



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113528485 B

(45) 授权公告日 2025. 06. 27

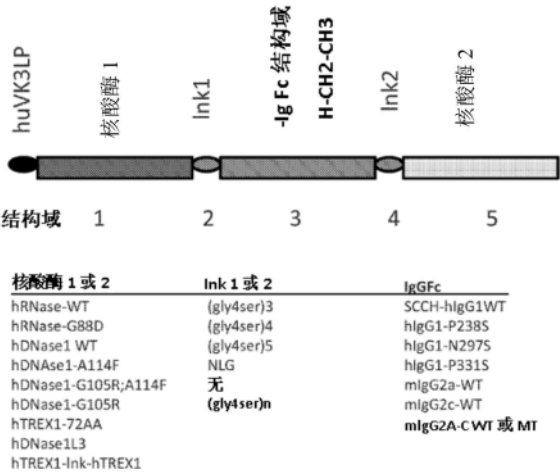
(21) 申请号	202110852975.7	C12N 15/55 (2006.01)
(22) 申请日	2010.11.02	A61K 38/46 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号		A61P 37/02 (2006.01)
申请公布号	CN 113528485 A	A61P 3/10 (2006.01)
(43) 申请公布日	2021.10.22	A61P 29/00 (2006.01)
(30) 优先权数据		A61P 19/08 (2006.01)
61/257,458	2009.11.02 US	A61P 25/00 (2006.01)
61/370,752	2010.08.04 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	A61P 15/08 (2006.01)
	K·艾肯	A61P 13/12 (2006.01)
	孙锡章	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
专利代理师	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。



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 γ 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] 有关联邦政府赞助研究的声明

[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,导致肾炎并进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)_n,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)_n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BglIII、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 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 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 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$ 。在某些实施方式中,gly/ser肽包括 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ 。在某些实施方式中,gly/ser肽包括 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_5$ 。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合杂交核酸酶分子。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-mIgG2a-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- α 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- α 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 SubstrateTM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TNF1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- (Gly4S)4-Ig和trex1- (Gly4S)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图表示。经体积校正的表现 K_m 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、 γ -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 α 碳、羧基、氨基和R基团连接,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砷、甲硫氨酸甲基砷。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(Gly₄Ser)_n。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(Gly₄Ser)₃。在另一个实施方式中,n=4,即Ser(Gly₄Ser)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(Gly₄Ser)_n。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FcγR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,FcγR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比对以进行比较,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 γ 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具有活性。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C00H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C00H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(Larrick et al.1989 Biochem.Biophys.Res.Comm.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、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W002/096948A2)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—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 γ RI、Fc γ RII或Fc γ 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的亲合力改进的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 γ 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Fc γ R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Fc γ R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Fc γ R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 γ R(例如,Fc γ I、Fc γ IIa或Fc γ RIIIa)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 γ R(例如,Fc γ RIIb)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 γ RI、Fc γ RII或Fc γ 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下游铰链结构域)。

[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 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ 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 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_4$ 。另一个优选的gly/ser接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_3$ 。另一个优选的gly/ser接头为 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_5$ 。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 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$)。

[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酸酯法,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. Intl. 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);螯合剂(如乙二胺四乙酸钠(EDTA));络合剂(如咖啡因、聚乙烯吡咯烷酮、 β -环糊精或羟丙基- β -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 μ g/kg至最多约100mg/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 μ g/kg至最多约100mg/kg范围内;或1 μ g/kg至约100mg/kg;或5 μ g/kg至最多约100mg/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) n 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 3rd 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 2×10^7 个细胞制备RNA。使用QIAGEN RNaseasy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 μ 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 μ l 25mM dNTP混合, 并在80 $^{\circ}$ C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 μ l的RNA与引物的混合物中, 还有与酶一并提供5倍第二缓冲液以及0.1MDTT。在50 $^{\circ}$ C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 μ l洗脱缓冲液(EB缓冲液) 洗脱。用2 μ 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_H结构域, 其不带有前导肽, 但是包含用于与V_L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BglII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- α 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 $^{\circ}$ C变性10秒、50 $^{\circ}$ C退火30秒以及72 $^{\circ}$ C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RNaseI(SEQ ID NO:113), 所述人胰脏总RNA从Ambion/Applied Biosystems(Austin, TX) 获得。将4 μ 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 μ l 25mM dNTP混合, 并在加入酶之前在80 $^{\circ}$ 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 μ l的RNA与引物的混合物中, 还有与酶一提供的第二链缓冲液以及0.1M DTT。在50 $^{\circ}$ C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 μ l EB缓冲液中。将2 μ 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 μ 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℃ 2分钟,随后进行34个循环,在94℃变性30sec,50℃退火30sec以及68℃,延伸1分钟,随后在72℃最后延伸4分钟。将野生型尾分离后,将片段TOPO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 2×10^7 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4 μ 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 μ l 25mM dNTPs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 μ l的RNA与引物的混合物中,还有与酶一并提供第二链缓冲液以及0.1M DTT。在50℃条件下进行逆转录反应一小时。使用QIAquick (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40 μ l EB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'-tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtggatcgctcagtcttcc-3' (SEQ ID NO:6)

[0298] hIgG1-5scc:49mer

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

[0300] mahIgG1S:51mer

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

[0302] muIgG2aCH2:58mer

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

[0304] mIgG2a-5scc:47mer

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

[0306] mIgG2a3S:48mer

[0307] 5'-gttttctagattatcatttaccggagtcgagagaagctcttagtcgt-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℃下的初始变性步骤2分钟,随后进行34个循环:在94℃变性30秒,50℃退火30秒,以及72℃延伸1分钟,随后在72℃最后延伸4分钟。野生型尾分离后,将片段TOPO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 μ 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 μ 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 gagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt-3'(SEQ ID NO:12),3'引物为P331AS:5'-gttttctc gatggaggctgggagggctttgttgagacc-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'aaggtctccaacaaagccctcccagcctccatcgaga aaacaatctcc-3'(SEQ ID NO:14),3'引物为mahIgG1S:5'-tctagattatcatttaccgcggagacag agagaggctcttctgcgtgtagtg-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 μ 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TOP0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AscI的酶切作用,将重组质粒DNA(100 μ 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 10^7 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AscI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 μ g通过电穿孔转染 10^7 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1 μ M。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0.2 μ 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,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0.2 μ m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 7.0 Tris-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RNaseIg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- α 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 α ,PBL 21112-1,Piscataway,NJ)包被ELISA板,4℃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- α 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- α 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 μ g/ml O/N,4℃。

[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(2.2 μ g/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 μ l。(目录号:51-2606KC;试剂A,51-2607KC;试剂B)

[0345] 13.加入40 μ 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:Biolegend 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 Transplat 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 \pm 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 $128 \pm 16.8 \mu m^2$, $p = 0.037$)。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 $1ng/\mu l$ 总RNA,每次反应使用 $8\mu l$ 。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($20\mu l$),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^{-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 5×10^6) 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 5×10^6 个脾细胞中分离小鼠脾脏RNA。离心培养基收集细胞,使用 5×10^6 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 μ 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 μ l 25mM dNTP混合并在加入酶之前在80 $^{\circ}$ 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 μ 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 $^{\circ}$ 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 μ g/ml羧苄青霉素的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置引入突变。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进行选择的选择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 4×10^5 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

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℃, 5% CO₂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10⁷ 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 immulon 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℃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 μ 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 μ 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:accggttaaggaatcccgggccaagaaattcc (SEQ ID NO:16)

[0371] hRNase3' bx:ctcgagatctgttagagtcctccacagaagcatcaaagtgg (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:agactgccgcctgacaaacgactccaggtaccc (SEQ ID NO:18)

[0374] hRNaseG88D-AS:gggtacctggagtcgtttgtcaggcggcagtcct (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TOPO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Km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 μ 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 1×10^6 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 μ 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:accggtatgggctcacagaccctgccccatggtcaca(SEQ ID NO:20)

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

[0385] PCR反应中各引物均使用50pmol,总体积为50 μ l,反应在94 $^{\circ}$ C 30s;50 $^{\circ}$ C 60s;68 $^{\circ}$ 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C00H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 μ l含20mM Tris(pH7.5)、5mM MgCl₂、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 $^{\circ}$ 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 μ 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C00H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 $^{\circ}$ C条件下将0.5-1.0ml样品(视不同实验而定)与100 μ 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30mA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 MgCl₂、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 MgCl₂、2mM CaCl₂和40mM β-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QiAmp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人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,2 μ l cDNA,总体积为50 μ l条件下,利用上文所述的Platinum PCR Supermix进行PCR反应。在94 $^{\circ}$ C 30s;55 $^{\circ}$ C 30s;68 $^{\circ}$ 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TOPO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50 μ l EB缓冲液中。使用Nanodrop检测DNA的浓度,每次转染反应使用2.5 μ g质粒DNA。将各DNaseIg (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 $^{\circ}$ C、5%CO₂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 \rightarrow 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 $^{\circ}$ C条件下将0.5-1.0ml样品 (视不同实验而定) 与100 μ l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30mA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hDNaseIg单一或多种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 $^{\circ}$ C保持5分钟。将3ml琼脂糖 (保持在50 $^{\circ}$ C) 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2 μ l上样并将凝胶置于湿盒中37 $^{\circ}$ C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50 μ l),并在4 $^{\circ}$ C条件下与100 μ l培养基上清共同孵育过夜以免免疫沉淀-Ig融合蛋白。在750 μ l PBS中洗涤免疫沉淀4-5次,约3500rpm离心,随后吸去PBS。在含1.5 μ g质粒DNA(pDG表达载体)和含20mM Tris pH7.5、2mM CaCl₂和2mM MgCl₂的50 μ l反应缓冲液中重悬最终得到蛋白A沉淀。将反应物在37 $^{\circ}$ C条件下孵育30分钟,加热至65 $^{\circ}$ C 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5 μ l无核酸酶ddH₂O、5 μ l 10X DNase alert缓冲液和40 μ l免疫沉淀蛋白A填料重悬:对于这些免疫沉淀而言,将50 μ l蛋白A琼脂糖小球与50 μ l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80 μ l无核酸酶ddH₂O中,并将40 μ l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ddH₂O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 $^{\circ}$ C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 \pm SE分别为3.8 \pm 1.1和1.4 \pm 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 \pm 41对128 \pm 16.8 μ m²,p=0.037)。

[0423] 实施例23:经纯化的鼠RNaseA-Ig融合蛋白的Km。

[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Km进行了检测。如图23所示,酶具有较高的亲和力,其Km的暂定值为280nM(作为比较,用polyC作为底物时,RNase A的Km为34nM(delCardayre 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。经体积校正的表现Km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-Kara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 idiotypic 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PyroToll蜚变形细胞溶解物(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 1×10^6 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- α 抗体和标准曲线试剂检测IFN- α 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 10^7 - 10^8 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- α 水平、IFN- α 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- α 水平、IFN- α 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- α 水平、IFN- α 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- α 水平、IFN- α 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- α 水平、IFN- α 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- α 水平、IFN- α 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

表 1			
		RNase 和 DNase -Ig 融合基因构建体的引物列表	
SEQ ID NO:	名称	序列	
	—	人引物:	
30	mahIgG1CH2M	tgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggtggatcgtcagtcttcc	
31	huIgG1-H1	agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgt	
32	hIgG1-5scc	gaagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgt	
33	hIgG1SSSH	gttagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatct	
34	mahIgG1S	tctagattatcatttaccggagacagagagaggctcttctgcgtgtag tg	
35	P331S	aaggctctccaacaaagccctcccagcctccatcgagaaaacaatctcc	
36	P331AS	gttttctcgatggaggctgggagggctttgttgagacc	
37	5'hrnase	AAG CTT GCC ACC ATG GCT CTG GAG AAG TCT CTT GTC CGG CTC C	
38	3'hrnasebx	ctcgagatctgtagagtctctccacagaagcatcaaagtgg	
39	5'hrnaseage	accggtaaggaatcccgggccaagaaattcc	
40	3'hrNaseRV	gatatcccttccttgggcaaggaatcccgggccaagaaattccag	
41	3'hrNase-st op	gtttctagattattaggtagagtctctccacagaagcatcaaagtg	
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]

[0448]

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
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 TTC TCC
53	hTrex1-5'ag e	accggtatgggacctggagctcgcagacagggcag
54	hTrex1-3'bx	ctcgagatctttggtcctagcagaggctgtgacc
55	hTrex1-5'AX	accggtctcgagatgggacctggagctcgcagacagg
56	hTrex1-3'xh o#2	ctcgagtttggtcctagcagaggctgtgacc
		鼠源性引物:
57	mTrex1-5'ag e	accggtatgggctcacagaccctgcccacatggtcaca
58	mTrex1-3'bx	ctcgagatctgttgttccagtggtagccggagtgccgtacatg

[0449]

59	mdnase1L3-5 NL	GTT AAG CTT GCC ACC ATG TCC CTG CAC CCA GCT TCC CCA CGC CTG
60	mdnase1L3-3 bx	CTC GAG ATC TGA GGA GCG ATT GCC TTT TTT TCT CTT TTT GAG AG
61	mr1b1-NL	gTT AAg CTT gCC ACC ATg ggT CTg gAg AAg TCC CTC ATT CTg
62	mr1b3NH2	ggC TCg AgC ACA gTA gCA TCA AAg tGG ACT ggT ACg TAg g
63	muIgG2aCH2	cctccatgcaaagtcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtct tcattcttcc
64	mIgG2a-5	agatctcgagcccagagggtcccacaatcaagccctctcctccatgcaaa tgcc
65	mIgG2a-5scc	gaagatctcgagcccagagggtcccacaatcaagccctctcctcca
66	muIgG2aSSSH	atcaagccctctcctccattctaaatccccagcacctaac
67	mIgG2aKP5	agtggcaaggagttcaaatgctcggtcaagaagaaagacctcccagcgt ccatcgag
68	mIgG2aKP3	ggttctctcgatggacgctgggaggtctttgttgttgaccgagcatttg aactcc
69	mIgG2a3S	gtttctagattatcatttaccggaggtccgagagaagctcttagtcgt
		不同尾部突变和多特异性融合基因的其他引物:
70	hIgG1-3ns-n s	gctagctccgtcgactttaccggagacagagagagg
71	K322S	gactggctgaatggcaaggagtacaagtgctcggtctccaacaagccc tc
72	K322AS	gagggtttgttgagaccgagcacttgtaagacttgccattcagccag tc
73	hIgG1N297S	ccgcgggaggagcagtacagcagcacgtaccgtgtggtcagcgtc

[0450]

74	hIgG1N297S3	gacgctgaccacacggtacgtgctgctgtactgctcctcccgcgg
75	mIgG2aNS	gatatctctagatttaccgcggagtcgagagaagctcttagtcgt
76	mIgG2a3ns-s al	gatatctccggagtcgactttaccgcggagtcgagagaagctcttag
77	mIgG2N297S5	cacaaacccatagagaggattacagcagtactctccgggtggtc
78	mIgG2N297S3	gaccacccggagagtagtactgctgtaatcctctctatgggtttgag
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	aaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg
83	Nlnkgly3	cccatgatatacctgcacgctggggctgctc
84	hdnase1age	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	mrrib-L5'	gAT ACC ACC ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
89	mrrib5X	AAA TCT AgA CCT CAA CCA ggT Agg gAA TCT gCA gCA CAg AAg TTT CAg
90	mrrib3X	TCT AgA CTA TCA CAC AgT AgC ATC AAA gTg gAC Tgg TAC gTA
91	hRNaseG88D-	agactgccgcctgacaaacgactccaggtaccc

[0451]

	S	
92	hRNAseG88D-AS	gggtacctggagtcgtttgtcaggcggcagtcct
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
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

[0452]

表 2		
SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
100	g4s4lnk	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggag tggtggaggtggttctaccgggtctcgag
101	G4S5-1	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtaccgggtctcgag
102	G4S5-2	agatctctccggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctc aggtggtggaggatctggaggaggtgggagtctcgag
103	3' hRNase	gtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatatc ccttcctggggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcatatggac

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	G88D	tcagacagttccccagcagcagctccacactgtgaaccaaagtatgaggcgc cggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcacgagccc ctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacggg cagggcaactgtctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctg acaaacgactccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagaga cacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcacactttgatgt tctgtggaggactctacctaataatctaga
104	hDNase1- 3'-G105R ;A114F	gatatacctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggctcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaa gacaccttcaaccgagagccattcattgtcagggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgtctctatgaagtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc cccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgacaggatgctgctccgagggcgccgtgttcccgaactcggtcttccc tttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaagtgataatctaga
105	hDNase1- 3'-WT	gatatacctgaagatcgcagccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggctcagtgagcca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccagccattgtcagggttcttctcccggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc

[0453]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggctgac cccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgtgctatgacaggatc gtggttgacgggatgctgctccgaggcgccgttggttccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgctatggcctgagtgaaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaaatgataatctaga
106	hDNase1- 3'A114F	gatatacctgaagatcgacgccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtgggtcagtgaacca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcagggttcttctcccgggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggctta gaggacgtcatgttgatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggctgac cccgacagcgtgacaccacagctacacccacgcactgtgctatgacaggatc gtggttgacgggatgctgctccgaggcgccgttggttccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgctatggcctgagtgaaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataatctaga
107	hDNase1- 5'-G105R ;A114F	accggctctgaagatcgacgccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtgggtcagtgaacca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcaggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcagggttcttctcccgggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc

[0454]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacct tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggctgac cccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgtgctatgacaggatc gtggttgacgggatgctgctccgaggcgccgttggttccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgctatggcctgagtgaaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag
108	hDNase1-5'-WT	accggctctgaagatcgacgccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggctcagtgaacca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccagccattgtcagggttcttctcccgggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggcttg gaggacgtcatgttgatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagacct tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggctgac cccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgtgctatgacaggatc gtggttgacgggatgctgctccgaggcgccgttggttccgactcggctcttccc tttaacttccaggctgctatggcctgagtgaaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtggaggtgatgctgaaagatctcgag
109	hDNase1-5'-A114F	accggctctgaagatcgacgccttcaacatccagacatttggggagaccaagatg tccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgacatc gccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctgctg gacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtggctcagtgaacca ctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgaccag gtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcgggaac gacaccttcaaccgagagccattcattgtcagggttcttctcccgggttcacagag gtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagtagcc

[0455]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggctta gaggacgtcatgttgatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgagaccc tcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggtgatc ccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgtgcctatgacaggatc gtggttgacaggatgctgctccgaggcgccgttggttccgactcggctcttccc tttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaaccaactggcccaagccatcagt gaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctcgag
110	hIgG1WT	agatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccacctgcccagc acctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttccccccaaaaccaagga caccctcatgatctcccggaaccttgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgag ccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggaggtgca taatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtaaacagcacgtaccgtgtggt cagcgtcctcacgctcctgcaccaggactggtgaatggcaaggagtacaagtg caaggtctccaacaaagccctcccagccccatcgagaaaacctctccaaagc caaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccatcccggtatga gctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggttctatcccag cgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaactacaagac caagcctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcac cgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgca tgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaa atgataatctaga
111	hDNase1+ VK3LP	gttaagcttgccaccatggaaaacccagcgcagcttcttcttctcctgctactc tggtcccagataccaccggtctgaagatcgagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccacctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccccctgcattgcggccccg

[0456]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttgaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt geetatgacaggatcgtggtgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gaetcggtcttccctttaacttcaggctgctatggcctgagtgaaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggagggtgatgctgaagtga
112	hDNase1L 3	atgtcacgggagctggccccactgctgcttctctctctccatccacagcgcc ctggccatgaggatctgtccttcaacgtcaggctcctttgggaaagcaagcag gaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggctcatcaaacgctgtgacatc atactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatctgccccatactgatg gagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatacaactatgtgattagc tctcggttggaagaaacacatataaagaacaatatgcctttctctacaaggaa aagctggtgtctgtgaagaggagttatcactaccatgactatcaggatggagac gcagatgtgttttccaggggagcccttctgtggtctgggttccaatctccccacact gctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacccagagacatccgtt aaggagatcgatgagttggtgaggtctacacggacgtgaaacaccgctggaag gcggaagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggctgcagctacgtcccc aagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccaggttctgtttggtg atcggggaccaagaggacaccacgggtgaagaagagcaccaactgtgcatatgac aggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgttgttcccaagtcaaac agtgtttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaagaggaggccctggat gtcagcgaccactttccagttgaatttaactacagtcttcaagggccttcacc aacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaagagcaaacgctcctag
113	人胰核糖核 酸酶	atgggtctggagaagtctcttgtecggtccttctgcttgtcctgatactgctg gtgctgggctgggtccagccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaatcc cagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgt aaccaaagtatgaggcgccgaatatgacacagggggcggtgcaaaccagtgaac accttctgtcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaag gtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcac

[0457]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
		atcacagactgcgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccgg accagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtg ccagtccactttgatgctactgtgtag
114	huVK3LP+ mrib1+mI gG2A-C-2 S	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggtcccagataccaccggtagggaatctgcagcacagaagtttcagcggcag cacatggatccagatggttcctccatcaacagccccacctaactgcaaccaaag atgaaacgcgggatatgacaaatgggtcatgcaagcccgtgaacaccttcgtg catgagcccttggcagatgtccagggcgtctgctcccaggaaaatgtcacctgc aagaacaggaagagcaactgctacaagagcagctctgcccctgcacatcactgac tgccacctgaagggcaactccaagtatccaactgtgactacaagaccactcaa taccagaagcacatcattgtggcctgtgaaggaacccctacgtaccagtccac tttgatgctactgtgctcgagcccagaggtctcacaatcaagccctctcctcca tgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatcctgtcttcatcttccct ccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatgggtcacatgtgtg gtggtggatgtgagcgaggatgaccagacgtccagatcagctggtttgtgaac aacgtggaagtacacacagctcagacacaaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggtcagtgcctccccatccagcaccaggactggatgagtggc aaggagttcaaatgctcgttcaacaacaaagacctcccagcgtccatcgagaga accatctcaaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtcttgct ccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagtctgacctgcatgatcaca ggcttcttacctgccgaaattgtgtggactggaccagcaatgggcgtacagag caaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttcatg tacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgcc tgctcagtggtccacgaggggtctgcacaatcaccttacgactaagagcttctct cggactccgggtaaatgataatctagaa
115	huVK3LP- hRNaseWT -hIgGwt- NLG-hDNA se1-105-	aagcttgccgcatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctgg ctcccagataccaccggttaaggaatcccgggccaaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagatg aggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgcaag

[0458]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	114	aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgectgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagtcacttt gatgtcttctgtggaggactctacagatctcgagccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaacgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtcttc ctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg taegtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccggggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac acctgcccccatcccggtgatgctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcagaggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatacctgaagatcgacgccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgact gccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggctcagtgcagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttc gtgtacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcgggaacgacacctcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcatcgggcc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggctcggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagcccc accttccagtggctgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgacaggatgctgctccgagggcgccgttgtt cccgactcggtcttccctttaacttccagnctgcctatggcctgagtgaccaa

[0459]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
		ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtggagggtgatgctgaagtataa tctaga
116	huVK3LP- hRNaseWT -hIgGWT- NLG-hDNA se1-114F	aagcttgccgccaatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctcccagataaccaccggtaaggaatccccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaacaaatgatg aggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaaggctccaggtaacccaactgtgcataccggaccagcccgagg gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagtcaccttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctc ctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccggaacctctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcggtggagggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccagccccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcgagccccgagaaccacaggtgtac acctgcccccatccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcattgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatcgacgccttcaacatccagaca tttggggagaccaagatgtccaatgccacctcgctcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctgggtccaggagggtcagagacagccacctgact gccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac tacgtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttc gtgtacaggcctgaccagggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggc

[0460]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		tgcgagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttc ttctcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggcc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggcttagaggacgtcatgttgatgggagacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagcccc accttcagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcac tgtgcctatgacaggatcgtggttgacaggatgctgctccgaggcgccgttgtt cccgactcggtcttccctttaacttccaggtgctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaagtataa tctaga
117	huVK3LP- hRNaseWT -hIgGWT- NLG-hDNA se1-WT	aagcttgccgcatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctcccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatg aggcgcgggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagccctggttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtcaccttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaattcttctgacaaaact cacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctc ctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccggtatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac

[0461]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcctgaagatcgacagccttcaacatccagaca ttgggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgctcagctacattgtgcagatc ctgagccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgact gccgtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcac taagtggtcagtgcagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttc gtgtacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggc tgcgagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttc ttctcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcctgcggcc ccgggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtc caagagaaatggggcttgaggagcgtcatgttgatgggagcacttcaatgcgggc tgcagctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagcccc accttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcac tgtgcctatgacaggatcggtgttcaggagatgctgctccgagggcgccgtgtt ccgactcggtcttccctttaaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaa ctggcccaagccatcagtgaccactatccagtggaggtgatgctgaaatgataa tctaga
118	hVK3LP-h DNase1 (W T) -hIgG1 WT	gttaagcttgccaccatggaaaacccagcgcagcttctcttccctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgacagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgctcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgcagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcctgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttgaggagcgtcatgttgatgggagcacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc

[0462]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0463]		ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgtgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtggagggtgatgtgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgcccagcacctgaactc ctggggggacgcgtcagttctctcttccccccaaaaccaaggacaccctcatg atctcccggaacctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggagggtgcataatgccaa gaaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc aaaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
119	hVK3LP-h DNase1-A 114F-hIg G1WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgacgcttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcgggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcaggagtttgccattgttccctgcattgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggttagaggacgtcatgttgatgggagactcaatgcgggtctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgtgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaacctatccagtggagggtgatgtgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggacgcgtcagttctctcttccccccaaaaccaaggacacctcatg atctcccggaacctgagggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagac cctgagggtcaagttcaactggtagctggacggcggtggagggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctcc acaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatccgggatgagctgaccaag aaccagggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
120	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F- (G4S) 4-hIgG1W T	gttaagcttgccaccatggaaaacccagcgcagcttctcttctcctcctgctaactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgacgcttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtgggtcagtgaacctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcattgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggttgaggacgtcatgttgatgggacactcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc

[0464]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0465]		ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgtgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaacctatccagtggaggatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggagg ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtccttctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctccggaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaagggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctctatgtcc gtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaatgataatctaga
121	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F- (G4S) 5-1-hIgG 1WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggctcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcctgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttgaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgcctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gaetcggtcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgtgaaagatctctcc ggaggaggtggtcaggtggtggaggatctggaggaggtggtcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccacgtgccagcacctgaactcctggggggacgcctcagtcttc ctcttccccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccgacacctgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtac acctgcccccatcccggtgatgctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcaggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
122	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F- (G4S) 5-2-hIgG 1-WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcattgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa

[0466]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' -3')
		gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgectgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gaetcggtcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagctctcgagcccaaattcttctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttctcttc cccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaaccttgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtg gacggcggtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgctcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctg cccccatcccggtgatgctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgacctggtc aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttcttc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc tcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaatgataatctaga
123	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F-hIgG1 WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgcagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttccctgcctgcggccccg

[0467]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0468]		ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gaetcggtcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtggaggatgctgaaagatctcgag cccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc acaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccggtatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgcctgggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacgtggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcattgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
124	hVK3LP-h RNase (MT) -hIgG1W T	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggctcccagataccaccgtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggacacctgc aagaacgggcagggaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacgactccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagttccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaattctctgacaaa

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		actcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtc ttcctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccgaccctgag gtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaac tggtagctggacggcgtggaggtgcataatgccaaagcgcggggaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacctcctgcaccaggac tggttgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaagccctccagcc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg tacaccctgcccccatcccggtatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcttgggtcaaaggtctctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggc tccttcttctctacagcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtcttgcaaacactacacgcag aagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
125	hVK3LP-h RNase (WT) - (G4S) 4 lnk-hIgG 1WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctcctgctaactc tggtctccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag atgaggcgcgggaatatgacacagggggcgtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtgggtcaggt ggtggaggatctggaggaggtgggagtgggtggaggtggttctaccggtctcgag cccaaactctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagtccttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtagctggacggcgtggaggtgcataatgccaa acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc aacaagccctccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag

[0469]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatct aga
126	hVK3LP-h RNase (WT) - (G4S) 5 -2-lnk-h IgG1WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggtcccagataccaccggtgaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacggcgagggaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagttccac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggaggtggctcaggt ggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggg agtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagca cctgaactcctgggggaccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggac acctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagc cacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcat aatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtc agcgtcctcacgctctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgc aagggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagcc aaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgag ctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggttctatcccagc gacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagacc acgctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacc gtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat gaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaa

[0470]

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	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggctcccagataccaccggtgaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtcacac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaatcttctgacaaa actcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtc ttctcttcccccaaaaaccaaggacaccctcatgatctcccgacccttgag gtcacatgcgtggtggtggcgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaac tggtagctggacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgaggag cagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggac tggctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctccagacc cccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtg tacaccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacc tgcttggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaat gggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggc tcttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggg aacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcag aagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
128	鼠 源 性 Trex1 (FL) 转录变体 1	atgggctcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagac ctggaagccaactggcctgccttcgtctcggccgaagtcacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgctctggagaacaacttcatttctcagggacatcca cctccagtgccagaccgccccgtgtggtggacaagctctctctgtgcattgct ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggctctgagcaaagct gagctggaagtacagggcggtcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctc cgagccttctctcagcgcgcagccacagccttgccttggtggcacacaacggt

[0471]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gaccgctatgacttttctctgctccagacagagcttgctaggtgagcactccc agtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatcgctgccctaaaggccttg gaacaagctagcagccccctcagggaaatggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgtgaa ggtgatgtttctaaccctgtcagcatctgtcagtgggaagccacaggccctactg cagtgggtggacgaacatgcccgccctttagcaccgtcaagcccatgtacggc actccggctaccactggaacaaccaacctaaaggccacatgctgccacagctact acaccctgcccacagccaatggaagtcccagcaatggcaggagcaggcgacct aagagtcctcctccagagaagggtcccagaagccccatcacaggaggggctgtg gcccactgagcctgtgtaccctcctgaccttggaatagccactctgtatgga ctcttcttgccctcacctgggcagtaa
129	mTREX1mi nec	atgggctcacagaccctgccccatgggtcacatgcagaccctcatcttcttagac ctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaaagtcacagagctgtgcctg ctggctgtccacagacgtgtctctggagaacacttccatttctcagggacatcca cctccagtgtcccagaccgccccgtgtggtggacaagctctctctgtgcattgt ccagggaaagcctgtagccctggggccagtgtgagatcacaggctgtgagcaaagct gagctggaagtacagggcggtcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgtct cgagccttctgcagcgccagccacagccttgtgccttgtggcacacaacggt gaccgctatgacttttctctgctccagacagagcttgctaggtgagcactccc agtcccctagatggtaccttctgtgtggacagcatcgctgccctaaaggccttg gaacaagctagcagccccctcagggaaatggttcgaggaaaagctacagcctgggc agcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgtgaa ggtgatgtttctaaccctgtcagcatctgtcagtgggaagccacaggccctactg cagtgggtggacgaacatgcccgccctttagcaccgtcaagcccatgtacggc actccggctaccactggaacaacagatctcgag
130	鼠 源 性 Trex1- (G 4S) 4-mIg G2a-c	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgtactctgg ctcccagataccaccggtatgggctcacagaccctgccccatgggtcacatgcag accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaa gtcacagagctgtgcctgtgtgtgtccacagacgtgtctctggagaacacttcc atttctcagggacatccacctccagtgtcccagaccgccccgtgtggtggacaag

[0472]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0473]		ctctctctgtgcattgctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaagctgagctggaagtacagggcgctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttctctgcagcgccagccacagccttctgc cttgtggcacacaacggtgaccgctatgactttctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtaaccttctgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaaacagctagcagccctcagggaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtgg aagccacaggccctactgcagtgggtggacgaacatgcccgccctttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggagtggtgga ggtggttctaccggtctcgagcccagaggtcccacaatcaagccctctcctcca tgcaaatgcccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcacatctccct ccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagccccatggtcacatgtgtg gtggtggatgtgagcgaggatgaccagacgtccagatcagctggtttgtgaac aacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaacagt actctccgggtggtcagtgcctctcccatccagcaccaggactggatgagtggc aaggagttcaaatgctcggtaacaacaaagacctccagcgtccatcgagaga accatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtcttgct ccaccagcagaagagatgactaagaaagattcagctctgacctgcatgatcaca ggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatggcgctacagag caaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttcatg tacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgcc tgctcagtggtccacgaggtctgcacaatcaccttacgactaagagcttctct cggactccgggtaaatgataatctaga
131	鼠源性 Trex1-(G 4S) 5-mIg G2a-c	aagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctctgctactctgg ctcccagataaccacgggtatgggctcacagacctgccccatggtcacatgcag acctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaa gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atttctcagggaatccacctccagtgcccagaccgccccgtgtggtggacaag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0474]		ctctctctgtgcattgctccagggaaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaagctgagctggaagtacagggcgctcaacgcttcgatgac aacctggccatcctgctccgagccttctctgcagcgccagccacagccttctgc cttgtggcacacaacggtgaccgctatgactttctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtaccttctgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaaacagctagcagccctcagggaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacacccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggtgatgttctaacctgctcagcatctgtcagtggt aagccacaggccctactgcagtggtggacgaacatgcccgccctttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctctccgga ggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtggagga tctggaggaggtgggagctctcgagcccagaggtcccaaatcaagccctctcct ccatgcaaatgccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatcttc cctccaaagatcaaggatgtactcatgatctcctgagccccatggtcacatgt gtggtggtggatgtgagcgaggatgaccagacgtccagatcagctggtttgtg aacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaac agtactctccgggtggtcagtgccctccccatccagcaccaggactggatgagt ggcaaggagttcaaatgctcgggtcaacaacaagacctccagcgtccatcgag agaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtcttg cctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagctcgacctgcatgatc acaggttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatggcgctaca gagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttacttc atgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtcttttc gcctgctcagtggtccacgagggctctgcacaatcaccttacgactaagagcttc tctcggactccgggtaaatgataatctaga
132	NLG 接头	gtcgacggcgcgggccgcccagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggat atc
133	鼠 源 性 Trex1-Tr	aagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctccagataaccacgggtatgggctcacagacctgccccatggtcacatgcag

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	ex1-(G4S) 5-mIgG2 a-c	accctcatcttcttagacctggaagccactggcctgccttcgtctcggcccgaa gtcacagagctgtgcctgctggctgtccacagacgtgctctggagaacacttcc atttctcagggacatccacctccagtgccagaccgccccgtgtggtggacaag ctctctctgtgcattgctccagggaagcctgtagccctggggccagtgagatc acaggtctgagcaaagctgagctggaagtacagggcgctcaacgcttcgatgac aaectggccatcctgctccgagccttctgcagcgccagccacagccttctgc cttgtggcacacaacgggtgaccgctatgactttctctgctccagacagagctt gctaggctgagcactcccagtcacctagatggtaaccttctgtgtggacagcatc gctgccctaaaggccttggaaacagctagcagccctcagggaatggttcgagg aaaagctacagcctgggcagcatctacaccgcctgtactggcaagcaccgaca gactcacatactgctgaaggatgttcttaacctgctcagcatctgtcagtgg aagccacaggccctactgcagtggtggacgaacatgcccgcccttttagcacc gtcaagcccatgtacggcactccggctaccactggaacaacagatctcatgggc tcacagaccctgccccatggtcacatgcagaccctcatcttcttagacctggaa gccactggcctgccttcgtctcggcccgaaagtcacagagctgtgcctgctggct gtccacagacgtgctctggagaacacttccatttctcagggacatccacctcca gtgccagaccgccccgtgtggtggacaagctctctctgtgcattgctccaggg aaagcctgtagccctggggccagtgagatcacaggtctgagcaaagctgagctg gaagtacagggcgctcaacgcttcgatgacaacctggccatcctgctccgagcc ttctgcagcgccagccacagccttgccttgtggcacacaacgggtgaccgc tatgactttctctgctccagacagagcttgcctaggctgagcactcccagtcctc ctatagtggtaccttctgtgtggacagcatcgtgcctaaaggccttggaaaca gctagcagccctcagggaatggttcgaggaaaagctacagcctgggcagcatc tacaccgcctgtactggcaagcaccgacagactcacatactgctgaaggatgat gttctaacctgctcagcatctgtcagtggaagccacaggccctactgcagtgg gtggacgaacatgcccgcccttttagcaccgtcaagcccatgtacggcactccg gctaccactggaacaacagatctctccggaggaggtggctcaggtggtggagga tctggaggaggtggctcaggtgggtggaggatctggaggaggtgggagtctcgag ccagaggtcccacaatcaagccctctctccatgcaaatgccagcacctaac ctcttgggtggatcatccgtcttcatcttccctccaaagatcaaggatgtactc atgatctccctgagccccatggtcacatgtgtggtgggtggatgtgagcaggat

[0475]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
		gacccagacgtccagatcagctgggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagct cagacacaaacccatagagaggattacaacagtactctccgggtggtcagtgcc ctccccatccagcaccaggactggatgagtggcaaggagttcaaagtctcggtc aacaacaaagacctccagcgtccatcgagagaaccatctcaaaaccagaggg ccagtaagagctccacaggtatatgtcttgctccaccagcagaagagatgact aagaaagagttcagctctgacctgcatgatcacaggcttcttacctgccgaaatt gctgtggactggaccagcaatgggcgtacagagcaaaactacaagaacaccgca acagtcctggactctgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaa aagagcacttgggaaagaggaagtcttttcgctgctcagtggtccacgaggg ctgcacaatcaccttacgactaagagcttctctcggaactccgggtaaatgataa tctaga
134	huVK3LP- huTREX1- 72aa-(g4 s) 4-hIgG 1-WT	aagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctccagataaccacgggtatgggcctggagctcgagacagggcaggattgtg caggggaaggcctgagatgtgcttctgcccacccctaccccaactccctccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccaccccatgctcctctccaggtca gcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcaggccctgccccggggcccatg cagaccctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctccagccc aaggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgccctggagagcccc cccacctctcaggggacacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtgtggtccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagtggtcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctcctgcgggcagccacagccctgg tgcttggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcctcaccagtgtctggtggtgcttctgtgtggtatagc atcactgcgtgaaggccctggagcgagcaagcagccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgctgtatgggcagtcacct ccagactcgcacacggctgaggggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacagggcctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt

[0476]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgeccagcacctgaactcctgggggaccgtcagtcttctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcggtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtctctcaccgtctctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggctcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgectcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtctc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaatgataatctaga
135	huVK3LP- huTRES1- 72aa-(g4 s) 5-hIgG 1-WT	aagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataccaccgggtatgggccttgagctcgcagacagggcaggattgtg caggggaaggcctgagatgtgtcttctgcccaccccctaccccactcctccccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccaccccacatgctcctctccaggctca gcagcaggtacgtacccaaccatgggctcgcagggcctgccccggggcccatg cagacctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aagggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgcctggagagcccc cccacctctcaggggccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctcctgtgtgtggtcgggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctctgcggcgccagccacagccctgg tgcttggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcctcaccagtgtctgtgatggctctgtgtggtatagc atcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagccccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgctgtatgggcagctccct ccagactcgcacacggctgaggggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag

[0477]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0478]		tggagaccacagggccctgctgcgggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtcttctctctc cccccaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaacctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtg gacggcgtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtacaac agcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaat ggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgag aaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctg cccccatcccggtgatgctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtc aaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccg gagaacaactacaagaccacgcctcccgctgctggactccgacggctccttctc ctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttc tcatgctccgtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctc tctctgtctccgggtaaatgataatctaga
136	g4s4lnk	dlsgggsgggsgggsgggsgggstgle
137	G4S5-1	dlsgggsgggsgggsgggsgggsgggstgle
138	G4S5-2	dlsgggsgggsgggsgggsgggsgggslc
139	hDNase1- 3'-G105R ;A114F	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrrpdqvsavdsyyyddgcepcrn dtfnrepfivrffsrftvrefaivplhaapgdavaeidalydvyladvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlpdsadtatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
140	hDNase1- 3'-WT	dilkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfivrffsrftvrefaivplhaapgdavaeidalydvyladvqekwgl

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
141	hDNase1- 3'A114F	dilkliaafniqtfggetkmsnatlvsiyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfiivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvylldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
142	hDNase1- 5'-G105R ;A114F	tglkliaafniqtfggetkmsnatlvsiyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrrpdqvsavdsyyyddgcepcrn dtfnrepfiivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvylldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlkdle
143	hDNase1- 5'-WT	tglkliaafniqtfggetkmsnatlvsiyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfiivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvylldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlkdle
144	hDNase1- 5'-A114F	tglkliaafniqtfggetkmsnatlvsiyivqilsrydialvqevrdshltavgkll dnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrrpdqvsavdsyyyddgcepcgn dtfnrepfiivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvylldvqekwgl edvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydri vvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaisdhypvevmlkdle
145	hIgG1WT	dlepksdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvs hedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykc kvsnkalspapietiskakgqprepvytlppsrdeitknqvsltclvkgfyps diavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmh ealhnhytqkslsispkg
146	hRNase-G	vdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrr

[0479]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	88D-3'	rnmtggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcr1 tndsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedst*
147	人 DNase1+V K3LP	metpaql1f1111lwpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalydvylvdvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqaais dhypvevmlk*
148	DNase1L3	msrelapl111111sihsalamricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqgdadvfsrepfvvwfqsptavkdfviplhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfifmgdfnagcsyvpkawknirlrtdprfwl igdqedttvkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktkskrs*
149	人胰核糖核 酸酶	Mglekslvrl1111vl1111vgwvqpslgkesrakkfqrqhmdsdsspsststyc nqmmrrrnmtdggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmh itdcr1tngsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdatv*
150	huVK3LP+ mrib1+mI gG2A-C+2 S	metpaql1f1111lwpdttgresaaqkfqrqhmdpdgssinsptycnqmmkrdd mtngsckpvntfvhepladvqavcsqenvtcknrksncyksssalhitdch1kg nskypncdykttqyqkhiivacegnpyvpvvhfdatvleprgltikpsppckcpa pnllggssvfifppkikdv1mis1spmvctcvvvdvseddpdvqiswfvnnvevh taqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmkgkfkcsvnnkdlpasiertiskp rgpvrapqvvy1pppaeemtkkfs1tcm1tgflpaeiavdwtsngrteqnykn tatvldsdgsyfmysklrvqkstweragslfacsvvhg1hnh1ttsfs1rtpgk *
151	huVK3LP- hRNaseWT -hIgGW-N	metpaql1f1111lwpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcr1tn gsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdktht1cp

[0480]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	LG-hDNase1-105-114	pcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvyltppsrdeltknqvslclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhglhnhytqksls1 spgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsiyivqilsry dialvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrp dqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvylvdvqekwgsedvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqayglstdqlaqa isdhypvevmlk**
152	huVK3LP-hRNaseWT-hIgGWT-NLG-hDNAse1-114F	metpaql1fl1111lwpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcr1tn gsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdkthtctcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvyltppsrdeltknqvslclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhglhnhytqksls1 spgkvdgasshvnvsspsvqdilkiaafniqtfggetkmsnatlvsiyivqilsry dialvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyvrp dqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvylvdvqekwglvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqayglstdqlaqa isdhypvevmlk*
153	huVK3LP-hRNaseWT-hIgGWT-NLG-hDNAse1-WT	metpaql1fl1111lwpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcr1tn gsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdkthtctcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepqvyltppsrdeltknqvslclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhglhnhytqksls1

[0481]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		spgkvdgasshvnvsspsvqdkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsry dialvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrp dqvsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvyladvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqw lipdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglstdqlaqa isdhypvevmlk*
154	hVK3LP-h DNase1 (W T)-hIgG1 WT	metpaqlflflflflwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtfnrepaivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvyladvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglstdqlaqa isdhypvevmlkdlepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvyltppsrdeltknqvsl tclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg*
155	hVK3LP-h DNase1-A 114F-hIg G1WT	metpaqlflflflflwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcgndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgda vaeidalydvyladvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglstdqlaqa isdhypvevmlkdlepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvyltppsrdeltknqvsl tclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg*
156	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11	metpaqlflflflflwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrffsrftevrefaivplhaapgda

[0482]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	4F- (G4S) 4-hIgG1 WT	eidalydvyladvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtccppc pape11ggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktpkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakg qprepqv tylppsrde ltknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennyktp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispk*
157	hVK3LP-h DNase1G1 05R;A114 F (G4s) 5- hIgG1 WT	metpaql1f11111wlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerlyfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrfssrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtccp cpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepqv tylppsrde ltknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls ispk*
158	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F- (G4S) 5-2-hIgG 1 WT	metpaql1f11111wlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgkllnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerlyfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrfssrftevrefaivplhaapgdava eidalydvyladvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtccpp cpapellggpsvflfppkpkdtlmsirtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvev hnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektisk akgqprepqv tylppsrde ltknqvsl tclvkgfypsdiavewesngqpennyk tppvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsisp gk*

[0483]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
159	hVK3LP-h DNase1-G 105R;A11 4F-hIgG1 WT	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrfsefrefaivplhaapgdava eidalydvylvdvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalspapietiskakgqprepqvyltppsrdeitknqvs tclvkgfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk*
160	hVK3LP-h RNase1 (MT)-hIg G1WT	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrln dsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlepkssdkthtccp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpetctvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalspapiet iskakgqprepqvyltppsrdeitknqvsitclvkgfypsdiavewesngqp nykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqksls ispgk*
161	hVK3LP-h RNase1 (WT)-(G4 S)4lnk-h IgG1WT	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlsgggsgggsg ggsgggsgstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalspapietiskakgqprepqvyltppsrdeitknqvs tclvkgfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslsispgk*
162	hVK3LP-h RNase (WT)-(G4	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlsgggsgggsg

[0484]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	S) 5-2lnk -hIgG1WT	ggsgggsgggsgggsllepksdkthtcppcpapellggpsvflfpkpkdtlmis rtpevtcgvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltv lhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeltknq vsltclvkgyfypsdiawesngqpennykttpvldsdsfflyskltvdksr wqggnvfscsvmhealhnhytqkslsispkg*
163	hVK3LP-h RNase (WT)-hIg G1 WT	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrrn mtggrckpvnrtfvheplvdvqnvcfgekvtcknggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiiivacegspypvhfdasvedstdlepksdkthtc pcpapellggpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcgvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepvytlppsrdeltknqvsltclvkgyfypsdiawesngqpen nykttpvldsdsfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqksls spkg*
164	鼠 源 性 Trex1 (FL) -转录变体 1	mgsqtlphghmqtllifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghp ppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfdnlaill raflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkal eqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpall qvwdeharpfstvkpmygtattgttnlrphaatattpatangspsngrsrp ksppekvpeapsqegllaplslltlltlatlyglflaspgq*
165	小 鼠 Trex1min ec	mgsqtlphghmqtllifldleatglpssrpevtelcllavhrralentsisqghp ppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfdnlaill raflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkal eqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpall qvwdeharpfstvkpmygtattgttdle
166	鼠 源 性 Trex1- (G 4S) 4-mIg G2a-c	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtllifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghpppvprpprvvdklslciapgkacspgaseitgl skaelevqgrqrfdnlaillraflqrqpqpcclvahngdrydfpllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkqpallqvwdeharpfstvkpmygtattgttdlsggggs

[0485]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		ggggsgggsggggslprgptikpsppckcpapnllggssvfifppkikdvlm islspmvctcvvvdvseddpdvqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlrvsal piqhqdwmkgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgpvrappqvylpppaeemtk kefsltcmittgflpaeiavdwtsngrteqnykntatvldsdgsyfmysklrvqk stwergslfacsvvheglhnhlttksfsrtpgk*
167	鼠源性 Trex1- (G 4S) 5-mIg G2a-c	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtllifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghpppvprprvvdklslciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfdndlaillraflqrqpqcclvahngdrydfpllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkqpallqwvdeharpfstvkpmygtattgttdlsggggs gggsgggsgggsgggsgggslprgptikpsppckcpapnllggssvfifppki kdvlmislspmvctcvvvdvseddpdvqiswfvnnvevhtaqtqthredynstlr vvsalpiqhqdwmkgkefkcsvnnkdlpasiertiskprgpvrappqvylpppa eemtkkefsltcmittgflpaeiavdwtsngrteqnykntatvldsdgsyfmysk lrvqkstwergslfacsvvheglhnhlttksfsrtpgk*
168	NLGlnk	vdgaaaspvnvsspsvqdi
169	鼠源性 Trex-Tre x1- (G4s) 5-mIgG2a -c	metpaqlflfllllwlpdttgmgsqtlphghmqtllifldleatglpssrpevtel cllavhrralentsisqghpppvprprvvdklslciapgkacspgaseitgls kaelevqgrqrfdndlaillraflqrqpqcclvahngdrydfpllqtelarls tpspldgtfcvdsiaalkaleqasspsngsrksyslgsiytrlywqaptdsht aegdvltllsicqwkqpallqwvdeharpfstvkpmygtattgttdlmgsgtll phghmqtllifldleatglpssrpevtelccllavhrralentsisqghpppvprp prvvdklslciapgkacspgaseitglskaelevqgrqrfdndlaillraflqr qpqcclvahngdrydfpllqtelarlstpspldgtfcvdsiaalkaleqassp sngsrksyslgsiytrlywqaptdshtaegdvltllsicqwkqpallqwvdeh arpfstvkpmygtattgttdlsgggsgggsgggsgggsgggsgggslprgpp tikpsppckcpapnllggssvfifppkikdvlmislspmvctcvvvdvseddpdv qiswfvnnvevhtaqtqthredynstlrvsalpiqhqdwmkgkefkcsvnnkd lpasiertiskprgpvrappqvylpppaeemtkkefsltcmittgflpaeiavdw

[0486]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		tsngrteqnykntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergrslfacsvvheglhnh lttksfsrtpgk*
170	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)4-hIgG1 WT	metpaqlflfllllwlpdttgmppgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrilt lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lc1lavhrcalespptsqggppptvpppprvvdkls1c1vapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqpqpwlavahngdrydfpl1qaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgt1rmpmygvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgggsglepkssdktht1c1pcpapellggpsvflfppkpkdtlm isrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvl tv1hqdw1ngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeltk nqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflyskltvdk srwqggnvfscsvmhealhnhytqks1slspgk*
171	huVK3LP-huTREX1-72aa-(g4s)5-hIgG1 WT	metpaqlflfllllwlpdttgmppgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrilt lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lc1lavhrcalespptsqggppptvpppprvvdkls1c1vapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqpqpwlavahngdrydfpl1qaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgt1rmpmygvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgggsglepkssdktht1c1pcpapellggpsvflfppkp kdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyr vvsvltv1hqdw1ngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsr deltknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttppvldsdgsfflysk ltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqks1slspgk*
172	huVK3LP-hDNase1-G105R;A114F-(G4S	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggtctcccagataccaccgtctgaagatcgagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcg1cagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgg1ccaggagg1cagagacagccacctgactgcc

[0487]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
) 4-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagttagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccatttcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcattgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttggaggacgtcatgttgatgggagacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggctgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggtgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttcccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtggaggatgctgtaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttccccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtctcaccgtctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggctcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcacctgggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccc gtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacgcagaagacctctctctgtct ccgggtaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgacgagccccagcgtg caggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaattg atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc

[0488]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
173	huVK3LP-hDNase1-G105R;A14F-(G4S)4-hIgG1-WT-NLG-hRNase1-WT	metpaqlflfllllwlpdttgkiaafniqtfggetkmsnatlvsiyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrfssrftevrefaivplhaapgda eidalydvyladvqekwglevmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglslqlaqa dhypvevmlkdlsgggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtccppc pape11ggpsvflfppkpkdtlmsrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhna ktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapie ktiskakg qprepqvyltppsrdeletknqvsltclvkgfypsdiavewes ngqpennyktp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheal nhytqkslsispkvd gasspvnsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmds dsspsstycnqmmrrn mtqgrckpvnthvheplvdvqnvcfqekvtc kngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegsp ypvvhfdasvedst*
174	huVK3LP-hRNaseG88D-hIgG1-P238S;K322S;P331S	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggtctccagataccaccggtccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaa ttccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacctac tgtaaccaaagtatgaggcgccgaatatgacacaggggcggtgcaaaccagt gaaacaccttgtgcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaa aaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcat gcacatcacagactgccgcctgacaaacgactccaggtaccccaactgtgcatac cggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatat gtgccagtccaactttgatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaa a tcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgtccagcacctgaactcctgggt ggatcgtcagttcttcttccccccaaaacccaaggacactctcatgatctcc cggacccctgaggtcacgtgcgtggtggtggacgtgagccaggaagaccccgag gtccagttcaactggtacgtggacggcatggaggtgcataatgccaagacaaa

[0489]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		ccacgggaggagcagttcaacagcacgttccgtgtggtcagcgctectcaccgtc gtgcaccaggactggctgaacggcaaggagtacaagtgaagggtctccaacaaa gcccctcccagcctccatcgagaaaaacaatctccaaaaccaaagggcagccccga gaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgaggagatgaccaagaaccag gtcagcctgacctgctgtgtaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggag tgggagagcaatgggcagccggagaaactacaacaccacgcctcccgtgtgtg gactccgacggctccttctccctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagg tggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctgcacaac cactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaatgataatctaga
175	huVK3LP- hRNaseG8 8D-hIgG1 -P238S;K 322S;P33 1S	metpaqlflfllllwlpdttgpslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmm rrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngqgncysnssmhitdc rltndsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlepksdk htcppcpapellggssvflfpkpkdltlmisrtpevtcvvdvsqedpevqfnw yvdgmevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkalpas iektisktkgqprepqvylppsreemtknqvsltclvkgyfypsdiawesng qpennynntppvldsdgsfsllyskltvdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqk slslspgk*
176	huVK3LP- hDNase1- G105R;A1 14F-(G4S)5-1-hIg G1-WT-NL G-hRNase 1-WT	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctcctgctactc tggtcccagataccaccgtctgaagatcgacgcttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtgggtcagtgageccactgggacggaacagctataaggagcgtacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcgggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcatgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcattgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggttgaggagcgtcatgttgatgggagacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt

[0490]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
[0491]		gcctatgacaggatcgtggttgacgggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggctgcctatggcctgagtgaccaactg gcccaagccatcagtgaccactatccagtggagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggagggtggtcagggtggtggaggatctggaggagggtggtcagggtggtgga ggatctggaggagggtgggagtaccgggtctcgagcccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccacgtgcccagcacctgaactcctggggggacccgtcagttctc ctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtc acatgctggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtaagttcaactgg tacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacagggttac acctgcccccatcccggtgatgctgaccaagaaccagggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcagggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcagtgaggctctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtg agcagccccagcgtgcaggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaag aaattccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaatagatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgcaaacca gtgaacacctttgtgcacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgca taccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagccca tatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
177	huVK3LP- hDNase1- G105R; A1 14F- (G4S)	metpaqlflfllllwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrffsrftevrefaivplhaapgdava eidalylvyldvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli

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	pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaaayglsdqlaqais dhypvevmlkdlsggsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgsgstglepkssdkthtccpp cpapellggpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgv evhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekti skakgqprepvytlppsrdeletknqvsletclvkgfypsdiavewesngqpenn ykttppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsls pgkvdgasspvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqm mrrrnmtggrckpvntfvheplvdvqnvfcgekvtcknggncyksnssmhitd crltngsrypncayrtspkerhiivacegspypvvhfdasvedst*
178	huVK3LP- hDNase1- G105R; A1 14F- (G4S) 5-2-hIg G1-WT-NL G-hRNase 1-WT	gttaagcttgccaccatggaacccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggtcccagataccaccggtctgaagatcgacgcttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agcgcgtatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacacctcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcattgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggttgaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcggtgtgcaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggtcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgaggatgctgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtggctcaggtggtgga ggatctggaggaggtgggagttctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacaca tgtccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttc ccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgc gtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtg

[0492]

表 2

[illegible]

[0493]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		ltngsrypncayrtsperhiivacegspyvpvhfdasvedst
180	huVK3LP- hDNase1 G105R; A1 14F-hIgG 1-WT-NLG -hRNase 1-WT	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtggtcagtgaacctgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagccctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccatttcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatgggcttggaggacgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgtgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggttgaggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gaetcggtcttcccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgtgaaagatctcgag cccaaattctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagttctctcttccccccaaaacccaaggacacctcatg atctcccggacctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcggtggaggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggtgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcc aacaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctctcatgctccgtgatgcatgaggctctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgga

[0494]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtgcaggatatecccttcctg ggcaaggaatccccgggccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagt tccccagcagcagctccacctactgtaaccaaattgatgaggcgccggaatatg acacaggggcggtgcaaaccagtgaaacaccttctgtgcacgagccctggtagat gtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggaac tgetacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggc tccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcatt gtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtcacctttgatgcttctgtggag gactctacctaataatctaga
181	huVK3LP- hDNase1 G105R; A1 14F-hIgG 1-WT-NLG -hRNase 1-WT	metpaqlflflflflwlpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerlylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrfssrftevrefaivplhaapgdava eidalydvlydvqekwglcdvmlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglstdqlaqaia dhypvevmlkdlepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqpreppqvytlppsrdeitknqvs tclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmhcalhnhytqkslspsgkvdgasspvnvsspsvqdipslgkesr akkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmqtggrckpvntfvheplvdvqnvc fqekvtckngqgncyksnssmhitdcrlnsrypncayrtspkerhiivaceg spypvvhfdasvedst*
182	huVK3LP- mDNase1L 3-mIgG2A -C (mut)	gaccaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctctctgctact ctggctcccagataaccaccgggtctaaaggctctgctccttcaatgtgaggtcctt tggagcgagcaagaaggaaaaccatgaagccatggatatcattgtgaagatcat caaacgctgtgacctatactgttgatggaaatcaaggacagcagcaacaacat ctgtcccatgctgatggagaagctgaatggaaattcacgaagaagcacaacata caactatgtgattagttctcgacttggagaagaacacgtacaaagagcagtatgc cttcgtctacaaggagaagctggtgtctgtgaagacaaaataccactaccatga ctatcaggatggagacacagacgtgttttccaggagcccttctgtggtttggtt

[0495]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		ccattccccctttactgctgtcaaggacttcgtgattgtccccttgacacaac tcccagacctccgttaaagagatagatgagctggcgatgtctacacggatgt gagaagccagtggaagacagagaatttcattctcatgggtgatttcaacgccgg ctgtagctatgtccccaagaaggcctggcagaacattcgtttgaggacggaccc caagtttgtttggctgattggggaccaagaggacactacggtcaagaagagtac cagctgtgcctatgacaggattgtgctttgtggacaagagatagtcaactccgt ggttccccgttccagtggcgtctttgactttcagaaagcttatgacttgtctga agaggaggccctggatgtcagtgatcactttccagttgagtttaagctacagtc ttcaagggccttcaccaacaacagaaaatctgtttctctcaaaaagagaaaaa aggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcacaatcaagccctctcc tccatgcaaatgccagcacctaacctcttgggtggatcatccgtcttcatctt ccctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgagcccatggtcacatg tgtggtggtggatgtgagcgaggatgaccagacgtccagatcagctggtttgt gaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaacccatagagaggattacaa cagtactctccgggtggtcagtgcctcccatccagcaccaggactggatgag tggcaaggagttcaaagtctcggtcaacaacaaagacctccagcgtccatcga gagaaccatctcaaaaccagagggccagtaagagctccacaggtatatgtctt gcctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcagctctgacctgcatgat cacaggcttcttacctgccgaaattgctgtggactggaccagcaatgggcgtac agagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactctgatggttcttactt catgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttgggaaagaggaagtctttt cgctgctcagtgggtccacgaggggtctgcacaatcaccttacgactaagagctt ctctcgactccgggtaaatgataatctagaa
183	huVK3LP- mDNase1L 3-mIgG2A -C (mut)	metpaqlflfllllwlpdttglrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkiikrcdl illmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqyafvyke klvsvtkyhyhdyqdgdtvdfsrepfvvfhspftavkdfvivplhttpetsv keidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdpkfvwl igdqedttvkkstscaydrivlcggeivnsvvprssgvfdfqaydlseeeald vsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsppckcp apnllggssvfifppkikdvlmislpmvtcvvvdvseddpdvqiswfvnnnev

[0496]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		htaqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmmsgkefkcsvnnkdlpasiertisk prgpvrappqvvyvlpppaeemtkkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrteqnyk ntatvldsdsyfyfmysklrvqkstweragslfacsvvheglhnhlttksfsrtpg k*
184	mDNase1L 3-NL-mIg G2A_C(mu t)	gagaccagcttgccccatgtccctgcacccagcttccccacgectggcctccct gctgctcttcatecttgccctccatgacaccctggccctaaggctctgctcctt caatgtgaggtcctttggagcgagcaagaaggaaaaacatgaagccatggatat cattgtgaagatcatcaaacgctgtgacctatactgttgatggaaatcaagga cagcagcaacaacatctgtcccatgctgatggagaagctgaatggaaattcacg aagaagcacaacatacaactatgtgattagtctcgcacttggaagaaacacgta caaagagcagtatgccttcgtctacaaggagaagctgggtctgtgaagacaaa ataccactaccatgactatcaggatggagacacagacgtgtttccagggagcc ctttgtggtttggttccattccccctttactgctgtcaaggacttcgtgattgt ccccctgcacacaactcccagacctccgttaaagagatagatgagctggtcga tgtctacacggatgtgagaagccagtgggaagacagagaatttcattctcatggg tgatttcaacgcggctgttagctatgtccccaagaaggcctggcagaacattcg tttgaggacggaacccaagtttggttggtgattggggaccaagaggacactac ggtaagaagagtaccagctgtgcctatgacaggattgtgctttgtggacaaga gatagtcaactccgtgggtccccgttccagtggcgtctttgactttcagaaagc ttatgacttgtctgangaggangccctggatgtcagtgatcactttccagttga gtttaagctacagtcttcaagggccttcaccaacaacagaaaatctgtttctct caaaaagagaaaaaaaggcaatcgctcctcagatctcgagcccagaggtctcac aatcaagccctctcctccatgcaaatgccagcacctaacctcttgggtggatc atccgtcttcattctccctccaaagatcaaggatgtactcatgatctccctgag ccccatggtcacatgtgtggtggatgtgagcgaggatgaccagacgtcca gatcagctggtttgtgaacaacgtggaagtacacacagctcagacacaaaccca tagagaggattacaacagtactctcgggtggtcagtgccctccccatccagca ccaggactggatgagtggcaaggagttcaaatgctcggtaacaacaaagacct cccagcgtccatcgagagaaccatctcaaaacccagagggccagtaagagctcc acaggatatgtcttgctccaccagcagaagagatgactaagaaagagttcag

[0497]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		tctgacctgcatgatcacaggettctttacctgccgaaattgctgtggactggac cagcaatgggcgtacagagcaaaactacaagaacaccgcaacagtcctggactc tgatggttcttacttcatgtacagcaagctcagagtacaaaagagcacttggga aagaggaagtcttttcgctgctcagtggtccacgagggtctgcacaatcacct taagactaagagcttctctcggactccgggtaaatgataatctagaa
185	mDNase1L 3-NL-mIg G2A_C (mut)	mslhpasprlaslllfilalhdltalrlcsfnvrsfgaskkenheamdiivkii krcdlillmeikdssnnicpmlmeklngnsrrsttynyvissrlgrntykeqya fvykeklvsvtkyhyhdyqgdtdvfsrepfvvwfhspftavkdfviviplt petsvkeidelvdvytdvrsqwktenfifmgdfnagcsyvpkkawqnirlrtdp kfvwligdqedttvkstscaydrivlcgqeivnsvvprssgvdfdqaydlx exaldvsdhfpvefklqssraftnnrksvslkkrkkgnrssdleprgltikpsp pckcpapnllggssvfifppkikdvmlislspmvtcvvvdvseddpdvqiswfv nnvevhtaqtqthredynstlrvvsalpiqhqdwmmsgkefkcsvnnkdlpasie rtiskprgvpvrappvyvlppeaemtkefsltcmitgflpaeiavdwtsngrt eqnykntatvldsdgsyfmysklrvqkstwergrslfacsvvheglhnhlttksf srtpgk*
186	huVK3LP- hDNase1L 3-hIgG1W t-NLG-hR Nase1-WT	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggtcccagataccaccggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtccttt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggatcatc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggcttggaagaaacacatatagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtgtctgtgaagaggagtatacactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgttttccaggaggaccttctgtggtctggttc caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccaagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttggttggtgatcggggaccaagaggacaccacggtgaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgctcagttctgtt

[0498]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0499]		gttcccaagtcaaacagtggtttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcgaccactttccagttgaatttaaactacagtct tcaagggccttcaccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagcccaaattcttctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttcccccca aaaccaaggaacacctcatgatctcccggaacctgaggtcacatgctggtg gtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggc gtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacg tacgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggtgaatggcaag gagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccca tccccggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaac aactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctccttcttctctac agcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctg tctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcgg cagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaa atgatgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacaccttt gtgcacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacc tgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcaca gactgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagc ccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtc cactttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
187	huVK3LP- hDNase1L 3-hIgG1- WT-NLG-h RNase1-W	metpaql1fl111lwpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrodi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klsvkrsyhyhdyqgdadvfsrepfvvwfqsptavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtdprfvwl igdqedttvkkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	T	vsdhfpvefklqssraftnsksvltlrkktkskrsdlepkssdkthtcppcpap ellggpsvflfpkpkdltlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak ggprepqvylppsrdeitknqvsitclvkgfypsdiavewesnggpennyktt ppvldsdgsfflyskltdksrwqggnvfscsvmhealhnhytqkslsispqkv dgasspvnvsspsvdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrr nmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrlt ngsrypncayrtspkerhiivacegspypvhfdasvedst*
188	huVK3LP- hRNase1- WT-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	aagcttgccgccatggaaacccagcgcagcttctctctcctgctactctgg ctcccagataaccacggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagatg aggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccataatgtgccagtcacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagcccaaattcttctgacaaaact cacacatgtccacgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctc ctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctcccgacccttgaggtc acatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactgg tacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgaggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtac accctgcccccatcccggtatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctccgtgatgcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg

[0500]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		agcagccctagcgtgcaggatatcccttcctgggcaaggaatcccgggccaag aaattccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagctccacc tactgtaaccaaatagatgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaacca gtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccag gaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagc atgcacatcacagactgccgctgacaaacggctccaggtaacccaactgtgca taccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagccca tatgtgccagtcactttgatgtcttctgtggaggactctacctaataatctaga
189	huVK3LP-hRNase1-WT-hIgG1-WT-NLG-hRNase1-WT	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedstdlepksdkthtctp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlngkeyckvsnkalpapiekt iskakgqprepvytlppsdeltknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqggnvfscsvmhglhnhytqksls spgkvdgasshvnvsspsvqdipslgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnq mmrrrnmtggrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhit dcrlnsgsrypncayrtsperhiivacegspypvvhfdasvedst*
190	huVK3LP-hRNase1-WT-(G4S)4-hIgG1-WT-NLG-hRNase1-WT	aagcttgccgccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctcccagataaccacggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccactactgtaaccaaatagatg aggcgcgggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac gagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgcaag aacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaacggctccaggtaacccaactgtgcataccggaccagcccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggagagcccatatgtgccagtcacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctctccgaggaggtggctcaggtggt ggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcagagccc aaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcactgaactcctg gggggaccgtcagttcttctcttccccccaaacccaaggacaccctcatgatc

[0501]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
		tcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccaagaagaccct gaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaaagaca aagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcacc gtcctgcaccaggactggtgaatggcaaggagtacaagtcaaggtctccaac aaagccctcccagcccccatcgagaaaacatctccaaagccaaagggcagccc cgagaaccacaggtgtacacccctgcccccatcccgggatgagctgaccaagaac caggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtg gagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtg ctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagc aggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgagggctctgcac aaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggtgct agcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcccttccctgggc aaggaatcccggggccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttcc cccagcagcagctccacctactgtaaccaaatagatgaggcgccggaatatgaca caggggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcacgagcccctggtagatgtc cagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgc tacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctcc aggtaccccaactgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtg gcctgtgaaggaggcccatatgtgccagtccactttgatgcttctgtggaggac tctacctaataatctaga
191	huVK3LP- hRNase1- WT- (G4S) 4-hIgG1- WT-NLG-h RNase1-W T	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtckngggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiivacegspypvhfdasvedstdlsgggsgggsgg ggsggggstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfpkpkdltlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdeitknqvs1 tclvkgfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqq gnvfscsvmheglhnhytqksls1spgkvdgasshvnvsspsvqdips1gkesr akkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnv cfqekvtckngggncyksnssmhitdcrlnsgsrypncayrtsperhiivaceg

[0502]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		spyvpvhfdasvedst*
192	huVK3LP- hTREX1-7 2AA- (G4S) 4-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	aagcttgccaccatggaaacccacgcagcttctcttctctctgctactctgg ctcccagataaccaccggtatgggcctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggggaaggcctgagatgtgcttctgcccacccctaccccaactccctccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccaccccatgctcctctccaggctca gcagcaggtaacgtacccaacatgggctcgcaggccctgccccggggcccatg cagaccctcatctttttcgacatggaggccactggcttgccttctccagccc aaggtaacggagctgtgctgtgctgtgctcagatgtgcttggagagcccc ccacctctcagggggccacctccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtgtggtccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggctctgagcacagctgtgctggcagcgcagtggtcgaatgtttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttcttgcggcgccagccacagccctgg tgcttgggtggcacacaatggtgaccgctacgaacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcctcaccagtgtctctggatggtgcttctgtgtgtagac atcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactgcctgtatgggcagtccct ccagactcgacacggctgaggggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacagggcctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt ggttctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttcttcttccccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgaaggctctccaaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagcaatgggcagccggagaacaac

[0503]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctcc gtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagcgtg caggatatcccttccctgggcaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagt atgaggcgccgaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagccccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgctgacaaacgggtccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtccac tttgatgcttctgtggaggactctacctaataatctaga
193	huVK3LP- hTREX1-7 2AA-(G4S)4-hIgG1 -WT-NLG- hRNase1- WT	metpaqlflfllllwlpdttgmppgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrlit lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lcllavhrcalespptsqgppptvpppprvvdklslcavpgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfddnlanlllaflrrqpqpwlvahngdrydfllqaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqallrwdaharpfgtirpmgyvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdel tknqvsltclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdsfflyskltv dksrwqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispgkvdgasspvnvsspsvqdip slgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrrnmqtggrckpvntfvhepl vdvqnvcfqekvtckngqgncyksnssmhitdcrltngsrypncayrtspkerh iivacegspypvvhfdasvedst*
194	huVK3LP- hRNase1- WT-hIgG1 -WT-NLG-	aagcttgcgcctatggaaacccagcgcagcttctcttctcctcctgctactctgg ctcccagataaccaccggttaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcagcat atggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagtatg aggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtgcac

[0504]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	hTREX1-7 2AA	gagccctggttagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaagggtcacctgcaag aacgggcagggaactgtctacaagagcaactccagcatgcacatcacagactgc cgctgacaaacggctccaggtacccaactgtgcataccggaccagccgaag gagagacacatcattgtggcctgtgaaggaggcccatatgtgccagtcacttt gatgcttctgtggaggactctacagatctcgagccaaatcttctgacaaaact cacacatgtccacgtgccagcacctgaactcctggggggaaccgtcagtcttc ctcttcccccaaaaaccaaggacacctcatgatctcccggaaccttgaggtc acatgctgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtaagttcaactgg tacgtggacggcgtggagggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcag tacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactgg ctgaatggcaaggagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcccc atcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagccccgagaaccacaggtgtac acctgcccccatcccggtgatgctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgc ctggtcaaaggcttctatccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatggg cagccggagaacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgacggctcc ttcttctctacagcaagctcacctggacaagagcaggtggcagcaggggaac gtcttctcatgctcctgtagcatgagggtctgcacaaccactacacgcagaag agcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgggtgctagcagccatgtgaatgtg agcagccctagcgtgcaggatatcatgggcctggagctcgagacagggcagg attgtgcagggaaggcctgagatgtgcttctgccacccccctacccactccct ccccctcgatcttaacactgggcactcacacacccaccccatgctcctctcca ggctcagcagcaggtacgtacccaacctgaggctcgagggcctgccccgggg cccatgcagacctcatcttttctgacatggaggccactggcttgcccttctcc cagcccaagggtcacggagctgtgctgctggctgtccacagatgtgccctggag agccccccacctctcaggggccacctccacagttcctccaccaccgcgtgtg gtagacaagctctccctgtgtgtggctccggggaaggcctgcagccctgcagcc agcgagatcacaggctgtagcacagctgtgctggcagcgcatgggcgtcaatgt tttgatgacaacctggccaacctgctcctagccttctcggcgccagccacag ccctggtgctggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaa gcagagctggctatgctgggcctcaccagtgtcttgatggtgccttctgtgtg gatagcatcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagccctcagaacac

[0505]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
		ggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatctacactcgctgtatgggcag tccctccagactcgcacacggctgagggatgctcctggcctgctcagcatc tgctcagtgagaccacagggcctgctgcgggtgggtggatgctcagccaggcct ttcggcaccatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaataga taatctaga
195	huVK3LP- hRNase1- WT-hIgG1 -WT-NLG- hTREX1-7 2AA	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsststycnqmmrrrn mtqgrckpvnrtfvheplvdvqnvcfgekvtcknggncysnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhfdasvedstdlepksdkthtcp pcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdg vevhnaktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiekt iskakgqprepvytlppsrdeitknqvsitclvkgfypsdiavewesngqpen nykttppvldsdsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmheglhnhytqksls spgkvdgasshvnvsspsvqdimpggarrqgrivqgrpemcfcpptplpplri ltlgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalpbgpmqtliffdmeatglpfsqpkv telcllavhrcalaspptsgppptvpppprvvdklsclvapgkacspaaseit glstavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqpqpwlavahngdrydfpllaela mlgltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlygqspdp shtaegdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmgyvtasartk*
196	huVK3LP- hDNase1L 3- (G4S) 4 -hIgG1Wt -NLG-hRN ase1-WT	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggtcccagataccaccggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtccttt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggatc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgccccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggttggaagaaacacataaaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtgtctgtgaagaggagtatactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgttttccaggaggaccttctgtgtctgttc caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttggttgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccaagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc

[0506]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0507]		aggtttgtttggctgatcgggaccaagaggacaccacggtgaagaagagcacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgtcagttctgtt gtcccaagtcaaacagtggttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcgaccactttccagttgaatttaaactacagtct tcaagggccttcaccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctctccggaggagggtggtcaggtggtggaggatctgga ggaggtgggagtggtggaggtggttctaccggtctcgagcccaaattctctgac aaaactcacacatgtccaccgtgcccgacacctgaactcctggggggaccgtca gtcttctcttccccccaaaacccaaggacacctcatgatctccggaccct gaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttc aactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggag gagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgaccag gactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctccaacaaagccctccca gccccatcgagaaaacatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacag gtgtacacctgccccatcccggtatgagctgaccaagaaccaggtcagcctg acctgcctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgccgtggagtgaggagc aatgggcagccggagacaactacaagaccacgcctcccggtgctggactccgac ggctccttcttctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcag gggaacgtcttctcatgtctcgtgatgcatgaggtctgcacaaccactacacg cagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacgggtgctagcagccatgtg aatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcccttccctgggcaaggaatcccg gccaagaaattccagcggcagcatatggactcagacagttccccagcagcagc tccacctactgtaaccaaataatgatgaggcgccggaatatgacacaggggcggtgc aaaccagtgaacacctttgtgcacgagccctggtagatgtccagaatgtctgt ttcaggaaaaggtcacctgcaagaacgggcagggcaactgctacaagagcaac tccagcatgcacatcacagactgccgcctgacaaacggctccaggtacccaac tgtgcataccggaccagcccgaaggagagacacatcattgtggcctgtgaagg agcccatatgtgccagtcactttgatgcttctgtggaggactctacctaataa tctaga
197	huVK3LP-	metpaql1fl1lllwlpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	hDNase1L 3- (G4S) 4 -hIgG1Wt -NLG-hRN ase1-WT	ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke klvsvkrsyhyhdyqgdadvsfrepfvvwfqsptavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhwrkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtdprfowl igdqedttvkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnsskksvtlrkktkskrsdlsgggsgggsgggsgg gggstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcv vvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaaktkpreeqynstyrvsvltvlhqdwlng keykckvsnkalpapiektiskakgpprepqvytlppsrdeletknqvsiltclvk gfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflyskltvdksrwqggnvfs csvmheglhnhytqkslsispgkvdgasshvnvsspsvqdipslgkesrakkfq rqhmdsdsspsssstycnqmmrrrnmtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekv tckngggncyksnssmhitdcrltngsrypncayrtspkerrhiivacegspypv vhfdasvedst*
198	huVK3LP- hRNase1- WT- (G4S) 4-hIgG1- WT-NLG-h DNase1L3	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggtctccagataccaccggtaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaag atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaaggagcccatatgtgccagtcac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtggctcaggt ggtggaggatctggaggagggtgggagtgggtggagggtggttctaccggtctcgag cccaaactctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagttctctctctccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtaagttcaactggtacgtggacggcggtggagggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaagggtctcc aacaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag

[0508]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0509]		ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacgctggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtcgacggt gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcatgaggatc tgetccttcaacgtcaggtcctttggggaagcaagcaggaagacaagaatgcc atggatgtcattgtgaaggtcatcaaacgctgtgacatcatactcgtgatggaa atcaaggacagcaacaacaggatctgccccatactgatggagaagctgaacaga aattcaaggagaggcataacatacaactatgtgattagctctcggttggaga aacacatataaagaacaatatgcctttctctacaaggaagctgggtgtctgtg aagaggagttatcactaccatgactatcaggatggagacgcagatgtgtttcc agggagcccttgtggtctggttccaatctccccacactgctgtcaaagacttc gtgattatccccctgcacaccaccccagagacatccgttaaggagatcgatgag ttggttgaggtctacacggacgtgaaacaccgctggaaggcggagaatttcatt ttcatgggtgacttcaatgccggctgcagctacgtccccaagaaggcctggaag aacatccgcttgaggactgaccccagggttgtttggctgatcggggaccaagag gacaccacggtgaagaagagcaccaactgtgcatatgacaggattgtgcttaga ggacaagaaatcgtcagttctgttgttcccaagtcaaacagtgtttttgacttc cagaaagcttacaagctgactgaagaggaggccctggatgtcagcgaccacttt ccagttgaatttaaaactacagtcttcaagggccttcaccaacagcaaaaaatct gtcactctaaggaagaaaacaaagagcaaacgctcctaataatgatctaga
199	huVK3LP- hRNase1- WT- (G4S) 4-hIgG1- WT-NLG-h DNase1L3	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsssstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvcfqekvtcknggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtspkerhiivacegspypvhfdasvedstdlsgggsgggsg ggsggggstglepkssdkthtccppcpapellggpsvflfppkpkdtlmisrtp evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalspapiektiskakgqprepqvylppsrdeltnqvs1 tclvkgyfypsdiavewesngqpennyktpvldsdgsfflyskltvdksrwqq

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
		gnvfscsvmhealhnhytqkslspspgkvdgasshvnvsspsvqdimricsfnv rsfgeskqedknamdvivkvikrcdiilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrg itynyvissrlgrntykeqyaflykeklsvkrshyhydyqgdadvfsrepfv vwfqsphtavkdfviiplhttpetsvkeidelvevytdvkhwrkaenfiimgdf nagsyvpkkawknirlrtdprfvligdqedttvkkstncaydrivlrgqeiv ssvvpksnsvfdfqkayklteeealdvsdhfpvefklqssraftnsksvtlrk ktkskrs*
200	huVK3LP- hDNase1- G105R; A1 14F- (G4S) 4-hIgG1 -WT-NLG- hTREX1-7 2AA	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggctcccagataccaccggtctgaagatcgagccttcaacatccagacattt ggggagaccaagatgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctg agccgctatgacatcgccctgggccaggaggtcagagacagccacctgactgcc gtggggaagctgctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactac gtgggtcagtgagccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtg tacaggcctgaccaggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgc gagecctgcaggaacgacaccttcaaccgagagccattcattgtcaggttcttc tcccggttcacagaggtcagggagtttgccattgttcccctgcattgcggccccg ggggacgcagtagccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaa gagaaatggggcttgaggagcgtcatgttgatgggcgacttcaatgcgggctgc agctatgtgagacctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccacc ttccagtggtgatccccgacagcgctgacaccacagctacaccacgcactgt gcctatgacaggatcgtggtgcagggatgctgctccgaggcgccgttgttccc gactcggctcttccctttaacttccaggtgcctatggcctgagtgaaccaactg gcccagccatcagtgaccactatccagtgagggtgatgctgaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt gggtctaccggtctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagttctctcttccccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggag

[0510]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0511]		tacaagtgaaggtctccaacaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctggtcaaaggtctc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtccc gtgatgcatgaggtctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtgcaggtgctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtg caggatatcatgggcctggagctcgcagacagggcaggattgtgcagggaaagg cctgagatgtgcttctgccccccccctaccccaactcctccctctcggtctta aactgggcactcacacccccccccatgctcctctccaggtcagcagcaggt acgtaccaaacatgggctcgcagggccctgccccggggcccatgcagaccctc atctttttcgacatggaggccaactggcttgcccttctcccagcccaaggtcacg gagctgtgctgctggtgtccacagatgtgccctggagagccccccacctct cagggggccacctcccacagttcctccaccaccgctgtggtagacaagctctcc ctgtgtgtggtccgggggaaggcctgcagccctgcagccagcgagatcacaggt ctgagcacagctgtgctggcagcgcatggcgctcaatgttttgatgacaacctg gccaacctgctcctagccttctcgcggcgccagccacagccctgggtgcctgggtg gcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagagctggctatg ctgggcctcaccagtgtcttggtggatggcttctgtgtggtatagcatcactgcg ctgaaggccctggagcgagcaagcagccctcagaacacggcccaaggaagagc tacagcctaggcagcatctacactgcctgtatgggcagtcctccctccagactcg cacacggctgaggggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcagtgagacca caggccctgctgcggtgggtggatgctcacgccaggccttctggcaccatcagg cccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaataataatctaga
201	huVK3LP- hDNase1- G105R; A1 14F- (G4S) 4-hIgG1	metpaql1f1111lwpdttglkiaafniqtfggetkmsnatlvsyivqilsrydi alvqevrdshltavgklldnlnqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdq vsavdsyyyddgcepcrndtfnrepfivrrfsefrefaivplhaapgdava eidalydvylvqekwglvmlmgdfnagcsyvrpsqswssirlwtsptfqwli pdsadttatpthcaydrivvagmllrgavvpdsalpfnfqaayglstdqlaqais

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	-WT-NLG- hTREX1-7 2AA	dhypvevmlkdlsggggsgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtccppcpape llggpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhna ktpkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalspapiektiskakg qprepqvylppsrdeitknqvsltlclvkgfypsdiavewesngqpennykttp pvldsdgsfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhealhnhytqkslsispqkvd gasshvnvsspsvqdimpggarrrqgrivqgrpemcfcpptplpplriltlgth tptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqliffdmeatglpfsqpkvtelcll avhrcalespptsqgppptvppprvvdkslcvapgkacspaaseitglstav laahgrqcfdnlanlllaflrrqpqpwlvahngdrydfllqaelamlglts aldgafcvdsitalkaleraspsehgrksyslgsiytrlyqgsppdshtaeg dvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmvgvtasartk*
202	huVK3LP- hTREX1-7 2AA (G4S) 4-h IgG1-WT- NLG-hDNA se1-G105 R;A114F	aagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactctgg ctcccagataaccacgggtatgggcccctggagctcgcagacagggcaggattgtg caggaaggcctgagatgtgcttctgcccaccccctaccccactccctccctt cggatcttaacactgggcactcacacacccaccccacatgctcctctccaggtca gcagcaggtacgtacccaacatgggctcgcagggccctgccccggggcccatg cagaccctcatcttttctgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccc aaggtcacggagctgtgctgctggtgtccacagatgtgccctggagagcccc cccacctctcaggggcccctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagac aagctctccctgtgtgtggtccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgag atcacaggtctgagcacagctgtgctggcagcgcagtggtgcaatgttttgat gacaacctggccaacctgctcctagccttctcctgcggcgccagccacagccctgg tgcttggtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagag ctggctatgctgggcccaccagtgtctggtggtgcttctgtgtggtatagc atcactgcgctgaaggccctggagcgagcaagcagccccctcagaacacggccca aggaagagctacagcctaggcagcatctacactgcctgtatgggcagtcacct ccagactcgacacggctgaggggtgatgtcctggccctgctcagcatctgtcag tggagaccacagggccctgctgcgggtgggtggatgctcacgccaggcctttcggc accatcaggcccatgtatggggtcacagcctctgctaggaccaaagatctctcc ggaggaggtggctcaggtggtggaggatctggaggaggtgggagtggtggaggt

[0512]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0513]		gggtctaccggtctcgcagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtccaccg tgcacagcacctgaactcctgggggacgctcagtccttctcttcccccaaaa cccaaggacacctcatgatctcccgacccctgaggtcacatgcgtggtggtg gacgtgagccacgaagacctgaggtcaagtccaactggtacgtggacggcggtg gaggtgcataatgccaaagacaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtac cgtgtggtcagcgtctctcaccgtctctgcaccaggactggctgaatggcaaggag tacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatc tccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcc cgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttc tatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaac tacaagaccacgectcccgtgctggactccgacggctccttcttctctacagc aagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgtctc gtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtct ccgggtaaagtcgacggtgctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtg caggatatcctgaagatcgacgcttcaacatccagacatttggggagaccaag atgtccaatgccaccctcgtcagctacattgtgcagatcctgagccgctatgac atcgccctggtccaggaggtcagagacagccacctgactgccgtggggaagctg ctggacaacctcaatcaggatgcaccagacacctatcactacgtgggtcagtgag ccactgggacggaacagctataaggagcgctacctgttcgtgtacaggcctgac caggtgtctgcggtggacagctactactacgatgatggctgcgagccctgcggg aacgacaccttcaaccgagagccagccattgtcaggttcttctcccggttcaca gaggtcagggagtttgccattgttcccctgcatgcggccccgggggacgcagta gccgagatcgacgctctctatgacgtctacctggatgtccaagagaaatggggc tcggaggacgtcatgttgatggcgacttcaatgcgggctgcagctatgtgaga cctcccagtggtcatccatccgctgtggacaagccccaccttccagtggctg atccccgacagcgctgacaccacagctacacccacgcactgtgcctatgacagg atcgtggttgacgggatgctgctccgaggcgccgttgttccgactcggctctt ccctttaacttccagnctgcctatggcctgagtgaccaactggcccaagccatc agtgaccactatccagtggaggtgatgctgaagtgataatctaga
203	huVK3LP-	metpaql1fl1lllwlpdttgmppgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplrilt

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	hTREX1-7 2AA (G4S) 4-h IgG1-WT- NLG-hDNA se1-G105 R;A114F	lgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvte lc1lavhrcalespptsqggppptvpppprvvdkslclvapgkacspaaseitgl stavlaahgrqcfdnlanlllaflrrqpqpwlvahngdrydfpllaelaml gltsaldgafcvdsitalkalerasspsehgpkrksyslgsiytrlyggsppdsh taegdvlallsicqwrpqa1lrwvdaharpfgtirpmgyvtasartkdlsgggg sgggsgggsgggsgggstglepkssdkthtcppcpapellggpsvflfppkpkdt lmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvvs vltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepvytlppsrdel tknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppvldsdsfflyskltv dksrwqggnvfscsvmhealhnhytqksls1spgkvdgasshvnvsspsvqdil kiaafniqtfgtkmsnatlvsiyivqilsrydialvqevrdshltavgklldn1 nqdapdtyhyvvseplgrnsykerylfvyrpdqvsavdsyyyddgcepcgndtf nrepaivrffsrftevrefaivplhaapgdavaeidalydvylvdvqekwgsedv mlmgdfnagcsyvrpsqwssirlwtsptfqwlipdsadttatpthcaydrivva gmllrgavvpdsalpfnfqxayglsdqlaqaisdhypvevmlk*
204	huVK3LP- hRNase1- WT- (G4S) 4-hIgG1- WT-NLG-h TREX1-72 AA	gttaagcttgccaccatggaaaccccagcgagcttctcttccctcctgctaactc tggtccccagataaccaccggtgaaggaatcccgggccaagaaattccagcggcag catatggactcagacagttccccagcagcagctccacctactgtaaccaaagt atgaggcgccggaatatgacacagggcggtgcaaaccagtgaacacctttgtg cacgagcccctggtagatgtccagaatgtctgtttccaggaaaaggtcacctgc aagaacgggcagggcaactgctacaagagcaactccagcatgcacatcacagac tgccgcctgacaaacggctccaggtaccccaactgtgcataccggaccagcccg aaggagagacacatcattgtggcctgtgaagggagcccatatgtgccagtcac tttgatgcttctgtggaggactctacagatctctccggaggagggtggctcaggt ggtggaggatctggaggagggtgggagtggtggagggtggttctaccggctctcgag cccaaattctctgacaaaactcacacatgtccaccgtgccagcacctgaactc ctggggggaccgtcagctcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatg atctcccgaccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagac cctgaggtaagttcaactggtacgtggacggcggtggagggtgcataatgccaag acaaagccgcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctc

[0514]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5' - 3')
[0515]		accgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggctctcc aacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcag ccccgagaaccacaggtgtacacctgcccccatcccgggatgagctgaccaag aaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggttctatcccagcgacatcgcc gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccc gtgctggactccgacggctccttcttctctacagcaagctcacctgggacaag agcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggtctg cacaaccactacacgcagaagagcctctctctgtctccgggtaaagtgcagcgt gctagcagccatgtgaatgtgagcagccctagcgtgcaggatatcatgggccct ggagctcgagacagggcaggattgtgcaggaaggcctgagatgtgcttctgc ccacccctacccccactccctcccttcggatcttaacactgggcactcacaca cccaccccatgtctctctccaggctcagcagcaggtacgtacccaacctagggc tcgcagggcctgcccccggggcccattgcagacctcatcttttcgacatggag gccactggcttgcccttctcccagcccaaggtcacggagctgtgctgtgct gtccacagatgtgccttgagagccccccacctctcaggggccacctcccaca gtctctccaccaaccgcgtgtggttagacaagctctccctgtgtgtggtccgggg aaggcctgcagccctgcagccagcgagatcacaggtctgagcacagctgtgctg gcagcgcatgggcgtcaatgttttgatgacaacctggccaacctgctcctagcc ttctgcggcgccagccacagccctggcctggcggcacacaatggcgaccgc tacgacttccccctgctccaagcagagctggctatgctgggcctcaccagtgt ctggatggccttctgtgtggatagcatcactgcgctgaaggccctggagcga gcaagcagccctcagaacacggcccaaggaagagctacagcctaggcagcatc tacactgcctgtatgggcagtcacctccagactcgcacacggctgagggatg gtctggccctgctcagcatctgtcagtgagaccacaggccctgctgcggtgg gtggatgctcacgccaggcctttcgccaccatcaggcccatgtatggggtcaca gcctctgctaggaccaaataatgataatctaga
205	huVK3LP- hRNase1- WT- (G4S) 4-hIgG1-	metpaqlflfllllwlpdttgkesrakkfqrqhmdsdsspsstycnqmmrrrn mtqgrckpvntfvheplvdvqnvfcqekvtcknggncyksnssmhitdcrln gsrypncayrtsperhiivacegspypvhfdasvedstdlsgggsggggsg gggsggggstglepkssdkthtcppcpapellggpsvflfpkpkdtlmisrtp

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	WT-NLG-h TREX1-72 AA	evtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhnaktkpreeqynstyrvsvltvlhq dwlngkeykckvsnkalpapiektiskakgqprepqvylppsrdeltnqvsl tclvkgyfypsdiavewesngqpennykttpvldsdgsfflyskltdksrwqq gnvfscsvmhealhnhytqkslspsgkvdgasshvnvsspsvqdimpggarrq grivqgrpemcfcpptplpplriltlgthtptpcsspgsaagtyptmgsqalp pgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelc1lavhrcalespptsqggppptvpppp rvvdklslcvapgkacspaaseitglstavlaahgrqcddnlanlllaflrrq pqpwc1vahngdrydfpllaelamlgltsaldgafcvdsitalkalerassps ehgprksyslgsiytrlygqsppdshtaegdv1allsicqwrpqallrwdaha rpfgtirpmygvrtasartk*
206	huVK3LP- hDNase1L 3-hIgG1- WT-NLG-h TREX1-72 AA	gttaagcttgccaccatggaaacccagcgcagcttctcttctcctgctactc tggetcccagataccaccggtatgaggatctgctccttcaacgtcaggtccttt ggggaaagcaagcaggaagacaagaatgccatggatgtcattgtgaaggtcatc aaacgctgtgacatcatactcgtgatggaaatcaaggacagcaacaacaggatc tgcccatactgatggagaagctgaacagaaattcaaggagaggcataacatac aactatgtgattagctctcggttggaagaaacacatataaagaacaatatgcc tttctctacaaggaaaagctgggtgtctgtgaagaggagtattactaccatgac tatcaggatggagacgcagatgtgttttccaggaggaccttctgtggtctgggtc caatctccccacactgctgtcaaagacttcgtgattatccccctgcacaccacc ccagagacatccgttaaggagatcgatgagttgggtgaggtctacacggacgtg aaacaccgctggaaggcggagaatttcattttcatgggtgacttcaatgccggc tgcagctacgtccccaagaaggcctggaagaacatccgcttgaggactgacccc aggtttggttggtgatcggggaccaagaggacaccacggtgaagaagagacc aactgtgcatatgacaggattgtgcttagaggacaagaaatcgctcagttctggt gttcccaagtcaaacagtggttttgacttccagaaagcttacaagctgactgaa gaggaggccctggatgtcagcgaccactttccagttgaatttaaactacagtct tcaagggccttcaccaacagcaaaaaatctgtcactctaaggaagaaaacaaag agcaaacgctcagatctcgagcccaaatcttctgacaaaactcacacatgtcca ccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagtccttctcttcccccca aaaccaaggacaccctcatgatctcccggaacctgaggtcacatgcgtggtg

[0516]

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
[0517]		gtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtagctggacggc gtggaggtgcataatgccaaagacaaagccgaggaggagcagtacaacagcacg tacgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaag gagtacaagtgcagggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaacc atctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgtacacctgccccca tcccgggatgagctgaccaagaaccaggtcagcctgacctgctgggtcaaaggc ttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagccgggagaa aactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttctctac agcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgc tccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctctctctg tctccgggtaaagtcgacggagctagcagccccgtgaacgtgagcagccccagc gtgcaggatatcatgggccctggagctcgcagacagggcaggattgtgcaggga aggcctgagatgtgcttctgcccacccccctacccccactccctcccttcggatc ttaacactgggcactcacacccccccccatgctcctctccaggctcagcagca ggtacgtaccaaccatgggctcgcaggccctgccccggggcccatgcagacc ctcatctttttcgacatggaggccactggcttgcccttctcccagccccaaagtc acggagctgtgctgctggtgtccacagatgtgcccctggagagccccccacc tctcaggggcccacctcccacagttcctccaccaccgcgtgtggtagacaagctc tccctgtgtgtggtccggggaaggcctgcagccctgcagccagcgagatcaca ggtctgagcacagctgtgctggcagcgcattggcgctcaatgttttgatgacaac ctggccaacctgctcctagccttctcgcggcgccagccacagccctggtgctg gtggcacacaatggtgaccgctacgacttccccctgctccaagcagagctggct atgctgggcctcaccagtgtcttgatgggtgcttctgtgtggatagcatcact gcgtgaaggccctggagcgagcaagcagccccctcagaacacggcccaaggag agctacagcctaggcagcatctacactcgctgtatgggcagtcctccagac tcgcacacggctgagggatgtgctgcccctgctcagcatctgtcagtgagga ccacaggccctgctgcggtgggtggatgtcacgccaggcccttcggcaccatc aggccatgtatgggggtcacagcctctgctaggaccaaataataatctaga
207	huVK3LP- hDNase1L	metpaql1flllllwpdttgmricsfnvrsfgeskqedknamdvivkvikrcdi ilvmeikdsnnricpilmeklnrnsrrgitynyvissrlgrntykeqyaflyke

表 2

SEQ ID NO:	描述	序列 (核苷酸序列为 5'-3')
	3-hIgG1- WT-NLG-h TREX1-72 AA	klvsvkrsyhyhdyqgdadvfsrepfvvwfqsptavkdfviiplhttpetsv keidelvevytdvkhrrwkaenfifmgdfnagcsyvpkkawknirlrtdprfvwl igdqedttvkstncaydrivlrgqeivssvvpksnsvfdfqkayklteeeald vsdhfpvefklqssraftnskksvtlrkktskrsdlepkssdkthtcppcpap ellggpsvflfppkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevkfnwyvdgvevhn aktkpreeqynstyrvvsvltvlhqdwlngkeykckvsnkalpapiektiskak ggprepqvtytlppsrdeitknqvsitclvkgfypsdiavewesngqpennykt ppvltdsgsflyskltvdksrwqggnvfscsvmhhealhhhtqkslsispgkv dgasspvnvsspsvqdimgpgarrqgrivqgrpemcfcppptplpplriltlgt htptpcsspgsaagtyptmgsqalppgpmqtliffdmeatglpfsqpkvtelcl lavhrcalespptsqggppptvpppprvvdklslcvapgkacspaaseitglsta vlaahgrqcfdnlanlllaflrrqpqpwcivahngdrydfllqaelamlgl saldgafcvdsitalkalerasspsehgrksyslgsiytrlyggsppdshtae gdvlallsicqwrpqallrwvdaharpfgtirpmygvgtasartk*

[0518]

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	
	<220>	
[0001]	<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	
	gataccaccg gtagggaatc 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 aaagtggaact 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 tagggaatct 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 tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg 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

	<p><210> 8 <211> 51 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 8 tctagattat catttaccg gagacagaga gaggtcttc tgcgtgtagt g</p>	51
	<p><210> 9 <211> 58 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 9 cctccatgca aatgccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt catcttcc</p>	58
[0003]	<p><210> 10 <211> 45 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 10 gaagatctcg agcccagagg tcccacaatc aagccctctc ctcca</p>	45
	<p><210> 11 <211> 48 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 11 gtttctagat tatcatttac ccggagtccg agagaagctc ttagtcgt</p>	48
	<p><210> 12 <211> 49 <212> DNA <213> 人工序列</p>	

	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成引物	
	<400>	12	
		agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac 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 gagggctttg 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	
		aaggtctcca acaaagccct 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	
		tctagattat catttaccg gagacagaga gaggtcttc tgcgtgtagt 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	

	<p><400> 16 accggtagg aatcccgggc caagaaattc c</p>	31
	<p><210> 17 <211> 40 <212> DNA <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 人工序列的描述: 合成 引物</p>	
	<p><400> 17 ctcgagatct gtagagtcct ccacagaagc atcaaagtgg</p>	40
	<p><210> 18 <211> 33 <212> DNA <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 人工序列的描述: 合成 引物</p>	
[0005]	<p><400> 18 agactgccgc ctgacaaacg actccaggta ccc</p>	33
	<p><210> 19 <211> 33 <212> DNA <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 人工序列的描述: 合成 引物</p>	
	<p><400> 19 gggtacctgg agtcgtttgt caggcggcag tct</p>	33
	<p><210> 20 <211> 37 <212> DNA <213> 人工序列</p>	
	<p><220> <223> 人工序列的描述: 合成 引物</p>	
	<p><400> 20 accggtatgg gctcacagac cctgccccat ggtcaca</p>	37

	<p><210> 21 <211> 43 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 21 ctcgagatct gttgttccag tggtagccgg agtgccgtac atg</p>	43
	<p><210> 22 <211> 45 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 22 gttaagcttg ccaccatgtc cctgcaccca gcttccccac gcctg</p>	45
[0006]	<p><210> 23 <211> 44 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 23 ctcgagatct gaggagcgat tgcctttttt tctctttttg agag</p>	44
	<p><210> 24 <211> 42 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述: 合成引物</p> <p><400> 24 accggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg ga</p>	42
	<p><210> 25 <211> 44 <212> DNA</p>	

	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成引物	
	<400> 25	
	ctcgagatct gaggagcgat tgcctttttt tctctttttg 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 agccttcaac 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 tctttcagca 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 agccttcaac 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 gcacacctc 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 gtccagcacc 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 agcccaaate ttctgacaaa actcacacat 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 gagcccaaate 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	
	tctagattat catttacccg gagacagaga gaggtctcttc 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	
	aaggtctcca acaaagccct 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 gagggctttg 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	

[0010]	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成引物	
	<400> 38	
	ctcgagatct gtagagtcct ccacagaagc atcaaagtg	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	
	accggttaagg aatcccgggc caagaaattc c	31
	<210> 40	
	<211> 45	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成引物	
	<400> 40	
	gatatccett ccctgggcaa ggaatcccg gccaagaaat 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	
	gtttctagat tattaggtag agtcctccac agaagcatca aagtg	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 gaggagcgtt 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 ggatctgctc cttcaacgtc aggtcctttg 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 tgaagatgc 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 tctttcagca 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	
gttgatatcc 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	
gtttctagat 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 tgtcagggttc	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 ctcggttgaa ggtgtcggtc ctgcagggtc cgcagccatc	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 ttctttctcc	39
[0013]	<210> 53	
	<211> 35	
	<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 ttggtcctag 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 gtcctagcag 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 gctcacagac 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 gtttccccac 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 tgcctttttt tctctttttg 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 tccctcattc 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 aatgcccgagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt catettcc	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 tcccacaatc aagccctctc ctcca	45
[0016]	<210> 66 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列	
	<220> <223> 人工序列的描述: 合成引物	
	<400> 66 atcaagccct ctctccatc taaatcccca gcacctaac	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 agttcaaag ctcggtcaag aagaaagacc tcccagcgtc 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	
		gtttctagat tatcattttac 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	
		gctagctccg 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 tcggtctcca 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 gacgtgacc acacggtacg tgctgctgta ctgctcctcc cgcgg	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 gatattctcta gatttaccg 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 gatattctccg gagtcgactt taccggagt 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
[0019]	<210> 79	
	<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	
	gatatcaccg gtagaaccac ctccaccact cccacctcct 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 gaggaggtgg	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 aaagtcgacg gagctagcag ccccgtaac 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 cccattgatat 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 cttcaacgtc aggtcctttg 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 caggagcggtt tgctctttgt tttcttcctt ag	42
	<210> 86	

	<p><211> 44 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述：合成 引物</p> <p><400> 86 tctagattat caggagcgat tgcctttttt tctctttttg agag</p>	44
	<p><210> 87 <211> 42 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述：合成 引物</p> <p><400> 87 accggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg ga</p>	42
[0021]	<p><210> 88 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述：合成 引物</p> <p><400> 88 gataccaccg gtagggaatc tgcagcacag aagtttcag</p>	39
	<p><210> 89 <211> 48 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述：合成 引物</p> <p><400> 89 aatctagac ctcaaccagg tagggaatct gcagcacaga agtttcag</p>	48
	<p><210> 90 <211> 42 <212> DNA <213> 人工序列</p>	

	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成引物	
	<400>	90	
		tctagactat cacacagtag catcaaagtg gactggtacg 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	
[0022]	<220>		
	<223>	人工序列的描述：合成引物	
	<400>	92	
		gggtacctgg agtcgtttgt 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 tggtaggagga 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 ccacctctc cagatcctcc accacctgag 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 cccacctcct 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 ctctccaga 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 ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg ggagtgggtg	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 ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg	60
	tggaggatct ggaggaggtg 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 ggaggaggtg gctcaggtgg tggaggatct ggaggaggtg gctcaggtgg	60
	tggaggatct ggaggaggtg 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 agcagcccca gcgtgcagga tatcccttcc 60
 ctgggcaagg aatccccgggc caagaaattc cagcggcagc atatggactc agacagtacc 120
 cccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa atgatgaggc gccggaatat gacacagggg 180
 cgggtgcaaac cagtgaacac ctttgtgcac gagccccctgg tagatgtcca gaatgtctgt 240
 ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg cagggcaact gctacaagag caactccagc 300
 atgcacatca cagactgccg cctgacaaac gactccaggt accccaactg tgcataccgg 360
 accagcccga aggagagaca catcattgtg gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc 420
 cactttgatg cttctgtgga 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 cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60
 gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag 120
 gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180
 gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240
 cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300
 gatggctcgc agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc 360
 ttctcccgtt tcacagaggt caggaggttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420
 gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480
 ggcttggagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540

tcccagtggg	catccatccg	cctgtggaca	agccccacct	tccagtggct	gatccccgac	600
agcgctgaca	ccacagctac	acccacgcac	tgtgcctatg	acaggatcgt	ggttgcaggg	660
atgctgctcc	gaggegcgt	tgttcccgac	tcggtctctt	cctttaactt	ccaggtgcc	720
tatggcctga	gtgaccaact	ggcccaagcc	atcagtgacc	actatccagt	ggaggtgatg	780
ctgaagtgat	aatctaga					798

<210> 105
 <211> 798
 <212> DNA
 <213> 智人

[0026]

<400> 105	
gatatcctga	agatcgacgc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat 60
gccaccctcg	tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag 120
gaggtcagag	acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat 180
gcaccagaca	cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag 240
cgtacactgt	tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat 300
gatggctgcg	agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc 360
ttctcccggt	tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg 420
gacgcagtag	ccgagatcga cgtctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg 480
ggcttggagg	acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc 540
tcccagtggg	catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac 600
agcgctgaca	ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg 660
atgctgctcc	gaggegcgt tgttcccgac tcggtctctt cctttaactt ccaggtgcc 720
tatggcctga	gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg 780
ctgaaatgat	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	
gatatcctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat	300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc	360
ttctcccgtt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttagagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
tcccagtgtt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
agcgctgaca ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg	660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggtgcc	720
tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
[0027] ctgaagtgat 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

accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat	300
gatggctgcg agccctgcag gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc	360
ttctcccgtt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480

	ggcttggagg acgtcatgtt gatgggacgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
	tcccagtggc catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
	agcgctgaca ccacagctac acccagcacac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgacagg	660
	atgctgetcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc	720
	tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggatgatg	780
	ctgaaagatc tcgag	795
	<210> 108	
	<211> 795	
	<212> DNA	
	<213> 智人	
	<400> 108	
	accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat	60
	gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctggtccag	120
	gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
	gcaccagaca cctatcaacta cgtggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag	240
[0028]	cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat	300
	gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccagccat tgtcaggttc	360
	ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg	420
	gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
	ggcttggagg acgtcatgtt gatgggacgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
	tcccagtggc catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
	agcgctgaca ccacagctac acccagcacac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgacagg	660
	atgctgetcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggctgcc	720
	tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggatgatg	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	
accggtctga agatcgcagc cttcaacatc cagacatttg gggagaccaa gatgtccaat	60
gccaccctcg tcagctacat tgtgcagatc ctgagccgct atgacatcgc cctgggtccag	120
gaggtcagag acagccacct gactgccgtg gggaagctgc tggacaacct caatcaggat	180
gcaccagaca cctatcacta cgtgggtcagt gagccactgg gacggaacag ctataaggag	240
cgctacctgt tcgtgtacag gcctgaccag gtgtctgcgg tggacagcta ctactacgat	300
gatggctgcg agccctgcgg gaacgacacc ttcaaccgag agccattcat tgtcaggttc	360
ttctcccggt tcacagaggt cagggagttt gccattgttc ccctgcatgc ggccccgggg	420
gacgcagtag ccgagatcga cgctctctat gacgtctacc tggatgtcca agagaaatgg	480
ggcttagagg acgtcatgtt gatgggcgac ttcaatgcgg gctgcagcta tgtgagaccc	540
tcccagtgtt catccatccg cctgtggaca agccccacct tccagtggct gatccccgac	600
agcgctgaca ccacagctac acccagcac tgtgcctatg acaggatcgt ggttgcaggg	660
atgctgctcc gaggcgccgt tgttcccgac tcggctcttc cctttaactt ccaggtgcc	720
tatggcctga gtgaccaact ggcccaagcc atcagtgacc actatccagt ggaggtgatg	780
[0029] ctgaaagatc tcgag	795
<210> 110	
<211> 715	
<212> DNA	
<213> 智人	
<400> 110	
agatctcgag cccaaatctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga	60
actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat	120
ctcccgacc cctgaggtea catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt	180
caagttcaac tggtagctgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga	240
ggagcagtac aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcttc accgtcctgc accaggactg	300
gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga	360
gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc	420
atcccgggat gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtea aaggcttcta	480
tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac	540
cagcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttctc tacagcaagc tcaccgtgga	600

	caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggctctgca	660
	caaccactac acgcagaaga gcctctctct 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	
	gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
	ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
	ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagt agccactggg acggaacagc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
[0030]	tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt	420
	gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagttag ccattgttcc cctgcatgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgcaggga tgetgetccg aggcgccgtt gttcccgact cggtctttcc ctttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
	gaggtgatgc tgaagtga	858
	<210> 112	
	<211> 918	
	<212> DNA	
	<213> 智人	
	<400> 112	
	atgtcacggg agctggcccc actgetgctt ctctctctct ccatccacag cgccctggcc	60
	atgaggatct gctccttcaa cgtcaggctc tttggggaaa gcaagcagga agacaagaat	120

	gccatggatg tcattgtgaa ggtcatcaaa cgctgtgaca tcatactcgt gatggaaatc	180
	aaggacagca acaacaggat ctgccccata ctgatggaga agctgaacag aaattcaagg	240
	agaggcataa catacaacta tgtgattagc tctcggcttg gaagaaacac atataaagaa	300
	caatatgcct ttctctacaa ggaaaagctg gtgtctgtga agaggagtta tactaccat	360
	gactatcagg atggagacgc agatgtgttt tccagggagc cttttgttgt ctggttccaa	420
	tctccccaca ctgctgtcaa agacttcgtg attatcccc tgcacaccac cccagagaca	480
	tccgttaagg agatcgatga gttggttgag gtctacacgg acgtgaaaca ccgctggaag	540
	gcggagaatt tcattttcat gggtgacttc aatgccggct gcagctacgt cccaagaag	600
	gcctggaaga acatccgctt gaggactgac cccaggtttg tttggctgat cggggaccaa	660
	gaggacacca cggtgaagaa gagcaccaac tgtgcatatg acaggattgt gcttagagga	720
	caagaaatcg tcagttctgt tgttcccaag tcaaacagtg tttttgactt ccagaaagct	780
	tacaagctga ctgaagagga ggccctggat gtcagcgacc actttccagt tgaatttaaa	840
	ctacagtctt caagggcctt caccaacagc aaaaaatctg tcactctaag gaagaaaaca	900
	aagagcaaac gctcctag	918
[0031]		
	<210> 113	
	<211> 459	
	<212> DNA	
	<213> 智人	
	<400> 113	
	atgggtctgg agaagtctct tgtccggctc cttctgcttg tcctgatact gctggtgctg	60
	ggctgggtcc agccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat	120
	atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc	180
	cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccttggtg	240
	gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc	300
	tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtag	360
	cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg	420
	agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct actgtgtag	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

gttaagcttg ccacatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtaggga atctgcagca cagaagtttc agcggcagca catggatcca	120
gatggttcct ccatcaacag cccacacctac tgcaaccaa tgatgaaacg ccgggatatg	180
acaaatgggt catgcaagcc cgtgaacacc ttcgtgcatg agcccttgge agatgtccag	240
gccgtctgct cccaggaaaa tgtcacctgc aagaacagga agagcaactg ctacaagagc	300
agctctgccc tgcacatcac tgactgccac ctgaaggga actccaagta tccaactgt	360
gactacaaga ccaactaata ccagaagcac atcattgtgg cctgtgaagg gaaccctac	420
gtaccagtcc actttgatgc tactgtgctc gagcccagag gtctcacaat caagccctct	480
cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt catcttcct	540
ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagcccca tggtcacatg tgtggtggtg	600
[0032] gatgtgagcg aggatgacct agacgtccag atcagctggg ttgtgaacaa cgtggaagta	660
cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg ggtggtcagt	720
gccctcccca tccagcacca ggactggatg agtggcaagg agttcaaatg ctcggtcaac	780
aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctcaa aaccagagg gccagtaaga	840
gtccacagg tatatgtctt gcctccacca gcagaagaga tgactaagaa agagttcagt	900
ctgacctgca tgatcacagg cttcttacct gccgaaattg ctgtggactg gaccagcaat	960
gggcgtacag agcaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga tggttcttac	1020
ttcatgtaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag tcttttcgcc	1080
tgctcagtgg tccacgaggg tctgcacaat caccttacga ctaagagctt ctctcggaact	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		
	aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgtact ctggtccca	60
	gataccaccg gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
	agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaata tgaggcgccg gaatatgaca	180
	cagggcggt gcaaaccagt gaacacctt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
	gtctgtttcc agggaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
	tccagcatgc acatcacaga ctgccgctg acaaaggct ccaggtagc caactgtgca	360
	taccggacca gccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag ccatatgtg	420
	ccagtccact ttgatgttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac	480
	aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtctc	540
	ctcttcccc caaaaccaa ggacacctc atgatctccc ggacctga ggtcacatgc	600
[0033]	gtggtggtg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
	gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	720
	gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780
	aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcaa agccaaagg	840
	cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	900
	caggtcagcc tgacctgct ggtcaaaggc ttctatcca gcgacatgc cgtggagtgg	960
	gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgctg ggactccgac	1020
	ggctccttct tcctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac	1080
	gtcttctcat gtcctgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagctc	1140
	tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc	1200
	gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg	1260
	tccaatgcca cctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgtatga catcgccctg	1320
	gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat	1380
	caggatgcac cagacaccta tcactacgtg gtcagtggc cactgggacg gaacagctat	1440

	aaggagcgcgt acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac	1500
	tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacaccttca accgagagcc agccattgtc	1560
	aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc	1620
	ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag	1680
	aaatggggct cggaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg	1740
	agaccctccc agtggtcac ccatccgctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgac	1800
	cccacacg ctagacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt	1860
	gcagggatgc tgctccgagg cgccgttggt cccgactcgg ctcttcccct 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	
	aagcttgccg ccatggaaac ccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca	60
	gataccaccg gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
	agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaata tgaggcgccg gaatatgaca	180
	caggggagggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
	gtctgtttcc aggaaaagggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
	tccagcatgc acatcacaga ctgccgctg acaaacggct ccaggtagcc caactgtgca	360
	taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg	420
	ccagtccact ttgatgttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac	480
	aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	540
	ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggaccttga ggtcacatgc	600
	gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
	gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	720
	gtggtcagc tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780

	aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	840
	cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	900
	caggctagcc tgacctgect ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	960
	gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac	1020
	ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtgga gcaggggaac	1080
	gttttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1140
	tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc	1200
	gtgcaggata tcctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg	1260
	tccaatgcca ccctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgccctg	1320
	gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat	1380
	caggatgcac cagacaccta tcactacgtg gtcagtgaac cactgggacg gaacagctat	1440
	aaggagcgtt acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac	1500
	tacgatgatg gctgcgagcc ctgcgggaac gacaccttca accgagagcc attcattgtc	1560
[0035]	aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc	1620
	ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag	1680
	aaatggggct tagaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg	1740
	agaccctccc agtggtcate catccgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggtgatc	1800
	cccacagcg ctgacaccac agctacacc acgcactgtg cctatgacag gatcgtggtt	1860
	gcagggatgc tgctccgagg cgccgttggt cccgactcgg ctcttccctt taacttccag	1920
	gctgcctatg gcctgagtga ccaactggcc caagccatca gtgaccacta tccagtggag	1980
	gtgatgctga agtgataatc taga	2004
	<210> 117	
	<211> 2004	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 117	
	aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggtccca	60

[0036]	gataccaccg gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
	agttccccc gacagagctc cacctactgt aaccaaata tgaggcgccg gaatatgaca	180
	caggggcggt gcaaacacgt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
	gtctgtttcc agggaaaagg cacttgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
	tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccagggtacc caactgtgca	360
	taccggacca gcccgaggga gagacacatc attgtggcct gtgaaggagag cccatatgtg	420
	ccagtccact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac	480
	aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc	540
	ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	600
	gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
	gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag caggtaccgt	720
	gtggtcagcg tctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780
	aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	840
	cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	900
	caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg	960
	gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgctgt ggactccgac	1020
	ggctccttct tctctacag caagtcacc gtggacaaga gcagggtgga gcaggggaac	1080
	gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1140
	tctctgtctc cgggtaaagt cgacggtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc	1200
	gtgcaggata tctgaagat cgcagccttc aacatccaga catttgggga gaccaagatg	1260
	tccaatgcca cctcgtcag ctacattgtg cagatcctga gccgctatga catcgccctg	1320
	gtccaggagg tcagagacag ccacctgact gccgtgggga agctgctgga caacctcaat	1380
	caggatgcac cagacaccta tcactacgtg gtcagtgagc cactgggacg gaacagctat	1440
	aaggagcgct acctgttcgt gtacaggcct gaccaggtgt ctgcggtgga cagctactac	1500
	tacgatgatg gctgcagacc ctgcgggaac gacaccttca accgagagcc agccattgtc	1560
	aggttcttct cccggttcac agaggtcagg gagtttgcca ttgttcccct gcatgcggcc	1620
	ccgggggacg cagtagccga gatcgacgct ctctatgacg tctacctgga tgtccaagag	1680
	aaatggggct tggaggacgt catgttgatg ggcgacttca atgcgggctg cagctatgtg	1740

	agaccctccc agtggtcata catccgcctg tggacaagcc ccaccttcca gtggctgate	1800
	cccacagcgc ctgacaccac agctacaccc acgcactgtg cctatgacag gatcgtgggt	1860
	gcagggatgc tgctccgagg cgccgttggt cccgactcgg ctcttccctt 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	
	gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
	ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctegt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
[0037]	ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggctcagt agccactggg acggaacagc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggg ggacagctac	360
	tactacgatg atggctgcca gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccagccatt	420
	gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagttag ccattgttcc cctgcatgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgttgacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggctcttcc ctttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
	gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	900
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	960
	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtgggga cgtgagccac	1020
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtag gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1080

	acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1140
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1200
	ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1260
	tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1320
	gtcaaagget tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1380
	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
	aagctcaccg 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 cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
	ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
	ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
	tactacgatg atggctgcga gccctgcggg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
	gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtgtt ccattgttcc cctgcatgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttagagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgcaggga tgctgtctcg aggcgccgtt gttcccgact cggtcttcc ctttaacttc	780

caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaaagatct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	900
tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	960
gacaccetca tgatctcccc gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	1020
gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1080
acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1140
ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1200
ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg	1260
tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1320
gtcaaagget tctatcccg cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1380
aacaactaca agaccagcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
aagctcaccg tggacaagag caggtggcag cagggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1500
catgaggtc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaata	1560
taatctaga	1569

[0039]

<210> 120

<211> 1641

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<400> 120

gttaagcttg ccaccatgga aacccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggtc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540

	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtgggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgtgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgacagga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggtcttcc cttaaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
	gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga	900
	ggtgggagtg gtggaggtg ttctaccgt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac	960
	acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc	1020
	ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg	1080
	gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg	1140
	cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1200
	gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc	1260
	aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1320
[0040]	gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1380
	ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat	1440
	gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggtccttc	1500
	ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca	1560
	tgctccgtga tgcattgagc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct	1620
	ccgggtaaat gataatctag a	1641
	<210> 121	
	<211> 1656	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 121	
	gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
	ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180

	ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
	tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
	gtcaggttct tctcccgtt cacagaggte agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggte atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gtccccgact cggtcttcc ctttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtacca ctatccagt	840
	gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga	900
	ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gccc aaatct	960
[0041]	tctgacaaaa ctacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca	1020
	gttttctct tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccggac ccctgaggte	1080
	acatgcgtgg tggtagcgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg	1140
	gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg	1200
	taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac	1260
	aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaaccat ctccaaagcc	1320
	aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc	1380
	aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggte aaaggcttct atcccagcga catgccgtg	1440
	gagtgggaga gcaatgggca gccggagaa aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1500
	tccgacggct ctttttct ctacagcaag ctaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1560
	gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggtctctg acaaccacta cagcagaag	1620
	agcctctctc tgtctccggg taaatgataa tctaga	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 ccacatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtgggtcagt agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagacctt cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
[0042] atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
gttgcaggga tgcctgctcg aggcgccgtt gttcccgact cgctcttcc ctttaacttc	780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtacca ctatccagtg	840
gaggtgatgc tgaagatct ctccggagga ggtggctcag gtgtggagg atctggagga	900
ggtggctcag gtgtggagg atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac	960
aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	1020
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	1080
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	1140
gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	1200
gtggtcagcg tcctcacctg cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	1260
aaggtctcca acaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccattctcaa agccaaaggg	1320
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	1380
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc ttctatcca gcgacatcgc cgtggagtgg	1440
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac	1500
ggctccttct tcctctacag caagtcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac	1560

	gtctttctcat gctccgtgat gcatgagget ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1620
	tctctgtctc cgggtaaattg ataattctaga	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	
	gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
	ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
	ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagt agccactggg acggaacagc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggg ggacagctac	360
[0043]	tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
	gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgttgacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggtctttcc ctttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
	gaggtgatgc tgaaagatct cgagccaaa tctttctgaca aaactcacac atgtccaccg	900
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	960
	gacacctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtga cgtgagccac	1020
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtag gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1080
	acaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1140
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1200

	ccagccccc	tcgagaaaac	catctccaaa	gccaaagggc	agccccgaga	accacaggtg	1260
	tacaccctgc	ccccatcccg	ggatgagctg	accaagaacc	aggtcagcct	gacctgcctg	1320
	gtcaaagget	tctatcccag	cgacatcgcc	gtggagtggg	agagcaatgg	gcagccggag	1380
	aacaactaca	agaccacgcc	tcccgtgctg	gactccgacg	gctccttctt	cctctacagc	1440
	aagctcaccg	tggacaagag	caggtggcag	caggggaacg	tcttctcatg	ctccgtgatg	1500
	catgaggctc	tgcacaacca	ctacacgcag	aagagcctct	ctctgtctcc	gggtaaata	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					
	gttaagcttg	ccaccatgga	aacccacagc	cagcttctct	tcctcctgct	actctggtc	60
[0044]	ccagatacca	ccggttaagg	atccccgggc	aagaaattcc	agcggcagca	tatggactca	120
	gacagttccc	ccagcagcag	ctccacctac	tgtaaccaaa	tgatgaggcg	ccggaatatg	180
	acacaggggc	ggtgcaaacc	agtgaacacc	tttgtgcacg	agccccctgg	agatgtccag	240
	aatgtctgtt	tccaggaaaa	ggtcacctgc	aagaacgggc	agggcaactg	ctacaagagc	300
	aactccagca	tgcacatcac	agactgccgc	ctgacaaacg	actccaggta	ccccaactgt	360
	gcataccgga	ccagcccga	ggagagacac	atcattgtgg	cctgtgaagg	gagcccatat	420
	gtgccagtcc	actttgatgc	ttctgtggag	gactctacag	atctcgagcc	caaattctct	480
	gacaaaactc	acacatgtcc	accgtgccca	gcacctgaac	tcctgggggg	accgtcagtc	540
	ttctcttccc	ccccaaaacc	caaggacacc	ctcatgatct	cccggacccc	tgaggtcaca	600
	tgcgtggtgg	tggacgtgag	ccacgaagac	cctgaggtca	agttcaactg	gtacgtggac	660
	ggcgtggagg	tgcataatgc	caagacaaag	ccgcgggagg	agcagtacaa	cagcacgtac	720
	cgtgtggtca	gcgtcctcac	cgtcctgcac	caggactggc	tgaatggcaa	ggagtacaag	780
	tgcaaggtct	ccaacaaagc	cctcccagcc	cccatcgaga	aaaccatctc	caaagccaaa	840
	gggcagcccc	gagaaccaca	ggtgtacacc	ctgcccccat	cccgggatga	gctgaccaag	900
	aaccaggtca	gcctgacctg	cctggtcaaa	ggcttctatc	ccagcgacat	cgccgtggag	960

	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc	1020
	gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1080
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1140
	ctctctctgt ctccgggtaa 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 cagcttctct tcctcctgct actctggetc	60
	ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	120
	gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg	180
	acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag	240
[0045]	aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc	300
	aactccagca tgcacatcac agactccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt	360
	gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat	420
	gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc	480
	tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtggtggag gtggttctac cggctctcag	540
	cccaaattct ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	600
	ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc	660
	cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	720
	tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaaa agccgcggga ggagcagtac	780
	aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	840
	aaggagtaca agtgaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	900
	tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat	960
	gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac	1020
	atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1080

	gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1140
	tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgtcc 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 cagcttctct tcctcctgct actctggtc	60
	ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	120
	gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg	180
	acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag	240
	aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc	300
[0046]	aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt	360
	gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat	420
	gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc	480
	tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggc tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg	540
	agtctcgagc ccaaattctt tgacaaaact cacacatgtc caccgtgcc agcacctgaa	600
	ctcctggggg gaccgtcagt cttctcttc ccccaaaac ccaaggacac cctcatgac	660
	tcccggacc ctgaggtcac atgcgtggtg gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc	720
	aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag	780
	gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg	840
	ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag	900
	aaaaccatct ccaagccaa agggcagccc cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca	960
	tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc agcctgacct gcctggtcaa aggttctat	1020
	cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc	1080
	acgcctccc tgctggactc cgacggtcc ttcttctct acagcaagct caccgtggac	1140
	aagagcaggt ggcagcagg gaacgtctt ccatgtccg tgatgcatga ggctctgcac	1200

	aaccactaca cgcagaagag cctctctctg tctccgggta 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	
	gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
	ccagatacca ccggtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	120
	gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg	180
	acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc ttigtgcacg agccctggt agatgtccag	240
	aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc	300
	aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt	360
	gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat	420
[0047]	gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctcgagcc caaatcttct	480
	gacaaaactc acacatgtcc accgtgcccc gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc	540
	ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca	600
	tgcggtggtg tggacgtgag ccacgaagac cctgaggtca agttcaactg gtacgtggac	660
	ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagtacaa cagcacgtac	720
	cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag	780
	tgcaaggtct ccaacaaagc cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa	840
	gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggatga gctgaccaag	900
	aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag	960
	tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgctcccgt gctggactcc	1020
	gacgctcct tcttctctta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1080
	aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1140
	ctctctctgt ctccgggtaa atgataatct aga	1173
	<210> 128	

<211> 945
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成
 寡核苷酸

<400> 128
 atgggctcac agaccctgcc ccatggtcac atgcagaccc tcattttctt agacctggaa 60
 gccactggcc tgccttcgtc tcggcccgaa gtcacagagc tgtgcctgct ggctgtccac 120
 agacgtgctc tggagaacac ttccatttct caggacatc cacctccagt gcccagaccg 180
 ccccggtgtg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg 240
 gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacaggggag tcaacgcttc 300
 gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttcttgcagc gccagccaca gccttgctgc 360
 cttgtggcac acaacgggtga ccgctatgac ttctctctgc tccagacaga gcttgctagg 420
 ctgagcactc ccagtcccct agatgggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgccctaaag 480
 gccttggaac aagctagcag cccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctgggc 540
 [0048] agcatctaca ccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaagtgat 600
 gttctaacc tgcctcagcat ctgtcagtgg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac 660
 gaacatgccc ggcccttttag caccgtcaag cccatgtacg gactccggc taccactgga 720
 acaaccaacc taaggccaca tgctgccaca gctactacac ccctggccac agccaatgga 780
 agtcccagca atggcaggag caggcgacct aagagtcctc ctccagagaa ggtcccagaa 840
 gcccctcac aggaggggct gctggcccca ctgagcctgc tgacctcct gaccttgga 900
 atagccaactc tgtatggact cttcttgccc tcacctgggc agtaa 945

<210> 129
 <211> 735
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成
 寡核苷酸

<400> 129
 atgggctcac agaccctgcc ccatggtcac atgcagaccc tcattttctt agacctggaa 60
 gccactggcc tgccttcgtc tcggcccgaa gtcacagagc tgtgcctgct ggctgtccac 120

agacgtgctc tggagaacac ttccatttct caggacatc cacctccagt gccagaccg	180
ccccgtgtgg tggacaagct ctctctgtgc attgctccag ggaaagcctg tagccctggg	240
gccagtgaga tcacaggtct gagcaaagct gagctggaag tacaggggcg tcaacgcttc	300
gatgacaacc tggccatcct gctccgagcc ttctgcagc gccagccaca gccttgctgc	360
cttgtggcac acaacggtga ccgctatgac tttcctctgc tccagacaga gcttgctagg	420
ctgagcactc ccagtcacct agatggtacc ttctgtgtgg acagcatcgc tgccctaaag	480
gccttggaac aagctagcag cccctcaggg aatggttcga ggaaaagcta cagcctgggc	540
agcatctaca cccgcctgta ctggcaagca ccgacagact cacatactgc tgaagtgat	600
gttctaaccg tgctcagcat ctgtcagtgg aagccacagg ccctactgca gtgggtggac	660
gaacatgccc ggccctttag 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

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctaact ctggtccca	60
gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc	120
ttagacctgg 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 ccttcctgca gcgccagcca	420
cagccttgct gccttggtgc acacaacggt gaccgctatg actttcctct gctccagaca	480
gagcttgcta ggctgagcac tcccagtccc ctagatggtg ccttctgtgt ggacagcatc	540
gctgccctaa aggcccttga acaagctagc agccctcag ggaatggttc gaggaaaagc	600
tacagcctgg gcagcatcta ccccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact	660
gctgaaggtg atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg	720

	cagtgggtgg acgaacatgc cgggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg	780
	gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtgggtg aggatctgga	840
	ggaggtggct cagggagtgg tggaggtgg tctaccgtc tcgagcccag aggtcccaca	900
	atcaagccct ctctccatg caaatgccc gcacctaacc tcttgggtgg atcatccgtc	960
	ttcatcttcc ctccaaagat caaggatgta ctcatgatct ccctgagccc catggtcaca	1020
	tgtgtgggtg tggatgtgag cgaggatgac ccagacgtcc agatcagctg gtttgtgaac	1080
	aacgtggaag tacacacagc tcagacacaa acccatagag aggattacaa cagtactctc	1140
	cgggtgggtc gtgccctccc catccagcac caggactgga tgagtggcaa ggagttcaaa	1200
	tgctcgggtc acaacaaaga cctcccagcg tccatcgaga gaaccatctc aaaaccaga	1260
	gggccagtaa gagctccaca ggtatatgtc ttgcctccac cagcagaaga gatgactaag	1320
	aaagagttca gtctgacctg catgatcaca ggcttcttac ctgccgaaat tgctgtggac	1380
	tggaccagca atgggcgtac agagcaaac tacaagaaca ccgcaacagt cctggactct	1440
	gatggttctt acttcatgta cagcaagctc agagtacaaa agagcacttg ggaaagagga	1500
[0050]	agtcttttcg cctgctcagt ggtccacgag ggtctgcaca atcaccttac gactaagagc	1560
	ttctctcgga ctccgggtaa atgataatct aga	1593

<210> 131

<211> 1596

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<400> 131

aagcttgcca ccatggaaac ccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggtccca	60
gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc	120
ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccg aagtcacaga gctgtgcctg	180
ctggtgtgcc acagacgtgc tctggagaac acttccattt ctcagggaca tccacctcca	240
gtgccagac cgccccgtgt ggtggacaag ctctctctgt gcattgctcc agggaaagcc	300
tgtagccctg gggccagtga gatcacaggt ctgagcaaag ctgagctgga agtacagggg	360
cgtcaacgct tcgatgacaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca	420

	cagccttgct gccttggtgc acacaacggt gaccgctatg actttcctct gtcacagaca	480
	gagcttgcta ggctgagcac tcccagtcct ctagatggta cttctgtgt ggacagcatc	540
	gctgccctaa aggcccttga acaagctage agccctcag ggaatgggtc gaggaaaage	600
	tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctacatact	660
	gctgaagggtg atgttctaac cctgctcage atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg	720
	cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcaccgtca agcccatgta cggcactccg	780
	gctaccactg gaacaacaga tctctccgga ggaggtggct caggtgggtg aggatctgga	840
	ggaggtggct caggtgggtg aggatctgga ggaggtggga gtctcgagcc cagaggtccc	900
	acaatcaagc cctctcctcc atgcaaagtc ccagcaccta acctcttggg tggatcatcc	960
	gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag ccccatggtc	1020
	acatgtgtgg tgggtgatgt gagcgaggat gaccagacg tccagatcag ctggtttgtg	1080
	aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta caacagtact	1140
	ctccgggtgg tcagtgcctt ccccatccag caccaggact ggatgagtgg caaggagtgc	1200
	aaatgctcgg tcaacaacaa agacctccca gcttccatcg agagaacct ctcaaaaccc	1260
[0051]	agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgctc caccagcaga agagatgact	1320
	aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgac acaggcttct tacctgccga aattgctgtg	1380
	gactggacca gcaatgggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgcaac agtcctggac	1440
	tctgatggtt cttacttcat gtacagcaag ctacaggtac aaaagagcac ttgggaaaga	1500
	ggaagtcttt tcgctgctc agtgggtccac gaggtctgc acaatcacct tacgactaag	1560
	agcttctctc 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 ccagcgtgca ggatatc	57
	<210> 133	
	<211> 2328	

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<400> 133

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gtatgggctc acagaccctg ccccatggtc acatgcagac cctcatcttc	120
ttagacctgg aagccactgg cctgccttcg tctcggcccg 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 tcgatgaaa cctggccatc ctgctccgag ccttcctgca gcgccagcca	420
cagccttgct gccttggtgc acacaacggg gaccgctatg actttcctct gctccagaca	480
gagcttgcta ggctgagcac tcccagtccc ctagatggta ccttctgtgt ggacagcatc	540
gctgccctaa aggccttgga acaagctagc agccctcag ggaatggttc gaggaaaagc	600
tacagcctgg gcagcatcta caccgcctg tactggcaag caccgacaga ctcacatact	660
gctgaagggt atgttctaac cctgctcagc atctgtcagt ggaagccaca ggccctactg	720
cagtgggtgg acgaacatgc ccggcccttt agcacctgta agcccatgta cggcactccg	780
gctaccactg gaacaacaga tctcatgggc tcacagaccc tgcccatgg tcacatgcag	840
accctcatct tcttagacct ggaagccact ggctgcctt cgtctcggcc cgaagtcaca	900
gagctgtgcc tgctggctgt ccacagacgt gctctggaga acacttccat ttctcaggga	960
catccacctc cagtgeccag accgccccgt gtggtggaca agctctctct gtgcattgct	1020
ccagggaag cctgtagccc tggggccagt gagatcacag gtctgagcaa agctgagctg	1080
gaagtacagg ggcgtcaacg cttcgatgac aacctggcca tcctgctccg agccttcctg	1140
cagcgccagc cacagccttg ctgccttggt gcacacaacg gtgaccgcta tgactttcct	1200
ctgctccaga cagagcttgc taggtgagc actcccagtc ccctagatgg taccttctgt	1260
gtggacagca tcgctgcctt aaaggccttg gaacaagcta gcagcccctc agggaatggt	1320
tcgaggaaaa gctacagcct gggcagcatc tacaccgcc tgtactggca agcaccgaca	1380
gactcacata ctgctgaagg tgatgttcta accctgctca gcatctgtca gtggaagcca	1440

	caggccctac tgcagtgggt ggacgaacat gcccggccct ttagcaccgt caagcccatg	1500
	tacggcactc cggctaccac tggaacaaca gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtggg	1560
	ggaggatctg gaggaggtgg ctcaggtggg ggaggatctg gaggaggtgg gagtctcgag	1620
	cccagaggtc ccacaatcaa gccctctcct ccatgcaaat gccagcacc taacctcttg	1680
	ggtggatcat ccgtcttcat cttccctcca aagatcaagg atgtactcat gatctccctg	1740
	agcccatg tccatgtgt ggtgggtgat gtgagcgagg atgaccaga cgtccagatc	1800
	agctggtttg tgaacaacgt ggaagtacac acagctcaga cacaaccca tagagaggat	1860
	tacaacagta ctctccgggt ggtcagtgcc ctcccatcc agcaccagga ctggatgagt	1920
	ggcaaggagt tcaaatgctc ggtcaacaac aaagacctcc cagcgtccat cgagagaacc	1980
	atctcaaac ccagagggcc agtaagagct ccacaggtat atgtcttgcc tccaccagca	2040
	gaagagatga ctaagaaaga gttcagtctg acctgcatga tcacaggctt cttacctgcc	2100
	gaaattgctg tggactggac cagcaatggg cgtacagagc aaaactacaa gaacaccgca	2160
	acagtcctgg actctgatgg ttcttacttc atgtacagca agctcagagt acaaaagagc	2220
	acttgggaaa gaggaagtct tttgcctgc tcagtgggtcc acgagggtct gcacaatcac	2280
[0053]	cttacgacta agagcttctc tcggactccg ggtaaatgat 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

aagcttgcca ccatggaaac ccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca	60
gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct	120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc	180
actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtacgta cccaacctg	240
ggctcgcagg cctgcccc ggggcccattg cagacctca tctttttcga catggaggcc	300
actggcttgc cttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	360
tgtgccctgg agagccccc cactctcag gggccacctc ccacagtcc tccaccaccg	420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggctgcag cctgcagcc	480

	agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat	540
	gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg	600
	gtggcacaca atgggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg	660
	ggcctcacca gtgctctgga tgggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	720
	ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc	780
	atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggatgatgc	840
	ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct	900
	cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc	960
	aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg	1020
	ggaggtggtt ctaccggtct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	1080
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	1140
	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	1200
	gaagacctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1260
[0054]	acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1320
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1380
	ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg	1440
	tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgctg	1500
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1560
	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1680
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaata	1740
	taatctaga	1749
	<210> 135	
	<211> 1758	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸	
	<400> 135	

[0055]	aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca	60
	gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct	120
	gagatgtgct tctgcccacc cctacccca ctcctctccc ttcggatctt aacctgggc	180
	actcacacac ccaccccatg ctcctctcca ggctcagcag caggtagcga cccaacctg	240
	ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccatt cagaccctca tctttttcga catggaggcc	300
	actggcttgc ctttctccca gcccaaggctc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	360
	tgtgccttgg agagcccccc cacctctcag gggccacctc ccacagtcc tccaccaccg	420
	cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc	480
	agcgagatca caggctctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat	540
	gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctggcgccgc agccacagcc ctggtgcctg	600
	gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg	660
	ggcctcacca gtgctctgga tgggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	720
	ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc	780
	atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggatgatgc	840
	ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct	900
	cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc	960
	aaagatctct ccggaggagg tggtcaggt ggtggaggat ctggaggagg tggtcaggt	1020
	ggtggaggat ctggaggagg tgggagtctc gagcccaa atctctgacaa aactcacaca	1080
	tgtccaccgt gcccagcacc tgaactcctg gggggaccgt cagtcttctt cttccccca	1140
	aaaccaagg acacctcat gatctcccg acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac	1200
	gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat	1260
	aatgccaaga caaagccgcg ggaggagcag tacaacagca cgtaccgtgt ggtcagcgtc	1320
	ctcacgtcc tgcaccagga ctggctgaat ggcaaggagt acaagtcaa ggtctccaac	1380
	aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa	1440
	ccacaggtgt acacctgcc cccatcccg gatgagctga ccaagaacca ggtcagcctg	1500
	acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg	1560
	cagccggaga acaactacaa gaccacgct cccgtgctgg actccgacgg ctccttcttc	1620
	ctctacagca agctcacgt ggacaagagc aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc	1680

tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac tacacgcaga agagcctctc tctgtctccg 1740
ggtaaataatgat aatctaga 1758

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

<220>
<223> 人工序列的描述：合成
肽

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

Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5 10 15

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

	20	25	30
<210>	139		
<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>	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			
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			
[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
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 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 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 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]			
<400> 149			
Met Gly Leu Glu Lys Ser Leu Val Arg Leu 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
35			
Ala Lys Lys Phe Gln Arg Gln His Met Asp Ser Asp Ser Ser Pro Ser	40		45
50			
Ser Ser Ser Thr Tyr Cys Asn Gln Met Met Arg Arg Arg Asn Met Thr	55		60
65			
Gln Gly Arg Cys Lys Pro Val Asn Thr Phe Val His Glu Pro Leu Val	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 Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

[0071] Asp Thr Thr Gly Arg Glu Ser Ala Ala Gln Lys Phe Gln Arg Gln His
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 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	
[0074]	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		
	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
							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 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

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 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
	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 515	Ser Arg Phe Thr Glu Val Arg Glu Phe 520	
	Ala Ile Val Pro Leu His 530	Ala Ala Pro Gly Asp 535	Ala Val Ala Glu Ile 540
	Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val 545	Gln Glu Lys Trp Gly Leu 555	
	Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe 565	Asn Ala Gly Cys Ser Tyr Val 570	
	Arg Pro Ser Gln Trp Ser Ser Ile Arg Leu Trp Thr Ser Pro Thr Phe 580		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
	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 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 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 Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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	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	Gly	Ser					
		275					280					285									
	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	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

<210> 158

<211> 541

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<400> 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 Gly Ser
275 280 285

[0094]

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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
385 390 395 400

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 465 470 475 480		
	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> 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 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 145	Asp	Ser	Thr	Asp	Leu 150	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser 155	Asp	Lys	Thr	His	Thr 160
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 165	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu 170	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 175	Phe
Leu	Phe	Pro	Pro 180	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 185	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 190	Thr	Pro
Glu	Val	Thr 195	Cys	Val	Val	Val	Asp 200	Val	Ser	His	Glu	Asp 205	Pro	Glu	Val
Lys 210	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 215	Gly	Val	Glu	Val	His 220	Asn	Ala	Lys	Thr
Lys 225	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 230	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr 235	Arg	Val	Val	Ser	Val 240
Leu	Thr	Val	Leu	His 245	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 250	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 255	Cys
[0099]															
Lys	Val	Ser	Asn 260	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala 265	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 270	Ile	Ser
Lys	Ala	Lys 275	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 280	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 285	Leu	Pro	Pro
Ser 290	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys 295	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 300	Thr	Cys	Leu	Val
Lys 305	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 310	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 315	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly 320
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn 325	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 330	Pro	Val	Leu	Asp	Ser 335	Asp
Gly	Ser	Phe	Phe 340	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu 345	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 350	Arg	Trp
Gln	Gln	Gly 355	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 360	Ser	Val	Met	His	Glu 365	Ala	Leu	His

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 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

[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 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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	
[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			

[0102]

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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	
[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					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> 164

<211> 314

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<400> 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																	

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成
多肽

<400> 166

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15Asp Thr Thr Gly Met Gly Ser Gln Thr Leu Pro His Gly His Met Gln
20 25 30Thr Leu Ile Phe Leu Asp Leu Glu Ala Thr Gly Leu Pro Ser Ser Arg
35 40 45Pro Glu Val Thr Glu Leu Cys Leu Leu Ala Val His Arg Arg Ala Leu
50 55 60Glu Asn Thr Ser Ile Ser Gln Gly His Pro Pro Pro Val Pro Arg Pro
65 70 75 80Pro 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 110Glu Val Gln Gly Arg Gln Arg Phe Asp Asp Asn Leu Ala Ile Leu Leu
115 120 125Arg Ala Phe Leu Gln Arg Gln Pro Gln Pro Cys Cys Leu Val Ala His
130 135 140Asn Gly Asp Arg Tyr Asp Phe Pro Leu Leu Gln Thr Glu Leu Ala Arg
145 150 155 160Leu Ser Thr Pro Ser Pro Leu Asp Gly Thr Phe Cys Val Asp Ser Ile
165 170 175Ala Ala Leu Lys Ala Leu Glu Gln Ala Ser Ser Pro Ser Gly Asn Gly
180 185 190Ser 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 Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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	Gly	Ser	Gly	Gly								
				260					265					270										
	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	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					400
	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								
	<210> 168															

<211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成
 肽

<400> 168
 Val Asp Gly Ala Ala Ala Ser Pro Val Asn Val Ser Ser Pro Ser Val
 1 5 10 15

Gln Asp Ile

<210> 169
 <211> 768
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成
 多肽

[0114] <400> 169
 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 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 385 390 395 400		
	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 465 470 475 480		
	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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly 515 520 525		
	Ser Gly 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 545 550 555 560		
	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		

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 170

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15Asp Thr Thr Gly Met Gly Pro Gly Ala Arg Arg Gln Gly Arg Ile Val
20 25 30Gln Gly Arg Pro Glu Met Cys Phe Cys Pro Pro Pro Thr Pro Leu Pro
35 40 45Pro Leu Arg Ile Leu Thr Leu Gly Thr His Thr Pro Thr Pro Cys Ser
50 55 60Ser Pro Gly Ser Ala Ala Gly Thr Tyr Pro Thr Met Gly Ser Gln Ala
65 70 75 80Leu 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 110Ala Val His Arg Cys Ala Leu Glu Ser Pro Pro Thr Ser Gln Gly Pro
115 120 125Pro Pro Thr Val Pro Pro Pro Pro Arg Val Val Asp Lys Leu Ser Leu
130 135 140Cys Val Ala Pro Gly Lys Ala Cys Ser Pro Ala Ala Ser Glu Ile Thr
145 150 155 160Gly Leu Ser Thr Ala Val Leu Ala Ala His Gly Arg Gln Cys Phe Asp
165 170 175Asp Asn Leu Ala Asn Leu Leu Leu Ala Phe Leu Arg Arg Gln Pro Gln
180 185 190Pro 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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						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						
[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	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		
	Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 325 330 335		
	Gly Gly Gly Ser Gly 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

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggtc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatgcc	180
ctggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggte agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600

[0124]	gtgagaccct cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gtccccgact cggtcttcc ctttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtgacca ctatccagtg	840
	gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga	900
	ggtgggagtg gtggaggtag ttctaccgtt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac	960
	acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagttt cctcttcccc	1020
	ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtgggtg	1080
	gacgtgagcc acgaagacc tgaggtaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg	1140
	cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1200
	gtcctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagtg caaggtctcc	1260
	aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1320
	gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1380
	ctgacctgcc tggtaaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat	1440
	gggcagccgg agaacaacta caagaccag cctcccgtgc tggactccga cggctccttc	1500
	ttcctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca	1560
	tgctccgtga tgcatgagge tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct	1620
	ccgggtaaag tcgacggagc tagcagcccc gtgaacgtga gcagccccag cgtgcaggat	1680
	atcccttccc tgggcaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	1740
	gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg	1800
	acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag	1860
	aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc	1920
	aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt	1980
	gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat	2040
	gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacct aataatctag a	2091

<210> 173

<211> 688

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成
多肽

<400> 173

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15Asp Thr Thr Gly Leu Lys Ile Ala Ala Phe Asn Ile Gln Thr Phe Gly
20 25 30Glu Thr Lys Met Ser Asn Ala Thr Leu Val Ser Tyr Ile Val Gln Ile
35 40 45Leu Ser Arg Tyr Asp Ile Ala Leu Val Gln Glu Val Arg Asp Ser His
50 55 60Leu Thr Ala Val Gly Lys Leu Leu Asp Asn Leu Asn Gln Asp Ala Pro
65 70 75 80Asp 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 110Asp Ser Tyr Tyr Tyr Asp Asp Gly Cys Glu Pro Cys Arg Asn Asp Thr
115 120 125Phe Asn Arg Glu Pro Phe Ile Val Arg Phe Phe Ser Arg Phe Thr Glu
130 135 140Val Arg Glu Phe Ala Ile Val Pro Leu His Ala Ala Pro Gly Asp Ala
145 150 155 160Val Ala Glu Ile Asp Ala Leu Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Val Gln Glu
165 170 175Lys Trp Gly Leu Glu Asp Val Met Leu Met Gly Asp Phe Asn Ala Gly
180 185 190Cys 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 Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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

[0126]

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 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 cagcttctct tcttctgct actctggtc	60
ccagatacca ccggtccttc cctgggcaag gaatcccgga ccaagaaatt ccagcggcag	120
catatggact cagacagttc ccccagcagc agctccacct actgtaacca aatgatgagg	180
cgccggaata tgacacaggg gcggtgcaaa ccagtgaaca ctttgtgca cgagccccctg	240
[0128] gtagatgtcc agaatgtctg tttccaggaa aaggtcacct gcaagaacgg gcagggcaac	300
tgctacaaga gcaactccag catgcacatc acagactgcc gcctgacaaa cgactccagg	360
tacccaact gtgcataccg gaccagcccg aaggagagac acatcattgt ggcctgtgaa	420
gggagcccat atgtgccagt ccactttgat gcttctgtgg aggactctac agatctcgag	480
cccaaattct ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgtc cagcacctga actcctgggt	540
ggatcgctcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ctctcatgat ctcccgacc	600
cctgaggtca cgtgcgtggt ggtggacgtg agccaggaag accccgaggt ccagttcaac	660
tggtacgtgg acggcatgga ggtgcataat gccaaagaaa agccacggga ggagcagttc	720
aacagcacgt tccgtgtggt cagcgtcctc accgtcgtgc accaggactg gctgaacggc	780
aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag cctccatcga gaaaacaatc	840
tccaaaacca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggag	900
gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcttggtca aaggcttcta tcccagcgac	960
atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaacac cagcctccc	1020
gtgctggact ccgacggctc cttctccctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1080

tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggcctctgca caaccactac 1140

acgcagaaga gcctctctct 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 cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120
 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc 180
 ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240
 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtgggtcagt agccactggg acggaacagc 300
 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360
 tactacgatg atggtgcca gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt 420
 [0131] gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg 480
 gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa 540
 gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat 600
 gtgagacctt cccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg 660
 atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg 720
 gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggtcttcc cttaaacttc 780
 caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtgacca ctatccagtg 840
 gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga 900
 ggtggctcag gtggtggagg atctggagga ggtgggagta ccggtctcga gccc aaatct 960
 tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca 1020
 gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc 1080
 acatgcgtgg tgggtgacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg 1140
 gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg 1200
 taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac 1260
 aagtgaagg tctccaacaa agccctccca gcccctatcg agaaaaccat ctccaaagcc 1320

	aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc	1380
	aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg	1440
	gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1500
	tccgacgget ctttcttct ctacagcaag ctccaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1560
	gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gaggctctgc acaaccacta cagcagaag	1620
	agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggagctagca gccccgtgaa cgtgagcagc	1680
	cccagcgtgc aggatatccc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg	1740
	cagcatatgg actcagacag ttcccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaattgatg	1800
	aggcgccgga atatgacaca ggggcgggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc	1860
	ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaagggtca cctgcaagaa cgggcagggc	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

<210> 177

<211> 693

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成
多肽

<400> 177

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

[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 Gly Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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

[0136]	<400> 178	
	gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
	ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
	atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
	ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
	aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc	300
	tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
	tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
	gtcaggttct tctcccggtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggte atccatccgc ctgtggacaa gccccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgtg	720
	gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gtcccgact cggtcttcc ctttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccagcca tcagtgacca ctatccagt	840
	gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtgggtggagg atctggagga	900
	ggtggctcag gtgggtggagg atctggagga ggtgggagtc tcgagcccaa atcttctgac	960
	aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	1020
	cttttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	1080
	gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	1140
	gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	1200
	gtggtcagcg tcctcacct cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	1260
	aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaagg	1320
	cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	1380
	caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg	1440
	gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgctgct ggactccgac	1500
	ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcagggaac	1560
	gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1620

```

tctctgtctc cgggtaaagt cgacggagct agcagccccg tgaacgtgag cagccccagc      1680
gtgcaggata tcccttccct gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat      1740
atggactcag acagtcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc      1800
cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccttgta      1860
gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc      1920
tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac      1980
cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg      2040
agcccatatg tgccagtcca ctttgatgct tctgtggagg actctaccta ataatctaga      2100

```

<210> 179

<211> 691

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 179

[0137] 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

261

	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	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
[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	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
	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	560
	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 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 gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggetc 60 ccagatacca ccggtctgaa gatcgagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag 120 atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatgcc 180 ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc 240 aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtggtcagtg agccactggg acggaacagc 300 tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac 360		

[0141]	tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
	gtcaggttct tctcccggtt cacagaggte agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
	gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
	gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
	gtgagaccct cccagtggte atccatccgc ctgtggacaa gcccacctt ccagtggctg	660
	atccccgaca gcgctgacac cacagctaca cccacgcact gtgcctatga caggatcgte	720
	gttgcaggga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggtcttcc cttaacttc	780
	caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagt	840
	gaggtgatgc tgaagatct cgagcccaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	900
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag	960
	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	1020
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag	1080
	aaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1140
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1200
	ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggte	1260
	tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1320
	gtcaaaggt tctatcccg cgacatgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1380
	aacaactaca agaccagcc tccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1440
	aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1500
	catgaggtc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc	1560
	gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttccctg	1620
	ggcaaggaat cccgggcca gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttcccc	1680
	agcagcagct ccacctactg taaccaaag atgaggcgcc ggaatatgac acaggggcgg	1740
	tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag cccctggtag atgtccagaa tgtctgttct	1800
	caggaaaagg tcacctgcaa gaacgggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg	1860
	cacatcacag actgccgcct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc	1920
	agcccgaagg agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac	1980
	tttgatgctt ctgtggagga ctctacctaa 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

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

[0145]

gaccaagctt gccacatgg aaacccagc gcagcttctc ttcctcctgc tactctggct	60
cccagatacc accggtctaa ggctctgctc cttcaatgtg aggtcctttg gagcgagcaa	120
gaaggaaaac catgaagcca tggatatcat tgtgaagatc atcaaagct gtgaccttat	180
actgttgatg gaaatcaagg acagcagcaa caacatctgt cccatgctga tggagaagct	240
gaatggaaat tcacgaagaa gcacaacata caactatgtg attagtctc gacttggaag	300
aaacacgtac aaagagcagt atgccttcgt ctacaaggag aagctgggtg ctgtgaagac	360
aaaataccac taccatgact atcaggatgg agacacagac gtgttttcca gggagccctt	420
tgtggtttgg ttccattccc cttttactgc tgtcaaggac ttcgtgattg tccccttgca	480
cacaactccc gagacctccg ttaaagagat agatgagctg gtcgatgtct acacggatgt	540
gagaagccag tggaagacag agaatttcat cttcatgggt gatttcaacg ccggctgtag	600
ctatgtcccc aagaaggcct ggcagaacat tcgtttgagg acggacccca agtttgtttg	660
gctgattggg gaccaagagg aactacggt caagaagagt accagctgtg cctatgacag	720
gattgtgctt tgtggacaag agatagtcaa ctccgtgggt ccccggtcca gtggcgtctt	780
tgactttcag aaagcttatg acttgtctga agaggaggcc ctggatgtca gtgatcactt	840
tccagttgag ttaagctac agtcttcaag ggccttcacc aacaacagaa aatctgtttc	900
tctcaaaaag agaaaaaaag gcaatcgctc ctcagatctc gagcccagag gtctcacaat	960
caagccctct cctccatgca aatgcccagc acctaacctc ttgggtggat catccgtctt	1020

```

catcttcct ccaaagatca aggatgtact catgatctcc ctgagcccca tggtcacatg      1080
tgtggtggtg gatgtgagcg aggatgaccc agacgtccag atcagctggt ttgtgaacaa      1140
cgtggaagta cacacagctc agacacaaac ccatagagag gattacaaca gtactctccg      1200
ggtggtcagt gccctcccca tccagcacca ggactggatg agtggcaagg agttcaaatg      1260
ctcggtaaac aacaaagacc tcccagcgtc catcgagaga accatctcaa aaccagagg      1320
gccagtaaga gctccacagg tatatgtctt gcctccacca gcagaagaga tgactaagaa      1380
agagttcagt ctgacctgca tgatcacagg cttcttacct gccgaaattg ctgtggactg      1440
gaccagcaat gggcgtacag agcaaaacta caagaacacc gcaacagtcc tggactctga      1500
tggtttcttac ttcatgtaca gcaagctcag agtacaaaag agcacttggg aaagaggaag      1560
tcttttcgcc tgctcagtgg tccacgaggg tctgcacaat caccttacga ctaagagctt      1620
ctctcgact ccgggtaaat gataatctag aa                                     1652

```

<210> 183
 <211> 541
 <212> PRT
 <213> 人工序列

[0146]

<220>
 <223> 人工序列的描述：合成
 多肽

<400> 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 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

[0149]

<400> 184
 gagaccagct tgcccatgt cctgcaccc agcttcccca cgctggcct cctgtctgt 60
 cttcatcctt gccctccatg acacctggc cctaaggctc tgctccttca atgtgaggtc 120
 ctttggagcg agcaagaagg aaaaccatga agccatggat atcattgtga agatcatcaa 180
 acgctgtgac cttatactgt tgatggaaat caaggacagc agcaacaaca tctgtcccat 240
 gctgatggag aagctgaatg gaaattcacg aagaagcaca acatacaact atgtgattag 300
 ttctcgactt ggaagaaaca cgtacaaaga gcagtatgcc ttcgtctaca aggagaagct 360
 ggtgtctgtg aagacaaaat accactacca tgactatcag gatggagaca cagacgtgtt 420
 ttccaggag ccccttgttg tttggttcca ttccccctt actgctgtca aggacttctg 480
 gattgtcccc ttgcacacaa ctcccagac ctccgttaa gagatagatg agctggtcga 540
 tgtctacacg gatgtgagaa gccagtggaa gacagagaat ttcattctca tgggtgattt 600
 caacgccggc ttagctatg tcccaagaa ggctggcag aacattcgtt tgaggacgga 660
 cccaagttt gtttggctga ttggggacca agaggacact acggtcaaga agagtaccag 720
 ctgtgcctat gacaggattg tgctttgtgg acaagagata gtcaactccg tggttccccg 780
 ttccagtggc gtctttgact ttcagaaagc ttatgacttg tctgangagg angccctgga 840
 tgtcagtgat cactttccag ttgagttaa gctacagtct tcaaggcct tcaccaacaa 900
 cagaaaatct gtttctctca aaaagagaaa aaaaggcaat cgctcctcag atctcgagcc 960
 cagaggtctc acaatcaagc cctctcctcc atgcaaagtc ccagcaccta acctcttggg 1020

```

tggatcatcc gtcttcatct tccctccaaa gatcaaggat gtactcatga tctccctgag      1080
cccatgggtc acatgtgtgg tgggtggatgt gagcgaggat gaccagacg tccagatcag      1140
ctggttttgtg aacaacgtgg aagtacacac agctcagaca caaacccata gagaggatta      1200
caacagtact ctccgggtgg tcagtgcctt ccccatccag caccaggact ggatgagtgg      1260
caaggagttc aaatgctcgg tcaacaacaa agacctccca gcgtccatcg agagaacat      1320
ctcaaaaccc agagggccag taagagctcc acaggtatat gtcttgctc caccagcaga      1380
agagatgact aagaaagagt tcagtctgac ctgcatgac acaggttct tacctgccga      1440
aattgctgtg gactggacca gcaatgggcg tacagagcaa aactacaaga acaccgaac      1500
agtcctggac tctgatggtt cttacttcat gtacagcaag ctcagagtac aaaagagcac      1560
ttgggaaaga ggaagtcttt tcgctgctc agtgggtccac gaggtctgc acaatcacct      1620
tacgactaag agcttctctc ggactccggg taaatgataa tctagaa      1667

```

[0150]

<210> 185
 <211> 546
 <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> (270)..(270)
 <223> 任意氨基酸

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (272)..(272)
 <223> 任意氨基酸

<400> 185
 Met Ser Leu His Pro Ala Ser Pro Arg Leu Ala Ser Leu Leu Leu Phe
 1 5 10 15

Ile Leu Ala Leu His Asp Thr Leu Ala Leu Arg Leu Cys Ser Phe Asn
 20 25 30

Val 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 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

[0153] <400> 186
gttaagcttg ccacatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag 120
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaagggtca tcaaacgctg tgacatcata 180
ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg 240
aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttgggaaga 300
aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctgggtgtc tgtgaagagg 360
agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt 420
gtggctctgt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccctgcac 480
accacccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg 540
aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcattgggtg acttcaatgc cggctgcagc 600
tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgacccag gtttgtttgg 660
ctgatcgggg accaagagga caccacgtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg 720
attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttgttc ccaagtcaaa cagtgttttt 780
gacttccaga aagcttaca gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt 840
ccagttgaat ttaaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact 900

	ctaaggaaga aaacaaagag caaacgctca gatctcgagc ccaaattcttc tgacaaaact	960
	cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa ctcttggggg gaccgtcagt ctctctcttc	1020
	ccccaaaaac ccaaggacac cctcatgata tcccggaccc ctgaggtcac atgcgtgggtg	1080
	gtggacgtga gccacgaaga ccctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	1140
	gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc	1200
	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc	1260
	tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1320
	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc	1380
	agcctgacct gcctgggtcaa aggtttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1440
	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1500
	ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1560
	tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg	1620
	tctccgggta aagtcgacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag	1680
	gatatccctt ccctgggcaa ggaatcccgg gccaaagaaat tccagcggca gcatatggac	1740
[0154]	tcagacagtt cccccagcag cagctccacc tactgtaacc aaatgatgag gcgccggaat	1800
	atgacacagg ggcggtgcaa accagtgaac acctttgtgc acgagcccct ggtagatgtc	1860
	cagaatgtct gtttccagga aaaggtcacc tgcaagaacg ggcagggcaa ctgctacaag	1920
	agcaactcca gcatgcacat cacagactgc cgcctgacaa acggtctccag gtaccccaac	1980
	tgtgcatacc ggaccagccc gaaggagaga cacatcattg 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	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
 aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60
 gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120
 agttccccc gcagcagctc cacctactgt aaccaaata tgaggcgccg gaatatgaca 180
 caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat 240
 gtctgtttcc agggaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac 300
 tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtagcc caactgtgca 360
 taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg 420
 ccagtccact ttgatgttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac 480
 [0158] aaaactcaca catgtccacc gtgccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc 540
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc 600
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 660
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 720
 gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 780
 aaggtctcca acaaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 840
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac 900
 caggtcagcc tgacctgctt ggtcaaagc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg 960
 gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgtgct ggactccgac 1020
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtgca gcaggggaac 1080
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacagca gaagagctc 1140
 tctctgtctc cgggtaaagt cgacgtgct agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc 1200
 gtgcaggata tcccttcctt gggcaaggaa tcccgggcca agaaattcca gcggcagcat 1260
 atggactcag acagttcccc cagcagcagc tccacctact gtaaccaaat gatgaggcgc 1320

cggaatatga cacaggggcg gtgcaaacca gtgaacacct ttgtgcacga gcccctggta 1380
 gatgtccaga atgtctgttt ccaggaaaag gtcacctgca agaacgggca gggcaactgc 1440
 tacaagagca actccagcat gcacatcaca gactgccgcc tgacaaacgg ctccaggtac 1500
 cccaactgtg cataccggac cagcccgaag gagagacaca tcattgtggc ctgtgaaggg 1560
 agcccatatg tgccagtcca ctttgatget 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 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 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 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]	aagcttgccg ccatggaaac ccagcgcag cttctcttcc tctgtact ctggctcca	60
	gataccaccg gtaaggaatc ccgggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac	120
	agttcccccga gcagcagctc cacctactgt aaccaaata tgaggcgccg gaatatgaca	180
	cagggcgccg gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
	gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
	tccagcatgc acatcacaga ctgccgctg acaaacggct ccaggtaccc caactgtgca	360
	taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag cccatatgtg	420
	ccagtcact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tctccggagg aggtggctca	480
	ggtggtggag gatctggagg aggtgggagt ggtggagggt gttctaccgg tctcgagccc	540
	aaatcttctg aaaaaactca cacatgtcca cctgcccag cacctgaact cctgggggga	600
	ccgtcagtct tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccgaccct	660
	gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtaa gttcaactgg	720
	tacgtggacg gcgtggagg gtataatgcc aagacaaagc gcggggagga gcagtacaac	780
	agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag	840
	gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	900
	aaagccaaag ggcagcccg agaaccacag gtgtacacc tgcacctc cgggatgag	960
	ctgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1020
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1080
	ctggactccg acggtcctt cttctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1140
	cagcagggga acgtcttctc atgtccgtg atgcatgagg gtctgcacaa ccactacacg	1200
	cagaagagcc tctctctgtc tccgggtaaa gtgcaggtg ctagcagcca tgtgaatgtg	1260
	agcagcccta gcgtgcagga tatcccttcc ctgggcaagg aatcccgggc caagaaatc	1320
	cagcggcagc atatggactc agacagttcc ccagcagca gctccaccta ctgtaaccaa	1380
	atgatgaggc gccggaatat gacacagggg cgggtgaaac cagtgaacac ctttgtgcac	1440
	gagcccttg tagatgtcca gaatgtctgt ttccaggaaa aggtcacctg caagaacggg	1500
	cagggcaact gctacaagag caactccagc atgcacatca cagactgccg cctgacaaac	1560
	ggctccaggt accccaactg tgcataccgg accagcccga aggagagaca catcattgtg	1620
	gcctgtgaag ggagcccata tgtgccagtc cactttgatg cttctgtgga ggactctacc	1680

taataatcta ga

1692

<210> 191

<211> 556

<212> PRT

<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	Gly	Ser	Gly	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

aagcttgcca ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgtact ctggctccca 60

gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacaggga ggattgtgca gggaaggcct 120

gagatgtgct tctgccacc cctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc 180

	actcacacac ccaccccatg ctcctctcca ggctcagcag caggtagta cccaaccatg	240
	ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccatg cagaccctca tctttttcga catggaggcc	300
	actggcttgc ctttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	360
	tgtgccctgg agagcccccc cacctctcag gggccacetc ccacagttcc tccaccaccg	420
	cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc	480
	agcgagatca caggctctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat	540
	gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg	600
	gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg	660
	ggcctcacca gtgctctgga tgggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	720
	ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc	780
	atctacactc gcctgtatgg gcagtcacct ccagactcgc acacggctga gggtagatgc	840
	ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcggtg ggtggatgct	900
	cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc	960
[0166]	aaagatctct ccggaggagg tggtcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtgg	1020
	ggaggtggtt ctaccggtct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	1080
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	1140
	gacaccctca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	1200
	gaagaccctg aggtcaagtt caactgttac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa	1260
	acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1320
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1380
	ccagccccca tcagaaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacagggtg	1440
	tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1500
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1560
	aacaactaca agaccagcc tccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
	aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1680
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc	1740
	gacggagcta gcagccccgt gaacgtgagc agccccagcg tgcaggatat cccttccctg	1800
	ggcaaggaat cccgggccaa gaaattccag cggcagcata tggactcaga cagttcccc	1860

```

agcagcagct ccacctactg taaccaaagt atgaggcgcc ggaatatgac acaggggcgg      1920
tgcaaaccag tgaacacctt tgtgcacgag cccctggtag atgtccagaa tgtctgtttc      1980
caggaaaagg tcacctgcaa gaacgggcag ggcaactgct acaagagcaa ctccagcatg      2040
cacatcacag actgccgcct gacaaacggc tccaggtacc ccaactgtgc ataccggacc      2100
agcccgaagg agagacacat cattgtggcc tgtgaaggga gcccatatgt gccagtccac      2160
tttgatgctt ctgtggagga ctctacctaa taatctaga                                2199

```

<210> 193

<211> 725

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 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 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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

aagcttgccg ccatggaaac cccagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggctccca 60

gataccaccg gtaaggaatc cggggccaag aaattccagc ggcagcatat ggactcagac 120

agttccccca gcagcagctc cacctactgt aaccaaata tgaggcgccg gaatatgaca 180

	caggggcggt gcaaaccagt gaacaccttt gtgcacgagc ccctggtaga tgtccagaat	240
	gtctgtttcc aggaaaaggt cacctgcaag aacgggcagg gcaactgcta caagagcaac	300
	tccagcatgc acatcacaga ctgccgcctg acaaacggct ccaggtagcc caactgtgca	360
	taccggacca gcccgaagga gagacacatc attgtggcct gtgaaggag ccctatgtg	420
	ccagtcact ttgatgcttc tgtggaggac tctacagatc tcgagcccaa atcttctgac	480
	aaaactcaca catgtccacc gtgcccagca cctgaactcc tggggggacc gtcagtcttc	540
	cttttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacatgc	600
	gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc	660
	gtggagggtgc ataatgcaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt	720
	gtggtcagcg tctcacct cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc	780
	aaggtctcca acaagccct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg	840
	cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggatgagct gaccaagaac	900
	caggtcagcc tgacctgct ggtcaaagc ttctatccca gcgacatgc cgtggagtgg	960
[0171]	gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccagc ctcccgctgt ggactccgac	1020
	ggctcettct tctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcagggaac	1080
	gtcttctcat gctccgtgat gcatgagggt ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1140
	tctctgtctc cgggtaaagt cgacggctgt agcagccatg tgaatgtgag cagccctagc	1200
	gtgcaggata tcatgggccc tggagctgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct	1260
	gagatgtgct tctgcccacc cctacccca ctccctccc ttcggatctt aacctgggc	1320
	actcacacac ccaccccatg ctctctcca ggctcagcag caggtagta cccaacctg	1380
	ggctcgcagg cctgcccc ggggcccatt cagaccctca tctttttcga catggaggcc	1440
	actggettgc ctttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga	1500
	tgtgcctgg agagcccc cacctctcag gggccacctc ccacagttcc tccaccaccg	1560
	cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggcctgcag ccctgcagcc	1620
	agcgagatca caggctctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat	1680
	gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg	1740
	gtggcacaca atggtgaccg ctacgacttc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg	1800
	ggcctacca gtgctctgga tgggtgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc	1860

```

ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc      1920
atctacactc gcctgtatgg gcagtcccct ccagactcgc acacggctga gggatgatgc      1980
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgctgcgggtg ggtggatgct      2040
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc      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 145	Asp	Ser	Thr	Asp	Leu 150	Glu	Pro	Lys	Ser	Ser 155	Asp	Lys	Thr	His	Thr 160
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 165	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu 170	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 175	Phe
Leu	Phe	Pro	Pro 180	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 185	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 190	Thr	Pro
Glu	Val	Thr 195	Cys	Val	Val	Val	Asp 200	Val	Ser	His	Glu	Asp 205	Pro	Glu	Val
Lys 210	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 215	Gly	Val	Glu	Val	His 220	Asn	Ala	Lys	Thr
Lys 225	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 230	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr 235	Arg	Val	Val	Ser	Val 240
Leu	Thr	Val	Leu	His 245	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 250	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 255	Cys
[0173]															
Lys	Val	Ser	Asn 260	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala 265	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 270	Ile	Ser
Lys	Ala	Lys 275	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 280	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 285	Leu	Pro	Pro
Ser 290	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys 295	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 300	Thr	Cys	Leu	Val
Lys 305	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 310	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 315	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly 320
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn 325	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 330	Pro	Val	Leu	Asp	Ser 335	Asp
Gly	Ser	Phe	Phe 340	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu 345	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 350	Arg	Trp
Gln	Gln	Gly 355	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 360	Ser	Val	Met	His	Glu 365	Gly	Leu	His

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

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggtc	60
ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtcctttgg ggaaagcaag	120
caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaaggta tcaaagctg tgacatcata	180
ctcgtgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg	240
aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttgaaga	300
aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctggtgtc tgtgaagagg	360
agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt	420
gtggtctggt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccctgcac	480
accacccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg	540

[0176]	aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcattgggtg acttcaatgc cggctgcagc	600
	tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgaccccag gtttgtttgg	660
	ctgatcgggg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg	720
	attgtgetta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttggtc ccaagtcaaa cagtgttttt	780
	gacttccaga aagcttataa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt	840
	ccagttgaat ttaaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact	900
	ctaaggaaga aaacaaagag caaacgtca gatctctccg gaggaggtgg ctcaggtggt	960
	ggaggatctg gaggaggtgg gagtgggtgga ggtggttcta ccggtctcga gcccaaactc	1020
	tctgacaaaa ctcacacatg tccaccgtgc ccagcacctg aactcctggg gggaccgtca	1080
	gtcttctctt tcccccaaa acccaaggac accctcatga tctcccgac ccctgaggtc	1140
	acatgcgtgg tgggtggacgt gagccacgaa gaccctgagg tcaagttcaa ctggtacgtg	1200
	gacggcgtgg aggtgcataa tgccaagaca aagccgcggg aggagcagta caacagcacg	1260
	taccgtgtgg tcagcgtcct caccgtcctg caccaggact ggctgaatgg caaggagtac	1320
	aagtgcaagg tctccaacaa agccctccca gccccatcg agaaaacat ctccaaagcc	1380
	aaagggcagc cccgagaacc acaggtgtac accctgcccc catcccggga tgagctgacc	1440
	aagaaccagg tcagcctgac ctgcctggtc aaaggcttct atcccagcga catcgccgtg	1500
	gagtgggaga gcaatgggca gccggagaac aactacaaga ccacgcctcc cgtgctggac	1560
	tccgacggct ccttcttctt ctacagcaag ctcaccgtgg acaagagcag gtggcagcag	1620
	gggaacgtct tctcatgctc cgtgatgcat gagggtctgc acaaccacta cacgcagaag	1680
	agcctctctc tgtctccggg taaagtcgac ggtgctagca gccatgtgaa tgtgagcagc	1740
	cctagcgtgc aggataatcc ttccctgggc aaggaatccc gggccaagaa attccagcgg	1800
	cagcatatgg actcagacag ttccccagc agcagctcca cctactgtaa ccaaatgatg	1860
	aggcgccgga atatgacaca ggggcggtgc aaaccagtga acacctttgt gcacgagccc	1920
	ctggtagatg tccagaatgt ctgtttccag gaaaaggtea cctgcaagaa cgggcagggc	1980
	aactgctaca agagcaactc cagcatgcac atcacagact gccgcctgac aaacggctcc	2040
	aggtacccca actgtgcata ccggaccagc ccgaaggaga gacacatcat tgtggcctgt	2100
	gaagggagcc catatgtgcc agtccaacttt gatgcttctg tggaggactc tacctaataa	2160
	tctaga	2166

<210> 197
 <211> 713
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成
 多肽

<400> 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 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

[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 Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly 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

gttaagcttg ccacatgga aacccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccgtaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca	120
gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaacaaa tgatgaggcg ccggaatatg	180
acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag	240
aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc	300
aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt	360
gcataccgga ccagcccgaa ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat	420
gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc	480
tcaggtggtg gaggatctgg aggaggtggg agtggtggag gtggttctac cggctctcag	540
cccaaattctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg	600
ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc	660

	cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac	720
	tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac	780
	aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc	840
	aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc	900
	tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat	960
	gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgcctgggtc aaggcttcta tcccagcgac	1020
	atgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc	1080
	gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg	1140
	tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc gtgatgcatg aggtcttgca caaccactac	1200
	acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtcgacg gtgctagcag ccatgtgaat	1260
	gtgagcagcc ctagcgtgca ggatatcatg aggatctgct ccttcaacgt caggtccttt	1320
	ggggaaagca agcaggaaga caagaatgcc atggatgtca ttgtgaaggt catcaaacgc	1380
	tgtgacatca tactcgtgat ggaaatcaag gacagcaaca acaggatctg ccccatactg	1440
[0181]	atggagaagc tgaacagaaa ttcaaggaga ggcataacat acaactatgt gattagctct	1500
	cggcttgga gaaacacata taaagaacaa tatgcctttc tctacaagga aaagctgggtg	1560
	tctgtgaaga ggagttatca ctacatgac tatcaggatg gagacgcaga tgtgttttcc	1620
	agggagccct ttgtggtctg gttccaatct cccacactg ctgtcaaaga cttcgtgatt	1680
	atccccctgc acaccacccc agagacatcc gttaaggaga tcgatgagtt gtttgagtc	1740
	tacacggacg tgaacacccg ctggaaggcg gagaatttca ttttcatggg tgacttcaat	1800
	gccggctgca gctacgtccc caagaaggcc tggaagaaca tccgcttgag gactgacccc	1860
	aggtttgttt ggctgatcgg ggaccaagag gacaccacgg tgaagaagag caccaactgt	1920
	gcatatgaca ggattgtgct tagaggacaa gaaatcgtca gttctgttgt tcccaagtca	1980
	aacagtgttt ttgacttcca gaaagcttac aagctgactg aagaggaggc cctggatgtc	2040
	agcgaccact ttccagttga atttaaacta cagtcttcaa gggccttcac caacagcaaa	2100
	aaatctgtca ctctaaggaa gaaaacaaag agcaaacgct cctaatgate taga	2154
	<210> 199	
	<211> 709	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<400> 199

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				

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	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
145					150					155					160

Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	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]

gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc	60
ccagatacca ccggtctgaa gatcgcagcc ttcaacatcc agacatttgg ggagaccaag	120
atgtccaatg ccaccctcgt cagctacatt gtgcagatcc tgagccgcta tgacatcgcc	180
ctgggtccagg aggtcagaga cagccacctg actgccgtgg ggaagctgct ggacaacctc	240
aatcaggatg caccagacac ctatcactac gtgggtcagt agccactggg acggaacagc	300
tataaggagc gctacctgtt cgtgtacagg cctgaccagg tgtctgcggt ggacagctac	360
tactacgatg atggctgcga gccctgcagg aacgacacct tcaaccgaga gccattcatt	420
gtcaggttct tctcccgtt cacagaggtc agggagtttg ccattgttcc cctgcatgcg	480
gccccggggg acgcagtagc cgagatcgac gctctctatg acgtctacct ggatgtccaa	540
gagaaatggg gcttggagga cgtcatgttg atgggcgact tcaatgcggg ctgcagctat	600
gtgagacctt ccagtggtc atccatccgc ctgtggacaa gcccacatt ccagtggtg	660
atccccgaca gcgtgacac cacagctaca cccacgact gtgcctatga caggatcgtg	720
gttgccagga tgctgctccg aggcgccgtt gttcccgact cggtcttcc cttaacttc	780
caggctgcct atggcctgag tgaccaactg gcccaagcca tcagtgacca ctatccagt	840
gaggtgatgc tgaaagatct ctccggagga ggtggctcag gtggtggagg atctggagga	900

[0186]	ggtgggagtg gtggaggtgg ttctaccggt ctcgagccca aatcttctga caaaactcac	960
	acatgtccac cgtgcccagc acctgaactc ctggggggac cgtcagtcct cctcttcccc	1020
	ccaaaaccca aggacacct catgatctcc cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg	1080
	gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg	1140
	cataatgcc agacaaagcc gcgggaggag cagtacaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	1200
	gtctcaccg tctgcacca ggactggctg aatggcaagg agtacaagt caaggtctcc	1260
	aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1320
	gaaccacagg tgtacacct gccccatcc cgggatgagc tgaccaagaa ccaggtcagc	1380
	ctgacctgcc tggtaaagg cttctatccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat	1440
	gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgctg tggactccga cggtccttc	1500
	ttctctaca gcaagctcac cgtggacaag agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca	1560
	tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacaac cactacacgc agaagagcct ctctctgtct	1620
	ccgggtaaag tcgacggctg tagcagccat gtgaatgtga gcagccctag cgtgcaggat	1680
	atcatgggcc ctggagctcg cagacagggc aggattgtgc aggaaggcc tgagatgtgc	1740
	ttctgcccac cccctacccc actccctccc cttcggtatc taacactggg cactcacaca	1800
	cccaccccat gctcctctcc aggtcagca gcaggtacgt acccaacct gggctcgcag	1860
	gcctgcccc cggggcccat gcagaccctc atctttttcg acatggaggc cactggttg	1920
	cccttctccc agcccaaggt cacggagctg tgcttctggt ctgtccacag atgtgccctg	1980
	gagagcccc ccacctctca ggggccacct cccacagttc ctccaccacc gcgtgtggta	2040
	gacaagctct ccctgtgtgt ggctccgggg aaggcctgca gccctgcagc cagcgagatc	2100
	acaggtctga gcacagctgt gctggcagcg catgggcgtc aatgttttga tgacaacctg	2160
	gccaacctgc tctagcctt cctgcggcgc cagccacagc cctggtgcct ggtggcacac	2220
	aatggtgacc gctacgactt cccctgctc caagcagagc tggtatgct gggcctcacc	2280
	agtgtcttgg atggtgcctt ctgtgtggat agcatcactg cgtgaaggc cctggagcga	2340
	gcaagcagcc cctcagaaca cggcccaagg aagagctaca gcctaggcag catctacact	2400
	cgctgtatg ggcagtcctc tccagactcg cacacggctg aggtgatgt cctggccctg	2460
	ctcagcatct gtcagtggag accacaggcc ctgctgcggt ggttgatgc tcacgccagg	2520
	cctttcgga ccatcaggcc catgtatggg gtcacagcct ctgctaggac 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				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					

[0187]

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 Gly Ser
275 280 285

[0188]

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 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 625	Ile	Phe	Phe	Asp	Met 630	Glu	Ala	Thr	Gly	Leu 635	Pro	Phe	Ser	Gln	Pro 640
Lys	Val	Thr	Glu	Leu 645	Cys	Leu	Leu	Ala	Val 650	His	Arg	Cys	Ala	Leu 655	Glu
Ser	Pro	Pro	Thr 660	Ser	Gln	Gly	Pro	Pro	Pro	Thr	Val	Pro	Pro	Pro	Pro
Arg	Val	Val	Asp	Lys	Leu	Ser 680	Leu	Cys	Val	Ala	Pro	Gly 685	Lys	Ala	Cys
Ser 690	Pro	Ala	Ala	Ser	Glu	Ile 695	Thr	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Val	Leu	Ala
Ala 705	His	Gly	Arg	Gln	Cys 710	Phe	Asp	Asp	Asn	Leu 715	Ala	Asn	Leu	Leu	Leu 720
Ala	Phe	Leu	Arg	Arg 725	Gln	Pro	Gln	Pro	Trp 730	Cys	Leu	Val	Ala	His 735	Asn
[0190]															
Gly	Asp	Arg	Tyr 740	Asp	Phe	Pro	Leu	Leu 745	Gln	Ala	Glu	Leu	Ala	Met	Leu 750
Gly	Leu	Thr 755	Ser	Ala	Leu	Asp	Gly 760	Ala	Phe	Cys	Val	Asp 765	Ser	Ile	Thr
Ala 770	Leu	Lys	Ala	Leu	Glu	Arg 775	Ala	Ser	Ser	Pro	Ser	Glu	His	Gly	Pro
Arg 785	Lys	Ser	Tyr	Ser	Leu 790	Gly	Ser	Ile	Tyr	Thr 795	Arg	Leu	Tyr	Gly	Gln 800
Ser	Pro	Pro	Asp	Ser 805	His	Thr	Ala	Glu	Gly 810	Asp	Val	Leu	Ala	Leu	Leu 815
Ser	Ile	Cys	Gln 820	Trp	Arg	Pro	Gln	Ala 825	Leu	Leu	Arg	Trp	Val	Asp	Ala 830
His 835	Ala	Arg	Pro	Phe	Gly	Thr	Ile 840	Arg	Pro	Met	Tyr	Gly 845	Val	Thr	Ala

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
aagcttgcca ccatggaaac ccacagcgcag cttctcttcc tcctgctact ctggtcccca 60
gataccaccg gtatgggccc tggagctcgc agacagggca ggattgtgca gggaaggcct 120
gagatgtgct tctgcccacc ccctacccca ctccctcccc ttcggatctt aacactgggc 180
[0191] actcacacac ccaccccatg ctctcttcca ggctcagcag caggtacgta cccaacctatg 240
ggctcgcagg ccctgcccc ggggcccattg cagaccctca tctttttcga catggaggcc 300
actggcttgc ctttctccca gcccaaggtc acggagctgt gcctgctggc tgtccacaga 360
tgtgccttgg agagccccc cactctcag gggccacctc ccacagtcc tccaccaccg 420
cgtgtggtag acaagctctc cctgtgtgtg gctccgggga aggctgcag ccctgcagcc 480
agcgagatca caggtctgag cacagctgtg ctggcagcgc atgggcgtca atgttttgat 540
gacaacctgg ccaacctgct cctagccttc ctgcggcgcc agccacagcc ctggtgcctg 600
gtggcacaca atggtgaccg ctacgaattc cccctgctcc aagcagagct ggctatgctg 660
ggcctcacca gtgctctgga tggcgccttc tgtgtggata gcatcactgc gctgaaggcc 720
ctggagcgag caagcagccc ctcagaacac ggcccaagga agagctacag cctaggcagc 780
atctaacctc gcctgtatgg gcagtccct ccagactcgc acacggctga ggtgatgtc 840
ctggccctgc tcagcatctg tcagtggaga ccacaggccc tgcctcggtg ggtggatgct 900
cacgccaggc ctttcggcac catcaggccc atgtatgggg tcacagcctc tgctaggacc 960
aaagatctct ccggaggagg tggctcaggt ggtggaggat ctggaggagg tgggagtggg 1020

	ggaggtggtt ctaccggtct cgagcccaaa tcttctgaca aaactcacac atgtccaccg	1080
	tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag	1140
	gacaccetca tgatctcccg gaccctgag gtcacatgcg tgggtggtgga cgtgagccac	1200
	gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag	1260
	acaaagccgc gggaggagca gtacaacage acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc	1320
	ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc	1380
	ccagccccc tcgagaaaac catctccaaa gccaaaggcg agccccgaga accacaggtg	1440
	tacaccctgc ccccatcccg ggatgagctg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg	1500
	gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag	1560
	aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc	1620
	aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg	1680
	catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ctctgtctcc gggtaaagtc	1740
	gacggtgcta gcagccatgt gaatgtgagc agccctagcg tgcaggatat cctgaagatc	1800
	gcagcettca acatccagac atttggggag accaagatgt ccaatgccac cctcgtcagc	1860
[0192]	tacattgtgc agatcctgag ccgctatgac atcgccctgg tccaggaggt cagagacagc	1920
	cacctgactg ccgtggggaa gctgctggac aacctcaatc aggatgcacc agacacctat	1980
	cactacgtgg tcagttagcc actgggacgg aacagctata aggagcgcta cctgttcgtg	2040
	tacaggcctg accaggtgtc tgcggtggac agctactact acgatgatgg ctgcgagccc	2100
	tgcgggaacg acaccttcaa ccgagagcca gccattgtca ggttcttctc ccggttcaca	2160
	gaggtcaggg agtttgccat tgttcccctg catgcggccc cgggggacgc agtagccgag	2220
	atcgacgctc tctatgacgt ctacctggat gtccaagaga aatggggctc ggaggacgtc	2280
	atgttgatgg gcgacttcaa tgcgggtgc agctatgtga gacctccca gtggtcatcc	2340
	atccgcctgt ggacaagccc caccttcag tggctgatcc ccgacagcgc tgacaccaca	2400
	gctacaccca cgcactgtgc ctatgacagg atcgtggttg cagggatgct gctccgaggc	2460
	gccgttgctc ccgactcggc tcttcccttt aacttcagn ctgcctatgg cctgagtga	2520
	caactggccc aagccatcag tgaccactat ccagtggagg tgatgctgaa gtgataatct	2580
	aga	2583

<210> 203

<211> 853
 <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> (830)..(830)
 <223> 任意氨基酸

<400> 203
 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 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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					480
	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					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	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			
	<210> 204			
	<211> 2190			
	<212> DNA			
	<213> 人工序列			
	<220>			
	<223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸			
	<400> 204			
	gttaagcttg ccacatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggetc			60
	ccagatacca ccggttaagga atcccgggcc aagaaattcc agcggcagca tatggactca			120
	gacagttccc ccagcagcag ctccacctac tgtaaccaa tgatgaggcg ccggaatatg			180
	acacaggggc ggtgcaaacc agtgaacacc tttgtgcacg agcccctggt agatgtccag			240
	aatgtctgtt tccaggaaaa ggtcacctgc aagaacgggc agggcaactg ctacaagagc			300
[0197]	aactccagca tgcacatcac agactgccgc ctgacaaacg gctccaggta cccaactgt			360
	gcataccgga ccagcccga ggagagacac atcattgtgg cctgtgaagg gagcccatat			420
	gtgccagtcc actttgatgc ttctgtggag gactctacag atctctccgg aggaggtggc			480
	tcagggtggg gaggatctgg aggaggtggg agtgggtggg gtggttctac cgttctcgag			540
	cccaaattctt ctgacaaaac tcacacatgt ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg			600
	ggaccgtcag tcttctcttt cccccaaaa cccaaggaca ccctcatgat ctcccgacc			660
	cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg agccacgaag accctgaggt caagttcaac			720
	tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat gccaaagaca agccgcggga ggagcagtac			780
	aacagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc accgtcctgc accaggactg gctgaatggc			840
	aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa gccctcccag ccccatcga gaaaaccatc			900
	tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca caggtgtaca ccctgcccc atcccgggat			960
	gagctgacca agaaccaggt cagcctgacc tgctgtgtca aaggcttcta tcccagcgac			1020
	atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag ccggagaaca actacaagac cagcctccc			1080
	gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg			1140
	tggcagcagg ggaacgtctt ctcattgtcc gtgatgcatg aggetctgca caaccactac			1200

	acgcagaaga gcctctctct gtctccgggt aaagtcgacg gtgctagcag ccatgtgaat	1260
	gtgagcagcc ctagcgtgca ggatatcatg ggccctggag ctgcgagaca gggcaggatt	1320
	gtgcagggaa ggcttgagat gtgcttctgc ccaccccta cccactccc tccccttcgg	1380
	atcttaacac tgggcactca cacaccacc ccatgtcct ctccaggctc agcagcaggt	1440
	acgtacccaa ccatgggctc gcaggccctg cccccggggc ccatgcagac cctcatcttt	1500
	ttcgacatgg aggccactgg cttgcccttc tcccagccca aggtcacgga gctgtgcctg	1560
	ctggctgtcc acagatgtgc cctggagagc cccccacct ctgaggggc acctcccaca	1620
	gttcctccac caccgcgtgt ggtagacaag ctctccctgt gtgtggctcc ggggaaggcc	1680
	tgcagccctg cagccagcga gatcacaggt ctgagcacag ctgtgctggc agcgcatggg	1740
	cgtcaatgtt ttgatgaaa cctggccaac ctgctcctag ccttctgcg gcgccagcca	1800
	cagccctggt gcctgggtggc acacaatggt gaccgctacg acttccccct gctccaagca	1860
	gagctggcta tgcctggcct caccagtgt ctggatggtg ccttctgtgt ggatagcatc	1920
	actgcgtga aggccttga gcgagcaagc agccctcag aacacggccc aaggaagagc	1980
	tacagcctag gcagcateta cactcgctg tatgggcagt cccctccaga ctgcacacg	2040
[0198]	gctgagggtg atgtcctggc cctgctcagc atctgtcagt ggagaccaca ggccctgctg	2100
	cgggtgggtg atgtcacgc caggcctttc ggccatca ggcccatgta tggggtcaca	2160
	gcctctgcta ggaccaaag ataatctaga	2190

<210> 205

<211> 721

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成
多肽

<400> 205

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	
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
[0199]															
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	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

<210> 206
 <211> 2589
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列的描述: 合成寡核苷酸

<400> 206
 gttaagcttg ccaccatgga aaccccagcg cagcttctct tcctcctgct actctggctc 60
 ccagatacca ccggtatgag gatctgctcc ttcaacgtca ggtccttttg ggaaagcaag 120
 caggaagaca agaatgccat ggatgtcatt gtgaaggtea tcaaacgctg tgacatcata 180
 ctctgatgg aaatcaagga cagcaacaac aggatctgcc ccatactgat ggagaagctg 240
 aacagaaatt caaggagagg cataacatac aactatgtga ttagctctcg gcttggaaga 300
 aacacatata aagaacaata tgcctttctc tacaaggaaa agctgggtgc tgtgaagagg 360
 [0202] agttatcact accatgacta tcaggatgga gacgcagatg tgttttccag ggagcccttt 420
 gtggctctgt tccaatctcc ccacactgct gtcaaagact tcgtgattat cccctgcac 480
 accacccag agacatccgt taaggagatc gatgagttgg ttgaggtcta cacggacgtg 540
 aaacaccgct ggaaggcgga gaatttcatt ttcatgggtg acttcaatgc cggctgcagc 600
 tacgtcccca agaaggcctg gaagaacatc cgcttgagga ctgacccag gtttgtttgg 660
 ctgatcgagg accaagagga caccacggtg aagaagagca ccaactgtgc atatgacagg 720
 attgtgctta gaggacaaga aatcgtcagt tctgttggtc ccaagtcaaa cagtgttttt 780
 gacttccaga aagettacaa gctgactgaa gaggaggccc tggatgtcag cgaccacttt 840
 ccagttgaat ttaaaactaca gtcttcaagg gccttcacca acagcaaaaa atctgtcact 900
 ctaaggaaga aaacaaagag caaacgtca gatctcgagc ccaaactctt tgacaaaact 960
 cacacatgtc caccgtgccc agcacctgaa ctctggggg gaccgtcagt cttcctcttc 1020
 cccccaaaac ccaaggacac cctcatgata tcccggacce ctgaggtcac atgcgtgggtg 1080
 gtggacgtga gccacgaaga cctgaggtc aagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag 1140
 gtgcataatg ccaagacaaa gccgcgggag gagcagtaca acagcacgta ccgtgtggtc 1200

	agcgtcctca ccgtcctgca ccaggactgg ctgaatggca aggagtacaa gtgcaaggtc	1260
	tccaacaaag ccctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaagccaa agggcagccc	1320
	cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggatg agctgaccaa gaaccaggtc	1380
	agcctgacct gcctgggtcaa aggccttctat cccagcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1440
	aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acgcctcccg tgctggactc cgacggctcc	1500
	ttcttctctt acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1560
	tcatgtccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctctctg	1620
	tctccgggta aagtcgacgg agctagcagc cccgtgaacg tgagcagccc cagcgtgcag	1680
	gatatcatgg gccctggagc tcgcagacag ggcaggattg tgcagggaag gcctgagatg	1740
	tgctttctgcc caccctctac cccactccct ccccttcgga tcttaacact gggcactcac	1800
	acaccacccc catgtctctc tccaggtcga gcagcaggt cgtacccaac catgggctcg	1860
	caggccctgc ccccggggcc catgcagacc ctcatctttt tcgacatgga ggccactggc	1920
	ttgcccttct cccagcccaa ggacacggag ctgtgcctgc tggctgtcca cagatgtgcc	1980
	ctggagagcc cccccacctc tcaggggcca cctcccacag ttctccacc accgcgtgtg	2040
[0203]	gtagacaagc tctccctgtg tgtggctccg gggaaggcct gcagccctgc agccagcgag	2100
	atcacaggtc tgagcacagc tgtgctggca gcgcatgggc gtcaatgttt tgatgacaac	2160
	ctggccaacc tgctcctagc cttcctcgcg cgccagccac agccctgggtg cctgggtggca	2220
	cacaatgggtg accgctacga cttccccctg ctccaagcag agctggctat gctgggcctc	2280
	accagtgtct tggatgggtg cttctgtgtg gatagcatca ctgcgctgaa ggccctggag	2340
	cgagcaagca gcccctcaga acacggccca aggaagagct acagcctagg cagcatctac	2400
	actgcctgt atgggcagtc cctccagac tcgcacacgg ctgagggtga tgtcctggcc	2460
	ctgctcagca tctgtcagtg gagaccacag gccctgctgc ggtgggtgga tgctcacgcc	2520
	aggcctttcg gcaccatcag gcccatgtat ggggtcacag cctctgctag gaccaaata	2580
	taatctaga	2589
	<210> 207	
	<211> 854	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 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		

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(25)

<223> 该序列可能含有0至5个“GGGS”重复单元

<400> 208

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 209

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
肽

[0208]

<400> 209

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 210

<211> 50

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成
多肽

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> 该序列可能包含1至10个“GGGS”重复单元

<400> 210

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

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

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

Gly Ser
50

<210> 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 Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

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

[0210] Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 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 Gly Ser Gly 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 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

<400> 217

[0211] Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
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 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

	20	25
	<p><210> 219 <211> 25 <212> PRT <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述：合成肽</p> <p><220> <221> misc_feature <222> (1)..(25) <223> 该序列可能包含1至5个“GGGS”重复单元</p> <p><400> 219 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly 1 5 10 15</p> <p>Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser 20 25</p>	
[0212]	<p><210> 220 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述：合成寡核苷酸</p> <p><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</p> <p><400> 220 tttttttttt tttttttt</p>	18
	<p><210> 221 <211> 5 <212> PRT <213> 人工序列</p> <p><220> <223> 人工序列的描述：合成肽</p> <p><400> 221</p>	

	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	
	gttaagcttg 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 tgc 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 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	
	act caa 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	531
	Ile	Lys	Pro	Ser	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala	Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	
				160					165					170			
	gga	tca	tcc	gtc	ttc	atc	ttc	cct	cca	aag	atc	aag	gat	gta	ctc	atg	579
	Gly	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	
				175				180					185				
	atc	tcc	ctg	agc	ccc	atg	gtc	aca	tgt	gtg	gtg	gtg	gat	gtg	agc	gag	627
	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	
		190					195					200					
	gat	gac	cca	gac	gtc	cag	atc	agc	tgg	ttt	gtg	aac	aac	gtg	gaa	gta	675
	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	
	205					210					215					220	
	cac	aca	gct	cag	aca	caa	acc	cat	aga	gag	gat	tac	aac	agt	act	ctc	723
	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	
					225					230					235		
	cgg	gtg	gtc	agt	gcc	ctc	ccc	atc	cag	cac	cag	gac	tgg	atg	agt	ggc	771
	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	
				240					245					250			
[0214]	aag	gag	ttc	aaa	tgc	tcg	gtc	aac	aac	aaa	gac	ctc	cca	gcg	tcc	atc	819
	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Ser	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Ser	Ile	
			255					260					265				
	gag	aga	acc	atc	tca	aaa	ccc	aga	ggg	cca	gta	aga	gct	cca	cag	gta	867
	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Arg	Gly	Pro	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	
		270					275					280					
	tat	gtc	ttg	cct	cca	cca	gca	gaa	gag	atg	act	aag	aaa	gag	ttc	agt	915
	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Ala	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Glu	Phe	Ser	
	285					290					295					300	
	ctg	acc	tgc	atg	atc	aca	ggc	ttc	tta	cct	gcc	gaa	att	gct	gtg	gac	963
	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	Thr	Gly	Phe	Leu	Pro	Ala	Glu	Ile	Ala	Val	Asp	
					305					310					315		
	tgg	acc	agc	aat	ggg	cgt	aca	gag	caa	aac	tac	aag	aac	acc	gca	aca	1011
	Trp	Thr	Ser	Asn	Gly	Arg	Thr	Glu	Gln	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Ala	Thr	
				320					325					330			
	gtc	ctg	gac	tct	gat	ggt	tct	tac	ttc	atg	tac	agc	aag	ctc	aga	gta	1059
	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	
			335					340					345				
	caa	aag	agc	act	tgg	gaa	aga	gga	agt	ctt	ttc	gcc	tgc	tca	gtg	gtc	1107
	Gln	Lys	Ser	Thr	Trp	Glu	Arg	Gly	Ser	Leu	Phe	Ala	Cys	Ser	Val	Val	
		350					355					360					
	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

cgc ggt aaa tgataatcta gaa
Pro Gly Lys

1177

<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
35 40 45

[0215]

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	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-mlgG2a-TM融合基因编码的核苷酸和氨基酸序列：

```

                HindIII      NcoI
                ~~~~~
MetGly LeuGluLys SerLeuIleLeu PheProLeu PhePheLeu
~~~~~
1  GTTAAGCTTG CCACCATGGG TCTGGAGAAG TCCCTCATTG TGTTCATT GTTTTCCTG
   CAATTCGAAC GGTGGTACCC AGACCTCTTC AGGGAGTAAG ACAAAGGTAA CAAAAAGGAC
                                   SmaI
                                   ~~~~~
                                   XmaI
                                   ~~~~~
                                   AvaI      PstI
                                   ~~~~~

LeuLeuGlyTrp ValGlnPro SerProGly ArgGluSerAla AlaGlnLys PheGlnArg
~~~~~
61  CTGCTTGAT GGTCCAGCC TTCCCGGGC AGGGAATCTG CAGCACAGAA GTTTCAGCGG
   GACGAACCTA CCCAGTCCG AAGGGGCCG TCCCTTAGAC GTCGTGTCTT CAAAGTCGCC
                                   BamHI
                                   ~~~~~

GlnHisMetAsp ProAspGly SerSerIle AsnSerProThr TyrCysAsn GlnMetMet
~~~~~
121 CAGCACATGG ATCCAGATGG TTCCTCCATC AACAGCCCCA CCTACTGCAA CCAAATGATG
   GTCGTGTACC TAGGTCTACC AAGGAGGTAG TTGTCGGGGT GGATGACGTT GGTTTACTAC
~~~~~
LysArgArgAsp MetThrAsn GlySerCys LysProValAsn ThrPheVal HisGluPro
~~~~~
181 AAACGCCGGG ATATGACAAA TGGGTCATGC AAGCCCGTGA ACACCTTCGT GCATGAGCCC
   TTTGCGGCCC TATACTGTTT ACCCAGTACG TTCGGGCACT TGTGGAAGCA CGTACTCGGG
~~~~~
LeuAlaAspVal GlnAlaVal CysSerGln GluAsnValThr CysLysAsn ArgLysSer
~~~~~
241 TTGGCAGATG TCCAGGCCGT CTGCTCCCAG GAAAATGTCA CCTGCAAGAA CAGGAAGAGC
   AACCGTCTAC AGGTCCGGCA GACGAGGGTC CTTTACAGT GGACGTTCTT GTCCTTCTCG
~~~~~
AsnCysTyrLys SerSerSer AlaLeuHis IleThrAspCys HisLeuLys GlyAsnSer
~~~~~
301 AACTGCTACA AGAGCAGCTC TGCCCTGCAC ATCACTGACT GCCACCTGAA GGGCAACTCC
   TTGACGATGT TCTCGTCGAG ACGGGACGTG TAGTGACTGA CGGTGGACTT CCCGTTGAGG
~~~~~
LysTyrProAsn CysAspTyr LysThrThr GlnTyrGlnLys HisIleIle ValAlaCys
~~~~~
361 AAGTATCCCA ACTGTGACTA CAAGACCACT CAATACCAGA AGCACATCAT TGTGGCCTGT
   TTCATAGGGT TGACACTGAT GTTCTGGTGA GTTATGGTCT TCGTGTAGTA ACACCGGACA
~~~~~
                                   XhoI
                                   ~~~~~
                                   AvaI
                                   ~~~~~

GluGlyAsnPro TyrValPro ValHisPhe AspAlaThrVal LeuGluPro ArgGlyLeu
~~~~~
421 GAAGGGAACC CCTACGTACC AGTCCACTTT GATGCTACTG TGCTCGAGCC CAGAGGTCTC
   CTTCCCTTGG GGATGCATGG TCAGGTGAAA CTACGATGAC ACGAGCTCGG GTCTCCAGAG
~~~~~

```

图1

```

ThrIleLysPro SerProPro CysLysCys ProAlaProAsn LeuLeuGly GlySerSer
-----
481  ACAATCAAGC CCTCTCCTCC ATGCAAATGC CCAGCACCTA ACCTCTTGGG TGGATCATCC
    TGTTAGTTCG GGAGAGGAGG TACGTTTACG GGTCGTGGAT TGGAGAACCC ACCTAGTAGG
    -----
                                           NcoI
                                           -----
-----
ValPheIlePhe ProProLys IleLysAsp ValLeuMetIle SerLeuSer ProMetVal
-----
541  GTCTTCATCT TCCCTCCAAA GATCAAGGAT GTACTCATGA TCTCCCTGAG CCCCATGGTC
    CAGAAGTAGA AGGGAGGTTT CTAGTTCCTA 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  AACAACGTGG AAGTACACAC AGCTCAGACA CAAACCCATA GAGAGGATTA CAACAGTACT
    TTGTTGCACC TTCATGTGTG TCGAGTCTGT GTTTGGGTAT CTCTCCTAAT GTTGTTCATGA
    -----
-----
LeuArgValVal SerAlaLeu ProIleGln HisGlnAspTrp MetSerGly LysGluPhe
-----
721  CTCCGGGTGG TCAGTGCCCT CCCCATCCAG CACCAGGACT GGATGAGTGG CAAGGAGTTC
    GAGGCCACCC AGTCACGGGA GGGGTAGGTC GTGGTCCTGA CCTACTCACC GTTCCTCAAG
    -----
-----
LysCysSerVal AsnAsnLys AspLeuPro AlaSerIleGlu ArgThrIle SerLysPro
-----
781  AAATGCTCGG TCAACAACAA AGACCTCCCA GCGTCCATCG AGAGAACCAT CTCAAAACCC
    TTTACGAGCC AGTTGTTGTT TCTGGAGGGT CGCAGGTAGC TCTCTTGGA GAGTTTTGGG
    -----

```

图1 (续)

SacI

```

-----
ArgGlyProVal ArgAlaPro GlnValTyr ValLeuProPro ProAlaGlu GluMetThr
-----
841 AGAGGGCCAG TAAGAGCTCC ACAGGTATAT GTCTTGCCTC CACCAGCAGA AGAGATGACT
TCTCCCGGTC ATTCTCGAGG TGTCCATATA CAGAACGGAG GTGGTCGTCT TCTCTACTGA
-----
LysLysGluPhe SerLeuThr CysMetIle ThrGlyPheLeu ProAlaGlu IleAlaVal
-----
901 AAGAAAGAGT TCACTCTGAC CTGCATGATC ACAGGCTTCT TACCTGCCGA AATTGCTGTG
TTCTTTCTCA AGTCAGACTG GACGTACTAG TGTCCGAAGA ATGGACGGCT TTAACGACAC
-----
AspTrpThrSer AsnGlyArg ThrGluGln AsnTyrLysAsn ThrAlaThr ValLeuAsp
-----
961 GACTGGACCA GCAATGGGCG 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 CATGTCGTTC GAGTCTCATG TTTTCTCGTG AACCTTTCT
-----
BssSI
-----
GlySerLeuPhe AlaCysSer ValValHis GluGlyLeuHis AsnHisLeu ThrThrLys
-----
1081 GGAAGTCTTT TCGCCTGCTC AGTGGTCCAC GAGGGTCTGC ACAATCACCT TACGACTAAG
CCTTCAGAAA AGCGGACGAG TCACCAGGTG CTCCCAGACG TGTTAGTGGA ATGCTGATTC
-----
XbaI
-----
SerPheSerArg ThrProGly Lys*****
-----
1141 AGCTTCTCTC GGACTCCGGG TAAATGATAA TCTAGAA
TCGAAGAGAG CCTGAGGCCC ATTTACTATT AGATCTT

```

图1(续)

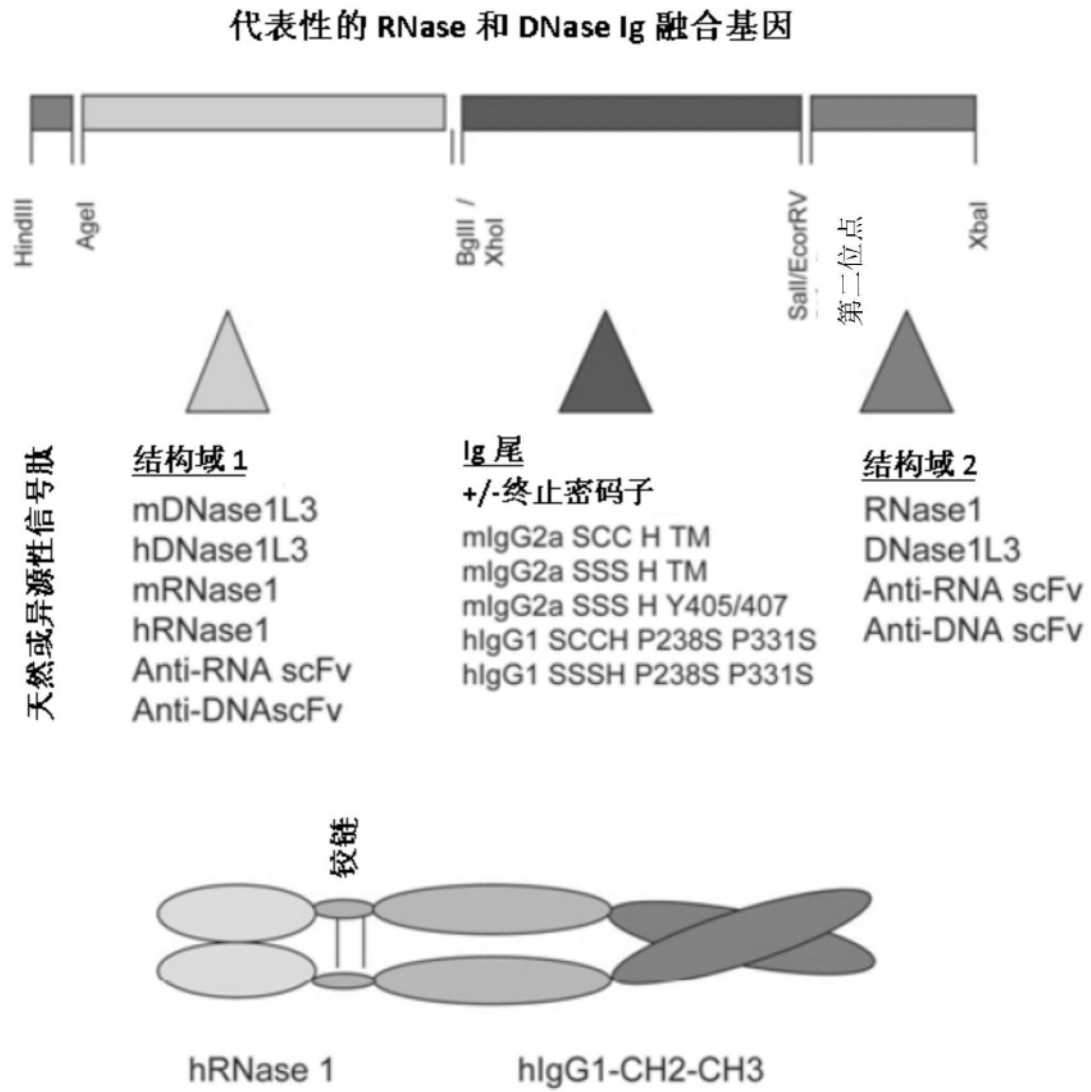


图2

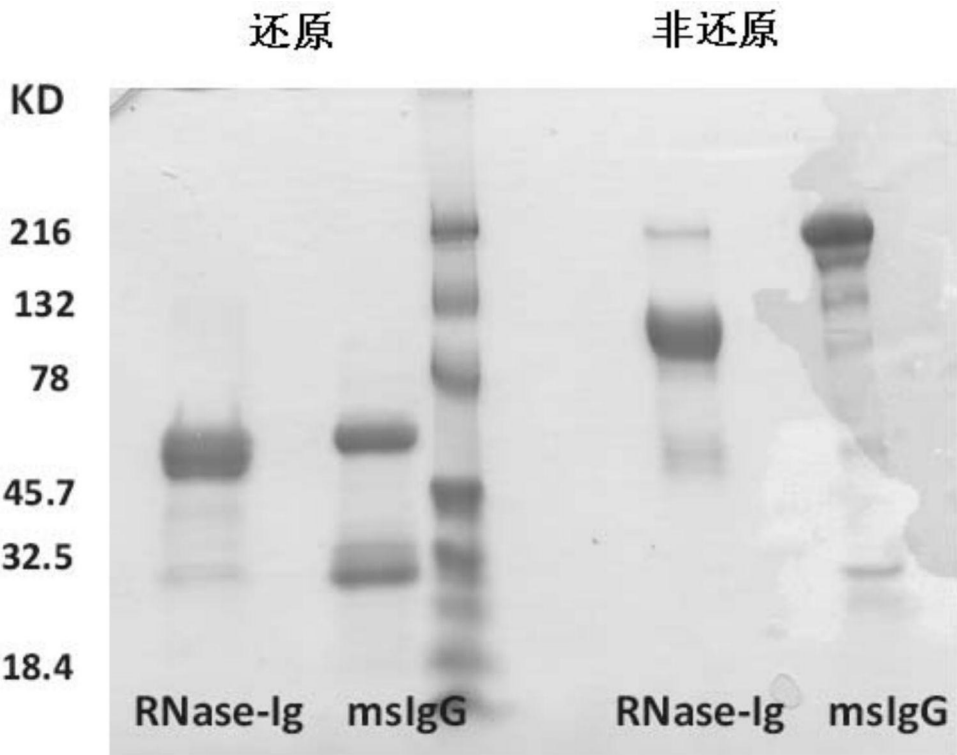


图3

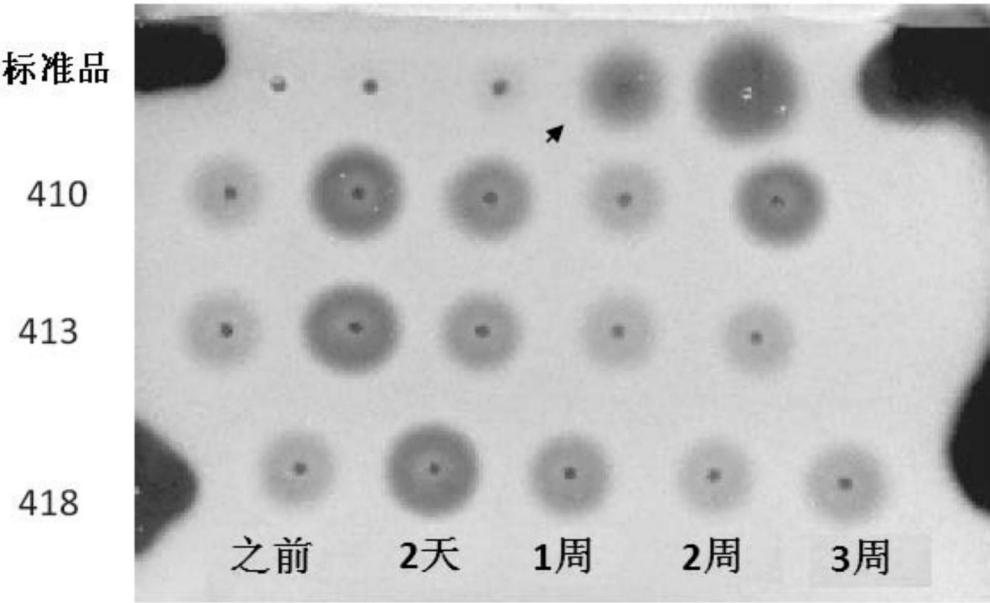


图4

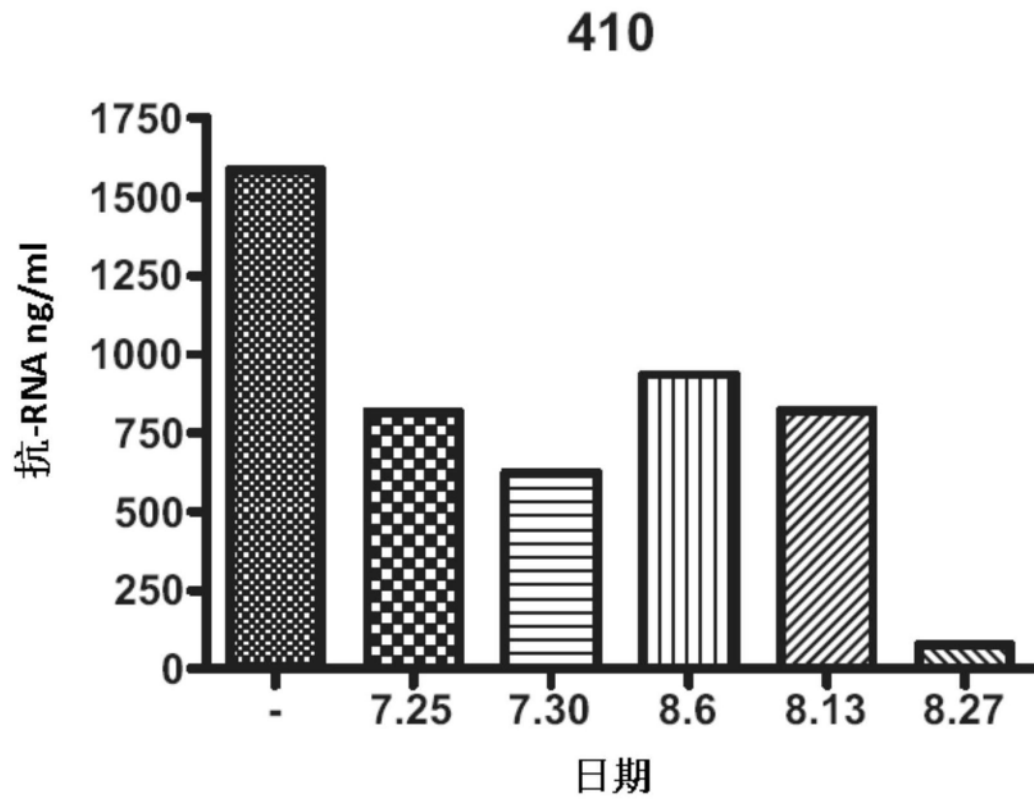


图5

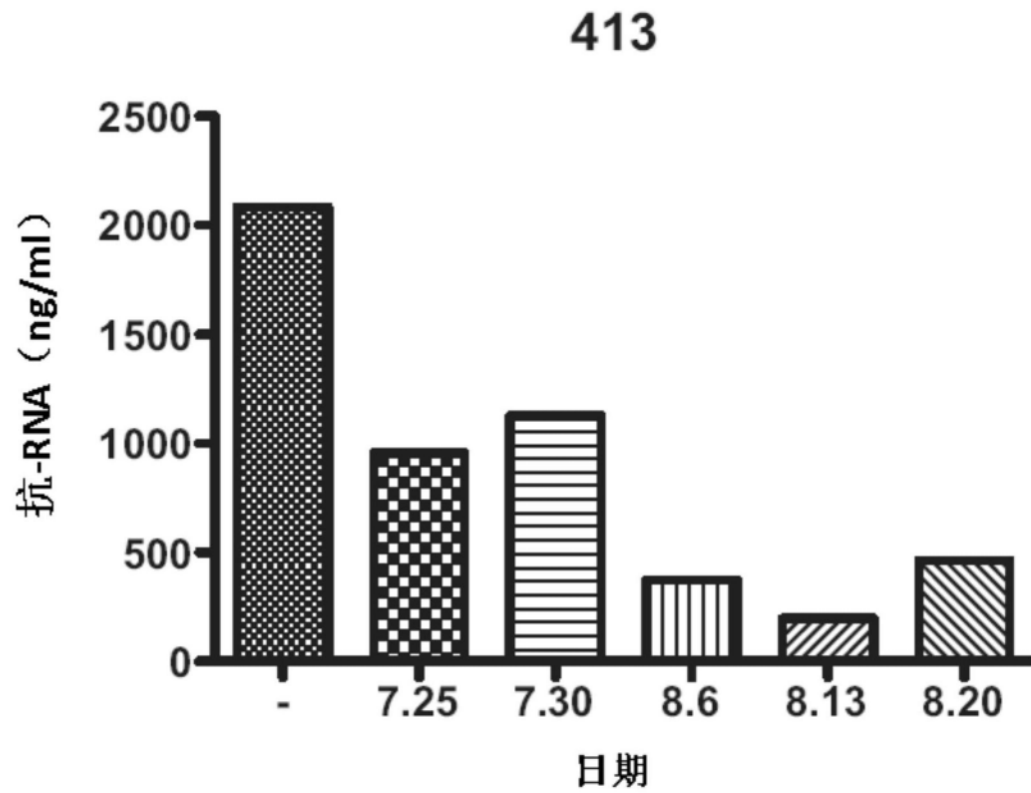


图6

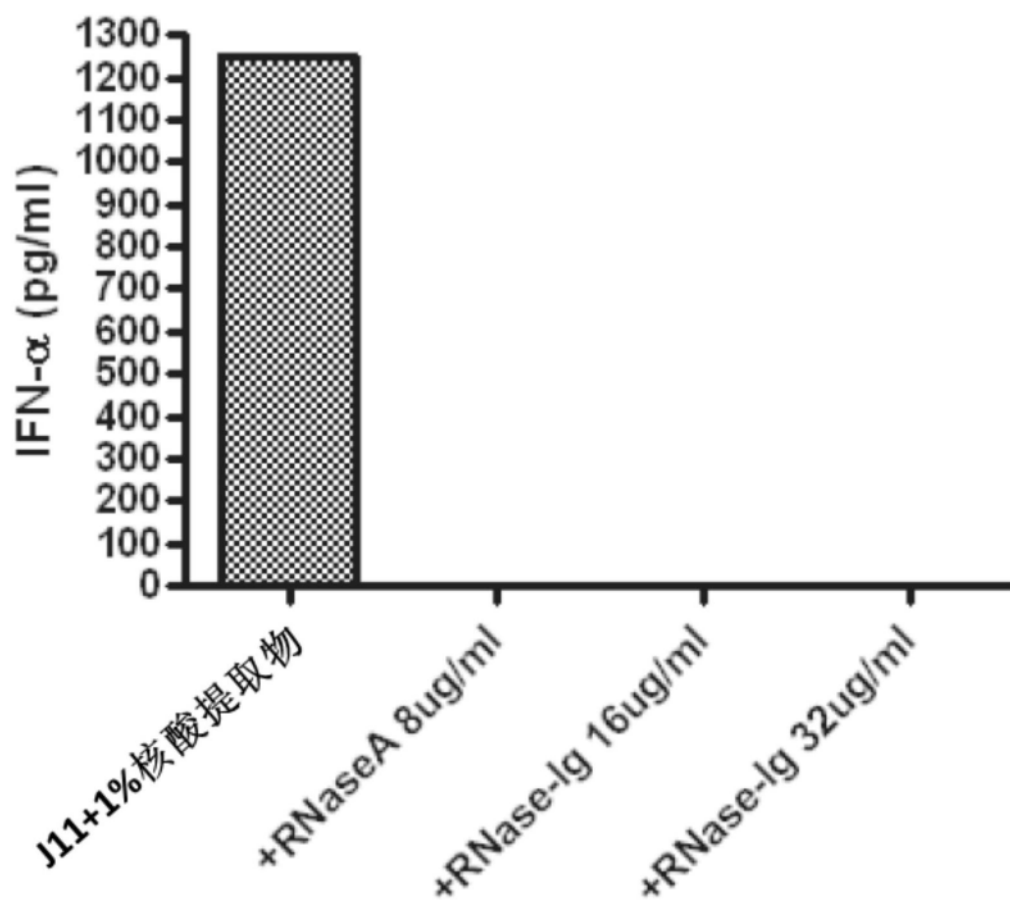


图7

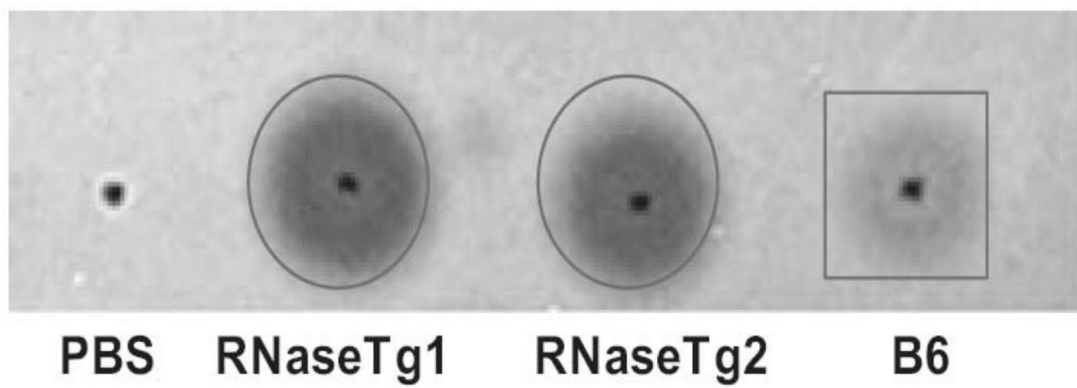


图8

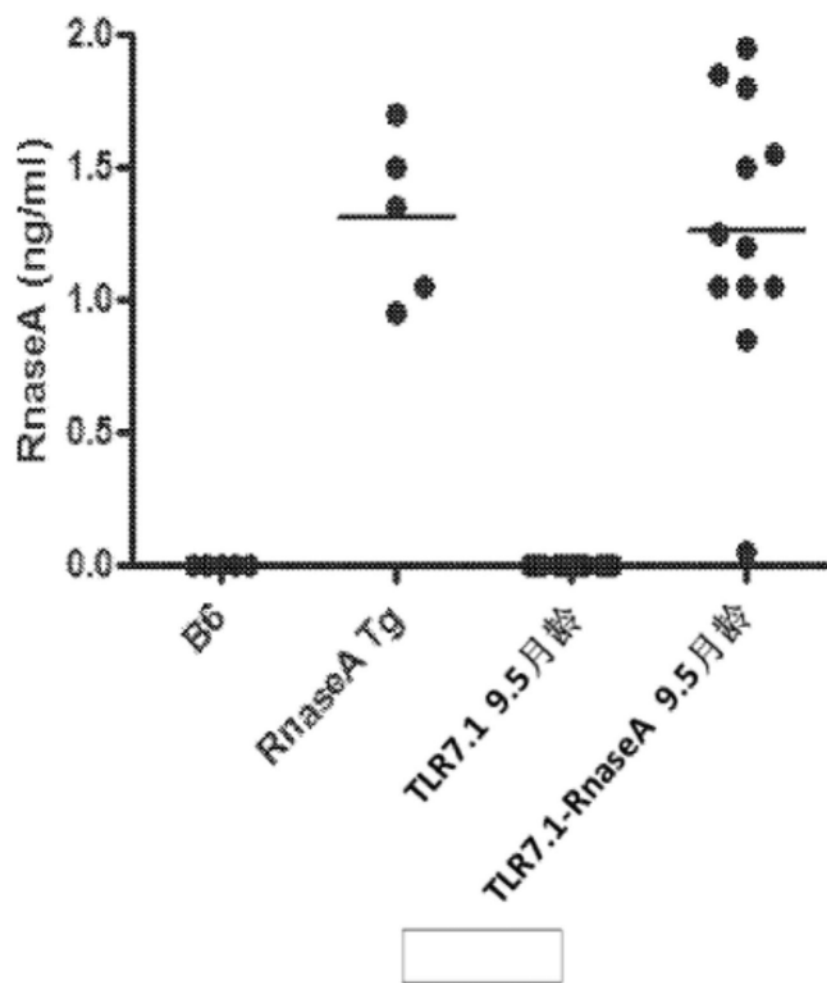


图9

TLR7.1-RnaseA:

存活小鼠的比例

TLR7.1

2月: 22/23

3月: 20/23

4月: 17/23

5月: 15/23

6月: 12/23

7月: 11/23

8月: 11/23

9月: 10/23

10月: 9/23

存活小鼠的比例

TLR7.1-RNaseA

2月: 16/17

3月: 16/17

4月: 15/17

5月: 14/17

6月: 14/17

7月: 14/17

8月: 13/17

9月: 12/17

10月: 12/17

截止日期: 10.14.10

P值: 0.0065

存活群体

TLR7.1: 40%

TLR7.1-RNaseA: 70.5%

数据1的存活期: 存活比例

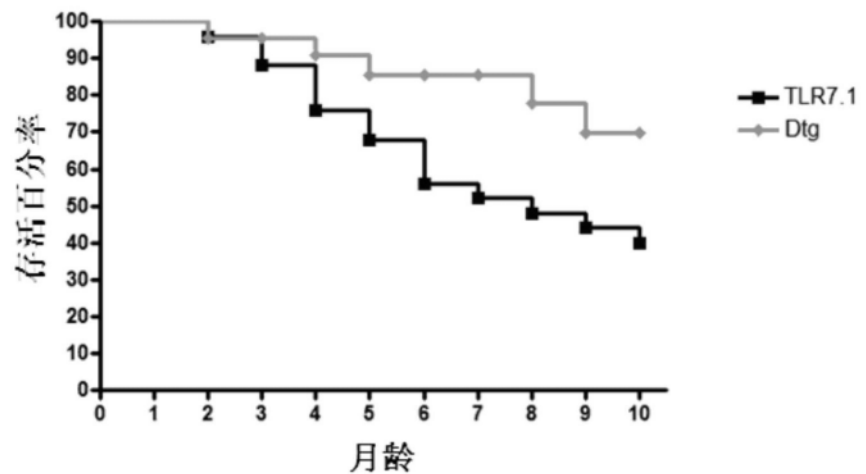
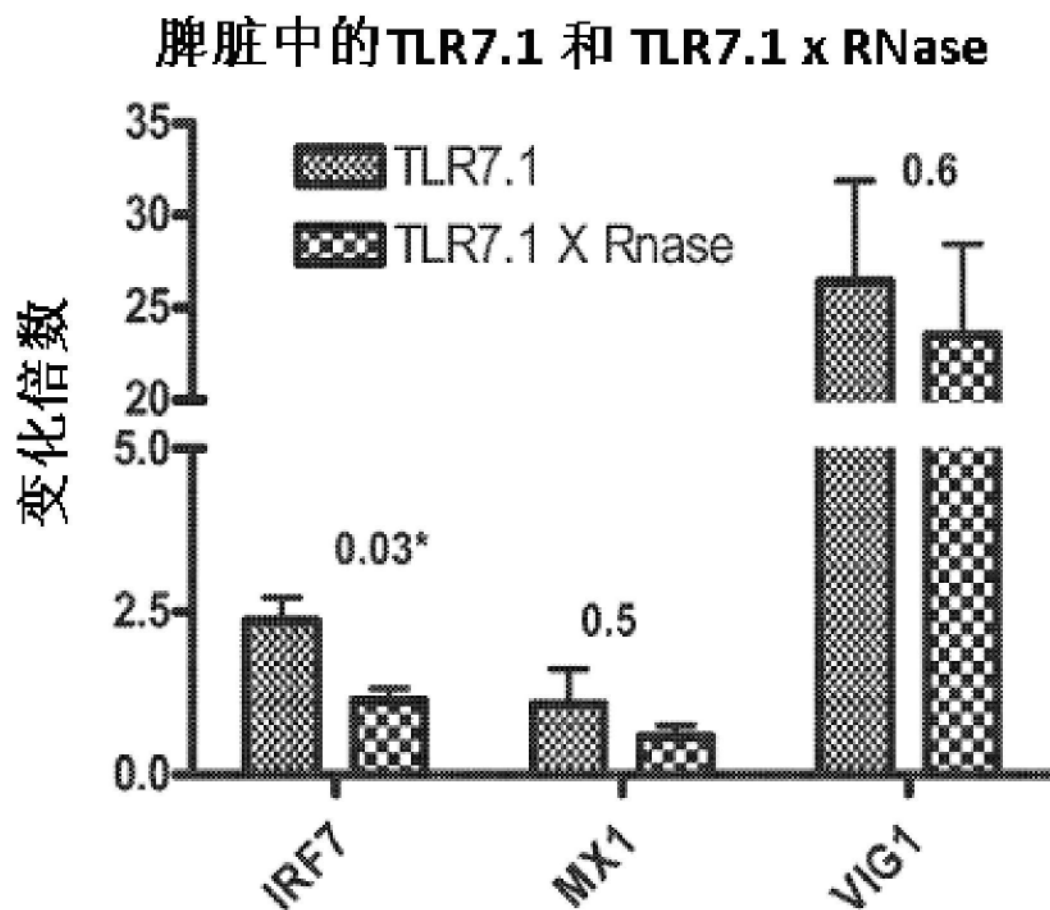


图10



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

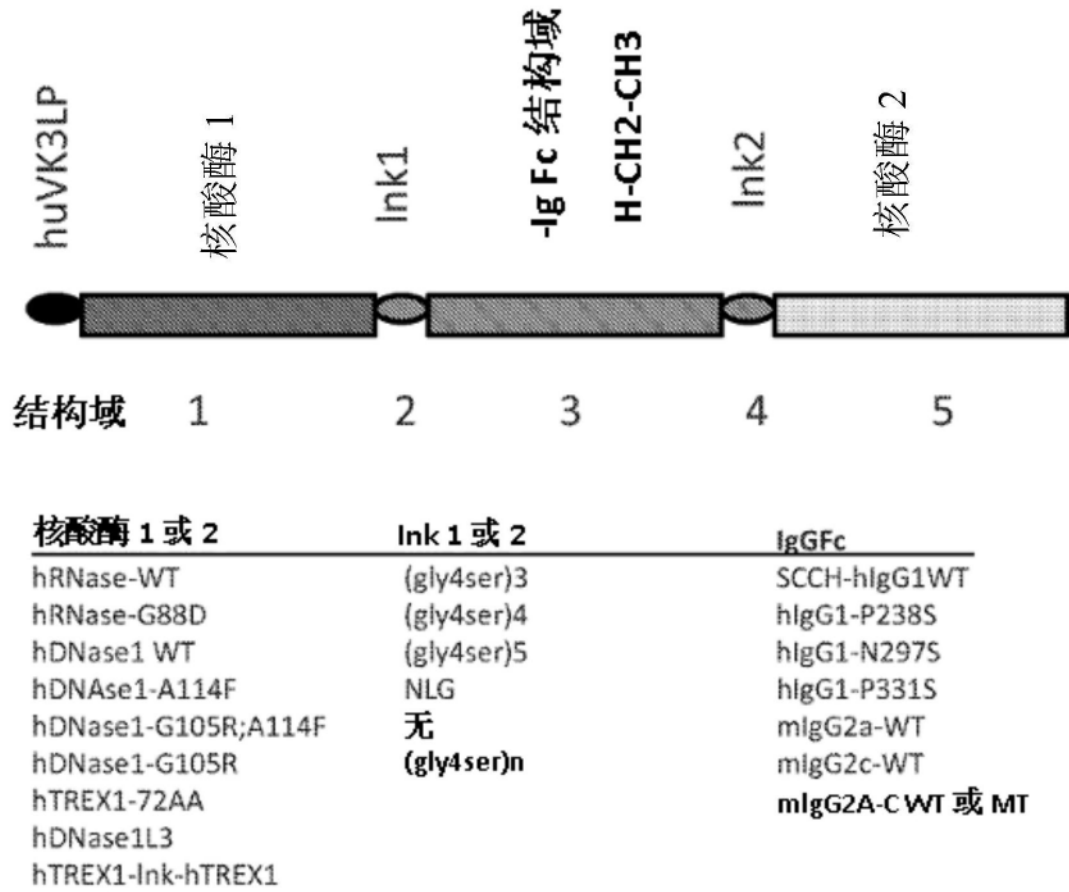


图12

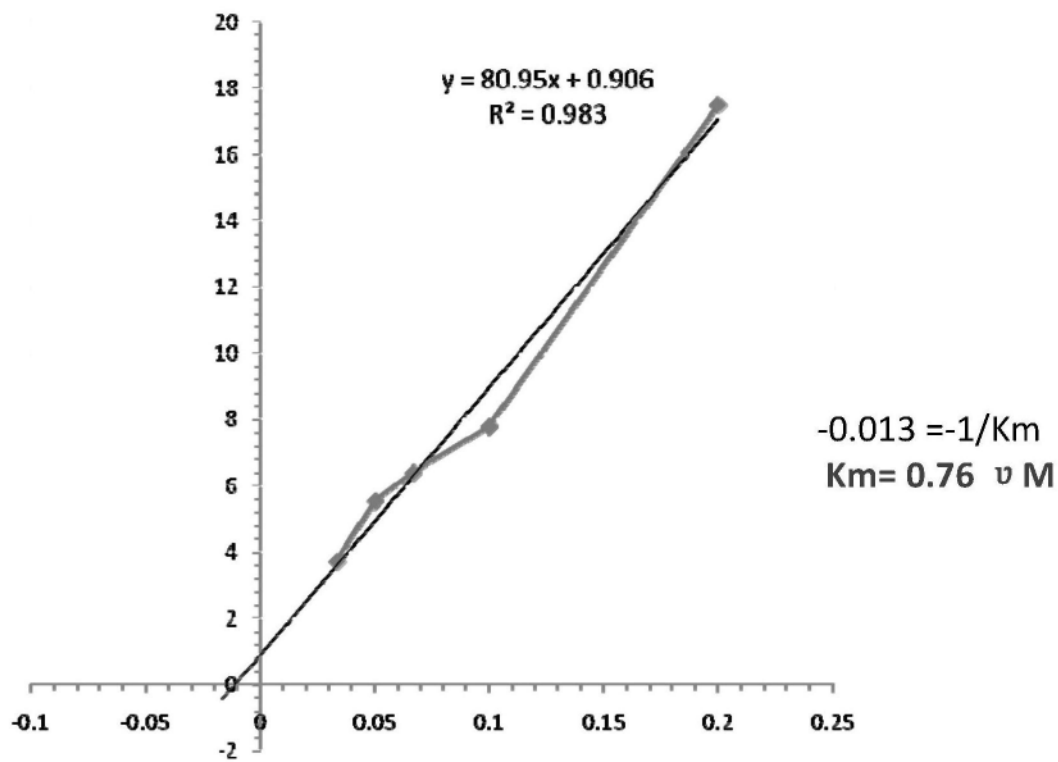


图13

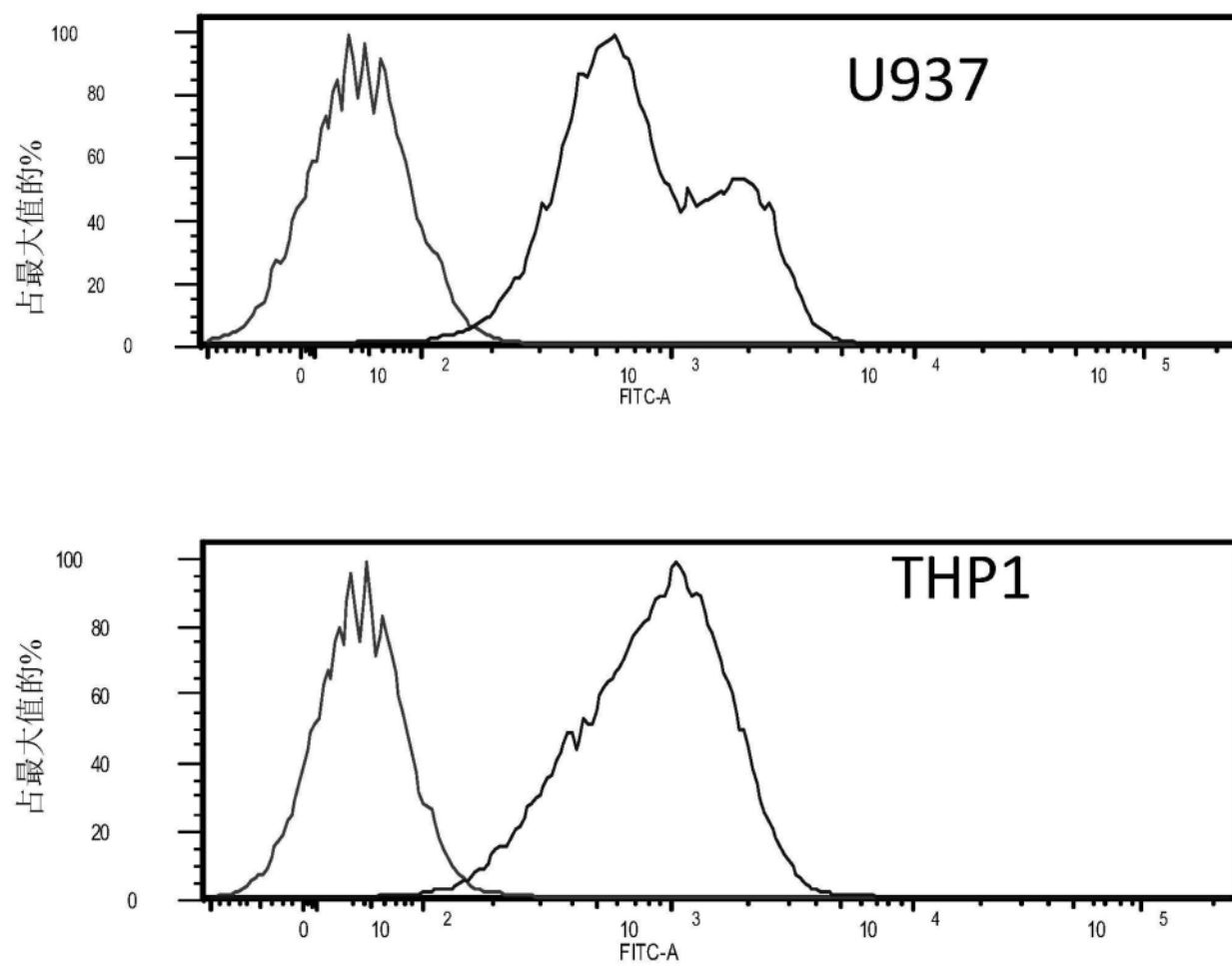


图14

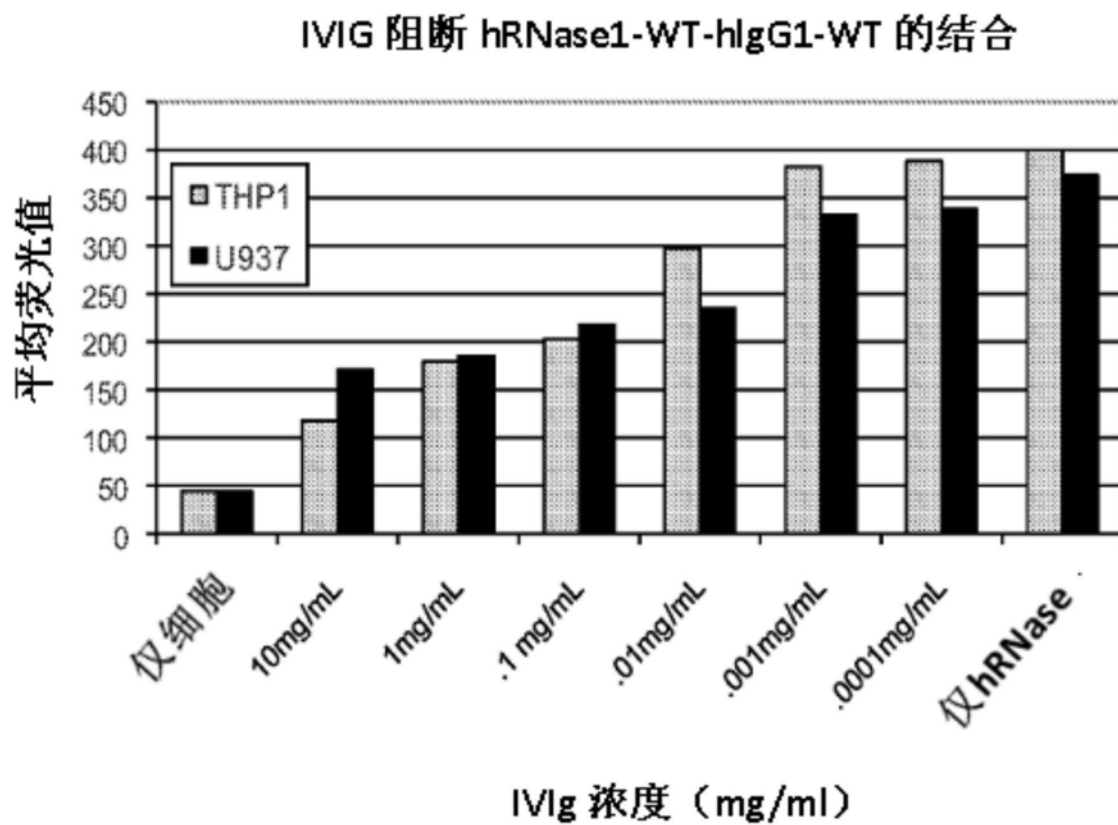


图15

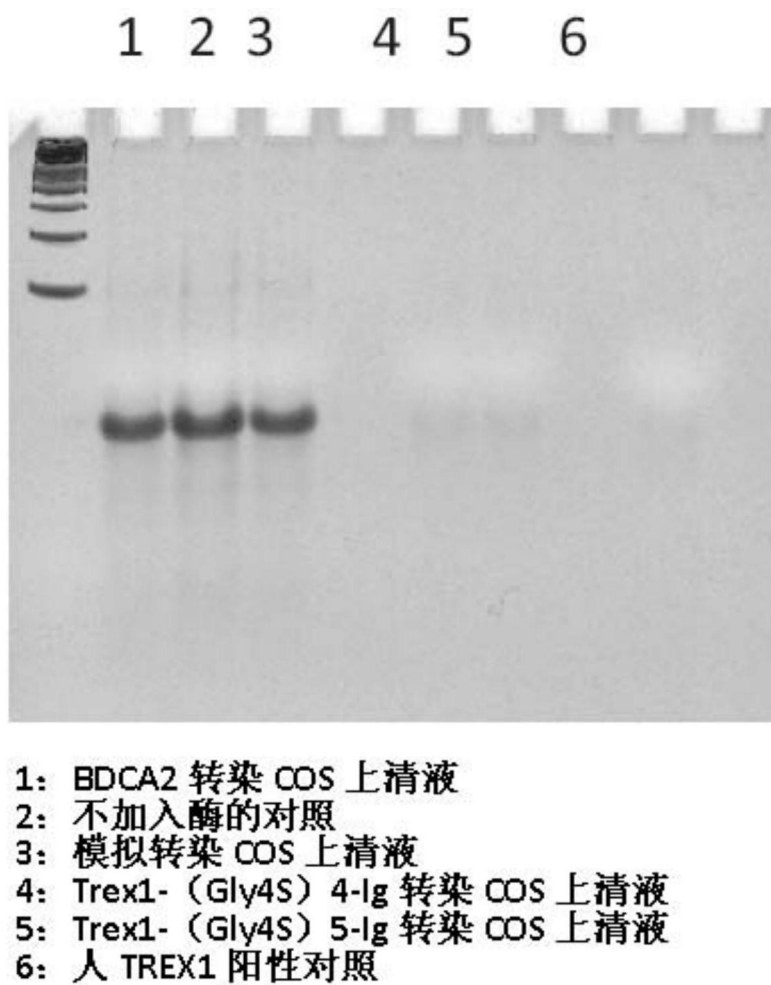
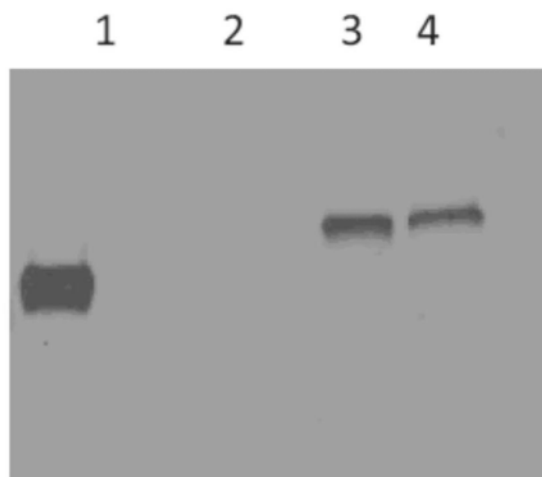


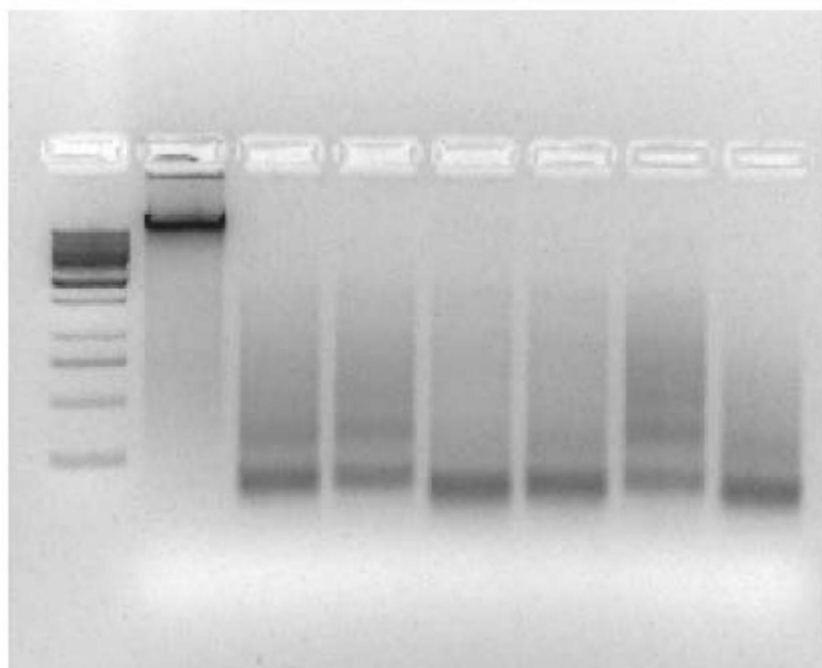
图16



- 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)

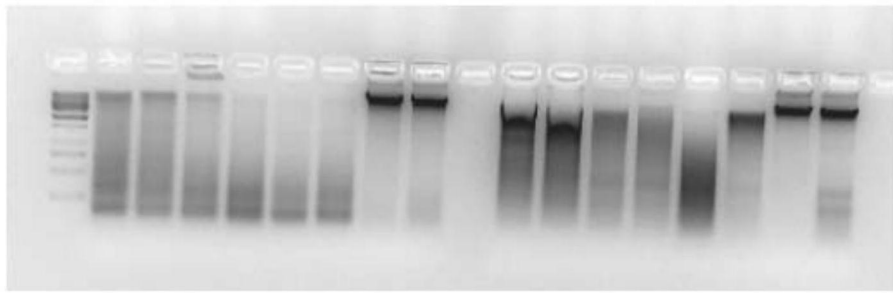
图17

1 2 3 4 5 6 7

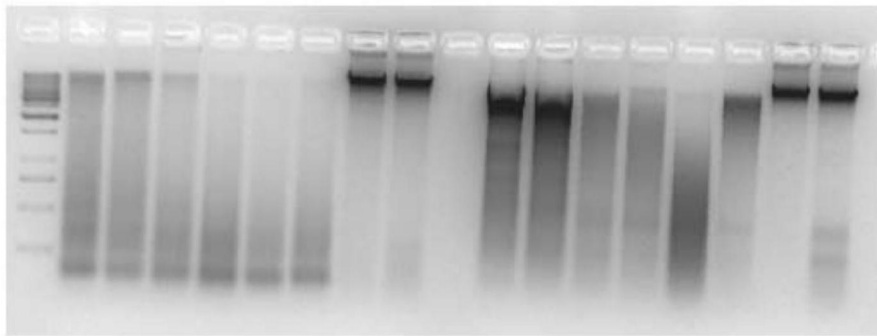


1. 对照
2. 2A3 (600nM 甲氨蝶呤)
3. 2A3 (800nM 甲氨蝶呤)
4. 3A5 (300nM 甲氨蝶呤)
5. 3A5 (400nM 甲氨蝶呤)
6. 8H8 (600nM 甲氨蝶呤)
7. CHO 上清液原液

图18



20
分钟



30
分钟

1 2 3 4 5 6 7 8

1 2 3 4 5 6 7 8

+肝素

1,2,3,4,5: mDNase1l3-L-Ig 转染 COS 上清液 2ul、5ul、10ul、15ul 和 20ul

6: mDNase1l3-NL-Ig 转染 COS 上清液 20ul

7: mRNase-Ig 转染 COS 上清液 20ul

8: COS 上清液 20ul

图19

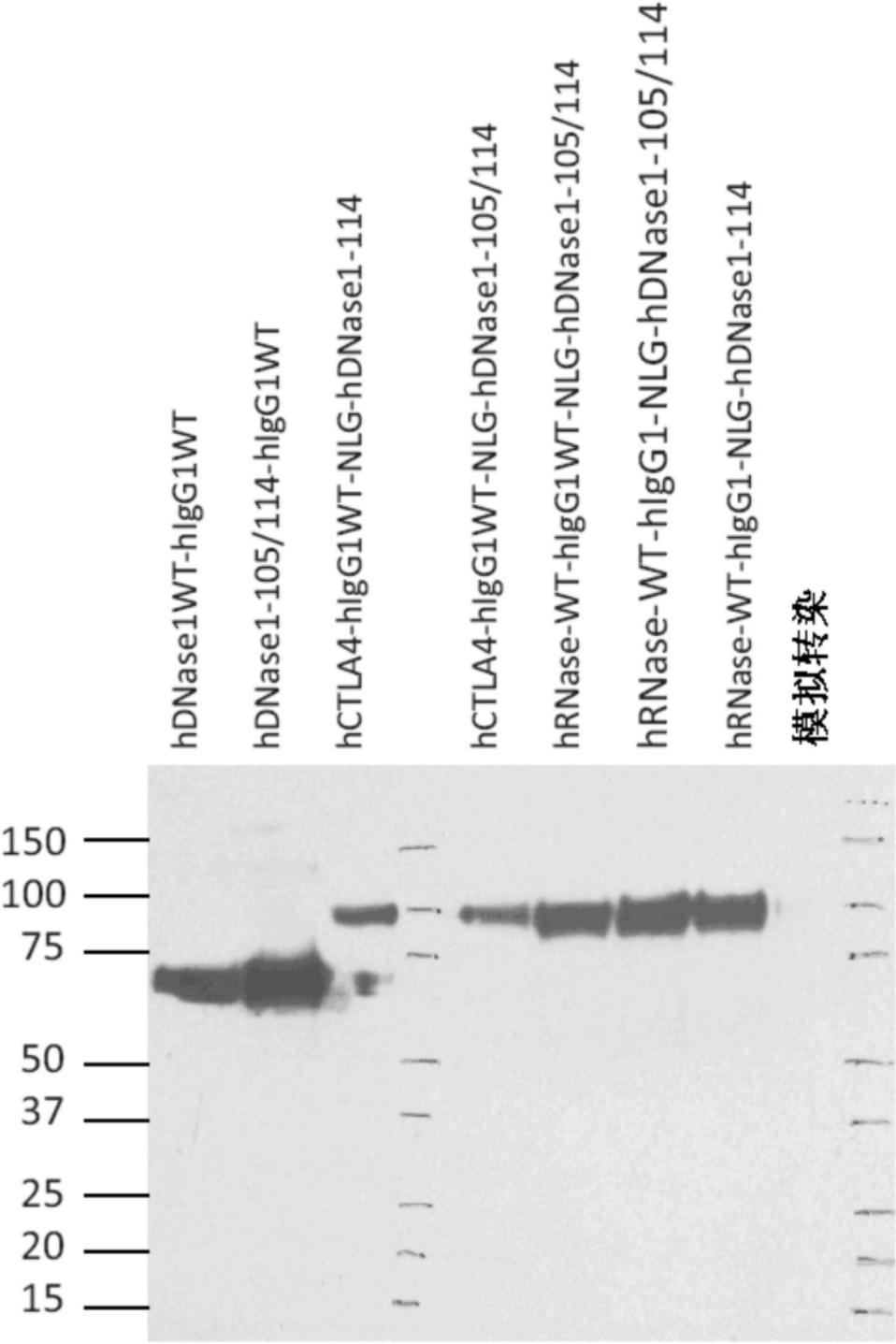
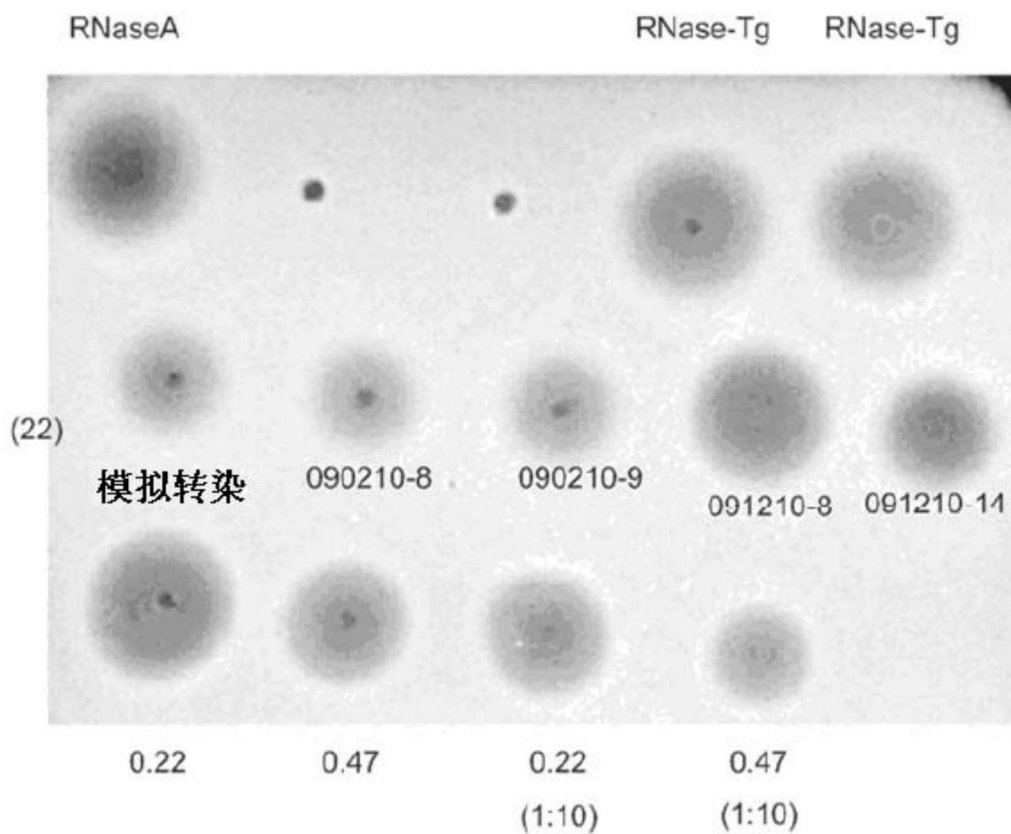


图20



模拟转染

090210-8=DNaseWTlg

090210-9=DNase105/114lg

091210-8=Rnase-Ig-DNase105/114

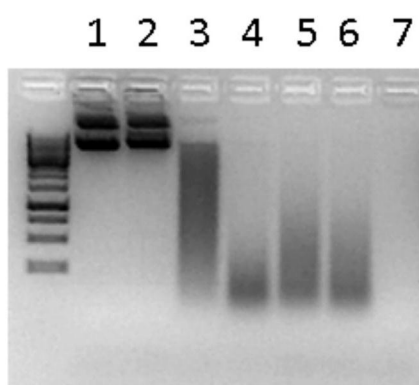
091210-14=Rnase-Ig-DNase114

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

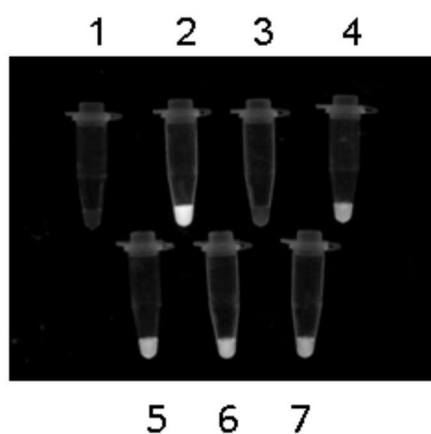
图21

A. 质粒 DNA 酶切的凝胶分析



- 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

B. DNase Alert 底物酶切/UV 成像



- 1: 阴性对照 ddH₂O
 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

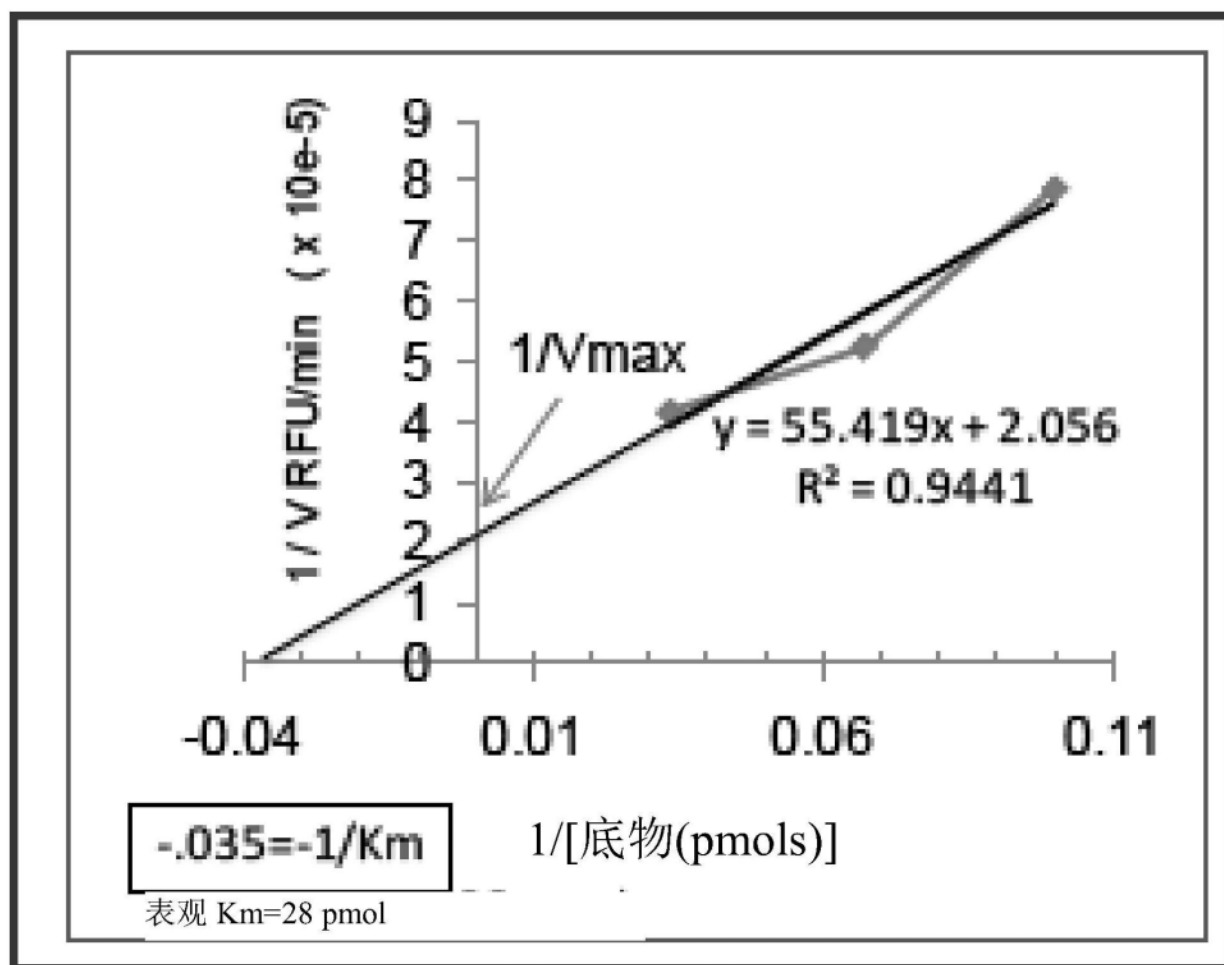


图23

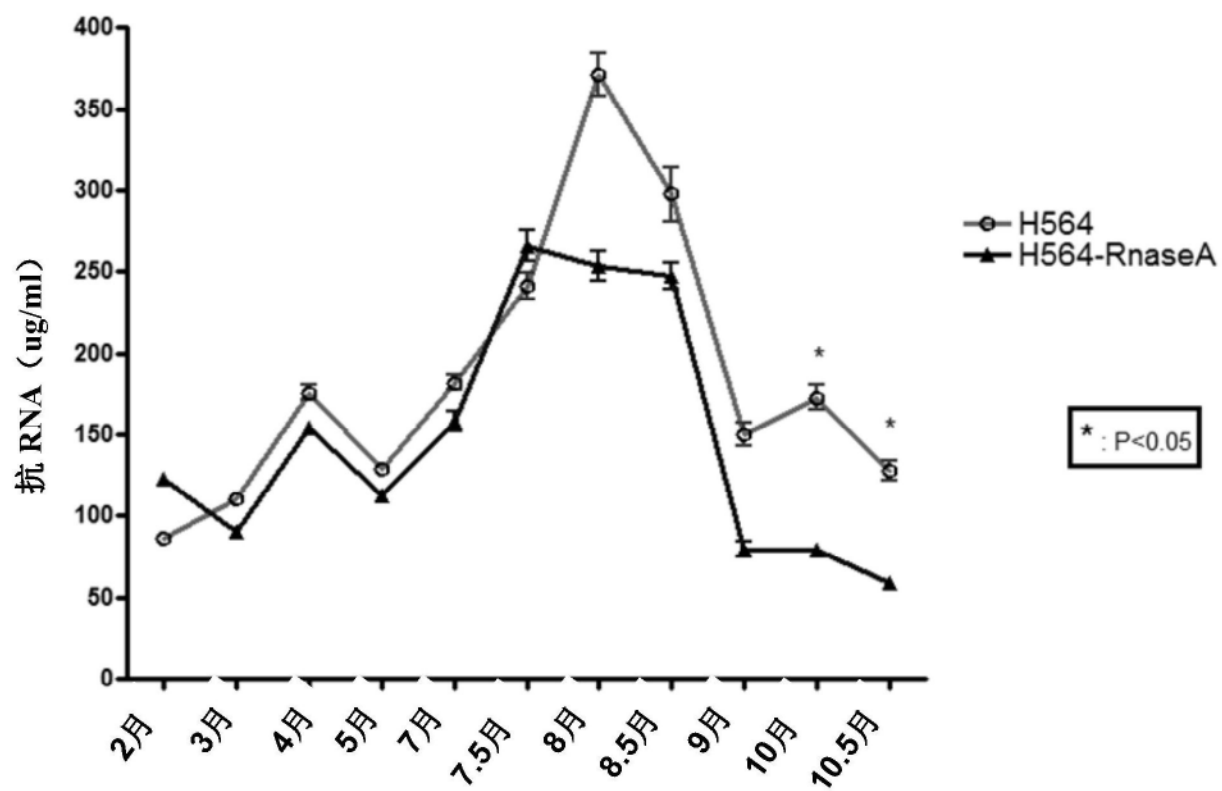


图24