gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1380
aacaactaca agaccacgac tcccggtct gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaaacg tcttctcatg ctccgtatg	1500
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagacgcctt ctctgtctcc ggttaaagtc	1560
gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agcccccagcg tgcaggatat ccctccctg	1620
ggcaaggaat cccggccaa gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttcccc	1680
agcagcagct ccacctactg taaccaaattg atgaggcgcc ggaatatgac acagggcgg	1740
tgcaaaccag tgaacacattt tgtgcacgag cccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc	1800
caggaaaagg tcacctgcaa gaacggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg	1860
cacatcacag actgccgcct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc	1920
agcccgaaagg agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac	1980
tttgatgctt ctgtggagga ctctaccaa taatctaga	2019

<210> 181

<211> 664

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 181

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1				5				10					15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Leu	Lys	Ile	Ala	Ala	Phe	Asn	Ile	Gln	Thr	Phe	Gly
		20						25				30			

Glu	Thr	Lys	Met	Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile
		35						40				45			

Leu	Ser	Arg	Tyr	Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His
		50				55			60						

[0142] Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro  
65 70 75 80

Asp	Thr	Tyr	His	Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr
					85			90				95			

Lys	Glu	Arg	Tyr	Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val
				100			105					110			

Asp	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Arg	Asn	Asp	Thr
					115			120				125			

Phe	Asn	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu
					130		135				140				

Val	Arg	Glu	Phe	Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala
					145		150				155			160	

Val	Ala	Glu	Ile	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu
					165			170			175				

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp  
275 280 285

[0143]

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly  
290 295 300

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile  
305 310 315 320

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu  
325 330 335

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His  
340 345 350

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

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys  
370 375 380

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu  
385 390 395 400

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr  
405 410 415

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu  
420 425 430

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp  
435 440 445

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val  
450 455 460

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp  
465 470 475 480

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His  
485 490 495

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro  
500 505 510

[0144]

Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser  
515 520 525

Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe  
530 535 540

Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr  
545 550 555 560

Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys  
565 570 575

Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn  
580 585 590

Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys  
595 600 605

Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn  
610 615 620

Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg  
625 630 635 640 645

His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe  
645 650 655

Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
660

<210> 182

<211> 1652

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 182

gaccaagctt gccaccatgg aaaccccgac gcagcttctc ttccctctgc tactctggct 60

cccgatacc accggctcaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtccttg gagcgagcaa 120

gaaggaaaaac catgaagcca tggatatcat tgtgaagatc atcaaacgct gtgacctat 180

actgttgatg gaaatcaagg acagcagcaa caacatctgt cccatgctga tggagaagct 240

aatggaaat tcacgaagaa gcacaacata caactatgtg attagttctc gacttggaaag 300

aaacacgtac aaagagcagt atgccttcgt ctacaaggag aagctggtgt ctgtgaagac 360

aaaataccac taccatgact atcaggatgg agacacagac gtgtttcca gggagccctt 420

tgtggtttgg ttccatccc ctttactgc tgtcaaggac ttctgtgattt tccccttgca 480

cacaactccc gagacctccg ttaaagagat agatgagctg gtcgatgtct acacggatgt 540

gagaagccag tggaagacag agaatttcat cttcatgggt gatttcaacg ccggctgttag 600

ctatgtcccc aagaaggcct ggcagaacat tcgtttgagg acggacccca agtttggttt 660

gctgattggg gaccaagagg acactacggt caagaagagt accagctgtg cctatgacag 720

gattgtgctt tgtggacaag agatagtcaa ctccgtggtt ccccggttcca gtggcgcttt 780

tgactttcag aaagcttatg acttgtctga agaggaggcc ctggatgtca gtgatcaactt 840

tccagttgag ttaaagctac agtcttcaag ggccttcacc aacaacagaa aatctgtttc 900

tctcaaaaaag agaaaaaaaaa gcaatcgctc ctcagatctc gagccccagag gtctcacaat 960

caagccctct cctccatgca aatgcccagc acctaaccctc ttgggtggat catccgttt 1020

[0145]

catcttccct ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagccccca tggcacatg	1080
tgtgggtgtg gatgtgagcg aggatgaccc agacgtccag atcagctggt ttgtgaacaa	1140
cgtggaagta cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctcg	1200
ggtgttcagt gccctccccca tccagcacca ggactggatg agtggcaagg agttcaaatg	1260
ctcggtaaac aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctcaa aaccagagg	1320
gccagtaaga gctccacagg tatatgtctt gcctccacca gcagaagaga tgactaagaa	1380
agagttcagt ctgacactgca tgatcacagg ctttttaccc gccggaaattt ctgtggactg	1440
gaccagcaat gggcgtacag agcaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga	1500
tggtttttac ttcatgtaca gcaagcttagt agtacaaaag agcacttggg aaagagggaa	1560
tcttttcgccc tgctcagtgg tccacgaggg tctgcacaat caccttacga ctaagagctt	1620
ctctcggact ccgggtaaat gataatctag aa	1652

&lt;210&gt; 183

&lt;211&gt; 541

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

[0146]

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 183

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Leu	Arg	Leu	Cys	Ser	Phe	Asn	Val	Arg	Ser	Phe	Gly
								20		25			30		

Ala	Ser	Lys	Lys	Glu	Asn	His	Glu	Ala	Met	Asp	Ile	Ile	Val	Lys	Ile
							35		40				45		

Ile	Lys	Arg	Cys	Asp	Leu	Ile	Leu	Leu	Met	Glu	Ile	Lys	Asp	Ser	Ser
	50				55				60						

Asn	Asn	Ile	Cys	Pro	Met	Leu	Met	Glu	Lys	Leu	Asn	Gly	Asn	Ser	Arg
	65				70				75				80		

Arg	Ser	Thr	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ile	Ser	Ser	Arg	Leu	Gly	Arg	Asn
					85				90				95		

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Val Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser  
 100 105 110

Val Lys Thr Lys Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Thr Asp  
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe His Ser Pro Phe Thr  
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Val Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr  
 145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Asp Val Tyr Thr Asp Val Arg  
 165 170 175

Ser Gln Trp Lys Thr Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
 180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Gln Asn Ile Arg Leu Arg  
 195 200 205

[0147]

Thr Asp Pro Lys Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr  
 210 215 220

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

Gln Glu Ile Val Asn Ser Val Val Pro Arg Ser Ser Gly Val Phe Asp  
 245 250 255

Phe Gln Lys Ala Tyr Asp Leu Ser Glu Glu Glu Ala Leu Asp Val Ser  
 260 265 270

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr  
 275 280 285

Asn Asn Arg Lys Ser Val Ser Leu Lys Lys Arg Lys Lys Gly Asn Arg  
 290 295 300

Ser Ser Asp Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile Lys Pro Ser Pro Pro  
 305 310 315 320

Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val Phe Ile  
325 330 335

Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Met  
340 345 350

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln  
355 360 365

Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln  
370 375 380

Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu  
385 390 395 400

Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Ser  
405 410 415

Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys  
420 425 430

[0148]

Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro  
435 440 445

Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr  
450 455 460

Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn Gly Arg  
465 470 475 480

Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser Asp Gly  
485 490 495

Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr Trp Glu  
500 505 510

Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn  
515 520 525

His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
530 535 540

<210> 184  
 <211> 1667  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 寡核苷酸

<220>  
 <221> 修饰的\_碱基  
 <222> (826)..(826)  
 <223> a, c, t, g, 未知或其它

<220>  
 <221> 修饰的\_碱基  
 <222> (832)..(832)  
 <223> a, c, t, g, 未知或其它

<400> 184  
 gagaccagct tgccccatgt ccctgcaccc agcttcccca cgccctggcct ccctgctgct 60

cttcatcattt gccctccatg acaccctggc cctaaggctc tgctcattca atgtgaggc  
ctttggagcg agcaagaagg aaaaccatga agccatggat atcattgtga agatcatcaa 180

[0149] acgctgtgac cttatactgt tgatggaaat caaggacagc agcaacaaca tctgtcccat 240

gctgatggag aagctgaatg gaaattcacg aagaagcaca acatacaact atgtgattag  
ttctcgactt ggaagaaaaca cgtacaaaga gcagtatgcc ttctgttaca aggagaagct 300

ggtgtctgtg aagacaaaat accactacca tgactatcag gatggagaca cagacgtt  
ttccagggag ccctttgtgg tttggttcca ttccccctt actgctgtca aggacttcgt 360

gattgtcccc ttgcacacaa ctcccgagac ctccgttaaa gagatagatg agctggcga  
tgtctacacg gatgtgagaa gccagtggaa gacagagaat ttcatttca tgggtgattt 420

caacgccggc tgtagctatg tccccaaagaa ggcctggcag aacattcggt tgaggacgga  
ccccaaatgtt gtttgctga ttggggacca agaggacact acggtaaga agagtaccag 480

ctgtgcctat gacaggattt tgctttgtgg acaagagata gtcaactccg tgggtcccc  
ttccagtgcc gtctttgact tttagaaagc ttatgacttg tctgangagg angccctgg 540

tgtcagtgtat cactttccag ttgagttaa gctacagtct tcaagggcct tcaccaacaa  
cagaaaaatct gtttctctca aaaagagaaa aaaaggcaat cgctcctcag atctcgagcc 600

cagaggtctc acaatcaagc cctctctcc atgcaaattgc ccagcaccta acctttggg  
caatcgatgtt 960

tggatcatcc gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag	1080
ccccatggtc acatgtgtgg tggtgatgt gagcgaggat gacccagacg tccagatcag	1140
ctggtttgtg aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta	1200
caacagtact ctccgggtgg tcagtgcct cccatccag caccaggact ggatgagtgg	1260
caaggagttc aaatgctcg tcaacaacaa agaccccca gcgtccatcg agagaaccat	1320
ctcaaaaccc agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgctc caccagcaga	1380
agagatgact aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgatc acaggcttct tacctgccga	1440
aattgctgtg gactggacca gcaatggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac	1500
agtcctggac tctgatggtt cttaatcat gtacagcaag ctcagagtac aaaagagcac	1560
ttggaaaga ggaagtcttt tcgcctgctc agtggccac gagggtctgc acaatcacct	1620
tacgactaag agttctctc ggactccggg taaatgataa tctagaa	1667

&lt;210&gt; 185

&lt;211&gt; 546

&lt;212&gt; PRT

[0150] &lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (270)..(270)

&lt;223&gt; 任意氨基酸

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (272)..(272)

&lt;223&gt; 任意氨基酸

&lt;400&gt; 185

Met Ser Leu His Pro Ala Ser Pro Arg Leu Ala Ser Leu Leu Leu Phe  
1 5 10 15Ile Leu Ala Leu His Asp Thr Leu Ala Leu Arg Leu Cys Ser Phe Asn  
20 25 30Val Arg Ser Phe Gly Ala Ser Lys Lys Glu Asn His Glu Ala Met Asp  
35 40 45

Ile Ile Val Lys Ile Ile Lys Arg Cys Asp Leu Ile Leu Leu Met Glu  
50 55 60

Ile Lys Asp Ser Ser Asn Asn Ile Cys Pro Met Leu Met Glu Lys Leu  
65 70 75 80

Asn Gly Asn Ser Arg Arg Ser Thr Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser  
85 90 95

Arg Leu Gly Arg Asn Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Val Tyr Lys  
100 105 110

Glu Lys Leu Val Ser Val Lys Thr Lys Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln  
115 120 125

Asp Gly Asp Thr Asp Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe  
130 135 140

His Ser Pro Phe Thr Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Val Pro Leu His  
145 150 155 160

[0151]

Thr Thr Pro Glu Thr Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Asp Val  
165 170 175

Tyr Thr Asp Val Arg Ser Gln Trp Lys Thr Glu Asn Phe Ile Phe Met  
180 185 190

Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Gln  
195 200 205

Asn Ile Arg Leu Arg Thr Asp Pro Lys Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp  
210 215 220

Gln Glu Asp Thr Thr Val Lys Lys Ser Thr Ser Cys Ala Tyr Asp Arg  
225 230 235 240

Ile Val Leu Cys Gly Gln Glu Ile Val Asn Ser Val Val Pro Arg Ser  
245 250 255

Ser Gly Val Phe Asp Phe Gln Lys Ala Tyr Asp Leu Ser Xaa Glu Xaa  
260 265 270

Ala Leu Asp Val Ser Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser  
275 280 285

Ser Arg Ala Phe Thr Asn Asn Arg Lys Ser Val Ser Leu Lys Lys Arg  
290 295 300

Lys Lys Gly Asn Arg Ser Ser Asp Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr Ile  
305 310 315 320

Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly  
325 330 335

Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile  
340 345 350

Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp  
355 360 365

Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His  
370 375 380

[0152]

Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg  
385 390 395 400

Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys  
405 410 415

Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu  
420 425 430

Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr  
435 440 445

Val Leu Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu  
450 455 460

Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp  
465 470 475 480

Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val  
485 490 495

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln  
500 505 510

Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His  
515 520 525

Glu Gly Leu His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro  
530 535 540

Gly Lys  
545

<210> 186  
<211> 2094  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 186  
[0153] gttaagctt ccaccatgga aaccccagcg cagcttctt tcctcctgct actctggctc 60  
ccagatacca ccgttatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaaggcaag 120  
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaagggtca tcaaacgctg tgacatcata 180  
ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggtatgtcc ccatactgtat ggagaagctg 240  
aacagaaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttgaaaga 300  
aacacatata aagaacaata tgccttc tacaaggaaa agctgggtgc tgtgaagagg 360  
agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tggtttccag ggagccctt 420  
gtggtctgg tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccctgcac 480  
accacccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg 540  
aaacacccgct ggaaggcggga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc 600  
tacgtccccca agaaggcctg gaagaacatc cggttggatc ctgacccag gtttgg 660  
ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg 720  
atttgtctta gaggacaaga aatcgctagt tctgttggc ccaagtcaaa cagtgtttt 780  
gacttccaga aagcttacaa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccactt 840  
ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtact 900

	ctaaggaaga aaacaaaagag caaacgctca gatctcgagc ccaaataatcc tgacaaaact	960
	cacacatgtc caccgtgccccc agcacctgaa ctccctgggg gaccgtcagt cttcctcttc	1020
	ccccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccgaccc ctgaggtcac atgcgtggtg	1080
	gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggta aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	1140
	gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc	1200
	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggc	1260
	tccaacaaag ccctccca ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcageccc	1320
	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggc	1380
	agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgcccgtgga gtggagagc	1440
	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1500
	ttttccctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtttc	1560
	tcatgctccg tcatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgacagaagag cctctcttg	1620
	tctccggta aagtcgacgg agcttagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag	1680
	gatatccctt ccctggcaa ggaatcccg gccaagaat tccagcggca gcatatggac	1740
[0154]	tcagacagtt cccccagcag cagctccacc tactgttaacc aaatgtatgag ggcggaaat	1800
	atgacacagg ggcggtgcaa accagtgaac acctttgtgc acgagccctt ggtatgtc	1860
	cagaatgtct gttccagga aaaggtcacc tgcaagaacg ggcaggccaa ctgctacaag	1920
	agcaactcca gcatgcacat cacagactgc cgcctgacaa acggctccag gtacccaaac	1980
	tgtgcataacc ggaccagccc gaaggagaga cacatcattt tggcctgtga agggagccca	2040
	tatgtgccag tccactttga tgcttctgtg gaggactcta cctaataatc taga	2094

<210> 187  
 <211> 689  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 187  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly

20

25

30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val  
 35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn  
 50 55 60

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg  
 65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn  
 85 90 95

Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser  
 100 105 110

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp  
 115 120 125

[0155] Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr  
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr  
 145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr Thr Asp Val Lys  
 165 170 175

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
 180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg  
 195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr  
 210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly  
 225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp

245	250	255
-----	-----	-----

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

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr		
275	280	285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg		
290	295	300

Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro		
305	310	315
320		

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
325	330	335

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
340	345	350

[0156] Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn		
355	360	365

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
370	375	380

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
385	390	395
400		

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
405	410	415

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
420	425	430

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp		
435	440	445

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
450	455	460

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
---	--	--

465	470	475	480
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe 485 490 495			
Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly 500 505 510			
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr 515 520 525			
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser 530 535 540			
Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu 545 550 555 560			
Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser 565 570 575			
[0157]	Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg 580 585 590		
Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val 595 600 605			
His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val 610 615 620			
Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met 625 630 635 640			
His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys 645 650 655			
Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu 660 665 670			
Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser 675 680 685			
Thr			

<210>	188	
<211>	1620	
<212>	DNA	
<213>	人工序列	
<220>		
<223>	人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
<400>	188	
aagcttgcgg	ccatggaaac cccagcgtag cttctttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccc	gttggaaatc ccggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
agttccccca	gcaggcgtc cacctactgt aaccatatga tgaggcgccg gaatatgaca	180
cagggcggt	gcaaaccagt gaacacccctt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
gtctgttcc	aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
tccagcatgc	acatcacaga ctggccctg acaaaccggct ccaggtaacc caactgtgca	360
taccggacca	gcccgaaagga gagacacate attgtggcct gtgaagggag cccatatgt	420
ccagtcact	ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagccaa atcttctgac	480
[0158]	aaaactcaca catgtccacc gtcccagca cctgaactcc tgggggacc gtcagtcttc	540
ctttcccc	caaaacccaa ggacaccctc atgatctcc ggaccctga ggtcacatgc	600
gtgggttgtt	acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
gtggaggtgc	ataatccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	720
gtggtcagcg	tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780
aaggcttcca	acaaaggccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	840
cagccccgag	aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	900
caggtcagcc	tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	960
gagagcaatg	ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctccgtgt ggactccgac	1020
ggctccttct	tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaaac	1080
gtcttctcat	gtccgtat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagccct	1140
tctctgtctc	cggtaaatgt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc	1200
gtgcaggata	tccctccct gggcaaggaa tcccgccca agaaattcca gcggcagcat	1260
atggacttag	acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaa at gatgaggcgc	1320

cggaatatga cacagggcgtgcacaccatgtgcacgacccctggta 1380  
 gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacggca gggcaactgc 1440  
 tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgccc tgacaaacgg ctccaggta 1500  
 cccaactgtcataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 1560  
 agcccatatgtgcccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataatctaga 1620

<210> 189  
 <211> 532  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<400> 189  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 20 25 30

[0159]

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
210 215 220

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
245 250 255

[0160]

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
355 360 365

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

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
 385 390 395 400

Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
 405 410 415

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 420 425 430

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
 435 440 445

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
 450 455 460

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 465 470 475 480

[0161]

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 485 490 495

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
 500 505 510

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
 515 520 525

Glu Asp Ser Thr  
 530

<210> 190  
 <211> 1692  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 寡核苷酸

<400> 190

[0162]

aagcttgcgg ccatggaaac cccagcgcag cttctttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaataa tgaggcgccg gaatatgaca	180
cagggcggt gcaaaccagt gaacacccccc gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
tccagcatgc acatcacaga ctggccctg acaaaccggct ccaggtaccc caactgtgca	360
taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaagggag cccatatgt	420
ccagtcact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tctccggagg aggtggctca	480
ggtgtggag gatctggagg aggtggagg ggtggaggtg gtttctaccgg tctcgagccc	540
aaatcttctg acaaaaactca cacatgtcca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga	600
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct	660
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	720
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgccggagga gcagtacaac	780
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	840
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	900
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccggatgag	960
ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtaaaag gcttctatcc cagcgacatc	1020
gccgtggagt gggagagcaa tggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctccgtg	1080
ctggactccg acggctcctt ctccctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtgg	1140
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg gtctgcacaa ccactacacg	1200
cagaagagcc tctctctgtc tccggtaaa gtcgacggtg ctagcagcca tgtgaatgt	1260
agcagcccta gcgtgcagga tatcccttcc ctggcaagg aatccgggc caagaaattc	1320
cagcggcagc atatggactc agacagttcc cccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa	1380
atgatgaggc gccgaaatat gacacagggg cggtgcaaacc cagtgaacac ctttgtcac	1440
gagccctgg tagatgtcca gaatgtctgt ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg	1500
cagggcaact gctacaagag caactccagc atgcacatca cagactgccc cctgacaaac	1560
ggctccaggt accccaactg tgcataccgg accagcccga aggagagaca catcattgt	1620
gcctgtgaag ggagccata tgtgccagtc cactttgatc cttctgtgga ggactctacc	1680

taataatcta ga 1692

<210> 191

<211> 556

<212> PRT

〈212〉 THE  
〈213〉 人工序列

〈220〉

### 〈223〉人工序列的描述：合成多肽

〈400〉 191

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

[0163]

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65                   70                   75                   80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro  
165 170 175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
245 250 255

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
260 265 270

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
275 280 285

[0164]

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
290 295 300

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
370 375 380

Ser Val Met His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val  
405 410 415

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg  
420 425 430

Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser  
435 440 445

Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr  
450 455 460

Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val  
465 470 475 480

Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly  
485 490 495

Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys  
500 505 510

[0165] Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser  
515 520 525

Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val  
530 535 540

Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
545 550 555

<210> 192

<211> 2199

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 192

aagcttgcacccatggaaac cccagcgca cttctttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccacccgtatggcccc tggagctcgc agacaggcga ggatttgca ggaaaggcct 120

gagatgtcttgcacc ccctacccca ctcctccccc ttccatgttt aacactggc 180

[0166]

actcacacac ccacccatg ctccctcca ggctcagcag caggtacgta cccaaaccatg	240
ggctcgcagg ccctcccccc gggcccatg cagaccctca tcttttcga catggaggcc	300
actggcttgc ccttctccca gcccaaggc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	360
tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccacccg	420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccggga aggctgcag ccctgcagcc	480
agcgagatca caggtcttag cacagctgtg ctggcagcgc atggcgtca atgtttgtat	540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctgggcctg	600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg	660
ggcctcacca gtgctctgga tgggccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	720
ctggagcggag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc	780
atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc	840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctcggtg ggtggatgt	900
cacgccaggc cttcggcac catcaggccc atgtatggg tcacagcctc tgctaggacc	960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tggagtggt	1020
ggaggtgggtt ctaccggctc cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccc	1080
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtctcc tcttcccccc aaaacccaag	1140
gacaccctca tcatctcccg gaccctgag gtcacatcgc tgggtggta cgtgagccac	1200
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtaac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1260
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcgt cctcaccgtc	1320
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgcg aggtctccaa caaaggccctc	1380
ccagccccca tcgagaaaac catctccaa gccaaaggc acccccgaga accacaggtg	1440
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagect gacctgcctg	1500
gtcaaaggct tctatccag cgacatcgcc gtggagtggtt agagcaatgg gcagccggag	1560
aacaactaca agaccacgcc tcccggtctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1680
catgaggctc tgcacaacca ctacacgcac aagagcctct ctctgtctcc ggttaaagtc	1740
gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agcccccagcg tgcaggatat ccctccctg	1800
ggcaaggaat cccggccaa gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttcccc	1860

agcagcagct ccacctaactg taaccaaatg atgaggcgcc ggaatatgac acagggcgg	1920
tgc当地accag tgaacacccctt tgtgcacgag cccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc	1980
caggaaaagg tcacctgcaa gaacggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg	2040
cacatcacag actgccgcct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc	2100
agcccgaagg agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac	2160
tttgatgctt ctgtggagga ctctacctaa taatctaga	2199

&lt;210&gt; 193

&lt;211&gt; 725

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 193

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro			
1	5	10	15

[0167]

Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val		
20	25	30

Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro		
35	40	45

Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser		
50	55	60

Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala			
65	70	75	80

Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala		
85	90	95

Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu		
100	105	110

Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro		
115	120	125

Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu  
130 135 140

Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr  
145 150 155 160

Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp  
165 170 175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln  
180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu  
195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly  
210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala  
225 230 235 240

[0168]

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser  
245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala  
260 265 270

Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln  
275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile  
290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Asp Leu Ser  
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
325 330 335

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
340 345 350

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
385 390 395 400

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
405 410 415

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
420 425 430

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
435 440 445

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
450 455 460

[0169]

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
465 470 475 480

Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
485 490 495

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

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
515 520 525

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
530 535 540

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
545 550 555 560

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val  
565 570 575

Asp Gly Ala Ser Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp  
580 585 590

Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln  
595 600 605

His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn  
610 615 620

Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val  
625 630 635 640

Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe  
645 650 655

Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser  
660 665 670

Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg  
675 680 685

[0170]

Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile  
690 695 700

Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser  
705 710 715 720

Val Glu Asp Ser Thr  
725

<210> 194

<211> 2115

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 194

aagcttgcgg ccatggaaac cccagcgca g cttctttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccc gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120

agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccataatga tgaggcgccg gaatatgaca 180

[0171]

caggggcggt gcaaaccagt gaacacccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
gtctgtttcc aggaaaaggta cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca	360
taccggacca gcccgaaagga gagacacate attgtggcct gtgaagggag cccatatgt	420
ccagtcact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagccaa atcttctgac	480
aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tgggggacc gtcagtcttc	540
ctttccccca caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc	600
gtgggtggtg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
gtggaggtgc ataatccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	720
gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780
aaggcttccaa acaaaggccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaagg	840
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	900
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	960
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctccctgtct ggactccgac	1020
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1080
gtcttctcat gctccgtat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1140
tctctgtctc cggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc	1200
gtgcaggata tcatggcccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaggcct	1260
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttggatctt aacactggc	1320
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccacccatg	1380
ggctcgcagg ccctcccccc gggcccatg cagaccctca tcttttcga catggaggcc	1440
actggcttgc cttctccca gcccaaggc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	1500
tgtccctgg agagcccccc cacctctcag gggccaccc tcacagttcc tccaccaccg	1560
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgt gctccgggaa aggctgcag ccctgcagcc	1620
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atggcgtca atgtttgtat	1680
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctggcgcc agccacagcc ctggcctg	1740
gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgtcc aagcagagct ggctatgt	1800
ggcctcacca gtgctctgga tgggccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	1860

ctggaggcggag caagcagcccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag ccttaggcagc 1920  
atcttacactc gcctgttatgg gcagttccct ccagactcgc acacggctga gggtgatgtc 1980  
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct 2040  
cacgccaggc ctttcggcac catcaggcccc atgtatgggg tcacagcctc tgcttaggacc 2100  
aaatgataat ctaga 2115

<210> 195  
<211> 697  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 195

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His  
20 25 30

[0172]

Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln  
 35 40 45

Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
 85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
 100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr  
145 150 155 160

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe  
165 170 175

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro  
180 185 190

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val  
195 200 205

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr  
210 215 220

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

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys  
245 250 255

[0173]

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser  
260 265 270

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro  
275 280 285

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val  
290 295 300

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

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp  
325 330 335

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

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Gly Leu His  
355 360 365

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

Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile  
385 390 395 400

Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro  
405 410 415

Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile  
420 425 430

Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser  
435 440 445

Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly  
450 455 460

Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro  
465 470 475 480

[0174]

Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg  
485 490 495

Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val  
500 505 510

Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro  
515 520 525

Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr  
530 535 540

Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala  
545 550 555 560

Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu  
565 570 575

Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu  
580 585 590

Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val  
595 600 605

Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser  
610 615 620

Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg  
625 630 635 640

Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val  
645 650 655

Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg  
660 665 670

Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr  
675 680 685

Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys  
690 695

[0175]

<210> 196

<211> 2166

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 196

gttaagcttgc	ccaccatggaa	aaccccagcg	cagttctctt	tcctcctgct	actctggctc	60
ccagatacca	ccggtatgag	gatctgctcc	ttcaacgtca	ggtcctttgg	ggaaagcaag	120
caggaagaca	agaatgccat	ggatgtcatt	gtgaaggta	tcaaacgctg	tgacatcata	180
ctcgtatgg	aatcaagga	cagcaacaac	aggatctgcc	ccatactgat	ggagaagctg	240
aacagaaatt	caaggagagg	cataacatac	aactatgtga	ttagctctcg	gcttgaaaga	300
aacacatata	aagaacaata	tgccttctc	tacaaggaaa	agctggtg	tgtgaagagg	360
agttatca	accatgacta	tcaggatgga	gacgcagatg	tgtttccag	ggagcccttt	420
gtggctgg	tccaatctcc	ccacactgct	gtcaaagact	tcgtgattat	ccccctgcac	480
accacccca	agacatccgt	taaggagatc	gatgagttgg	ttgaggctta	cacggacgtg	540

[0176]

aaacaccgct ggaaggcgg aatccatt ttcatgggt acttcaatgc cggctgcagc	600
tacgtcccc aagaaggctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgttgg	660
ctgatcgaaa accaagagga caccacggta aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg	720
attgtgctta gaggacaaga aatcgctagt tctgttggc ccaagtcaaa cagtgtttt	780
gacttccaga aagcttacaa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccactt	840
ccagttgaat ttaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact	900
ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctctccg gaggagggtgg ctcaggtgg	960
ggaggatctg gaggagggtgg gagtggtgga ggtgggtcta ccggtctcga gcccaaact	1020
tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca	1080
gtcttcctct tcccccaaa accaaggac accctcatga tctccggac ccctgaggc	1140
acatgcgtgg tggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtagtgc	1200
gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggaggcgtca acacagcacg	1260
taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtag	1320
aagtgcacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc	1380
aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctcccc catccggga tgagctgacc	1440
aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggc aaaggcttct atcccagcga catgcgtgc	1500
gagtggaga gcaatggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1560
tccgacggct ctttcttcct ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1620
ggaaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gagggctgc acaaccacta cacgcagaag	1680
agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggtgctagca gccatgtgaa tgtgagcagc	1740
cctagcgtgc aggatatccc ttccctggc aaggaatccc gggcaagaa attccagcgg	1800
cagcatatgg actcagacag ttcccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaataatg	1860
aggcgcggaa atatgacaca gggcggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc	1920
ctggtagatg tccagaatgt ctgttccag gaaaaggctca cctgcaagaa cggcaggc	1980
aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc	2040
agttacccca actgtgcata cggaccaggc ccgaaggaga gacacatcat tgtggctgt	2100
gaagggagcc catatgtgcc agtccacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa	2160
tctaga	2166

&lt;210&gt; 197

&lt;211&gt; 713

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 197

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1				5				10					15		

Asp	Thr	Thr	Gly	Met	Arg	Ile	Cys	Ser	Phe	Asn	Val	Arg	Ser	Phe	Gly
						20			25			30			

Glu	Ser	Lys	Gln	Glu	Asp	Lys	Asn	Ala	Met	Asp	Val	Ile	Val	Lys	Val
						35			40			45			

Ile	Lys	Arg	Cys	Asp	Ile	Ile	Leu	Val	Met	Glu	Ile	Lys	Asp	Ser	Asn
						50			55			60			

[0177] Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg  
65 70 75 80

Arg	Gly	Ile	Thr	Tyr	Asn	Tyr	Val	Ile	Ser	Ser	Arg	Leu	Gly	Arg	Asn
						85			90			95			

Thr	Tyr	Lys	Glu	Gln	Tyr	Ala	Phe	Leu	Tyr	Lys	Glu	Lys	Leu	Val	Ser
						100			105			110			

Val	Lys	Arg	Ser	Tyr	His	Tyr	Asp	Tyr	Gln	Asp	Gly	Asp	Ala	Asp	
						115			120			125			

Val	Phe	Ser	Arg	Glu	Pro	Phe	Val	Val	Trp	Phe	Gln	Ser	Pro	His	Thr
						130			135			140			

Ala	Val	Lys	Asp	Phe	Val	Ile	Ile	Pro	Leu	His	Thr	Thr	Pro	Glu	Thr
						145			150			155			160

Ser	Val	Lys	Glu	Ile	Asp	Glu	Leu	Val	Glu	Val	Tyr	Thr	Asp	Val	Lys
						165			170			175			

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg  
195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr  
210 215 220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly  
225 230 235 240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp  
245 250 255

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

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr  
275 280 285

[0178]

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg  
290 295 300

Ser Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser  
325 330 335

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly  
340 345 350

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met  
355 360 365

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His  
370 375 380

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val  
385 390 395 400

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr  
 405 410 415

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly  
 420 425 430

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile  
 435 440 445

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val  
 450 455 460

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser  
 465 470 475 480

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu  
 485 490 495

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro  
 500 505 510

[0179]

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val  
 515 520 525

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met  
 530 535 540

His Glu Gly Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser  
 545 550 555 560

Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro  
 565 570 575

Ser Val Gln Asp Ile Pro Ser Leu Gly Lys Glu Ser Arg Ala Lys Lys  
 580 585 590

Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser Ser Ser Ser  
 595 600 605

Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg  
 610 615 620

Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln  
625 630 635 640

Asn Val Cys Phe Gln Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn  
645 650 655

Cys Tyr Lys Ser Asn Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr  
660 665 670

Asn Gly Ser Arg Tyr Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu  
675 680 685

Arg His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His  
690 695 700

Phe Asp Ala Ser Val Glu Asp Ser Thr  
705 710

<210> 198

<211> 2154

<212> DNA

[0180] <213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 198

gttaagctt ccaccatgga aaccccagcg cagttctct tcctctgtc actctggctc 60

ccagatacca ccggtaagga atcccgcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120

gacagttccc ccagcagcag ctccacactac tgtaacaaa ttagtggcg ccggatatg 180

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccttgt agatgtccag 240

aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacggc agggcaactg ctacaagagc 300

aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta ccccaactgt 360

gcataccgga ccagccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480

tcaggtggc gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggag gtggttctac cggctcag 540

cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600

ggaccgtcag tcttccttcccccaaaa cccaggaca ccctcatgat ctcccgacc 660

[0181]

cctgaggta catgcgttgt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggta caagttcaac	720
tggtacggtgg acggcgtgg a ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac	780
aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	840
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc	900
tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccggtat	960
gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggta aaggcttcta tcccagcgac	1020
atcgccgtgg agtgggagag caatggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc	1080
gtgctggact ccgacggctc cttttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1140
tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac	1200
acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtgcacg gtgcttagcag ccatgtgaat	1260
gtgagcagcc ctagcgtgca ggatatcatg aggatctgct cttcaacgt caggtcctt	1320
ggggaaagca agcaggaaga caagaatgcc atggatgtca ttgtgaaggt catcaaacgc	1380
tgtgacatca tactcgtgat gaaaaatcaag gacagcaaca acaggatctg cccataactg	1440
atggagaagc tgaacagaaa ttcaaggaga ggcataacat acaactatgt gattagctct	1500
cggcttgaa gaaacacata taaagaacaa tatgccttc tctacaagga aaagctggtg	1560
tctgtgaaga ggagtttatca ctaccatgac tatcaggatg gagacgcaga tgtgtttcc	1620
agggagccct ttgtggctg gttccaatct ccccacactg ctgtcaaaga cttcgtgatt	1680
atccccctgc acaccacccc agagacatcc gttaaggaga tcgatgagtt gttgaggc	1740
tacacggacg tgaaacacccg ctggaaggcg gagaattca tttcatggg tgacttcaat	1800
gccggctgca gctacgtccc caagaaggcc tggagaaca tccgctttag gactgacccc	1860
aggtttgttt ggctgatcg ggaccaagag gacaccacgg tgaagaagag caccaactgt	1920
gcatatgaca ggatttgct tagaggacaa gaaatcgta gttctgtgt tcccaagtca	1980
aacagtgttt ttgacttcca gaaagcttac aagctgactg aagaggaggc cttggatgtc	2040
agcgaccact ttccagttga atttaaacta cagtctcaa gggcattcac caacagcaaa	2100
aaatctgtca ctctaaggaa gaaaacaaag agcaaacgct cctaatgatc taga	2154

&lt;210&gt; 199

&lt;211&gt; 709

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 199

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1					5				10				15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Lys	Glu	Ser	Arg	Ala	Lys	Lys	Phe	Gln	Arg	Gln	His
					20				25				30		

Met	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Cys	Asn	Gln
						35		40					45		

Met	Met	Arg	Arg	Arg	Asn	Met	Thr	Gln	Gly	Arg	Cys	Lys	Pro	Val	Asn
					50			55				60			

Thr	Phe	Val	His	Glu	Pro	Leu	Val	Asp	Val	Gln	Asn	Val	Cys	Phe	Gln
65					70				75				80		

Glu	Lys	Val	Thr	Cys	Lys	Asn	Gly	Gln	Gly	Asn	Cys	Tyr	Lys	Ser	Asn
					85			90				95			

[0182]

Ser	Ser	Met	His	Ile	Thr	Asp	Cys	Arg	Leu	Thr	Asn	Gly	Ser	Arg	Tyr
					100			105				110			

Pro	Asn	Cys	Ala	Tyr	Arg	Thr	Ser	Pro	Lys	Glu	Arg	His	Ile	Ile	Val
						115		120				125			

Ala	Cys	Glu	Gly	Ser	Pro	Tyr	Val	Pro	Val	His	Phe	Asp	Ala	Ser	Val
						130		135				140			

Glu	Asp	Ser	Thr	Asp	Leu	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Gly
						145		150			155			160	

Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Thr	Gly	Leu	Glu	Pro
						165		170			175		

Lys	Ser	Ser	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu
						180		185				190			

Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp
						195		200				205			

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
245 250 255

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
260 265 270

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
275 280 285

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
290 295 300

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

[0183]

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
370 375 380

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val  
405 410 415

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val  
420 425 430

Arg Ser Phe Gly Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val  
435 440 445

Ile Val Lys Val Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile  
450 455 460

Lys Asp Ser Asn Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn  
465 470 475 480

Arg Asn Ser Arg Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg  
485 490 495

Leu Gly Arg Asn Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu  
500 505 510

Lys Leu Val Ser Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp  
515 520 525

Gly Asp Ala Asp Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln  
530 535 540

[0184]

Ser Pro His Thr Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr  
545 550 555 560

Thr Pro Glu Thr Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr  
565 570 575

Thr Asp Val Lys His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly  
580 585 590

Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn  
595 600 605

Ile Arg Leu Arg Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln  
610 615 620

Glu Asp Thr Thr Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile  
625 630 635 640

Val Leu Arg Gly Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn  
645 650 655

Ser Val Phe Asp Phe Gln Lys Ala Tyr Lys Leu Thr Glu Glu Glu Ala  
660 665 670

Leu Asp Val Ser Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser  
675 680 685

Arg Ala Phe Thr Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr  
690 695 700

Lys Ser Lys Arg Ser  
705

<210> 200

<211> 2586

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<400> 200

[0185] gttaagttt ccaccatgg aaccccagcg cagttctct tcctcctgct actctggctc 60  
ccagatacca ccggctctgaa gatgcagcc ttcaacatcc agacatttg ggagaccaag 120  
atgtccaatg ccaccctcgat cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180  
ctggccagg aggtcagaga cagccacactg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacactc 240  
aatcaggatg caccagacac ctatcaatc gtggcagtgc agccactggg acggaacagc 300  
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctcggtt ggacagctac 360  
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420  
gtcaggttct tctccgggtt cacagaggc agggagttt ccattgttcc cctgcattgcg 480  
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctatg acgtctaccc ggtatgtccaa 540  
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgtt atggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600  
gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccaccc ttccatggctg 660  
atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcg 720  
gttgcaggga tgctgctccg aggcccgtt gttcccgact cggctttcc cttaacttc 780  
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gccaagcca tcagtgcacatccatggc 840  
gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtgggtggagg atctggagga 900

[0186]

ggtggagtg gtggagggtgg ttctaccggc ctcgagccca aatttctga caaaactcac	960
acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctttcccc	1020
ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgt	1080
gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaacttgtt acgtggacgg cgtggagggt	1140
cataatgccca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1200
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc	1260
aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1320
gaaccacagg tgtacaccct gcccccattc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1380
ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtggagagcaat	1440
ggcagccgg agaacaacta caagaccacg cttccgtgc tggactccga cggctccccc	1500
ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtttctca	1560
tgcgtgtga tgcgtgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct	1620
ccggtaaag tcgacgggtgc tagcagccat gtgaatgtga gcagccctag cgtgcaggat	1680
atcatggcc ctggagctcg cagacagggc aggattgtgc aggaaaggcc tgagatgtgc	1740
ttctgcccac cccctacccc actccctccc ttctggatct taacactggg cactcacaca	1800
cccacccat gtcctctcc aggctcagca gcaggtacgt acccaaccat gggctcgcag	1860
gccctgcccc cggggcccat gcagaccctc atcttttcg acatggaggc cactggcttg	1920
cccttctccc agcccaaggt cacggagctg tgcgtgtgg ctgtccacag atgtgccctg	1980
gagagcccccc ccacctctca gggccaccc cccacagttc ctccaccacc gcgtgtggta	2040
gacaagctct ccctgtgtgt ggctccgggg aaggcctgca gccctgcagc cagcgagatc	2100
acaggtctga gcacagctgt gctggcagcg catggcgctc aatgtttga tgacaacctg	2160
gccaacctgc tcctagcctt ctcggcgcc cagccacagc cttgggtgcct ggtggcacac	2220
aatggtgacc gctacgactt cccctgctc caagcagagc tggctatgct gggctcacc	2280
agtgtctgg atgggcctt ctgtgtggat agcatcaactg cgctgaaggc cttggagcga	2340
gcaagcagcc ctcagaaca cggcccaagg aagagctaca gcctaggcag catctacact	2400
cgccctgtatg ggcagcccccc tccagactcg cacacggctg aggtgtatgt cttggccctg	2460
ctcagcatct gtcagtggag accacaggcc ctgctgcgtt ggggtggatgc tcacgccagg	2520
ccttcggca ccatcaggcc catgtatggg gtcacagcct ctgcttaggac caaatgataa	2580

tctaga	2586
--------	------

<210> 201

<211> 853

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

<400> 201

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1														15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Leu	Lys	Ile	Ala	Ala	Phe	Asn	Ile	Gln	Thr	Phe	Gly
														30	
20															

Glu	Thr	Lys	Met	Ser	Asn	Ala	Thr	Leu	Val	Ser	Tyr	Ile	Val	Gln	Ile
35															
40															
45															

Leu	Ser	Arg	Tyr	Asp	Ile	Ala	Leu	Val	Gln	Glu	Val	Arg	Asp	Ser	His
50															
55															
60															

[0187]

Leu	Thr	Ala	Val	Gly	Lys	Leu	Leu	Asp	Asn	Leu	Asn	Gln	Asp	Ala	Pro
65															
70															

Asp	Thr	Tyr	His	Tyr	Val	Val	Ser	Glu	Pro	Leu	Gly	Arg	Asn	Ser	Tyr
85															
90															
95															

Lys	Glu	Arg	Tyr	Leu	Phe	Val	Tyr	Arg	Pro	Asp	Gln	Val	Ser	Ala	Val
100															
105															
110															

Asp	Ser	Tyr	Tyr	Tyr	Asp	Asp	Gly	Cys	Glu	Pro	Cys	Arg	Asn	Asp	Thr
115															
120															
125															

Phe	Asn	Arg	Glu	Pro	Phe	Ile	Val	Arg	Phe	Phe	Ser	Arg	Phe	Thr	Glu
130															
135															
140															

Val	Arg	Glu	Phe	Ala	Ile	Val	Pro	Leu	His	Ala	Ala	Pro	Gly	Asp	Ala
145															
150															
155															
160															

Val	Ala	Glu	Ile	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Val	Tyr	Leu	Asp	Val	Gln	Glu
165															
170															
175															

Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly  
180 185 190

Cys Ser Tyr Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr  
195 200 205

Ser Pro Thr Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala  
210 215 220

Thr Pro Thr His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu  
225 230 235 240

Leu Arg Gly Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln  
245 250 255

Ala Ala Tyr Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His  
260 265 270

Tyr Pro Val Glu Val Met Leu Lys Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser  
275 280 285

[0188]

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Thr  
290 295 300

Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
305 310 315 320

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
325 330 335

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
340 345 350

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
355 360 365

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
370 375 380

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
385 390 395 400

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
405 410 415

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
420 425 430

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu  
435 440 445

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
450 455 460

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
465 470 475 480

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
485 490 495

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
500 505 510

[0189]

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
515 520 525

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser  
530 535 540

His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly  
545 550 555 560

Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe  
565 570 575

Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly  
580 585 590

Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr  
595 600 605

Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr  
610 615 620

Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro  
625 630 635 640

Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu  
645 650 655

Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro  
660 665 670

Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys  
675 680 685

Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala  
690 695 700

Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu  
705 710 715 720

Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn  
725 730 735

[0190]

Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu  
740 745 750

Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr  
755 760 765

Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro  
770 775 780

Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln  
785 790 795 800

Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu  
805 810 815

Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala  
820 825 830

His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala  
835 840 845

Ser Ala Arg Thr Lys  
850

<210> 202  
<211> 2583  
<212> DNA  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

<220>  
<221> 修饰的\_碱基  
<222> (2500)..(2500)  
<223> a, c, t, g, 未知或其它

<400> 202

aagcttgc	ca	ccatggaaac	cccagcgcag	cttctttcc	tctgtact	ctggctcc	60
gataccacc	g	tatggcccc	tggagctcg	agacaggca	ggatttgca	ggaaaggc	120
gagatgtct	t	c	cctaccca	ctccctccc	ttcgatctt	aacactggc	180
[0191]	actcacac	ccacccat	ctctctcc	ggtcagcag	caggtacgt	ccaaaccat	240
	ggctcgcagg	ccctgc	cccccat	cgaccctca	tcttttcga	catggaggc	300
	actggcttgc	c	ttctctcc	gccaaagg	tcggagctgt	gcctgctgg	360
	tgtgccctgg	agagcccc	cacctctc	gggccac	ccacagtcc	tccaccac	420
	cgtgtggtag	acaagctc	cctgtgtgt	gtccggg	aggcctgcag	ccctgcagc	480
	agcgagatca	cagg	tctg	ctggcagc	atggcgtca	atgtttgt	540
	gacaacctgg	ccaa	cctg	ctagc	ctgcgg	agccacag	600
	gtggcacaca	atgg	tgc	acttc	ctcc	aagcagag	660
	ggcctcacca	gtgc	tctg	ttc	tgtgtg	gcatcact	720
	ctggagcgag	caag	cagccc	ctcaga	actgc	gctgaagg	780
	atctacactc	gcct	gttatgg	gcagtcc	ccagact	gggtgat	840
	ctggccctgc	tcag	catctg	tca	gtggaga	ccacagg	900
	cacgccag	ctt	cggcac	catcagg	cc	tgctcggt	960
	aaagatctc	ccgg	aggagg	tgg	ctcagg	gtggagg	1020

	ggaggtggtt ctaccggtct cgagccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccacgg	1080
	tgcggcggcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaaag	1140
	gacaccctca tgcgtcccg gacccctgag gtcacatgca tggtggtgga cgtgagccac	1200
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtagt gtggacggcg tggagggtgca taatgccaaag	1260
	acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggcagcggt cctcaccgtc	1320
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgcg aggtctccaa caaagccctc	1380
	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1440
	tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1500
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtgg agagcaatgg gcagccggag	1560
	aacaactaca agaccacgac tcccggtctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaaacg ttttcatg ctccgtgatg	1680
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagacccctt ctctgtctcc gggtaaagtc	1740
	gacggtgcta gcagccatgt gaatgtgagc agccctagcg tgcaggatat cctgaagatc	1800
	gcagcattca acatccagac atttggggag accaagatgt ccaatgccac cctcgtcagc	1860
[0192]	tacattgtgc agatcctgag ccgttatgac atgccttgg tccaggaggt cagagacagc	1920
	cacctgactg ccgtggggaa gctgctggac aacctcaatc agatgcacc agacacccat	1980
	cactacgtgg tcagtggcc actggacgg aacagctata aggagcgcta cctgttcgt	2040
	tacaggcctg accaggtgtc tgcgggtggac agctactact acgtatgtgg ctgcgagccc	2100
	tgcgggaacg acaccccaa ccgagagcca gccattgtca gtttttttc ccgttcaca	2160
	gaggtcaggg agtttgcatt tttccctg catgcggccc cggggacgc agtagccag	2220
	atcgacgctc tctatgacgt ctacctggat gtccaaagaga aatggggctc ggaggacgtc	2280
	atgttcatgg gcgacttcaa tgcggctgc agctatgtga gaccctccca gtggcatcc	2340
	atccgcctgt ggacaagccc caccccttccag tggctgatcc ccgacagcgc tgacaccaca	2400
	gctacacccca cgcactgtgc ctatgacagg atcgtgggtt cagggatgtc gctccgaggc	2460
	gccgttggc ccgactcgcc tttccctt aactccagn ctgcctatgg cctgagtgac	2520
	caactggccc aagccatcag tgaccactat ccagtggagg tgatgctgaa gtgataatct	2580
	aga	2583

&lt;210&gt; 203

&lt;211&gt; 853

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; MOD\_RES

&lt;222&gt; (830)..(830)

&lt;223&gt; 任意氨基酸

&lt;400&gt; 203

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1													15	

Asp	Thr	Thr	Gly	Met	Gly	Pro	Gly	Ala	Arg	Arg	Gln	Gly	Arg	Ile	Val
				20					25				30		

Gln	Gly	Arg	Pro	Glu	Met	Cys	Phe	Cys	Pro	Pro	Pro	Thr	Pro	Leu	Pro
						35		40					45		

[0193] Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser  
50 55 60

Ser	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gly	Thr	Tyr	Pro	Thr	Met	Gly	Ser	Gln	Ala
65						70					75			80	

Leu	Pro	Pro	Gly	Pro	Met	Gln	Thr	Leu	Ile	Phe	Phe	Asp	Met	Glu	Ala
					85				90				95		

Thr	Gly	Leu	Pro	Phe	Ser	Gln	Pro	Lys	Val	Thr	Glu	Leu	Cys	Leu	Leu
						100			105			110			

Ala	Val	His	Arg	Cys	Ala	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Thr	Ser	Gln	Gly	Pro
							115		120			125			

Pro	Pro	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Pro	Arg	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Ser	Leu
							130		135			140			

Cys	Val	Ala	Pro	Gly	Lys	Ala	Cys	Ser	Pro	Ala	Ala	Ser	Glu	Ile	Thr
					145			150				155		160	

Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Val	Leu	Ala	Ala	His	Gly	Arg	Gln	Cys	Phe	Asp
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

165

170

175

Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln  
 180 185 190

Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu  
 195 200 205

Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly  
 210 215 220

Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala  
 225 230 235 240

Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser  
 245 250 255

Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala  
 260 265 270

[0194] Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln  
 275 280 285

Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile  
 290 295 300

Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr Lys Asp Leu Ser  
 305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 325 330 335

Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His  
 340 345 350

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 355 360 365

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
 370 375 380

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu

385	390	395	400
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys			
405		410	415
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser			
420		425	430
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys			
435		440	445
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile			
450		455	460
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro			
465		470	475
Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
485		490	495
[0195] Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
500		505	510
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
515		520	525
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
530		535	540
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
545		550	555
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val			
565		570	575
Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp			
580		585	590
Ile Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly Glu Thr Lys			
595		600	605
Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile Leu Ser Arg			

610

615

620

Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His Leu Thr Ala  
 625 630 635 640

Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro Asp Thr Tyr  
 645 650 655

His Tyr Val Val Ser Glu Pro Leu Gly Arg Asn Ser Tyr Lys Glu Arg  
 660 665 670

Tyr Leu Phe Val Tyr Arg Pro Asp Gln Val Ser Ala Val Asp Ser Tyr  
 675 680 685

Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Gly Asn Asp Thr Phe Asn Arg  
 690 695 700

Glu Pro Ala Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu  
 705 710 715 720

[0196]

Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala Val Ala Glu  
 725 730 735

Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu Lys Trp Gly  
 740 745 750

Ser Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly Cys Ser Tyr  
 755 760 765

Val Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr  
 770 775 780

Phe Gln Trp Leu Ile Pro Asp Ser Ala Asp Thr Thr Ala Thr Pro Thr  
 785 790 795 800

His Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Val Ala Gly Met Leu Leu Arg Gly  
 805 810 815

Ala Val Val Pro Asp Ser Ala Leu Pro Phe Asn Phe Gln Xaa Ala Tyr  
 820 825 830

Gly Leu Ser Asp Gln Leu Ala Gln Ala Ile Ser Asp His Tyr Pro Val

835

840

845

Glu Val Met Leu Lys  
850

&lt;210&gt; 204

&lt;211&gt; 2190

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 204

gttaagcttgcaccatggaaaccccagcg cagttcttc tccctctgtactctggctc 60

ccagataccacccggtaaggaatcccggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca 120

gacagttccc ccaggcagcag ctccacactac tgtaacccaaa ttagtgaggcg ccggaaatatg 180

acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc ttgtgcacg agcccttgtt agatgtccag 240

aatgtctgtt tccagggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc 300

[0197] aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggtt ccccaactgt 360

gcataccggaccagccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat 420

gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc 480

tcaggtggc gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggag gtggttctac cggctcgcag 540

cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg 600

ggaccgtcag tcttccttcccccaaaa cccaaggaca ccctcatgtat ctcggacc 660

cctgaggtca catgcgtgg ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac 720

tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagacaa agccgcggga ggagcagttac 780

aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtctgc accaggactg gctgaatggc 840

aaggagtaca agtgcaggt ctccaaacaaa gcctcccag ccccatcga gaaaaccatc 900

tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atccggat 960

gagctgacca agaaccaggt cagcgtgacc tgcctgtca aaggcttcta tcccagcgcac 1020

atgcgttgg agtgggagag caatggcag ccggagaaca actacaagac cacgcctccc 1080

gtgctggact ccgacggctc ctttttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg 1140

tggcagcagg ggaacgttctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca caaccactac 1200

[0198]

acgcagaaga gcctctctc gtctccgggt aaagtgcacg gtgcttagcag ccatgtgaat	1260
gtgagcagcc ctgcgtgca ggatatcatg ggccctggag ctcgcagaca gggcaggatt	1320
gtcgaggaa ggcctgagat gtgcttctgc ccaccccta ccccactccc tccccttcgg	1380
atcttaaacac tgggcactca cacacccacc ccatgctcct ctccaggctc agcagcaggt	1440
acgtacccaa ccatgggctc gcaggccctg cccccggggc ccatgcagac cctcatctt	1500
ttcgacatgg aggccactgg ctgcccttc tcccagcca aggtcacgga gctgtgcctg	1560
ctggctgtcc acagatgtgc cctggagagc ccccccacct ctcaggggcc acctcccaca	1620
gttcctccac caccgcgtgt ggtagacaag ctctccctgt gtgtggctcc ggggaaggcc	1680
tgcagccctg cagccagcga gatcacaggt ctgagcacag ctgtgctggc agcgcatggg	1740
cgtcaatgtt ttgatgacaa cctggccaac ctgctcttag cttcctgctg ggcgcagcca	1800
cagccctggt gcctgggtgc acacaatggt gaccgctacg acttccccct gctccaagca	1860
gagctggcta tgctggcct caccagtgt ctggatggtg cttctgtgt ggatagcatc	1920
actgcgctga aggccctgga gcgagcaagc agccccttag aacacggccc aaggaagagc	1980
tacagcctag gcagcatcta cactgcctg tatggcagt cccctccaga ctgcacacg	2040
gctgagggtg atgtcctggc cctgctcagc atctgtcagt ggagaccaca ggccctgtcg	2100
cggtgggtgg atgctcacgc caggccttgc ggcaccatca ggcccatgta tggggtcaca	2160
gcctctgcta ggaccaaattg ataatctaga	2190

&lt;210&gt; 205

&lt;211&gt; 721

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;400&gt; 205

Met	Glu	Thr	Pro	Ala	Gln	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Leu	Trp	Leu	Pro
1														

Asp	Thr	Thr	Gly	Lys	Glu	Ser	Arg	Ala	Lys	Lys	Phe	Gln	Arg	Gln	His

Met	Asp	Ser	Asp	Ser	Ser	Pro	Ser	Ser	Ser	Thr	Tyr	Cys	Asn	Gln

Met Met Arg Arg Asn Met Thr Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn  
50 55 60

Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val Asp Val Gln Asn Val Cys Phe Gln  
65 70 75 80

Glu Lys Val Thr Cys Lys Asn Gly Gln Gly Asn Cys Tyr Lys Ser Asn  
85 90 95

Ser Ser Met His Ile Thr Asp Cys Arg Leu Thr Asn Gly Ser Arg Tyr  
100 105 110

Pro Asn Cys Ala Tyr Arg Thr Ser Pro Lys Glu Arg His Ile Ile Val  
115 120 125

Ala Cys Glu Gly Ser Pro Tyr Val Pro Val His Phe Asp Ala Ser Val  
130 135 140

Glu Asp Ser Thr Asp Leu Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly  
145 150 155 160

[0199]

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Thr Gly Leu Glu Pro  
165 170 175

Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu  
180 185 190

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp  
195 200 205

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp  
210 215 220

Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly  
225 230 235 240

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn  
245 250 255

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp  
260 265 270

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro  
275 280 285

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu  
290 295 300

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

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

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr  
340 345 350

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys  
355 360 365

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys  
370 375 380

[0200]

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu  
385 390 395 400

Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser Ser His Val Asn Val  
405 410 415

Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln  
420 425 430

Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro  
435 440 445

Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro  
450 455 460

Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met  
465 470 475 480

Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln Thr Leu Ile Phe Phe  
485 490 495

Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln Pro Lys Val Thr Glu  
500 505 510

Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr  
515 520 525

Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp  
530 535 540

Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala  
545 550 555 560

Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg  
565 570 575

Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg  
580 585 590

Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His Asn Gly Asp Arg Tyr  
595 600 605

[0201]

Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met Leu Gly Leu Thr Ser  
610 615 620

Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile Thr Ala Leu Lys Ala  
625 630 635 640

Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly Pro Arg Lys Ser Tyr  
645 650 655

Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly Gln Ser Pro Pro Asp  
660 665 670

Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu Leu Ser Ile Cys Gln  
675 680 685

Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp Ala His Ala Arg Pro  
690 695 700

Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr Ala Ser Ala Arg Thr  
705 710 715 720

Lys

&lt;210&gt; 206

&lt;211&gt; 2589

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
寡核苷酸

&lt;400&gt; 206

gttaagcttgcaccatggaaaccccagcg cagcttcttc ttccctgct actctggctc 60

ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggcccttgg ggaaagcaag 120

caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaaggta tcaaacgctg tgacatcata 180

ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg 240

aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga tttagctctcg gcttgaaaga 300

aacacatata aagaacaata tgccttctc tacaaggaaa agctgggtc tgtgaagagg 360

[0202] agttatcaact accatgacta tcaggatggaaacgcagatgtgtttccag ggagccctt 420

gtggcttgttccatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccctgcac 480

accaccccgag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg 540

aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc 600

tacgtccccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccgatgtttttgg 660

ctgatcgaaaaaccacacggatggaaacgcacggta aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg 720

attgtgctta gaggacaaga aatcgtagt tctgttttc ccaagtcaaa cagtgttttt 780

gacttccaga aagcttacaa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt 840

ccagttgaat ttactaca gtctcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact 900

ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctcgagc ccaaatacttc tgacaaaaact 960

cacacatgtc caccgtcccccc agcacctgaa ctcctgggggg gaccgtcagt ctccctttc 1020

cccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccgaccc ctgaggtcac atgcgtgggt 1080

gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1140

gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1200

	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggc	1260
	tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1320
	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc	1380
	agcctgacct gcctggtcaa aggcttctat cccagcgaca tcgcccgtgga gtgggagagc	1440
	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1500
	ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1560
	tcatgctccg tcatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctcttg	1620
	tctccggta aagtcgacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag	1680
	gatatcatgg gccctggagc tcgcagacag ggcaggattg tgcaaggaaag gcctgagatg	1740
	tgcttctgcc cacccctac cccactccct ccccttcgga tcttaacact gggcactcac	1800
	acacccaccc catgctcctc tccaggctca gcagcaggtt cgtacccaac catggctcg	1860
	caggccctgc ccccgcccccc catgcagacc ctcatttt tcgacatgga gccactggc	1920
	ttgccc ttct cccagccaa ggtcacggag ctgtcctgc tggctgtcca cagatgtgcc	1980
	ctggagagcc cccccaccc tcaggggccca cctccacag ttccctccacc accgcgtgt	2040
[0203]	gtagacaaggc tctccctgtg tgtggctccg gggaggcct gcagccctgc agccagcag	2100
	atcacaggc tgagcacagc tgtgctggca gcgcattggc gtcaatgttt tgatgacaac	2160
	ctggccaaacc tgctccctagc cttccctcgg cgccagccac agccctgggtg cctgggtggca	2220
	cacaatggtg accgctacga cttccccctg ctccaaggcag agctggctat gctggccctc	2280
	accagtgc tcggatggtgc cttctgtgtg gatagcatca ctgcgtgaa ggcctggag	2340
	cgagcaaggca gcccctcaga acacggccca aggaagagct acagcctagg cagcatctac	2400
	actcgctgt atgggcagtc ccctccagac tcgcacacgg ctgagggtga tgtcctggcc	2460
	ctgctcagca tctgtcagtg gagaccacag gcccctgc ggtgggtggaa tgctcacgcc	2520
	aggccttcg gcaccatcag gcccatttat ggggtcacag cctctgttag gaccaaata	2580
	taatctaga	2589

&lt;210&gt; 207

&lt;211&gt; 854

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 人工序列的描述：合成

## 多肽

<400> 207  
 Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro  
 1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Met Arg Ile Cys Ser Phe Asn Val Arg Ser Phe Gly  
 20 25 30

Glu Ser Lys Gln Glu Asp Lys Asn Ala Met Asp Val Ile Val Lys Val  
 35 40 45

Ile Lys Arg Cys Asp Ile Ile Leu Val Met Glu Ile Lys Asp Ser Asn  
 50 55 60

Asn Arg Ile Cys Pro Ile Leu Met Glu Lys Leu Asn Arg Asn Ser Arg  
 65 70 75 80

Arg Gly Ile Thr Tyr Asn Tyr Val Ile Ser Ser Arg Leu Gly Arg Asn  
 85 90 95

[0204] Thr Tyr Lys Glu Gln Tyr Ala Phe Leu Tyr Lys Glu Lys Leu Val Ser  
 100 105 110

Val Lys Arg Ser Tyr His Tyr His Asp Tyr Gln Asp Gly Asp Ala Asp  
 115 120 125

Val Phe Ser Arg Glu Pro Phe Val Val Trp Phe Gln Ser Pro His Thr  
 130 135 140

Ala Val Lys Asp Phe Val Ile Ile Pro Leu His Thr Thr Pro Glu Thr  
 145 150 155 160

Ser Val Lys Glu Ile Asp Glu Leu Val Glu Val Tyr Thr Asp Val Lys  
 165 170 175

His Arg Trp Lys Ala Glu Asn Phe Ile Phe Met Gly Asp Phe Asn Ala  
 180 185 190

Gly Cys Ser Tyr Val Pro Lys Lys Ala Trp Lys Asn Ile Arg Leu Arg  
 195 200 205

Thr Asp Pro Arg Phe Val Trp Leu Ile Gly Asp Gln Glu Asp Thr Thr

210

215

220

Val Lys Lys Ser Thr Asn Cys Ala Tyr Asp Arg Ile Val Leu Arg Gly  
 225                    230                    235                    240

Gln Glu Ile Val Ser Ser Val Val Pro Lys Ser Asn Ser Val Phe Asp  
 245                    250                    255

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

Asp His Phe Pro Val Glu Phe Lys Leu Gln Ser Ser Arg Ala Phe Thr  
 275                    280                    285

Asn Ser Lys Lys Ser Val Thr Leu Arg Lys Lys Thr Lys Ser Lys Arg  
 290                    295                    300

Ser Asp Leu Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro  
 305                    310                    315                    320

[0205] Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro  
 325                    330                    335

Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr  
 340                    345                    350

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn  
 355                    360                    365

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg  
 370                    375                    380

Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val  
 385                    390                    395                    400

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser  
 405                    410                    415

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys  
 420                    425                    430

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp

435

440

445

Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe  
 450 455 460

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu  
 465 470 475 480

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe  
 485 490 495

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly  
 500 505 510

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr  
 515 520 525

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Val Asp Gly Ala Ser  
 530 535 540

[0206] Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val Gln Asp Ile Met Gly Pro  
 545 550 555 560

Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys  
 565 570 575

Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu  
 580 585 590

Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly  
 595 600 605

Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala Leu Pro Pro Gly Pro Met Gln  
 610 615 620

Thr Leu Ile Phe Phe Asp Met Glu Ala Thr Gly Leu Pro Phe Ser Gln  
 625 630 635 640

Pro Lys Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Cys Ala Leu  
 645 650 655

Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro

660

665

670

Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala  
 675 680 685

Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu  
 690 695 700

Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu  
 705 710 715 720

Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln Pro Trp Cys Leu Val Ala His  
 725 730 735

Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Ala Glu Leu Ala Met  
 740 745 750

Leu Gly Leu Thr Ser Ala Leu Asp Gly Ala Phe Cys Val Asp Ser Ile  
 755 760 765

[0207] Thr Ala Leu Lys Ala Leu Glu Arg Ala Ser Ser Pro Ser Glu His Gly  
 770 775 780

Pro Arg Lys Ser Tyr Ser Leu Gly Ser Ile Tyr Thr Arg Leu Tyr Gly  
 785 790 795 800

Gln Ser Pro Pro Asp Ser His Thr Ala Glu Gly Asp Val Leu Ala Leu  
 805 810 815

Leu Ser Ile Cys Gln Trp Arg Pro Gln Ala Leu Leu Arg Trp Val Asp  
 820 825 830

Ala His Ala Arg Pro Phe Gly Thr Ile Arg Pro Met Tyr Gly Val Thr  
 835 840 845

Ala Ser Ala Arg Thr Lys  
 850

<210> 208  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
肽

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (1)..(25)

&lt;223&gt; 该序列可能含有0至5个 "GGGGS" 重复单元

&lt;400&gt; 208

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
20 25

&lt;210&gt; 209

&lt;211&gt; 25

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
肽

[0208]

&lt;400&gt; 209

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
20 25

&lt;210&gt; 210

&lt;211&gt; 50

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

<223> 人工序列的描述：合成  
多肽

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (1)..(50)

&lt;223&gt; 该序列可能包含1至10个"GGGGS"重复单元

&lt;400&gt; 210

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15

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

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

Gly Ser  
50

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

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
肽

<400> 211  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
1 5 10 15

[0209] <210> 212  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> 人工序列

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
肽

<400> 212  
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser  
20

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

<220>  
<223> 人工序列的描述：合成  
肽

<400> 213  
Gly Gly Gly Gly Ser

1

5

<210> 214  
 <211> 51  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(51)  
 <223> 该区域可能包含1至10个 "GGGGS" 重复单元

<400> 214  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

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

[0210] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly  
 35 40 45

Gly Gly Ser  
 50

<210> 215  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 肽

<400> 215  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

<210> 216  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成

## 肽

<400> 216  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser  
 20

<210> 217  
 <211> 31  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 多肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (2)..(31)  
 <223> 该区域可能包含1至6个“GGGGS”重复单元

[0211] <400> 217  
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 1 5 10 15

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

<210> 218  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(25)  
 <223> 该序列可能包含3至5个“GGGGS”重复单元

<400> 218  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

20

25

<210> 219  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 肽

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(25)  
 <223> 该序列可能包含1至5个“GGGGS”重复单元

<400> 219  
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly  
 1               5                           10                           15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser  
 20   25

[0212]      <210> 220  
 <211> 18  
 <212> DNA  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 寡核苷酸

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (1)..(18)  
 <223> 该序列可能包含1至12个重复“t”核苷酸

<400> 220  
 tttttttt tttttttt   18

<210> 221  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列

<220>  
 <223> 人工序列的描述：合成  
 肽

<400> 221

	Gly Gly Gly Gly Gly	
1	5	
	<210> 222	
	<211> 1177	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述：合成 寡核苷酸	
	<220>	
	<221> CDS	
	<222> (16)..(1164)	
	<400> 222	
	gttaagctt ccacc atg ggt ctg gag aag tcc ctc att ctg ttt cca ttg	51
	Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Ile Leu Phe Pro Leu	
	1 5 10	
	ttt ttc ctg ctg ctt gga tgg gtc cag cct tcc ccg ggc agg gaa tct	99
	Phe Phe Leu Leu Leu Gly Trp Val Gln Pro Ser Pro Gly Arg Glu Ser	
	15 20 25	
[0213]	gca gca cag aag ttt cag cgg cag cac atg gat cca gat ggt tcc tcc	147
	Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Pro Asp Gly Ser Ser	
	30 35 40	
	atc aac agc ccc acc tac tgc aac caa atg atg aaa cgc cgg gat atg	195
	Ile Asn Ser Pro Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Lys Arg Arg Asp Met	
	45 50 55 60	
	aca aat ggg tca tgc aag ccc gtg aac acc ttc gtg cat gag ccc ttg	243
	Thr Asn Gly Ser Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu	
	65 70 75	
	gca gat gtc cag gcc gtc tcc cag gaa aat gtc acc tgc aag aac	291
	Ala Asp Val Gln Ala Val Cys Ser Gln Glu Asn Val Thr Cys Lys Asn	
	80 85 90	
	agg aag agc aac tgc tac aag agc agc tct gcc ctg cac atc act gac	339
	Arg Lys Ser Asn Cys Tyr Lys Ser Ser Ala Leu His Ile Thr Asp	
	95 100 105	
	tgc cac ctg aag ggc aac tcc aag tat ccc aac tgt gac tac aag acc	387
	Cys His Leu Lys Gly Asn Ser Lys Tyr Pro Asn Cys Asp Tyr Lys Thr	
	110 115 120	
	actcaa tac cag aag cac atc att gtg gcc tgt gaa ggg aac ccc tac	435
	Thr Gln Tyr Gln Lys His Ile Ile Val Ala Cys Glu Gly Asn Pro Tyr	
	125 130 135 140	
	gta cca gtc cac ttt gat gct act gtg ctc gag ccc aga ggt ctc aca	483

	Val Pro Val His Phe Asp Ala Thr Val Leu Glu Pro Arg Gly Leu Thr	145	150	155		
	atc aag ccc tct cct cca tgc aaa tgc cca gca cct aac ctc ttg ggt Ile Lys Pro Ser Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly	160	165	170	531	
	gga tca tcc gtc ttc atc ttc cct cca aag atc aag gat gta ctc atg Gly Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met	175	180	185	579	
	atc tcc ctg agc ccc atg gtc aca tgt gtg gtg gat gtg agc gag Ile Ser Leu Ser Pro Met Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu	190	195	200	627	
	gat gac cca gac gtc cag atc agc tgg ttt gtg aac aac gtg gaa gta Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val	205	210	215	675	
	cac aca gct cag aca caa acc cat aga gag gat tac aac agt act ctc His Thr Ala Gln Thr Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu	225	230	235	723	
	cgg gtg gtc agt gcc ccc atc cag cac cag gac tgg atg agt ggc Arg Val Val Ser Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly	240	245	250	771	
[0214]	aag gag ttc aaa tgc tcg gtc aac aac aaa gac ctc cca gcg tcc atc Lys Glu Phe Lys Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile	255	260	265	819	
	gag aga acc atc tca aaa ccc aga ggg cca gta aga gct cca cag gta Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val	270	275	280	867	
	tat gtc ttg cct cca cca gca gaa gag atg act aag aaa gag ttc agt Tyr Val Leu Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Glu Phe Ser	285	290	295	300	915
	ctg acc tgc atg atc aca ggc ttc tta cct gcc gaa att get gtg gac Leu Thr Cys Met Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp	305	310	315	963	
	tgg acc agc aat ggg cgt aca gag caa aac tac aag aac acc gca aca Trp Thr Ser Asn Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr	320	325	330	1011	
	gtc ctg gac tct gat ggt tct tac ttc atg tac agc aag ctc aga gta Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val	335	340	345	1059	
	caa aag agc act tgg gaa aga gga agt ctt ttc gcc tgc tca gtg gtc Gln Lys Ser Thr Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val	350	355	360	1107	
	cac gag ggt ctg cac aat cac ctt acg act aag agc ttc tct cgg act				1155	

His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	Leu	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr
365							370			375				380	
ccg	ggt	aaa	tgataatcta	gaa											1177
Pro	Gly	Lys													
<210>	223														
<211>	383														
<212>	PRT														
<213>	人工序列														
<220>															
<223>	人工序列的描述：合成														
	多肽														
<400>	223														
Met	Gly	Leu	Glu	Lys	Ser	Leu	Ile	Leu	Phe	Pro	Leu	Phe	Phe	Leu	Leu
1				5					10					15	
Leu	Gly	Trp	Val	Gln	Pro	Ser	Pro	Gly	Arg	Glu	Ser	Ala	Ala	Gln	Lys
				20				25						30	
Phe	Gln	Arg	Gln	His	Met	Asp	Pro	Asp	Gly	Ser	Ser	Ile	Asn	Ser	Pro
[0215]					35			40				45			
Thr	Tyr	Cys	Asn	Gln	Met	Met	Lys	Arg	Arg	Asp	Met	Thr	Asn	Gly	Ser
					50		55			60					
Cys	Lys	Pro	Val	Asn	Thr	Phe	Val	His	Glu	Pro	Leu	Ala	Asp	Val	Gln
				65			70		75					80	
Ala	Val	Cys	Ser	Gln	Glu	Asn	Val	Thr	Cys	Lys	Asn	Arg	Lys	Ser	Asn
					85			90				95			
Cys	Tyr	Lys	Ser	Ser	Ser	Ala	Leu	His	Ile	Thr	Asp	Cys	His	Leu	Lys
					100			105			110				
Gly	Asn	Ser	Lys	Tyr	Pro	Asn	Cys	Asp	Tyr	Lys	Thr	Thr	Gln	Tyr	Gln
					115			120			125				
Lys	His	Ile	Ile	Val	Ala	Cys	Glu	Gly	Asn	Pro	Tyr	Val	Pro	Val	His
					130		135				140				
Phe	Asp	Ala	Thr	Val	Leu	Glu	Pro	Arg	Gly	Leu	Thr	Ile	Lys	Pro	Ser
					145		150			155			160		

Pro Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Ser Ser Val  
165 170 175

Phe Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser  
180 185 190

Pro Met Val Thr Cys Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp  
195 200 205

Val Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln  
210 215 220

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

Ala Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys  
245 250 255

Cys Ser Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Ser Ile Glu Arg Thr Ile  
260 265 270

[0216]

Ser Lys Pro Arg Gly Pro Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro  
275 280 285

Pro Pro Ala Glu Glu Met Thr Lys Lys Glu Phe Ser Leu Thr Cys Met  
290 295 300

Ile Thr Gly Phe Leu Pro Ala Glu Ile Ala Val Asp Trp Thr Ser Asn  
305 310 315 320

Gly Arg Thr Glu Gln Asn Tyr Lys Asn Thr Ala Thr Val Leu Asp Ser  
325 330 335

Asp Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Gln Lys Ser Thr  
340 345 350

Trp Glu Arg Gly Ser Leu Phe Ala Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu  
355 360 365

His Asn His Leu Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
370 375 380

**预计由MRIB1-NL-mIgG2a-TM融合基因编码的核苷酸和氨基酸序列：**

HindIII	NcoI
<hr/>	
MetGly LeuGluLys SerLeuIleLeu PheProLeu PhePheLeu	
<hr/>	
1	GTAAAGCTTG CCACCATGGG TCTGGAGAAG TCCCTCATTC TGTTTCCATT GTTTTCCTG CAATTCGAAC GGTGGTACCC AGACCTCTTC AGGGAGTAAG AAAAGGTAA CAAAAGGAC
	SmaI
<hr/>	
XmaI	
<hr/>	
AvaI	PstI
<hr/>	
LeuLeuGlyTrp ValGlnPro SerProGly ArgGluSerAla AlaGlnLys PheGlnArg	
<hr/>	
61	CTGCTTGGAT GGGTCCAGCC TTCCCCGGGC AGGAAATCTG CAGCACAGAA GTTTCAGCGG GACGAACCTA CCCAGGTCGG AAGGGGCCGG TCCCTTAGAC GTCGTGTCTT CAAAGTCGCC
	BamHI
<hr/>	
GlnHisMetAsp ProAspGly SerSerIle AsnSerProThr TyrCysAsn GlnMetMet	
<hr/>	
121	CAGCACATGG ATCCAGATGG TTCCTCCATC AACAGCCCCA CCTACTGCAA CCAAATGATG GTCGTGTACC TAGGTCTACC AAGGAGGTAG TTGTGGGGGT GGATGACGTT GGTTTACTAC
<hr/>	
LysArgArgAsp MetThrAsn GlySerCys LysProValAsn ThrPheVal HisGluPro	
<hr/>	
181	AAACGCCGGG ATATGACAAA TGGGTCATGC AAGCCCCTGAA ACACCTTCGT GCATGAGGCC TTTGCAGGCC TATACTGTTT ACCCAGTACG TTCCGGCACT TGTGGAAGCA CGTACTCGGG
<hr/>	
LeuAlaAspVal GlnAlaVal CysSerGln GluAsnValThr CysLysAsn ArgLysSer	
<hr/>	
241	TTGGCAGATG TCCAGGCCGT CTGCTCCAG GAAAATGTCA CCTGCAAGAA CAGGAAGAGC AACCGTCTAC AGGTCCGGCA GACGAGGGTC CTTTACAGT GGACGTTCTT GTCTCTCG
<hr/>	
AsnCysTyrLys SerSerSer AlaLeuHis IleThrAspCys HisLeuLys GlyAsnSer	
<hr/>	
301	AACTGCTACA AGAGCAGCTC TGCCCTGCAC ATCACTGACT GCCACCTGAA GGGCAACTCC TTGACGATGT TCTCGTCGAG ACGGGACGTG TAGTGACTGA CGGTGGACTT CCCGTTGAGG
<hr/>	
LysTyrProAsn CysAspTyr LysThrThr GlnTyrGlnLys HisIleIle ValAlaCys	
<hr/>	
361	AAGTATCCA ACTGTGACTA CAAGACCACT CAATACCAGA AGCACATCAT TGTGGCTGT TTCATAGGGT TGACACTGAT GTTCTGGTGA GTTATGGTCT TCGTGTAGTA ACACCGGACA
<hr/>	
XhoI	
<hr/>	
AvaI	
<hr/>	
GluGlyAsnPro TyrValPro ValHisPhe AspAlaThrVal LeuGluPro ArgGlyLeu	
<hr/>	
421	GAAGGGAAACC CCTACGTACC AGTCCACTTT GATGCTACTG TGCTCGAGCC CAGAGGTCTC CTTCCCTTGG GGATGCATGG TCAGGTGAAA CTACGATGAC ACGAGCTCGG GTCTCCAGAG
<hr/>	

图1

ThrIleLysPro SerProPro CysLysCys ProAlaProAsn LeuLeuGly GlySerSer

-----

481 ACAATCAAGC CCTCTCCTCC ATGCAAATGC CCAGCACCTA ACCTCTTGGG TGGATCATCC  
TGTTAGTTCG GGAGAGGAGG TACGTTACG GGTCGTGGAT TGGAGAACCC ACCTAGTAGG

-----

NcoI

-----

ValPheIlePhe ProProLys IleLysAsp ValLeuMetIle SerLeuSer ProMetVal

-----

541 GTCTTCATCT TCCCTCCAAA GATCAAGGAT GTACTCATGA TCTCCCTGAG CCCCATGGTC  
CAGAAGTAGA AGGGAGGTTT CTAGTTCTA CATGAGTACT AGAGGGACTC GGGGTACCAG

-----

ThrCysValVal ValAspVal SerGluAsp AspProAspVal GlnIleSer TrpPheVal

-----

601 ACATGTGTGG TGGTGGATGT GAGCGAGGAT GACCCAGACG TCCAGATCAG CTGGTTTGTG  
TGTACACACC ACCACCTACA CTCGCTCCTA CTGGGTCTGC AGGTCTAGTC GACCAAACAC

-----

AsnAsnValGlu ValHisThr AlaGlnThr GlnThrHisArg GluAspTyr AsnSerThr

-----

661 AACAAACGTGG AAGTACACAC AGCTCAGACA CAAACCCATA GAGAGGATTA CAACAGTACT  
TTGTTGCACC TTCATGTGTG TCGAGTCTGT GTTTGGGTAT CTCTCCTAAT GTTGTCTCATGA

-----

LeuArgValVal SerAlaLeu ProIleGln HisGlnAspTrp MetSerGly LysGluPhe

-----

721 CTCCGGGTGG TCAGTGCCT CCCCATCCAG CACCAGGACT GGATGAGTGG CAAGGAGTTC  
GAGGCCACC AGTCACGGGA GGGGTAGGTC GTGGTCCTGA CCTACTCACC GTTCCTCAAG

-----

LysCysSerVal AsnAsnLys AspLeuPro AlaSerIleGlu ArgThrIle SerLysPro

-----

781 AAATGCTCGG TCAACAAACAA AGACCTCCC GCGTCCATCG AGAGAACCAT CTCAAAACCC  
TTTACGAGCC AGTTGTTGTT TCTGGAGGGT CGCAGGTAGC TCTCTGGTA GAGTTTGGG

-----

图1(续)

SacI

-----  
 ArgGlyProVal ArgAlaPro GlnValTyr ValLeuProPro ProAlaGlu GluMetThr  
 -----  
 841 AGAGGGCCAG TAAGAGCTCC ACAGGTATAT GTCTTGCTC CACCAGCAGA AGAGATGACT  
 TCTCCCGGTC ATTCTCGAGG TGTCATATA CAGAACGGAG GTGGTCGTCT TCTCTACTGA  
 -----  
 LysLysGluPhe SerLeuThr CysMetIle ThrGlyPheLeu ProAlaGlu IleAlaVal  
 -----  
 901 AAGAAAGAGT TCAGTCTGAC CTGCATGATC ACAGGCTTCT TACCTGCCGA AATTGCTGTG  
 TTCTTCTCA AGTCAGACTG GACGTACTAG TGTCCGAAGA ATGGACGGCT TTAACGACAC  
 -----  
 AspTrpThrSer AsnGlyArg ThrGluGln AsnTyrLysAsn ThrAlaThr ValLeuAsp  
 -----  
 961 GACTGGACCA GCAATGGCG TACAGAGCAA AACTACAAGA ACACCGCAAC AGTCCTGGAC  
 CTGACCTGGT CGTTACCCGC ATGTCTCGTT TTGATGTTCT TGTGGCGTTG TCAGGACCTG  
 SerAspGlySer TyrPheMet TyrSerLys LeuArgValGln LysSerThr TrpGluArg  
 -----  
 1021 TCTGATGGTT CTTACTTCAT GTACAGCAAG CTCAGAGTAC AAAAGAGCAC TTGGGAAAGA  
 AGACTACCAA GAATGAAGTA CATGTCGTT GAGTCTCATG TTTCTCGTG AACCTTTCT

BssSI

-----  
 GlySerLeuPhe AlaCysSer ValValHis GluGlyLeuHis AsnHisLeu ThrThrLys  
 -----  
 1081 GGAAGTCTTT TCGCCTGCTC AGTGGTCCAC GAGGGTCTGC ACAATCACCT TACGACTAAG  
 CCTTCAGAAA AGCGGACGAG TCACCCAGGTG CTCCCCAGACG TGTTAGTGGAA ATGCTGATTC

XbaI

-----  
 SerPheSerArg ThrProGly Lys\*\*\*\*\*  
 -----  
 1141 AGCTTCTCTC GGACTCCGGG TAAATGATAA TCTAGAA  
 TCGAAGAGAG CCTGAGGCCA ATTTACTATT AGATCTT

图1(续)

### 代表性的 RNase 和 DNase Ig 融合基因

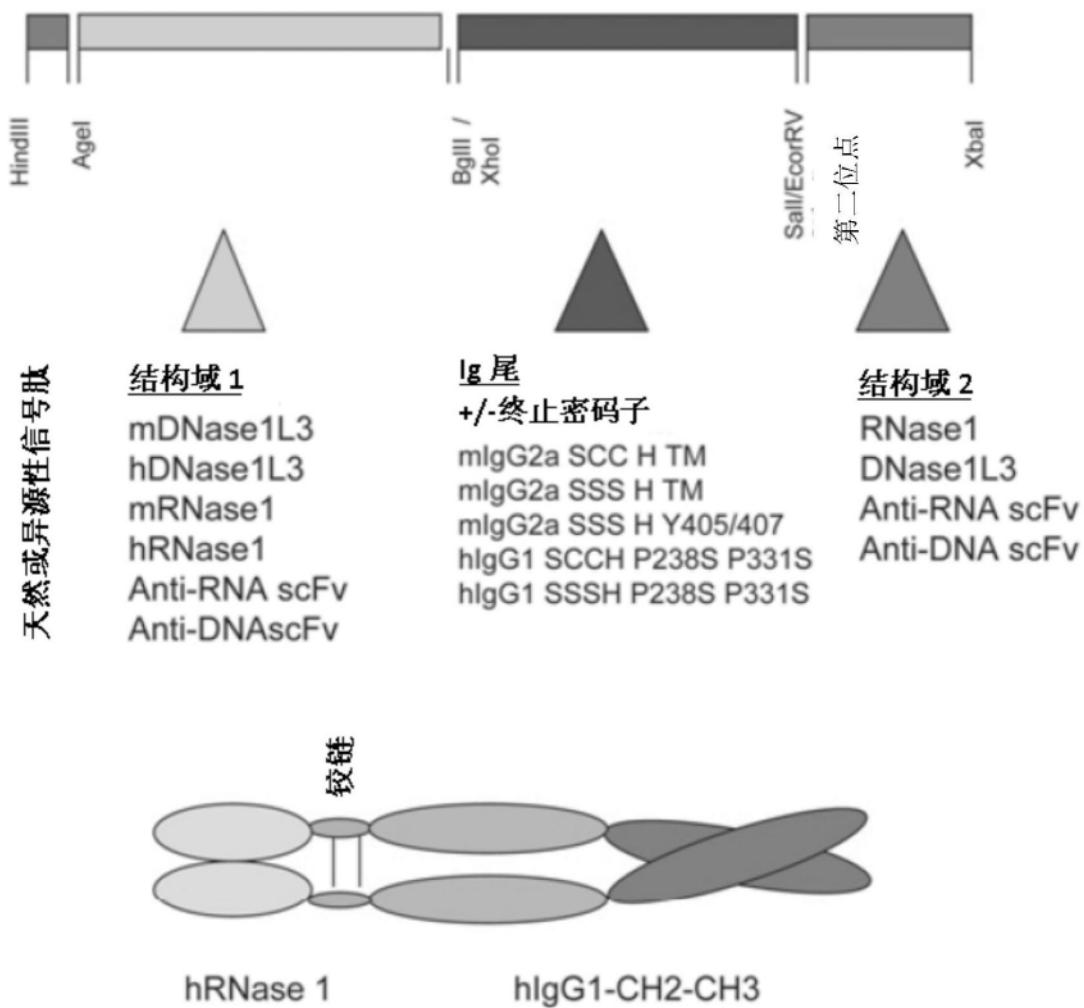


图2

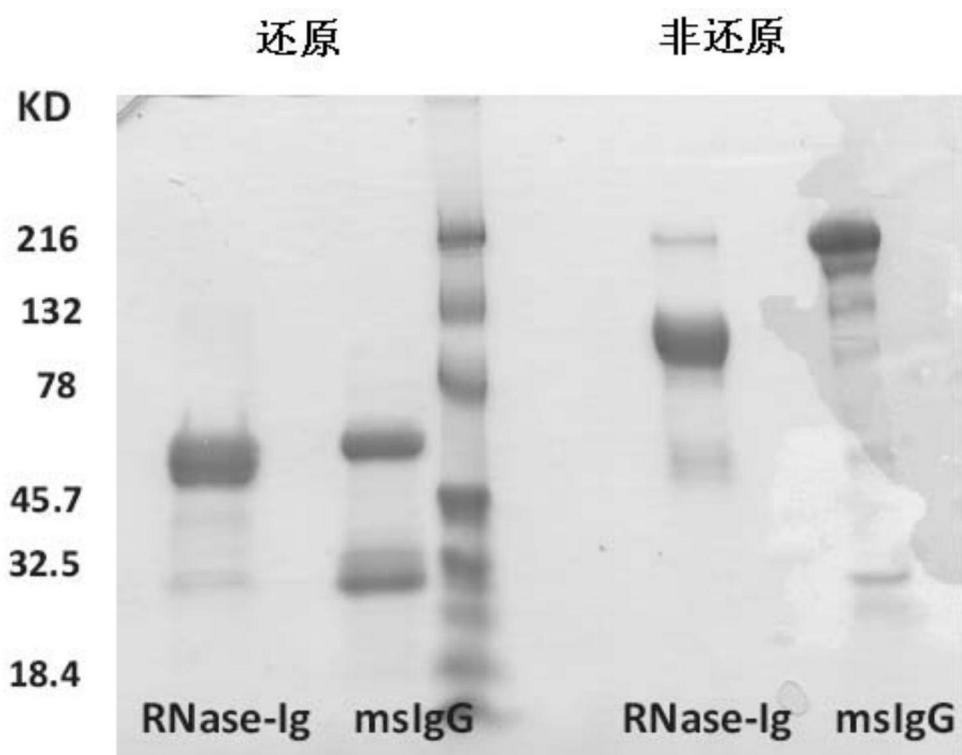


图3

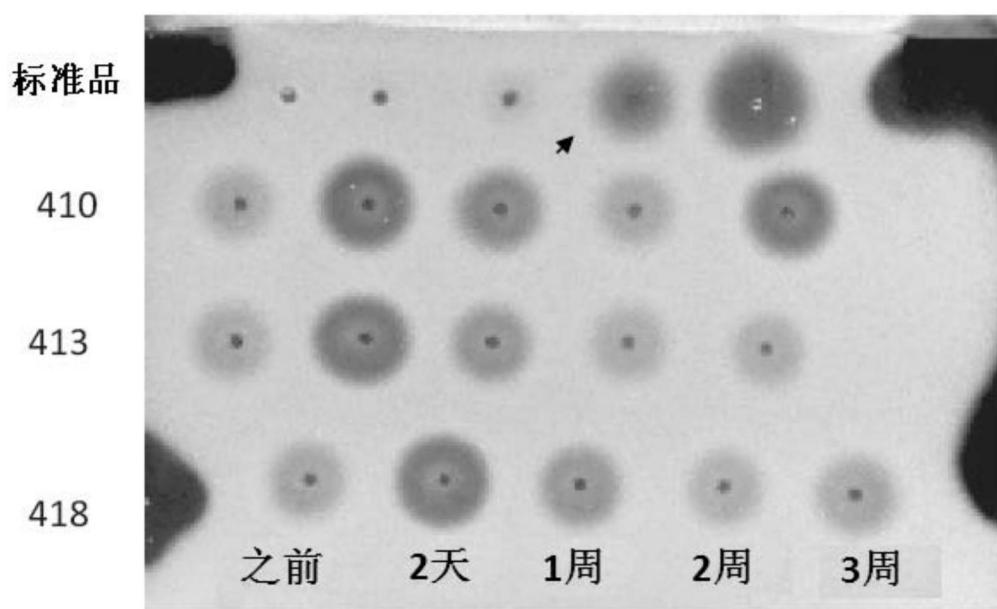


图4

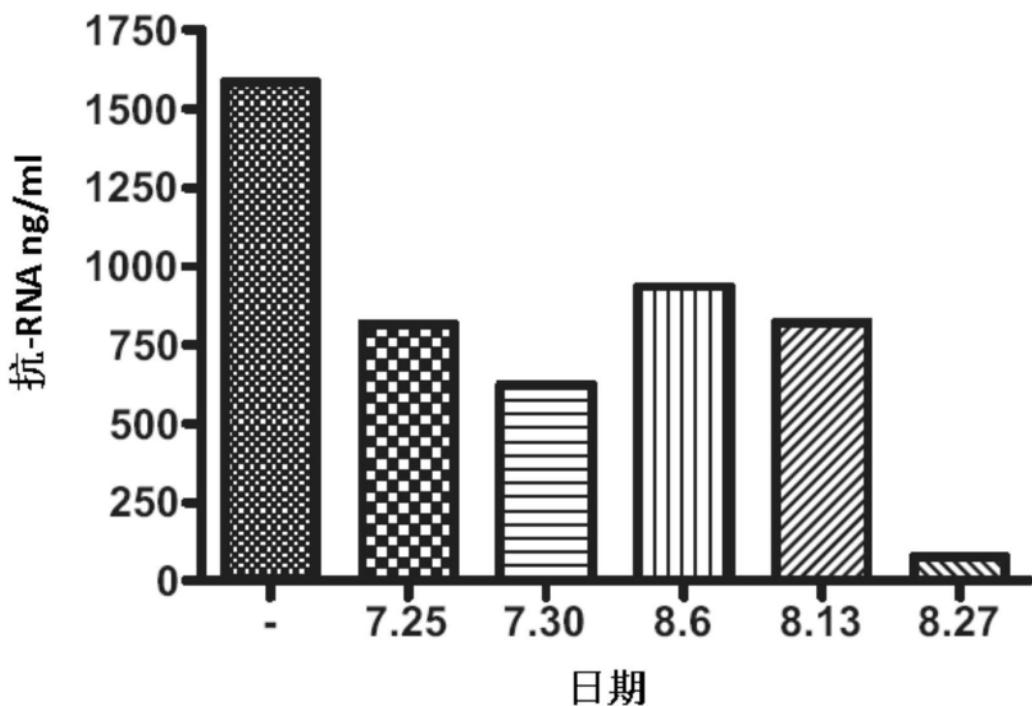
**410**

图5

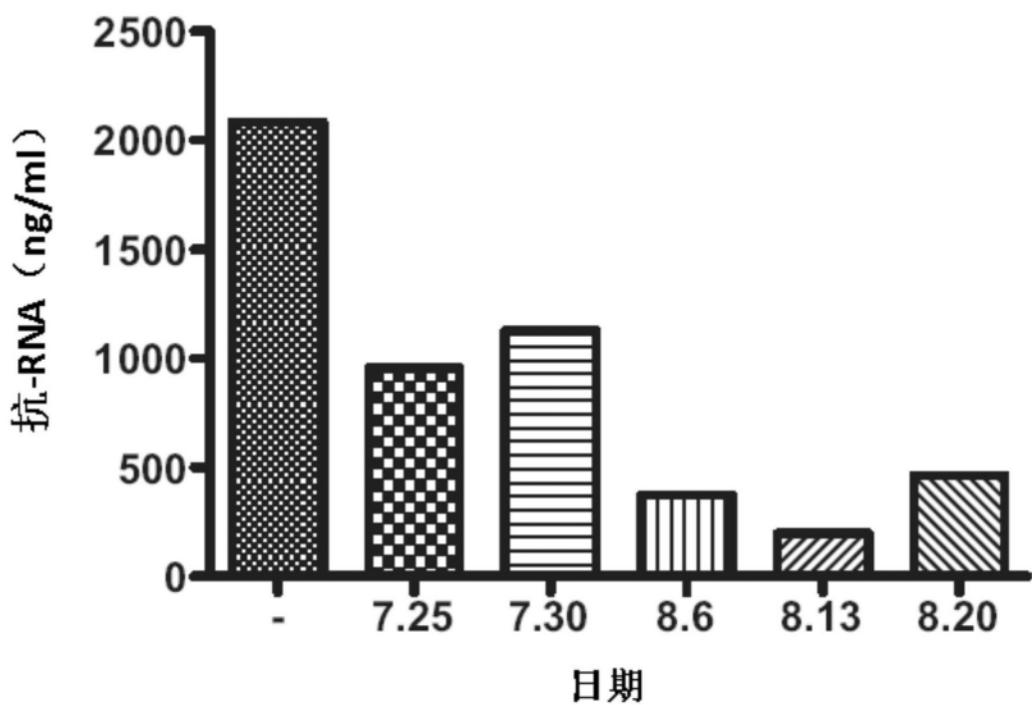
**413**

图6

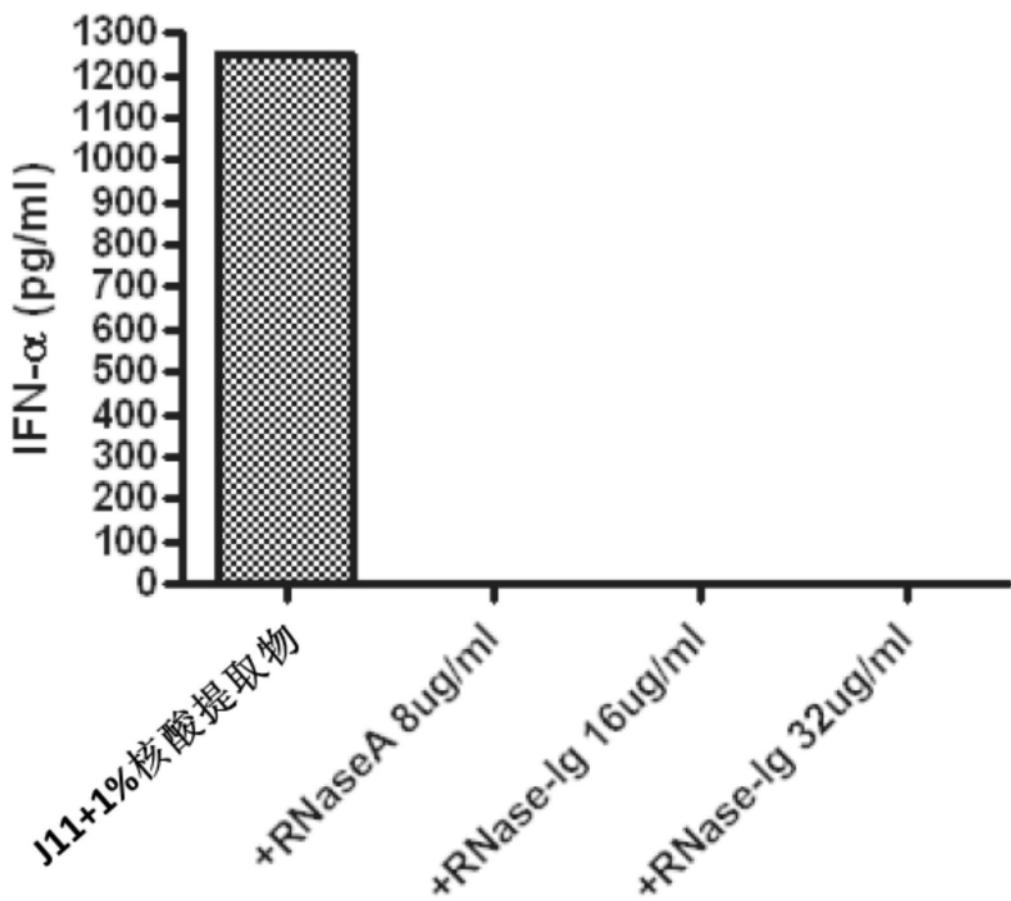


图7

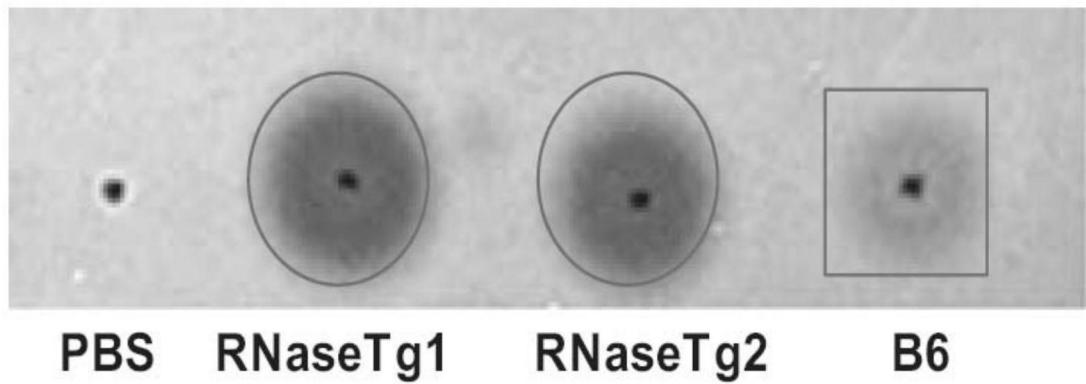


图8

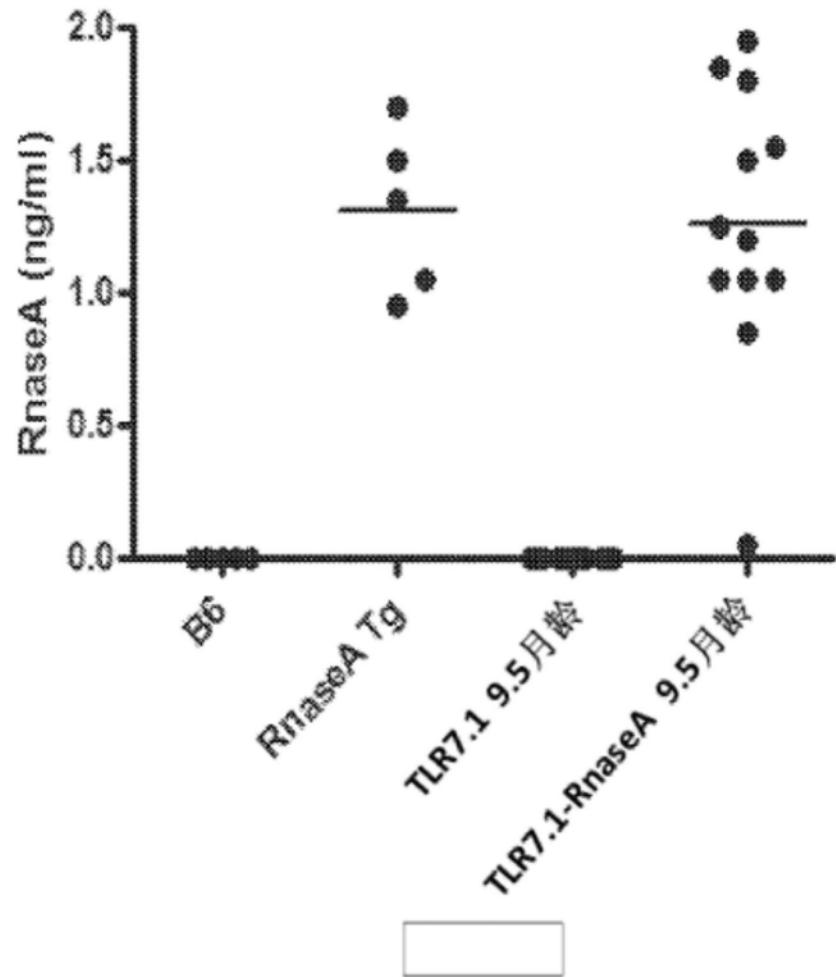


图9

**TLR7.1-RnaseA:**

存活小鼠的比例	存活小鼠的比例
TLR7.1	TLR7.1-RnaseA
2月: 22/23	2月: 16/17
3月: 20/23	3月: 16/17
4月: 17/23	4月: 15/17
5月: 15/23	5月: 14/17
6月: 12/23	6月: 14/17
7月: 11/23	7月: 14/17
8月: 11/23	8月: 13/17
9月: 10/23	9月: 12/17
10月: 9/23	10月: 12/17

截止日期: 10.14.10

P值: 0.0065

## 数据1的存活期: 存活比例

存活群体  
TLR7.1: 40%  
TLR7.1-RnaseA: 70.5%

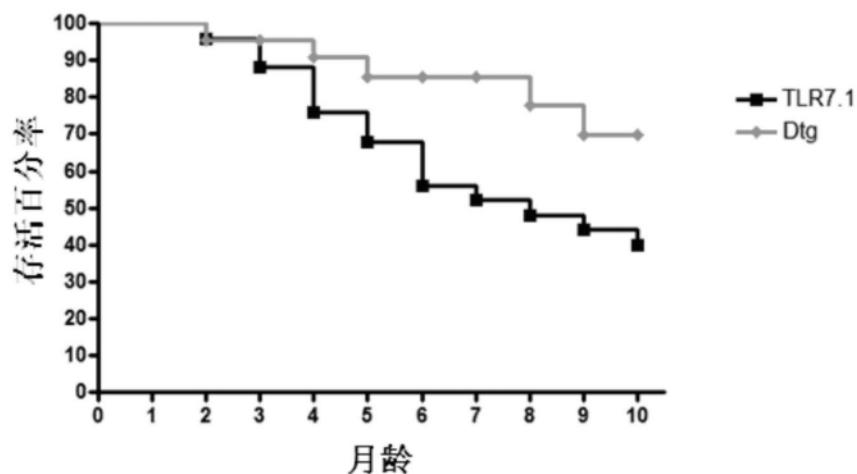
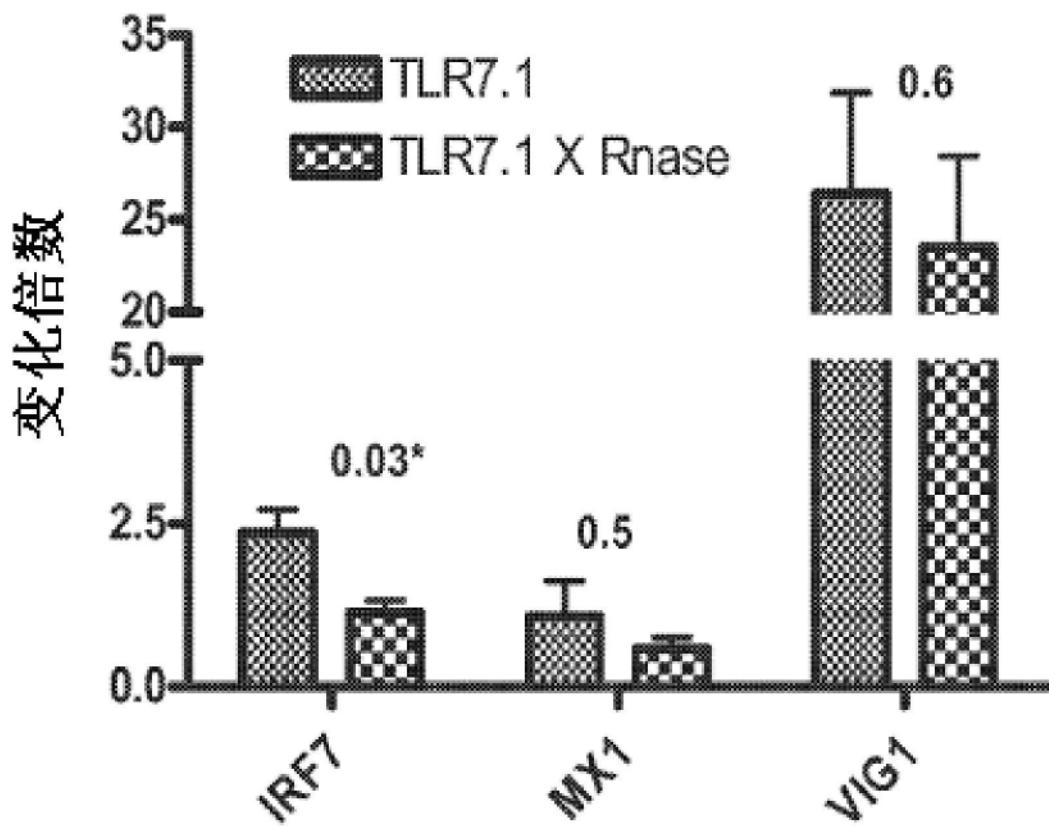


图10

## 脾脏中的 TLR7.1 和 TLR7.1 x RNase



18s 对照基因。所有结果均相对于年龄匹配的 B6 小鼠。

N=5 只小鼠/组。 \*p<0.05

图11

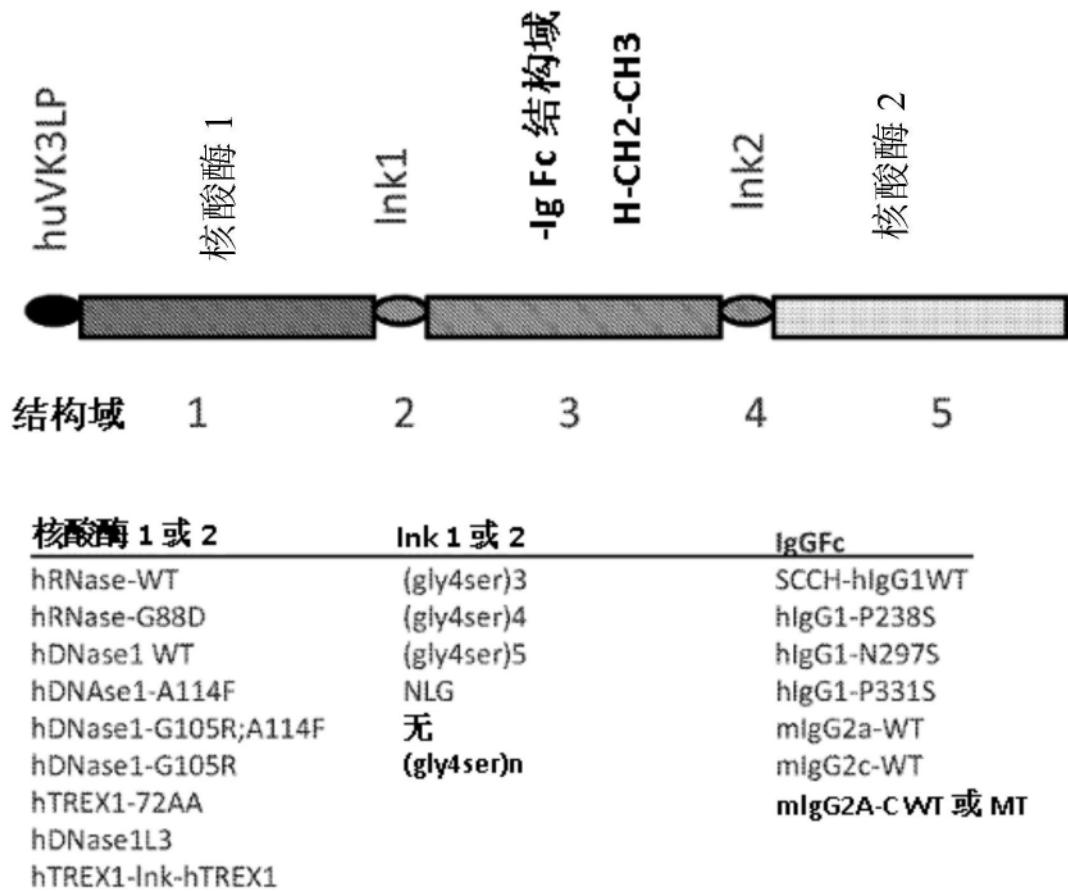


图12

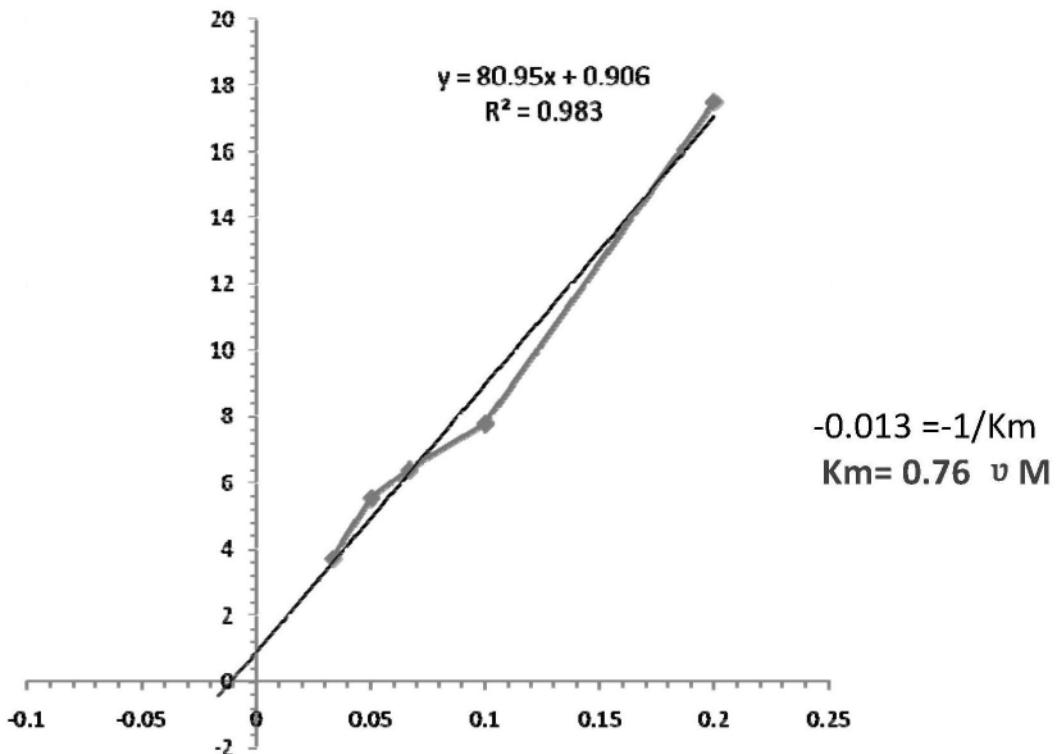


图13

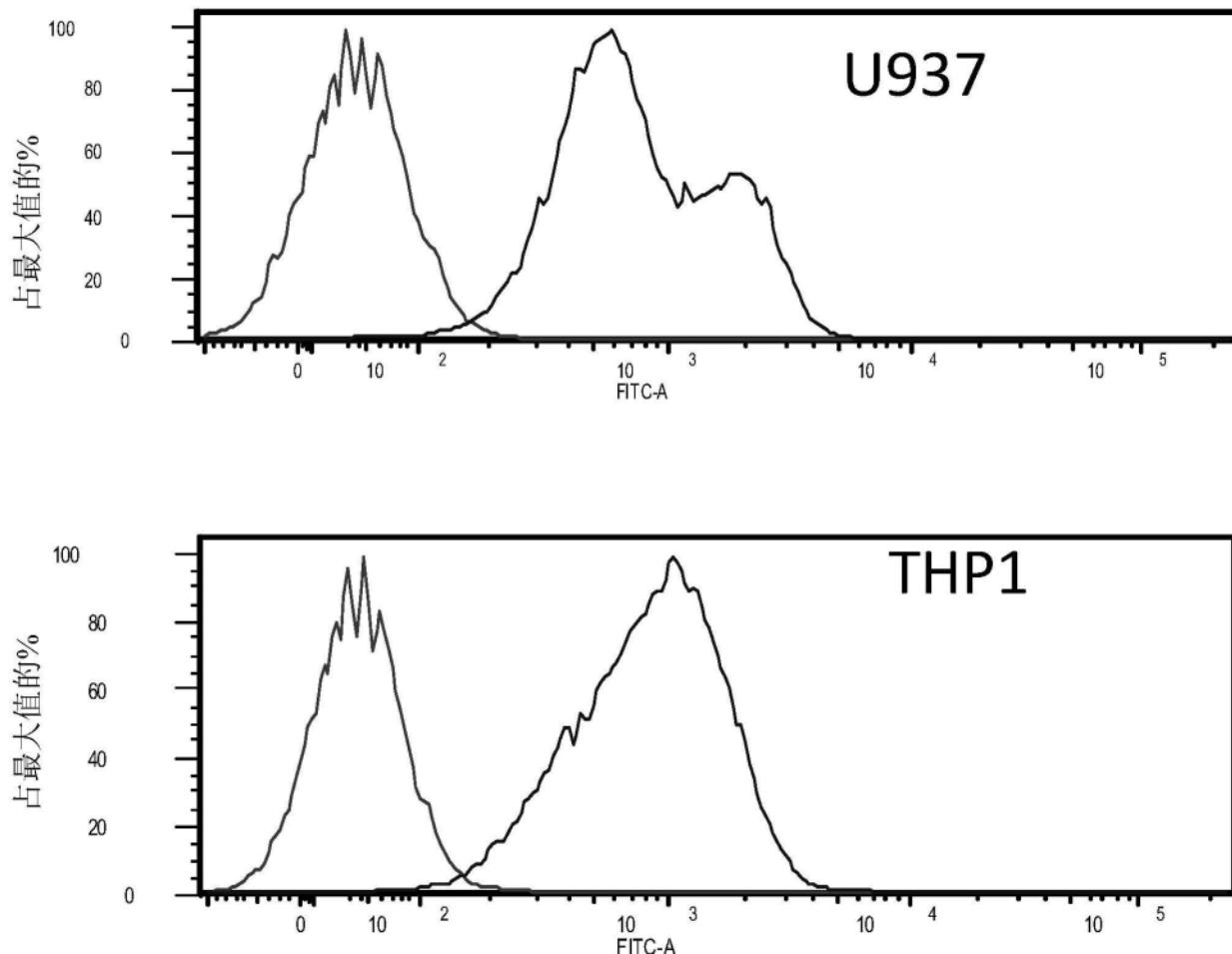


图14

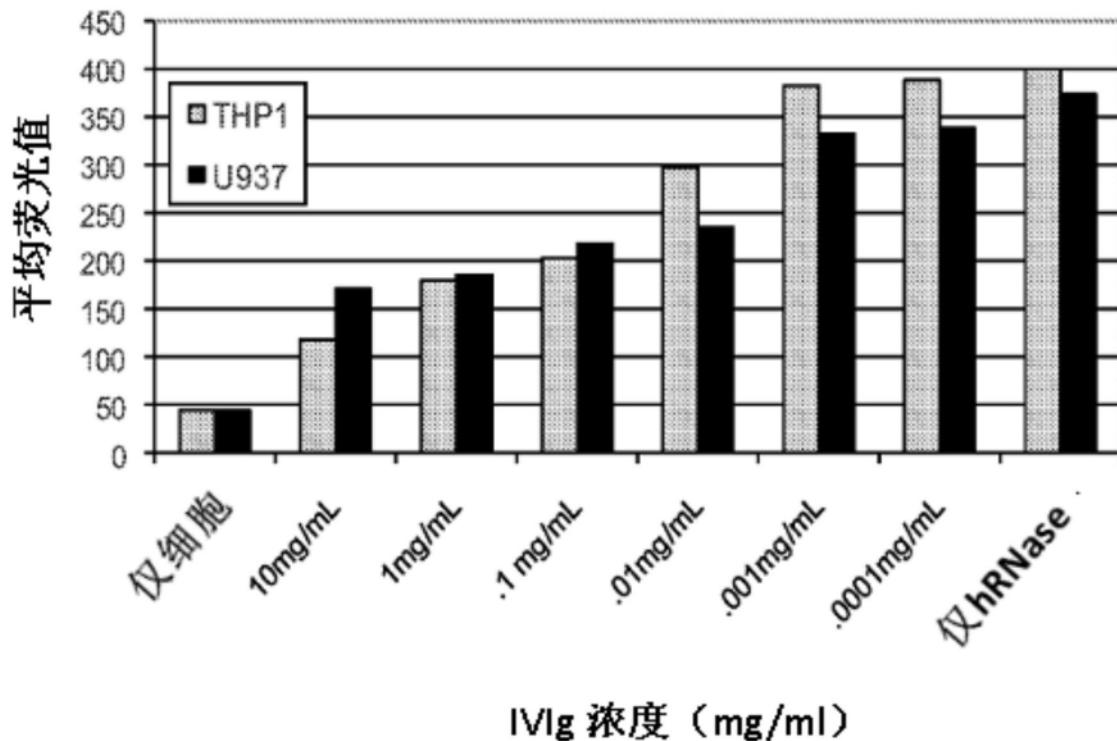
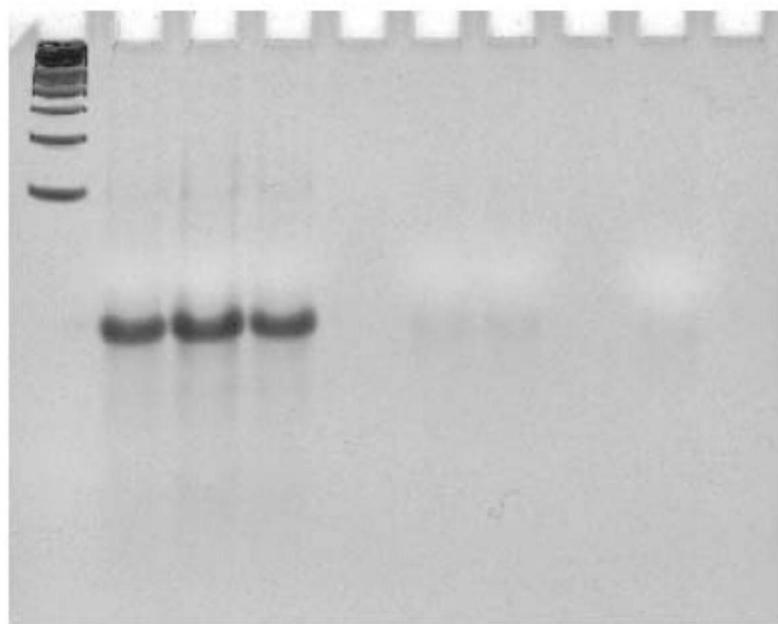
**IVIG 阻断 hRNase1-WT-hIgG1-WT 的结合**

图15

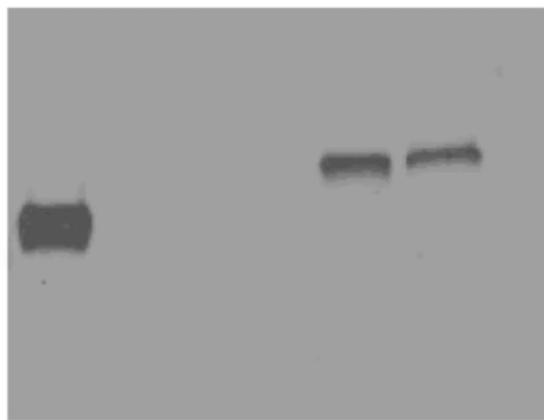
1 2 3 4 5 6



- 1: BDCA2 转染 COS 上清液
- 2: 不加入酶的对照
- 3: 模拟转染 COS 上清液
- 4: Trex1- (Gly4S) 4-Ig 转染 COS 上清液
- 5: Trex1- (Gly4S) 5-Ig 转染 COS 上清液
- 6: 人 TREX1 阳性对照

图16

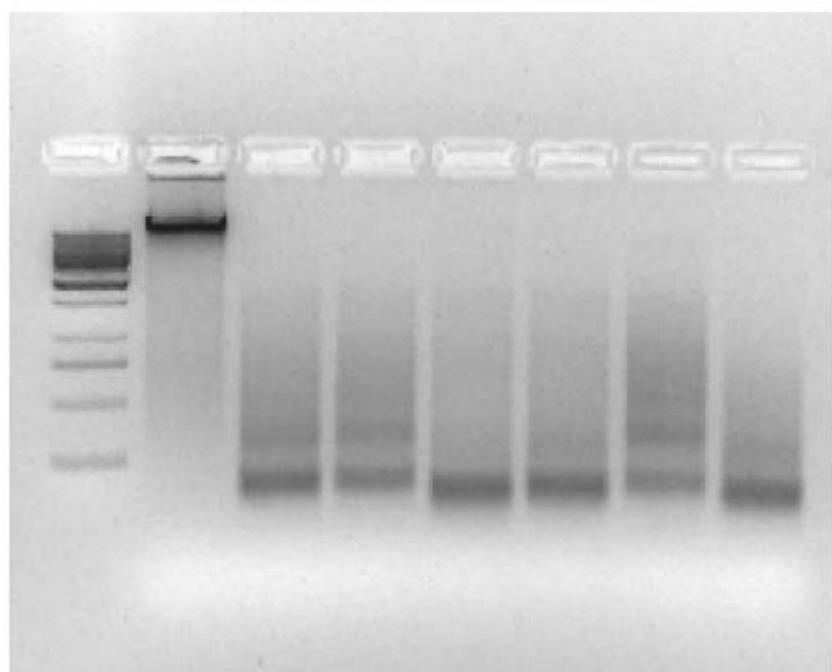
1 2 3 4



- 1: BDCA2-Ig 转染 COS 上清液 (1ml) 作为阳性对照
- 2: 模拟转染 COS 上清液 (1ml) 作为阴性对照
- 3: Trex1- (Gly4S) 4-Ig 转染 COS 上清液 (1ml)
- 4: Trex1- (Gly4S) 5-Ig 转染 COS 上清液 (1ml)

图17

1 2 3 4 5 6 7



1. 对照
2. 2A3 (600nM 甲氨蝶呤)
3. 2A3 (800nM 甲氨蝶呤)
4. 3A5 (300nM 甲氨蝶呤)
5. 3A5 (400nM 甲氨蝶呤)
6. 8H8 (600nM 甲氨蝶呤)
7. CHO 上清液原液

图18

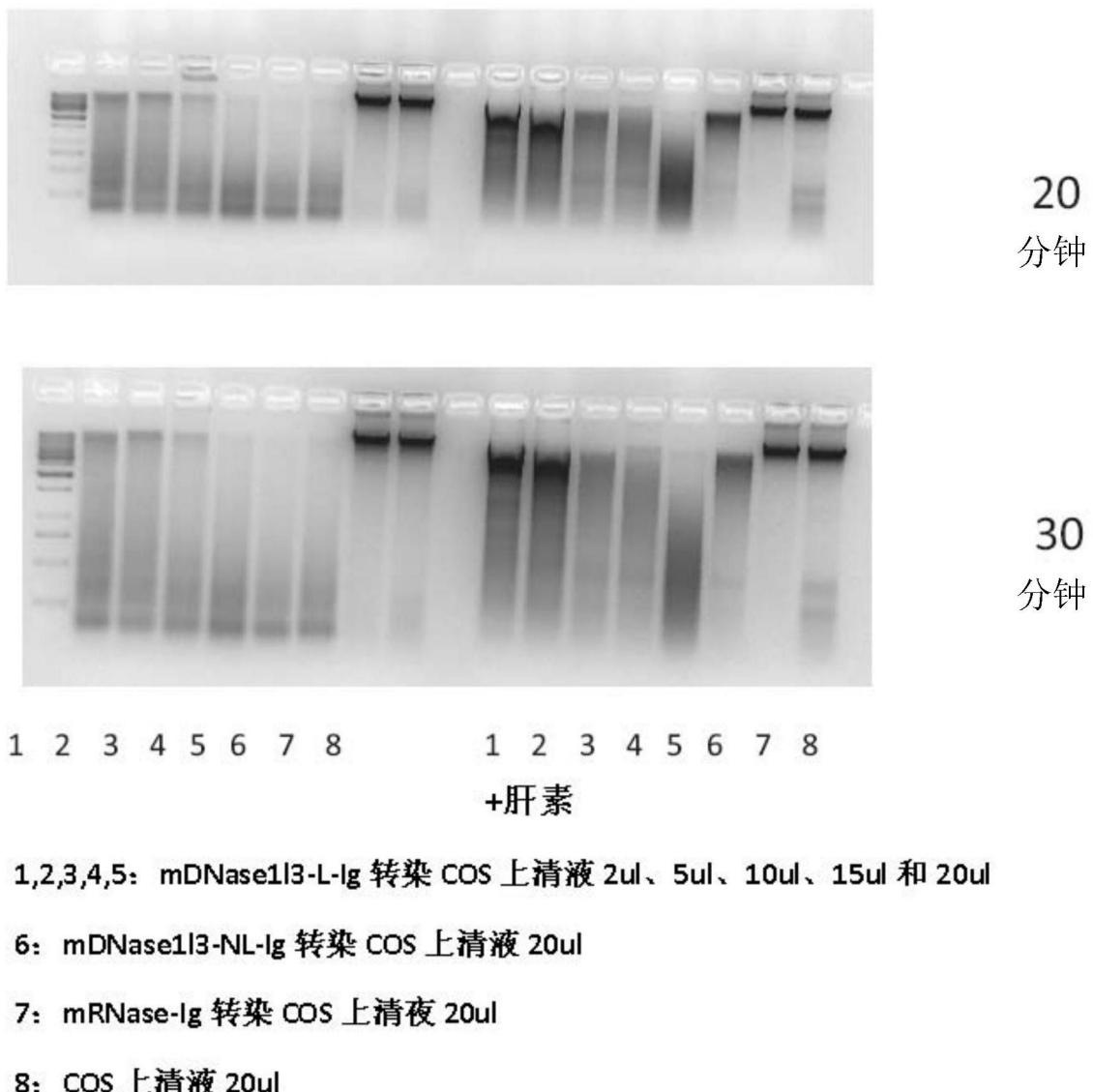


图19

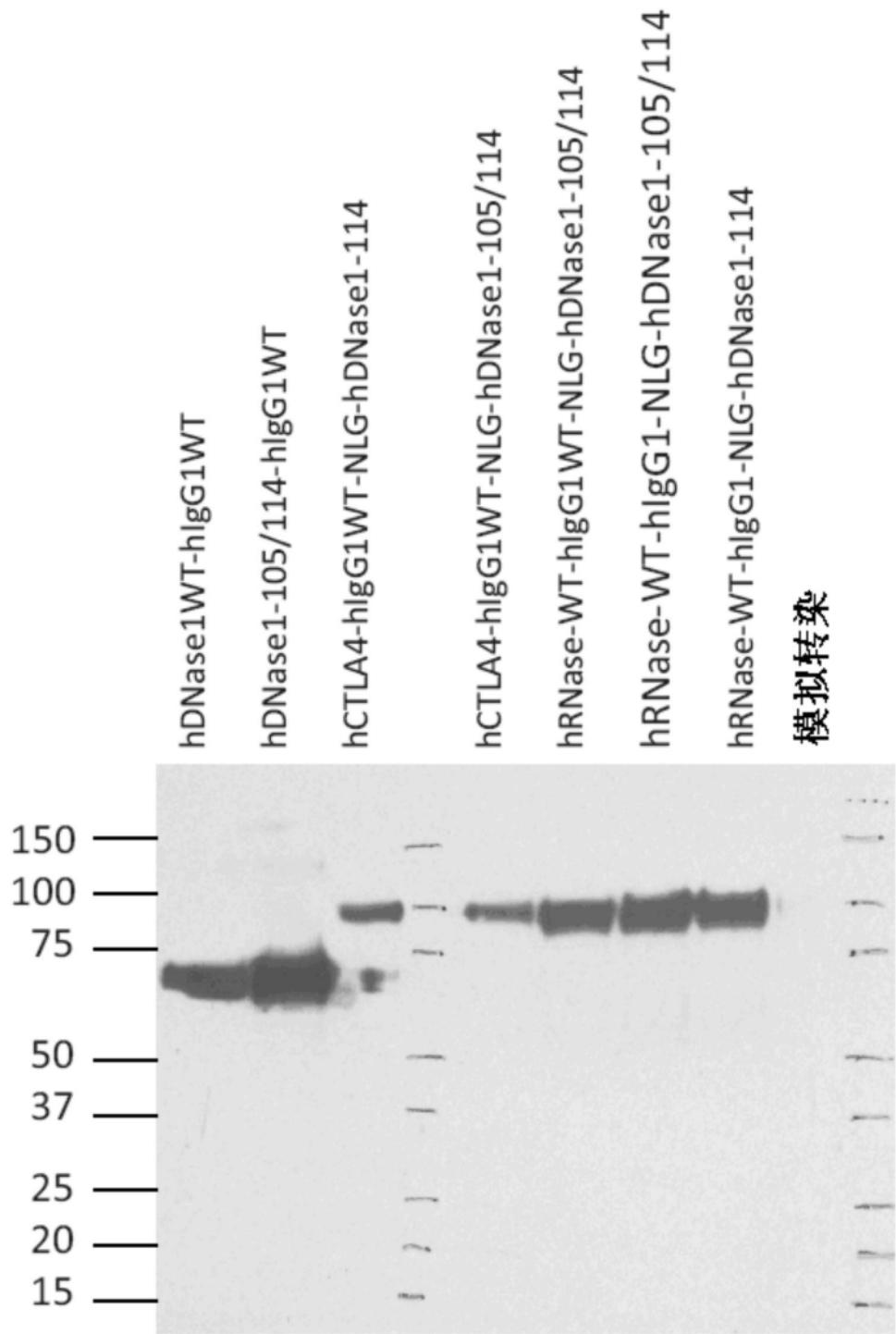
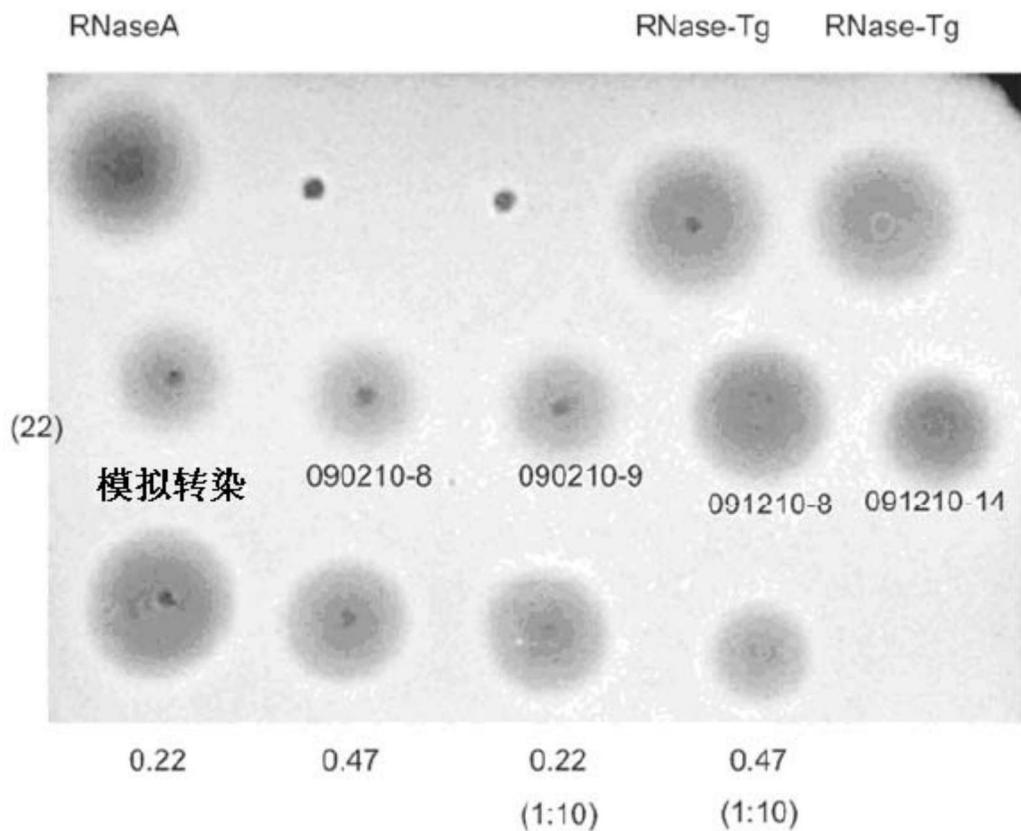


图20

**模拟转染**

090210-8=DNaseWTIg

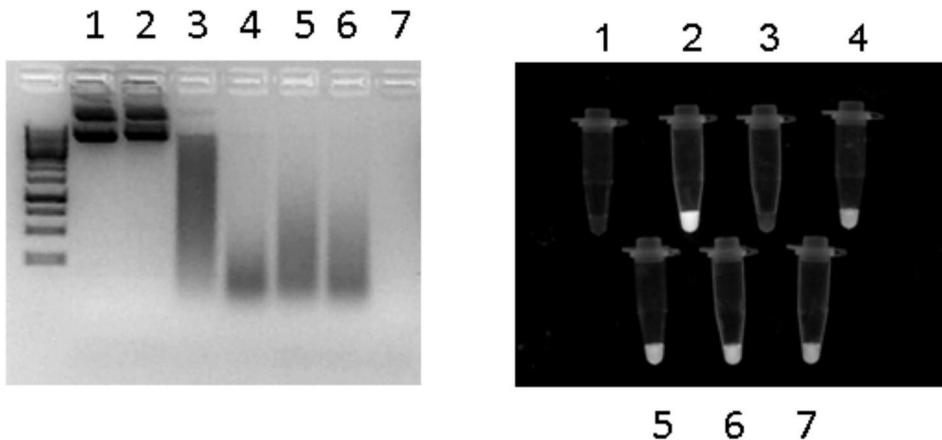
090210-9=DNase105/114Ig

091210-8=Rnase-Ig-DNase105/114

091210-14=Rnase-Ig-DNase114

**0.22 纯化的 mRNaseA-WT-mIgG2c-WT 融合蛋白****0.47 纯化的 mRNaseA-WT-hmIgG2c-WT 融合蛋白**

图21

**A. 质粒 DNA 酶切的凝胶分析      B. DNase Alert 底物酶切/UV 成像**

1: 质粒 DNA 混合物  
2: 模拟转染上清液  
3: 090210-8  
4: 090210-9  
5: 091210-8  
6: 091210-14  
7: DNaseI

1: 阴性对照 ddH<sub>2</sub>O  
2: DNase 1 (2 U)  
3: 模拟转染上清液  
4: 090210-8  
5: 090210-9  
6: 091210-8  
7: 091210-14

图22

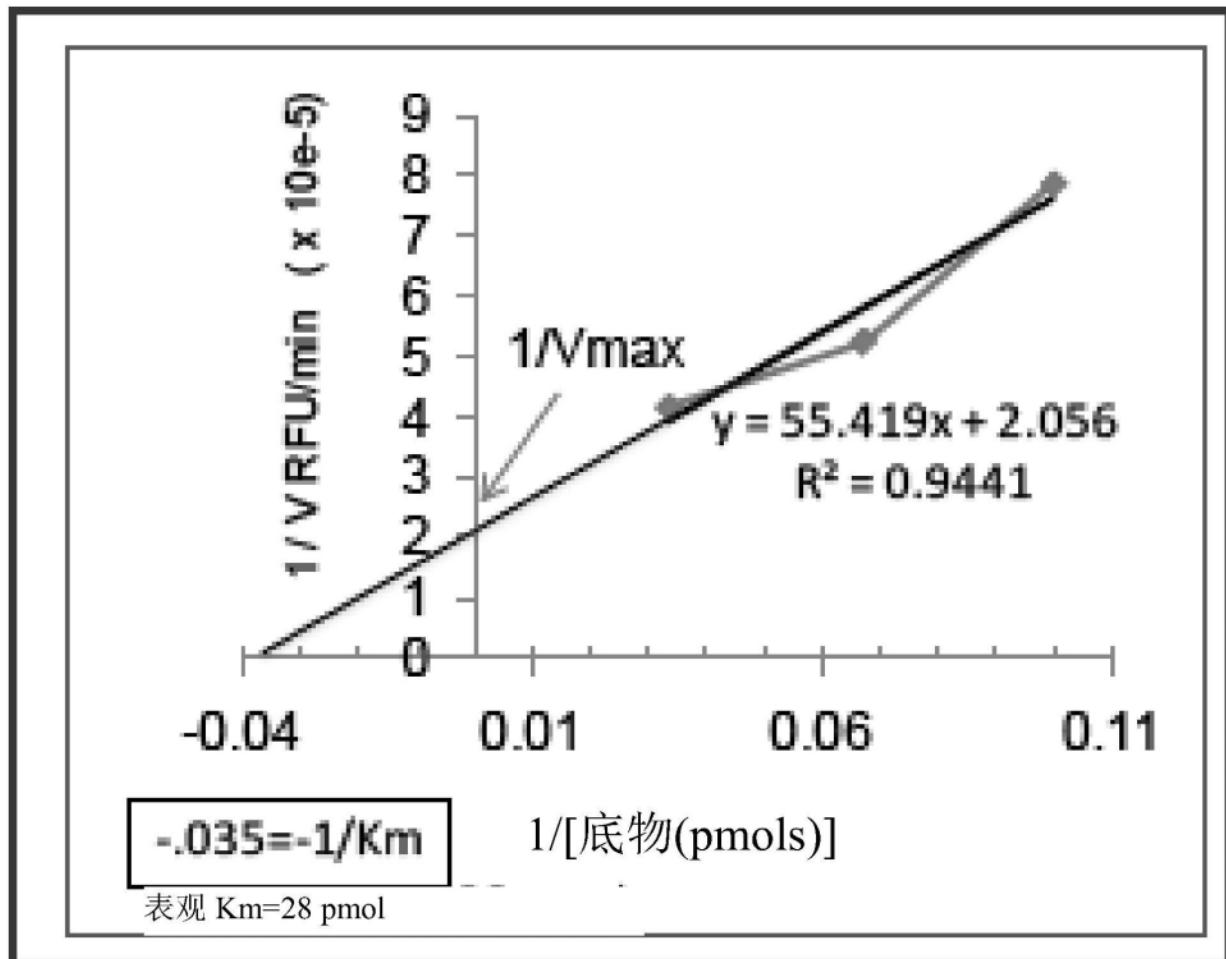


图23

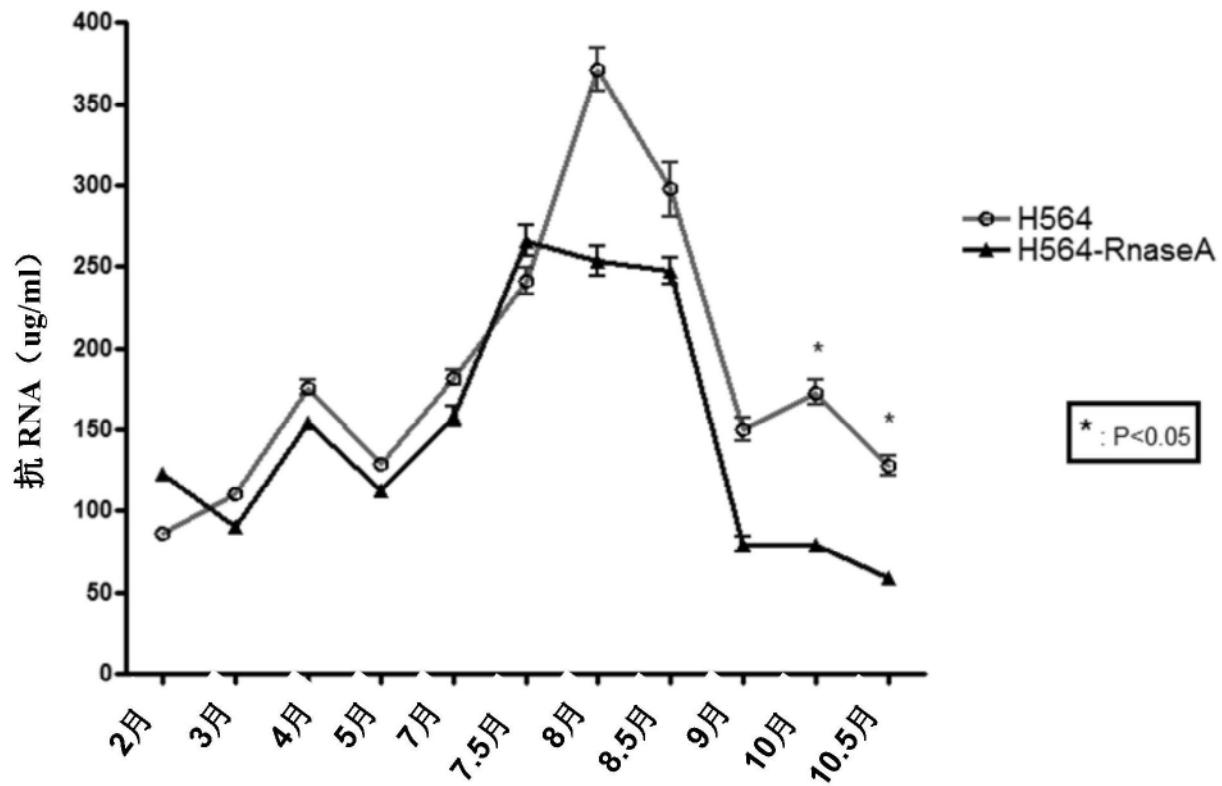


图24