



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I850587 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110136356

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 11 月 11 日

(51)Int. Cl. : C12N15/12 (2006.01)

C12N15/861 (2006.01)

C07K14/755 (2006.01)

A61P7/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/11/13 美國

62/255,323

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

日本

(72)發明人：福克諾 法科 甘特 FALKNER, FALKO-GUNTER (DE)；霍林 法蘭西斯卡 HORLING, FRANZISKA (DE)；藍格勒 喬安斯 LENGLER, JOHANNES (DE)；羅騰史戴納 漢斯彼得 ROTTENSTEINER, HANSPETER (AT)；許夫利格 弗利茲 SCHEIFLINGER, FRIEDRICH (AT)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201723180A

TW 201725266A

US 20150071883A1

審查人員：莊智惠

申請專利範圍項數：17 項 圖式數：31 共 228 頁

(54)名稱

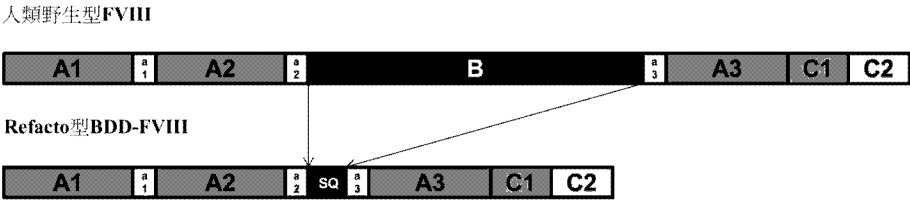
用於 A 型血友病基因治療之編碼表現增加之重組 F V I I I 變異體之病毒載體

(57)摘要

本發明尤其提供編碼因子 VIII 變異體之密碼子經改變聚核苷酸以在哺乳動物細胞中表現。在一些實施例中，本發明亦提供用於治療 A 型血友病之哺乳動物基因治療載體及方法。

The present disclosure provides, among other aspects, codon-altered polynucleotides encoding Factor VIII variants for expression in mammalian cells. In some embodiments, the disclosure also provides mammalian gene therapy vectors and methods for treating hemophilia A.

指定代表圖：



【圖1】



I850587

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於 A 型血友病基因治療之編碼表現增加之重組 F V I I I 變異體之病毒載體

【英文發明名稱】

VIRAL VECTORS ENCODING RECOMBINANT FVIII VARIANTS WITH INCREASED EXPRESSION FOR GENE THERAPY OF HEMOPHILIA A

【中文】

本發明尤其提供編碼因子VIII變異體之密碼子經改變聚核苷酸以在哺乳動物細胞中表現。在一些實施例中，本發明亦提供用於治療A型血友病之哺乳動物基因治療載體及方法。

【英文】

The present disclosure provides, among other aspects, codon-altered polynucleotides encoding Factor VIII variants for expression in mammalian cells. In some embodiments, the disclosure also provides mammalian gene therapy vectors and methods for treating hemophilia A.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於 A 型血友病基因治療之編碼表現增加之重組 F V I I I 變異體之病毒載體

【英文發明名稱】

VIRAL VECTORS ENCODING RECOMBINANT FVIII VARIANTS WITH INCREASED EXPRESSION FOR GENE THERAPY OF HEMOPHILIA A

【技術領域】

本發明係關於用於在哺乳動物細胞中表現之編碼因子VIII變異體之密碼子經改變聚核苷酸。尤其是，本發明係關於用於治療A型血友病之哺乳動物基因治療載體及方法。

【先前技術】

血液凝固經由稱作凝固級聯之相互依賴生物化學反應之複雜及動態生物路徑進行。在級聯中凝血因子VIII (FVIII)為一關鍵組分。因子VIII經招募至出血位點，且形成具有活化因子IX (FIXa)及因子X (FX)之Xase複合物。Xase複合物活化FX，其反過來將凝血酶原活化成凝血酶，該凝血酶隨後活化凝固級聯中之其他組分以產生穩定凝塊(綜述於Saenko等人, *Trends Cardiovasc. Med.*, 9:185-192 (1999)；Lenting 等人, *Blood*, 92:3983-3996 (1998)中)。

A型血友病為先天性X連鎖出血病症，其特徵在於缺乏因子VIII活性。減弱之因子VIII活性抑制凝固級聯中之正反饋迴路。此造成不完全凝固，其顯示為持續時間增加之出血發作、廣泛擦傷、口腔及鼻自發性出血、關節僵硬及慢性疼痛，且在嚴重情況下可能顯示為內部出血及貧血(Zhang等人, *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.*, 37:114-124 (2009))。

習知地，A型血友病由因子VIII替代治療來治療，該治療由向患有A

型血友病之個體投與因子VIII蛋白(例如，血漿衍生或重組產生之因子VIII)組成。因子VIII經預防性投與以回應於急性出血發作而預防或減少出血發作之頻率，及/或在手術前後投與以處理手術期間之出血。然而，因子VIII替代治療存在若干非所要特徵。

首先，因子VIII替代治療用以治療或處理A型血友病，但不治癒基本之因子VIII缺乏。歸因於此，患有A型血友病之個體在其生命週期裏需要因子VIII替代治療。連續治療為昂貴的且需要個體維持嚴格的順應性，因為對於患有嚴重A型血友病之個體而言，僅少許預防性劑量之缺失就可具有嚴重後果。

第二，因為因子VIII在活體內具有相對短之半衰期，習知預防性因子VIII替代治療需要每兩天或三天投與。此為個體帶來在其全部生命中維持順應性之負擔。雖然第三代「長效」因子VIII藥物可減少投與頻率，但使用此等藥物之預防性因子FVIII替代治療仍然需要永久地每月、每週或更頻繁地投與。舉例而言，使用ELOCTATE™ [抗血友病因子(重組型)，Fc融合蛋白]之預防性治療需要每三至五天投與(ELOCTATE™ Prescribing Information, Biogen Idec Inc., (2015))。此外，尚未完全理解化學改性生物製品(例如，聚乙二醇化多肽)之長期作用。

第三，15%與30%之間的接受因子VIII替代治療之所有個體形成抗因子VIII抑制劑抗體，顯示該治療效率低下。因子VIII繞道治療(例如，投與血漿衍生或重組產生之凝血酶原複合物濃縮物)可用以治療形成抑制劑抗體之個體之血友病。然而，因子VIII繞道治療不如因子VIII替代治療有效(Mannucci P.M., J Thromb Haemost., 1(7):1349-55 (2003))，且可能與增加之心臟血管併發症風險相關(Luu及Ewenstein, Haemophilia, 增刊10

2:10-16(2004))。

體細胞基因治療對於治療A型血友病具有較大前景，因為其修補基本表現不足之功能因子VIII活性(例如，歸因於錯義或無義突變)，而非向個體提供因子VIII活性之單次劑量。由於此相較於因子VIII替代治療在作用機制方面存在差異，因此單次投與因子VIII基因治療載體可為個體提供因子VIII若干年，降低了治療成本且排除持續患者順應性之需要。

已有效地使用凝血因子IX (FIX)基因治療來治療患有B型血友病之個體，該B型血友病為相關血液凝固病狀，其特徵在於因子IX活性減弱(Manno C.S.等人, Nat Med., 12(3):342-47 (2006))。然而，因子VIII基因治療呈現若干獨特之難題。舉例而言，全長野生型因子VIII多肽(2351個胺基酸；UniProt寄存編號P00451)比全長野生型因子IX多肽(461個胺基酸；UniProt寄存編號P00740)大五倍。因而，野生型因子VIII之編碼序列為7053個鹼基對，其太大而不能封裝於習知AAV基因治療載體中。此外，據報導因子VIII之B域缺失變異體(BDD-FVIII)之重組表現較差。因而，若干小組已嘗試改變BDD-FVIII構築體之密碼子使用，但成功有限。

【發明內容】

因此，需要因子VIII變異體，其編碼序列更有效封裝於基因治療載體中且經由基因治療載體傳遞。亦需要更有效表現因子VIII的合成之密碼子經改變核酸。此類因子VIII變異體及密碼子經改變核酸使得可改良因子VIII缺乏(例如，A型血友病)之治療。上文缺乏及與因子VIII缺乏(例如，A型血友病)之治療相關之其他問題由所揭示密碼子經改變因子VIII變異體降低或消除。

根據一些實施例，本發明提供編碼因子VIII變異體之核酸，其與因

子VIII重鏈(例如，CS01-HC-NA、CS04-HC-NA或CS23-HC-NA)及輕鏈(CS01-LC-NA、CS04-LC-NA或CS23-LC-NA)之所揭示密碼子經改變序列具有高序列一致性。在一些實施例中，此等核酸在編碼因子VIII重鏈及輕鏈之序列之間進一步包括編碼替代天然因子VIII B域之連接子序列(例如，包含弗林蛋白酶(furin)裂解位點之連接子序列)的序列。

在一個態樣中，本發明提供一種包括編碼因子VIII多肽之核苷酸序列之聚核苷酸。因子VIII多肽包括輕鏈、重鏈及接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)具有至少95%一致性之第一核苷酸序列編碼。因子FVIII多肽之輕鏈由與CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)具有至少95%一致性之第二核苷酸序列編碼。多肽連接子包含弗林蛋白酶裂解位點。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，多肽連接子由與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少95%一致性之第三核苷酸序列編碼。

在一個態樣中，本發明提供一種包括編碼因子VIII多肽之核苷酸序列之聚核苷酸。因子VIII多肽包括輕鏈、重鏈及接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)具有至少95%一致性之第一核苷酸序列編碼。因子FVIII多肽之輕鏈由與CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)具有至少95%一致性之第二核苷酸序列編碼。多肽連接子包含弗林蛋白酶裂解位點。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，多肽連接子由與BDLO01 (SEQ ID NO: 5)具有至少95%一致性之第三核苷酸序列編碼。

在一個態樣中，本發明提供一種包括編碼因子VIII多肽之核苷酸序列之聚核苷酸。因子VIII多肽包括輕鏈、重鏈及接合重鏈C端與輕鏈N端

之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22) 具有至少95%一致性之第一核苷酸序列編碼。因子FVIII多肽之輕鏈由與CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23)具有至少95%一致性之第二核苷酸序列編碼。多肽連接子包含弗林蛋白酶裂解位點。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，多肽連接子由與BDLO23 (SEQ ID NO: 7)具有至少95%一致性之第三核苷酸序列編碼。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列與各別重鏈序列(例如，CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)、CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)或CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22))具有至少96%一致性，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列與各別輕鏈序列(例如，CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)、CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)或CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23))具有至少96%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列與各別重鏈序列(例如，CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)、CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)或CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22))具有至少97%一致性，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列與各別輕鏈序列(例如，CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)、CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)或CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23))具有至少97%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列與各別重鏈序列(例如，CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)、CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)或CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22))具有至少98%一致性，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列與各別輕鏈序列(例如，CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)、CS01-LC-NA (SEQ

ID NO: 25)或CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23))具有至少98%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列與各別重鏈序列(例如，CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)、CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)或CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22))具有至少99%一致性，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列與各別輕鏈序列(例如，CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)、CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)或CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23))具有至少99%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列與各別重鏈序列(例如，CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)、CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)或CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22))具有至少99.5%一致性，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列與各別輕鏈序列(例如，CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)、CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)或CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23))具有至少99.5%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列與各別重鏈序列(例如，CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)、CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)或CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22))具有至少99.9%一致性，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列與各別輕鏈序列(例如，CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)、CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)或CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23))具有至少99.9%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列為CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列為CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重

鏈之第一核苷酸序列為CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列為CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，編碼因子VIII多肽之重鏈之第一核苷酸序列為CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22)，且編碼因子FVIII多肽之輕鏈之第二核苷酸序列為CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23)。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS04-FL-NA具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS01-FL-NA具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS23-FL-NA具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)、CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)或CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20))具有至少96%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)、CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)或CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20))具有至少97%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)、CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)或CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20))具有至少98%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)、CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)或CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20))具有至少99%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)、CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)或CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20))具有至少99.5 %一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列具有與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)、CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)或CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20))至少99.9%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少95%一致性之胺基酸序列之因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少96%一致性之胺基酸序列之因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少97%一致性之胺基酸序列之因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少98%一致性之胺基酸序列之因子

VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99%一致性之胺基酸序列之因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99.5%一致性之胺基酸序列之因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99.9%一致性之胺基酸序列之因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸編碼包含CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)之胺基酸序列的因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼單鏈因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼單鏈因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼單鏈因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼單

鏈因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼單鏈因子VIII多肽。

在一個態樣中，本發明提供一種包含與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少95%一致性之核苷酸序列之聚核苷酸，其中聚核苷酸編碼單鏈因子VIII多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)、CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)、CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)、CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)、CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)或CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29))具有至少96%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)、CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)、CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)、CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)、CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)或CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29))具有至少97%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)、CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)、CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)、CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)、CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)或CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29))具有至少98%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長

聚核苷酸序列(例如，CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)、CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)、CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)、CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)、CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)或CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29))具有至少99%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)、CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)、CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)、CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)、CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)或CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29))具有至少99.5%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與各別全長聚核苷酸序列(例如，CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)、CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)、CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)、CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)、CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)或CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29))具有至少99.9%一致性。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS23-

SC1-NA (SEQ ID NO: 28)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列為CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與選自由以下各者組成之群之序列具有至少95%一致性：CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與選自由以下各者組成之群之序列具有至少96%一致性：CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與選自由以下各者組成之群之序列具有至少97%一致性：CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與選自由以下各者組成之群之序列具有至少98%一致性：CS01-FL-NA、CS01-HC-

NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與選自由以下各者組成之群之序列具有至少99%一致性：CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與選自由以下各者組成之群之序列具有至少99.5%一致性：CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01m1-FL-NA、CS01m2-FL-NA、CS01m3-FL-NA、CS01m4-FL-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列與選自由以下各者組成之群之序列具有至少99.5%一致性：CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，核苷酸序列選自由以下各者組成之群：CS01-FL-NA、CS01-HC-NA、CS01-LC-NA、CS04-FL-NA、CS04-HC-NA、CS04-LC-NA、CS23-FL-NA、CS23-HC-NA、CS23-LC-NA、CS01-SC1-NA、CS04-SC1-NA、CS23-SC1-NA、CS01-SC2-NA、CS04-SC2-NA及CS23-SC2-NA。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，經編碼因子VIII多肽包含安置於兩種連續胺基酸之間的糖基化多肽。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸亦包括可操作地連接至編碼因子VIII多肽之聚核苷酸的啟動子元件。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸亦包括可操作地連接至編碼因子VIII多肽之聚核苷酸的強化子元件。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸亦包括可操作地連接至編碼因子VIII多肽之聚核苷酸的聚腺苷酸化元件。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，聚核苷酸亦包括以操作方式連接至編碼因子VIII多肽之核苷酸序列的內含子。

在上文所描述之聚核苷酸之一個實施例中，內含子安置於編碼因子VIII多肽之核苷酸序列的啟動子元件與轉譯起始位點(例如，第一編碼ATG)之間。

在另一態樣中，本發明提供一種包括如上文所描述之聚核苷酸之哺乳動物基因治療載體。

在上文所描述之哺乳動物基因治療載體之一個實施例中，哺乳動物基因治療載體為腺相關病毒(AAV)載體。

在上文所描述之哺乳動物基因治療載體之一個實施例中，AAV載體

為AAV-8載體。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療A型血友病之方法，其包括向有需要之患者投與如上文所描述之哺乳動物基因治療載體。

在另一態樣中，本發明提供一種用於治療A型血友病之如上文所描述之哺乳動物基因治療載體。

在另一態樣中，本發明提供如上文所描述之哺乳動物基因治療載體之用途，其用於製造供治療A型血友病用之藥劑。

【圖式簡單說明】

圖1展示野生型及ReFacto型人類因子VIII蛋白構築體之示意性說明。

圖2A及2B展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之CS04密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 1)(針對全長編碼序列，「CS04-FL-NA」)。

圖3展示根據一些實施例之由CS04密碼子經改變核苷酸序列編碼之因子VIII變異體胺基酸序列(SEQ ID NO: 2) (針對全長胺基酸序列，「CS04-FL-AA」)。

圖4展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之重鏈的CS04密碼子經改變核苷酸序列之部分(SEQ ID NO: 3) (「CS04-HC-NA」)。

圖5展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之輕鏈的CS04密碼子經改變核苷酸序列之部分(SEQ ID NO: 4) (「CS04-LC-NA」)。

圖6展示根據一些實施例之用於B域經取代連接子之例示性編碼序列(SEQ ID NO: 5-7)。BDLO01 (SEQ ID NO: 5)、BDLO04 (SEQ ID NO: 6)及BDLO23 (SEQ ID NO: 7)分別為編碼B域經取代連接子之CS01、

CS04及CS23密碼子經改變核苷酸序列的各別部分。

圖7A、7B及7C展示根據一些實施例之含有CS04密碼子經改變核苷酸序列之AAV載體序列(SEQ ID NO: 8)(「CS04-AV-NA」)。

圖8A及8B展示根據一些實施例之編碼單鏈因子VIII變異體之CS04 Δ (760-1667) (SPI (信號肽入選)；CS04 Δ (741-1648), SPE (信號肽排除))密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 9) (「CS04-SC1-NA」)。

圖9展示根據一些實施例之由CS01 Δ (760-1667) (SPI；CS01 Δ (741-1648), SPE)、CS04 Δ (760-1667) (SPI；CS04 Δ (741-1648), SPE)及CS23 Δ (760-1667) (SPI；CS23 Δ (741-1648), SPE)密碼子經改變核苷酸序列編碼的因子VIII變異體胺基酸序列(SEQ ID NO: 10) (分別為「CS01-SC1-AA」、「CS04-SC1-AA」及「CS23-SC1-AA」)。

圖10A及10B展示根據一些實施例之編碼單鏈因子VIII變異體之CS04 Δ (772-1667) (SPI；CS04 Δ (753-1648), SPE)密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 11) (「CS04-SC2-NA」)。

圖11展示根據一些實施例之由CS01 Δ (772-1667) (SPI；CS01 Δ (753-1648), SPE)、CS04 Δ (772-1667) (SPI；CS04 Δ (753-1648), SPE)及CS23 Δ (772-1667) (SPI；CS23 Δ (753-1648), SPE)密碼子經改變核苷酸序列編碼之因子VIII變異體胺基酸序列(SEQ ID NO: 12) (分別為「CS01-SC2-AA」、「CS04-SC2-AA」及「CS23-SC2-AA」)。

圖12A及12B展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之CS01密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 13) (「CS01-FL-NA」)。

圖13A及13B展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之CS08密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 14) (「CS08-FL-NA」)。

圖14A及14B展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之CS10密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 15) (「CS10-FL-NA」)。

圖15A及15B展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之CS11密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 16) (「CS11-FL-NA」)。

圖16A及16B展示根據一些實施例之CS40野生型ReFacto編碼序列(SEQ ID NO: 17) (「CS40-FL-NA」)。

圖17A及17B展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之CH25密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 18) (「CH25-FL-NA」)。

圖18展示根據一些實施例之野生型人類因子VIII胺基酸序列(SEQ ID NO: 19) (「FVIII-FL-AA」)。

圖19說明藉由將合成Refacto型BDD-FVIII DNA序列經由AscI及NotI限制位點插入載體主鏈pCh-BB01中，選殖pCS40、pCS01、pCS04、pCS08、pCS10、pCS11及pCh25構築體之方案。

圖20展示如藉由瓊脂糖凝膠電泳分析，AAV載體基因組製備物之完整性。色帶1，DNA標記；色帶2，vCS40；色帶3，vCS01；色帶4，vCS04。AAV載體均具有相同大小之基因組，遷移於大約5 kb處(右側箭頭)。左側上之刻度指示以千鹼基(kb)為單位之DNA片段之大小。

圖21展示藉由PAGE及銀染色對AAV載體製備物之蛋白質分析。色帶1，蛋白質標記(M)；色帶2，vCS40，色帶3，vCS01；及色帶4，vCS04。構築體均具有相同之由VP1、VP2及VP3(右側箭頭)組成之AAV8衣殼。左側上之刻度指示以千道爾頓(kDa)為單位之蛋白質標記之大小。

圖22A及22B展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之CS23密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 20) (「CS23-FL-NA」)。

圖23展示根據一些實施例之由CS23密碼子經改變核苷酸序列編碼之因子VIII變異體胺基酸序列(SEQ ID NO: 21) (「CS23-FL-AA」)。

圖24展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之重鏈的CS23密碼子經改變核苷酸序列之部分(SEQ ID NO: 22) (「CS23-HC-NA」)。

圖25展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之輕鏈的CS23密碼子經改變核苷酸序列之部分(SEQ ID NO: 23) (「CS23-LC-NA」)。

圖26展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之重鏈的CS01密碼子經改變核苷酸序列之部分(SEQ ID NO: 24) (「CS01-HC-NA」)。

圖27展示根據一些實施例之編碼因子VIII變異體之輕鏈的CS01密碼子經改變核苷酸序列之部分(SEQ ID NO: 25) (「CS01-LC-NA」)。

圖28A及28B展示根據一些實施例之編碼單鏈因子VIII變異體的CS01 Δ (760-1667) (SPI ; CS01 Δ (741-1648), SPE)密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 26) (「CS01-SC1-NA」)。

圖29A及29B展示根據一些實施例之編碼單鏈因子VIII變異體的CS01 Δ (772-1667) (SPI ; CS01 Δ (753-1648), SPE)密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 27) (「CS01-SC2-NA」)。

圖30A及30B展示根據一些實施例之編碼單鏈因子VIII變異體的CS23 Δ (760-1667) (SPI ; CS23 Δ (741-1648), SPE)密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 28) (「CS23-SC1-NA」)。

圖31A及31B展示根據一些實施例之編碼單鏈因子VIII變異體的CS23 Δ (772-1667) (SPI ; CS23 Δ (753-1648), SPE)密碼子經改變核苷酸序列(SEQ ID NO: 29) (「CS23-SC2-NA」)。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

本申請案主張2015年11月13日提交之美國臨時專利申請案第62/255,323號之優先權，其內容出於所有目的特此以全文引用之方式併入。

序列表

本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式以電子方式提交且以全文引用的方式併入本文中。2016年11月7日產生之該ASCII複本命名為008073-5115-WO_SL.txt且大小為183,311個位元組。

I. 引言

基於AAV之基因治療對於治療血友病患者具有較大前景。對於B型血友病，第一臨床資料令人鼓舞的為約10%之FIX水準可維持於至少一些患者中超過1年。然而對於A型血友病，出於多種原因獲得AAV載體之5-10%治療表現水準仍然具挑戰性。首先，因子VIII編碼序列太大而不能用於習知基於AAV之載體。第二，工程改造之B域缺失或截短之因子VIII構築體在活體內有較差表現，即使當密碼子最佳化時亦如此。第三，此等B域缺失或截短之因子VIII變異體構築體在活體內具有短半衰期，加重了較差表現之影響。第四，即使當表現時，FVIII亦不如其他凝血因子(諸如因子IX)般有效地自細胞分泌。

此外，此等難題不能藉由簡單地投與基因治療構築體之更高劑量來解決。根據當前知識，基於AAV之基因治療載體之載體劑量應增加高於 2×10^{12} vg/kg體重。此係由於在此類高劑量下，T細胞免疫反應經觸發，其破壞經轉導細胞且因此轉基因表現降低或甚至消除。因此，對於A型血友病患者而言，需要改良FVIII表現之策略來使得FVIII基因治療成為切實可

行之治療選擇。

本發明係關於對解決此等及與因子VIII基因治療相關之其他問題之密碼子經改變因子VIII變異體編碼序列的發現。舉例而言，本文中所揭示之聚核苷酸在哺乳動物細胞中提供明顯改良之表現，且歸因於穩定化之填充相互作用，呈現改良之病毒粒子封裝。在一些實施方案中，此等優勢藉由使用與密碼子經改變CS01、CS04及CS23構築體具有高序列一致性(例如，與CS01-HC、CS04-HC及CS23-HC重鏈編碼序列中之一者具有高序列一致性，且與CS01-LC、CS04-LC及CS23-LC輕鏈編碼序列中之一者具有高序列一致性)之用於因子VIII之重鏈及輕鏈的編碼序列來實現。

在一些實施方案中，由本文中所描述之聚核苷酸編碼之因子VIII分子已藉由截短、刪除或替換野生型B域而縮短。因而，聚核苷酸更適合於經由習知基因治療載體表現因子VIII，該等習知基因治療載體低效地表現更大之多肽，諸如野生型因子VIII。

有利地，本文中顯示CS01、CS04及CS23密碼子經改變因子VIII變異體編碼序列在活體內提供B域缺失之因子VIII構築體的優異表現。舉例而言，在實例2及表4中顯示在因子VIII基因敲除小鼠中，相對於用野生型聚核苷酸序列(SEQ ID NO: 17)編碼之相對應CS40構築體，靜脈內投與具有CS01 (SEQ ID NO: 13)、CS04 (SEQ ID NO: 1)及CS23 (SEQ ID NO: 20)編碼序列之基於AAV之基因治療載體使得因子VIII之表現增加18倍、74倍及30倍 (表4)。

此外，本文中亦展示CS01及CS04密碼子經改變因子VIII變異體編碼序列提供優異之病毒粒子封裝及病毒產生。舉例而言，在實例1中，當自相同量之細胞集結粒分離時，相對於用野生型聚核苷酸序列編碼之相對應

CS40構築體，顯示含有CS01及CS04構築體之AAV載體構築體提供大5至7倍之病毒產量。

II. 定義

如本文中所使用，除非另外規定，否則以下術語具有歸屬於其之含義。

如本文中所使用，術語「因子VIII」及「FVIII」可互換使用，且係指具有因子VIII活性之任何蛋白質(例如，活性FVIII，常常稱作FVIIIa)或具有因子VIII活性、尤其因子IXa輔因子活性之蛋白質之蛋白質前體(例如，原蛋白或前原蛋白)。在一例示性實施例中，因子VIII多肽係指序列與野生型因子VIII多肽之重鏈及輕鏈具有高序列一致性(例如，至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更高)之多肽。在一些實施例中，因子VIII多肽之B域用連接子多肽缺失、截短或替換以減小編碼因子VIII多肽之聚核苷酸的大小。在一例示性實施例中，CS04-FL-AA之胺基酸20-1457構成因子VIII多肽。

野生型因子VIII多肽之非限制性實例包括人類前原因子VIII(例如，GenBank寄存編號AAA52485、CAA25619、AAA58466、AAA52484、AAA52420、AAV85964、BAF82636、BAG36452、CAI41660、CAI41666、CAI41672、CAI43241、CAO03404、EAW72645、AAH22513、AAH64380、AAH98389、AAI11968、AAI11970或AAB61261)、相對應原因子VIII及其天然變異體；豬前原因子VIII(例如，UniProt寄存編號F1RZ36或K7GSZ5)、相對應原因子VIII及其天然變異體；小鼠前原因子VIII(例如，GenBank寄存編號AAA37385、CAM15581、CAM26492或EDL29229)、相對應原因子VIII及其天然變異

體；大鼠前原因子VIII (例如，Genbank寄存編號AAQ21580)、相對應原因子VIII及其天然變異體；大鼠前原因子VIII；及其他哺乳動物因子VIII同系物(例如，猴、猿、倉鼠、天竺鼠等)。

如本文中所使用，因子VIII多肽包括具有因子IX輔因子活性之天然變異體及人工構築體。如本發明中所使用，因子VIII涵蓋保留一些基本因子IX輔因子活性(例如，相對應野生型活性之至少5%、10%、25%、50%、75%或更大)之任何天然變異體、替代序列、同功異構物或突變蛋白質。發現於人類群體中之因子VIII胺基酸變型(相對於FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19))之實例包括(但不限於)S19R、R22T、Y24C、Y25C、L26P/R、E30V、W33G、Y35C/H、G41C、R48C/K、K67E/N、L69P、E72K、D75E/V/Y、P83R、G89D/V、G92A/V、A97P、E98K、V99D、D101G/H/V、V104D、K108T、M110V、A111T/V、H113R/Y、L117F/R、G121S、E129V、G130R、E132D、Y133C、D135G/Y、T137A/I、S138R、E141K、D145H、V147D、Y155H、V159A、N163K、G164D/V、P165S、C172W、S176P、S179P、V181E/M、K185T、D186G/N/Y、S189L、L191F、G193R、L195P、C198G、S202N/R、F214V、L217H、A219D/T、V220G、D222V、E223K、G224W、T252I、V253F、N254I、G255V、L261P、P262L、G263S、G266F、C267Y、W274C、H275L、G278R、G280D、E284K、V285G、E291G/K、T294I、F295L、V297A、N299I、R301C/H/L、A303E/P、I307S、S308L、F312S、T314A/I、A315V、G323E、L326P、L327P/V、C329F、I331V、M339T、E340K、V345A/L、C348R/S/Y、Y365C、R391C/H/P、S392L/P、A394S、W401G、

I405F/S 、 E409G 、 W412G/R 、 K427I 、 L431F/S 、 R437P/W 、 I438F 、
G439D/S/V 、 Y442C 、 K444R 、 Y450D/N 、 T454I 、 F455C 、 G466E 、
P470L/R/T 、 G474E/R/V 、 E475K 、 G477V 、 D478N 、 T479R 、 F484C 、
A488G 、 R490G 、 Y492C/H 、 Y492H 、 I494T 、 P496R 、 G498R 、
R503H 、 G513S/V 、 I522Y 、 K529E 、 W532G 、 P540T 、 T541S 、
D544N 、 R546W 、 R550C/G/H 、 S553P 、 S554C/G 、 V556D 、 R560T 、
D561G/H/Y 、 I567T 、 P569R 、 S577F 、 V578A 、 D579A/H 、 N583S 、
Q584H/K/R 、 I585R/T 、 M586V 、 D588G/Y 、 L594Q 、 S596P 、
N601D/K 、 R602G 、 S603I/R 、 W604C 、 Y605H/S 、 N609I 、 R612C 、
N631K/S 、 M633I 、 S635N 、 N637D/I/S 、 Y639C 、 L644V 、 L650F 、
V653A/M 、 L659P 、 A663V 、 Q664P 、 F677L 、 M681I 、 V682F 、
Y683C/N 、 T686R 、 F698L 、 M699T/V 、 M701I 、 G705V 、 G710W 、
N713I 、 R717L/W 、 G720D/S 、 M721I/L 、 A723T 、 L725Q 、 V727F 、
E739K 、 Y742C 、 R795G 、 P947R 、 V1012L 、 E1057K 、 H1066Y 、
D1260E 、 K1289Q 、 Q1336K 、 N1460K 、 L1481P 、 A1610S 、 I1698T 、
Y1699C/F 、 E1701K 、 Q1705H 、 R1708C/H 、 T1714S 、 R1715G 、
A1720V 、 E1723K 、 D1727V 、 Y1728C 、 R1740G 、 K1751Q 、 F1762L 、
R1768H 、 G1769R 、 L1771P 、 L1775F/V 、 L1777P 、 G1779E/R 、
P1780L 、 I1782R 、 D1788H 、 M1791T 、 A1798P 、 S1799H 、
R1800C/G/H 、 P1801A 、 Y1802C 、 S1803Y 、 F1804S 、 L1808F 、
M1842I 、 P1844S 、 T1845P 、 E1848G 、 A1853T/V 、 S1858C 、 K1864E 、
D1865N/Y 、 H1867P/R 、 G1869D/V 、 G1872E 、 P1873R 、 L1875P 、
V1876L 、 C1877R/Y 、 L1882P 、 R1888I 、 E1894G 、 I1901F 、

E1904D/K、S1907C/R、W1908L、Y1909C、A1939T/V、N1941D/S、G1942A、M1945V、L1951F、R1960L/Q、L1963P、S1965I、M1966I/V、G1967D、S1968R、N1971T、H1973L、G1979V、H1980P/Y、F1982I、R1985Q、L1994P、Y1998C、G2000A、T2004R、M2007I、G2013R、W2015C、R2016P/W、E2018G、G2022D、G2028R、S2030N、V2035A、Y2036C、N2038S、2040Y、G2045E/V、I2051S、I2056N、A2058P、W2065R、P2067L、A2070V、S2082N、S2088F、D2093G/Y、H2101D、T2105N、Q2106E/P/R、G2107S、R2109C、I2117F/S、Q2119R、F2120C/L、Y2124C、R2135P、S2138Y、T2141N、M2143V、F2145C、N2148S、N2157D、P2162L、R2169C/H、P2172L/Q/R、T2173A/I、H2174D、R2178C/H/L、R2182C/H/P、M2183R/V、L2185S/W、S2192I、C2193G、P2196R、G2198V、E2200D、I2204T、I2209N、A2211P、A2220P、P2224L、R2228G/L/P/Q、L2229F、V2242M、W2248C/S、V2251A/E、M2257V、T2264A、Q2265R、F2279C/I、I2281T、D2286G、W2290L、G2304V、D2307A、P2319L/S、R2323C/G/H/L、R2326G/L/P/Q、Q2330P、W2332R、I2336F、R2339T、G2344C/D/S及C2345S/Y。因子VIII蛋白亦包括含有轉譯後修飾之多肽。

一般而言，編碼因子VIII之聚核苷酸編碼非活性單鏈多肽(例如，前原蛋白)，其經歷轉譯後處理以形成活性因子VIII蛋白(例如，FVIIIa)。舉例而言，參看圖1，野生型人類因子VIII前原蛋白首先經裂解以釋放經編碼信號肽(未展示)，形成第一單鏈原蛋白(展示為「人類野生型FVIII」)。隨後原蛋白在B域與A3域之間裂解以形成包括因子VIII重鏈(例如，A1及

A2域)及B域之第一多肽，及包括因子VIII輕鏈(例如，包括A3、C1及C3域)之第二多肽。第一多肽進一步裂解以移除B域，且亦分離A1及A2域，其在成熟因子VIIIa蛋白中保持與因子VIII輕鏈相締合。對於因子VIII成熟方法之評述，參見Graw等人, *Nat Rev Genet.*, 6(6):488-501 (2005)，其內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

然而，在一些實施例中，因子VIII多肽為單鏈因子VIII多肽。單鏈因子VIII多肽經工程改造以移除天然裂解位點，且視情況移除、截短或替換因子VIII之B域。因而，其因裂解(不為視情況選用之信號及/或前導肽之裂解)而不成熟，且作為單鏈為活性的。單鏈因子VIII多肽之非限制性實例描述於Zollner等人 (*Thromb Res*, 134(1):125-31 (2014))及Donath等人 (*Biochem J.*, 312(1):49-55 (1995))中，其揭示內容出於所有目的特此以全文引用之方式併入。

如本文中所使用，術語「因子VIII重鏈」或簡單地「重鏈」係指因子VIII多肽之A1及A2域之聚集體。在一例示性實施例中，CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)之胺基酸20-759構成因子VIII重鏈。

如本文中所使用，術語「因子VIII輕鏈」或簡單地「輕鏈」係指因子VIII多肽之A3、C1及C2域之聚集體。在一例示性實施例中，CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)之胺基酸774-1457構成因子VIII輕鏈。在一些實施例中，因子VIII輕鏈排除在活體內在成熟期間釋放之酸性a3肽。

一般而言，因子VIII重鏈及輕鏈表現為單一多肽鏈，例如連同視情況選用之B域或B域經取代連接子一起。然而在一些實施例中，因子VIII重鏈及因子VIII輕鏈表現為單獨的多肽鏈(例如，共表現)，且經重建以形成因子VIII蛋白(例如，活體內或活體外)。

如本文中所使用，術語「B域經取代連接子」及「因子VIII連接子」可互換使用，且係指野生型因子VIII B域之截短型式(例如，FVIII-FL-AA (SEQ ID NO: 19)之胺基酸760-1667)，或經工程改造來替換因子VIII多肽之B域之肽。如本文中所使用，在根據一些實施例之因子VIII變異體多肽中，因子VIII連接子安置於因子VIII重鏈之C端與因子VIII輕鏈之N端之間。B域經取代連接子之非限制性實例揭示於以下各者中：美國專利第4,868,112號、第5,112,950號、第5,171,844號、第5,543,502號、第5,595,886號、第5,610,278號、第5,789,203號、第5,972,885號、第6,048,720號、第6,060,447號、第6,114,148號、第6,228,620號、第6,316,226號、第6,346,513號、第6,458,563號、第6,924,365號、第7,041,635號及第7,943,374號；美國專利申請公開案第2013/024960號、第2015/0071883號及第2015/0158930號；及PCT公開案第WO 2014/064277號及第WO 2014/127215號，以上者之揭示內容出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

除非本文中另外規定，否則因子VIII胺基酸之編號係指全長野生型人類因子VIII序列(FVIII-FL-AA) (在圖18中呈現為SEQ ID NO: 19)中之相對應胺基酸。因而，當提及本文中所揭示之因子VIII變異體蛋白中之胺基酸取代時，所敘述胺基酸編號係指全長野生型因子VIII序列中之類似(例如，結構上或功能上等效)及/或同源(例如，在一級胺基酸序列中進化保守的)胺基酸。舉例而言，T2105N胺基酸取代係指在全長野生型人類因子VIII序列(FVIII-FL-AA；SEQ ID NO: 19)之位置2105處的T至N取代及在由CS04編碼之因子VIII變異體蛋白(CS04-FL-AA；SEQ ID NO: 2)之位置1211處的T至N取代。

如本文中所描述，因子VIII胺基酸編號系統視是否包括因子VIII信號肽(例如，全長野生型人類因子VIII序列之胺基酸1至19)而定。在包括信號肽時，編號稱作「信號肽入選」或「SPI」。在不包括信號肽時，編號稱作「信號肽排除」或「SPE」。舉例而言，對於與SPE編號中之F309S相同之胺基酸，F328S為SPI編號。除非另有指示，否則所有胺基酸編號係指全長野生型人類因子VIII序列(FVIII-FL-AA) (在圖18中呈現為SEQ ID NO: 19)中之相對應胺基酸。

如本文中所描述，相較於由天然編碼之因子VIII構築體(例如，使用野生型人類密碼子編碼相同因子VIII構築體之聚核苷酸)提供之因子VIII表現水準，密碼子經改變聚核苷酸提供活體內轉基因因子VIII之增加之表現(例如，當作為基因治療載體之部分投與時)。如本文中所使用，術語「增加之表現」係指相較於投與天然編碼之因子VIII構築體之動物血液中的轉基因因子VIII活性水準，投與編碼因子VIII之密碼子經改變聚核苷酸之動物血液中的轉基因因子VIII活性的增加水準。可使用此項技術中已知之任何因子VIII活性量測活性水準。用於確定因子VIII活性之一例示性分析為Technochrome FVIII分析(Technoclone, Vienna, Austria)。

在一些實施例中，增加之表現係指相較於投與天然編碼之因子VIII聚核苷酸之動物血液中的轉基因因子VIII活性水準，投與密碼子經改變因子VIII聚核苷酸之動物血液中的大至少25%之轉基因因子VIII活性。在一些實施例中，增加之表現係指相較於投與天然編碼之因子VIII聚核苷酸之動物血液中的轉基因因子VIII活性水準，投與密碼子經改變因子VIII聚核苷酸之動物血液中的大至少50%、大至少75%、大至少100%、大至少3倍、大至少4倍、大至少5倍、大至少6倍、大至少7倍、大至少8倍、大至

少9倍、大至少10倍、大至少15倍、大至少20倍、大至少25倍、大至少30倍、大至少40倍、大至少50倍、大至少60倍、大至少70倍、大至少80倍、大至少90倍、大至少100倍、大至少125倍、大至少150倍、大至少175倍、大至少200倍、大至少225倍或大至少250倍之轉基因因子VIII活性。

如本文中所描述，相較於由天然編碼之因子VIII構築體(例如，使用野生型人類密碼子編碼相同因子VIII構築體之聚核苷酸)提供之載體產生水準，密碼子經改變聚核苷酸提供增加之載體產生。如本文中所使用，術語「增加之病毒產生」係指相較於接種有天然編碼之因子VIII構築體之細胞培養物中的載體產量，接種有編碼因子VIII之密碼子經改變聚核苷酸之細胞培養物中的增加之載體產量(例如，效價/公升培養物)。可使用此項技術中已知之任何載體效價分析量測載體產量。用於確定載體產量(例如，AAV載體之載體產量)之一例示性分析為靶向AAV2反向末端重複之qPCR (Aurnhammer, Human Gene Therapy Methods: 部分 B 23:18-28 (2012))。

在一些實施例中，增加之病毒產生係指在相同類型培養物中，相較於天然編碼之因子VIII構築體之產量，大至少25%之密碼子經改變載體產量。在一些實施例中，增加之載體產生係指在相同類型之培養物中，相較於天然編碼之因子VIII構築體之產量，大至少50%、大至少75%、大至少100%、大至少3倍、大至少4倍、大至少5倍、大至少6倍、大至少7倍、大至少8倍、大至少9倍、大至少10倍、大至少15倍或大至少20倍之密碼子經改變載體產量。

如本文中所使用，術語「血友病」係指廣泛藉由降低之血液凝結或

凝固表徵之疾病病況之群。血友病可指類型A、類型B或類型C血友病，或指所有三種疾病類型之複合。類型A血友病(A型血友病(hemophilia A))由因子VIII (FVIII)活性之降低或損失造成且為最重要之血友病子型。類型B血友病(B型血友病(hemophilia B))由因子IX (FIX)凝結功能之損失或降低造成。類型C血友病(C型血友病(hemophilia C))為因子XI (FXI)凝結活性之損失或降低之後果。A型及B型血友病為X連鎖疾病，而C型血友病為常染色體的。針對血友病之習知治療包括預防性及按需求投與凝結因子，諸如FVIII、FIX (包括Bebulin®-VH)及FXI，以及FEIBA-VH、去胺加壓素及血漿輸注。

如本文中所使用，術語「FVIII基因治療」包括向患者提供編碼因子VIII之核酸以減輕、減弱或預防與血友病相關之一或多種症狀(例如，臨床因素)的復發之任何治療方法。該術語涵蓋投與包含編碼因子VIII分子、包括因子VIII之任何修飾形式(例如，因子VIII變異體)之核酸的任何化合物、藥物、程序或方案，以維持或改善患有血友病之個體之健康。熟習此項技術者將瞭解可例如基於根據本發明獲得之結果來改變FVIII治療之過程或FVIII治療劑之劑量。

如本文中所使用，術語「繞道治療」包括向患者提供非因子VIII止血劑、化合物或凝血因子以減輕、減弱或預防與血友病相關之一或多種症狀(例如，臨床因素)的復發之任何治療方法。非因子VIII化合物及凝血因子包括(但不限於)因子VIII抑制劑繞道活性(FEIBA)、重組活化之因子VII (FVIIa)、凝血酶原複合物濃縮物及活化之凝血酶原複合物濃縮物。此等非因子VIII化合物及凝血因子可為重組或血漿衍生的。熟習此項技術者將瞭解可例如基於根據本發明獲得之結果改變繞道治療之過程或繞道治療之

劑量。

如本文中所使用，「組合治療」包括投與編碼因子VIII分子之核酸及習知A型血友病治療劑，包括向患者提供編碼因子VIII分子之核酸與因子VIII分子及/或非因子VIII止血劑(例如，繞道治療劑)以減輕、減弱或預防與血友病相關之一或多種症狀(例如，臨床因素)的復發之任何治療方法。該術語涵蓋投與包括編碼因子VIII分子(包括因子VIII之任何修飾形式)之核酸的任何化合物、藥物、程序或方案，其適用於維持或改善患有血友病之個體之健康，且包括本文中所描述之治療劑中之任一者。

術語「治療有效量或劑量」或「治療足夠量或劑量」或「有效或足夠量或劑量」係指產生其投與所欲產生的治療作用之劑量。舉例而言，適用於治療血友病之藥物之治療有效量可為能夠預防或減輕與血友病相關之一或多種症狀的量。準確劑量將視治療目的而定，且可將藉由熟習此項技術者使用已知技術確定(參見例如，Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷，1992)；Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999)；Pickar, *Dosage Calculations* (1999)；及Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro, 編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

如本文中所使用，術語「基因」係指編碼多肽鏈之DNA分子之片段(例如，編碼區)。在一些實施例中，基因藉由立即在編碼區之前、之後及/或介入編碼區之區域安置，該等區域涉及產生多肽鏈(例如，調節元件，諸如啟動子、強化子、聚腺苷酸化序列、5'非轉譯區、3'非轉譯區域或內含子)。

如本文中所使用，術語「調節元件」係指提供細胞中編碼序列之表

現之核苷酸序列，諸如啟動子、強化子、終止子、聚腺苷酸化序列、內含子等。

如本文中所使用，術語「啟動子元件」係指幫助控制編碼序列之表現之核苷酸序列。一般而言，啟動子元件位於基因轉譯起始位點之5'。然而，在某些實施例中，啟動子元件可位於內含子序列內或編碼序列之3'。在一些實施例中，適用於基因治療載體之啟動子來源於靶蛋白之內源基因(例如，因子VIII啟動子)。在一些實施例中，適用於基因治療載體之啟動子對目標生物體之特定細胞或組織中之表現具有特異性(例如，肝特異性啟動子)。在又其他實施例中，複數個充分表徵之啟動子元件中之一者用於本文中所描述之基因治療載體。充分表徵之啟動子元件之非限制性實例包括CMV早期啟動子、 β -肌動蛋白啟動子及甲基CpG結合蛋白2 (MeCP2)啟動子。在一些實施例中，啟動子為組成型啟動子，其實質上驅動靶蛋白之恆定表現。在其他實施例中，啟動子為誘導型啟動子，其回應於特定刺激物(例如，暴露於特定治療劑或藥劑)驅動靶蛋白之表現。針對AAV介導之基因治療之設計啟動子的綜述，參見Gray等人(Human Gene Therapy 22:1143-53 (2011))，其內容出於所有目的明確地以全文引用之方式併入。

如本文中所使用，術語「載體」係指用以將核酸(例如，編碼因子VIII基因治療構築體)轉移於宿主細胞中之任何媒介。在一些實施例中，載體包括複製子，其用於連同靶核酸一起複製媒介。適用於基因治療之載體之非限制性實例包括質體、噬菌體、黏質體、人工染色體及病毒，其在活體內充當複製之自主單元。在一些實施例中，載體為用於引入靶核酸(例如，編碼因子VIII變異體之密碼子經改變聚核苷酸)之病毒媒介。許多

適用於基因治療之經修飾真核病毒在此項技術中已知。舉例而言，腺相關病毒(AAV)尤其較適用於人類基因治療，因為人類為病毒之天然宿主，天然病毒促成任何疾病不為人所知，且病毒激發輕度免疫反應。

如本文中所使用，術語「CpG島」係指具有統計學上升高密度之CpG二核苷酸之聚核苷酸內的區域。如本文中所使用，若在200個鹼基對窗內：(i)區域之GC含量大於50%，及(ii)如藉由以下關係所定義，所觀測CpG二核苷酸與預期CpG二核苷酸之比為至少0.6，則聚核苷酸(例如，編碼密碼子經改變因子VIII蛋白之聚核苷酸)之區域為CpG島：

$$\frac{N[CpG]*N[窗長度]}{N[C]*N[G]} \geq 0.6。$$

針對鑑別CpG島之方法之額外資訊，參見Gardiner-Garden M.等人, J Mol Biol., 196(2):261-82 (1987)，其內容出於所有目的明確地以全文引入之方式併入本文中。

如本文中所使用，術語「核酸」係指呈單鏈或雙鏈形式之去氧核糖核苷酸或核糖核苷酸及其聚合物及其互補序列。該術語涵蓋含有合成的、天然存在的及非天然存在的已知核苷酸類似物或經修飾主鏈殘基或鏈之核酸，其具有與參考核酸類似之結合特性，且其以與參考核核苷酸類似之方式代謝。此類類似物之實例包括(但不限於)硫代磷酸酯、胺基磷酸酯、膦酸甲酯、對掌性膦酸甲酯、2-O-甲基核糖核苷酸及肽核酸(PNA)。

術語「胺基酸」係指天然存在及非天然之胺基酸，包括以類似於天然存在之胺基酸的方式發揮功能之胺基酸類似物及胺基酸模擬物。天然存在之胺基酸包括由遺傳密碼編碼之胺基酸，以及稍後經修飾之胺基酸，例如羥基脯胺酸、γ-羧基麩胺酸及O-磷絲胺酸。天然存在之胺基酸可包括例如D-胺基酸及L-胺基酸。本文中所使用之胺基酸亦可包括非天然胺基

酸。胺基酸類似物係指基本化學結構與天然存在之胺基酸相同(亦即任何碳與氫、羧基、胺基及R基團結合)的化合物，例如高絲胺酸、正白胺酸、甲硫胺酸亞砷或甲硫胺酸甲基銻。此類類似物具有經修飾R基團(例如，正白胺酸)或經修飾肽主鏈，但保留與天然存在之胺基酸相同之基本化學結構。胺基酸模擬物係指結構不同於胺基酸之一般化學結構，但以類似於天然存在之胺基酸的方式發揮功能之化學化合物。胺基酸在本文中可由其通常已知之三字母符號或由IUPAC-IUB生物化學命名法委員會(Biochemical Nomenclature Commission)所推薦之單字母符號來提及。同樣，核苷酸可由其通常可接受之單字母密碼來提及。

關於胺基酸序列，一般熟習此項技術者將認識到改變、添加或缺失編碼序列中之單個胺基酸或較小百分比之胺基酸之核酸或肽序列的個別取代、缺失或添加為「經保守修飾之變異體」，其中該改變引起一胺基酸經化學上類似之胺基酸取代。提供功能上類似之胺基酸的保守取代表在此項技術中已熟知。此類經保守修飾之變異體另外為且不排除本發明之多晶型變異體、種間同源物及對偶基因。

提供功能上類似之胺基酸之保守胺基酸取代在此項技術中已熟知。視特定胺基酸(例如催化、結構或空間重要之胺基酸)之功能性而定，胺基酸之不同分組可視為彼此保守取代的。基於胺基酸之電荷及極性、胺基酸之疏水性、胺基酸之表面暴露/結構性質及胺基酸之二級結構傾向，**表1**提供視為保守取代之胺基酸之分組。

表1.基於蛋白質中之殘基功能性的保守胺基酸取代之分組

重要特徵	保守分組
電荷/極性	1. H、R及K
	2. D及E

	3. C、T、S、G、N、Q及Y 4. A、P、M、L、I、V、F及W
疏水性	1. D、E、N、Q、R及K 2. C、S、T、P、G、H及Y 3. A、M、I、L、V、F及W
結構/表面暴露	1. D、E、N、Q、H、R及K 2. C、S、T、P、A、G、W及Y 3. M、I、L、V及F
二級結構傾向	1. A、E、Q、H、K、M、L及R 2. C、T、I、V、F、Y及W 3. S、G、P、D及N
進化保守	1. D及E 2. H、K及R 3. N及Q 4. S及T 5. L、I及V 6. F、Y及W 7. A及G 8. M及C

在兩個或多於兩個核酸或肽序列的情形下，術語「一致」或百分比「一致性」係指相同或具有指定百分比之相同胺基酸殘基或核苷酸(亦即當在比較窗或指定區域內針對最大對應性進行比較且比對時，在指定區域內約60%一致性，較佳65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的一致性)之兩個或多於兩個序列或子序列，如使用例如具有預設參數之下文所描述之BLAST或BLAST 2.0序列比較演算法量測或藉由人工比對及目視檢查量測。

如此項技術中已知，許多不同程式可用以鑑別蛋白質(或如下文所論述之核酸)與已知序列是否具有序列一致性或相似性。使用此項技術中已知之標準技術、較佳使用預設設定或藉由檢查來確定序列一致性及/或相

似性，該等標準技術包括(但不限於)Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.*, 2:482 (1981)之局部序列一致性演算法；Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.*, 48:443 (1970)之序列一致性比對演算法；Pearson & Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 85:2444 (1988)之相似性方法之檢索；此等演算法之電腦化實施方案(Wisconsin Genetics 套裝軟體，Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, WI 中之 GAP、BESTFIT、FASTA 及 TFASTA)；由Devereux 等人, *Nucl. Acid Res.*, 12:387-395 (1984)所描述之最好擬合序列程式。較佳地，藉由FastDB基於以下參數計算百分比一致性：錯配罰分1；空隙罰分1；空隙大小罰分0.33；及接合罰分30，「Current Methods in Sequence Comparison and Analysis,」 *Macromolecule Sequencing and Synthesis, Selected Methods and Applications*, 第127-149頁(1988), Alan R. Liss, Inc,以上所有者以引用之方式併入。

適用演算法之一實例為PILEUP。PILEUP使用漸進式成對比對來產生一組相關序列之多序列比對。其亦可繪製展示用以產生比對之叢集關係之樹形圖。PILEUP使用Feng & Doolittle, *J. Mol. Evol.* 35:351-360 (1987)之漸進式比對方法之簡化形式；該方法類似於由Higgins & Sharp *CABIOS* 5:151-153 (1989)所描述之方法，以上者均以引用之方式併入。適用PILEUP參數包括預設空隙權重3.00、預設空隙長度權重0.10及加權末端空隙。

適用演算法之另一實例為BLAST演算法，其描述於以下者中：Altschul等人, *J. Mol. Biol.* 215, 403-410, (1990)；Altschul等人, *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402 (1997)；及Karlin等人, *Proc. Natl. Acad. Sci.*

U.S.A. 90:5873-5787 (1993)，以上者均以引用之方式併入。尤其適用之 BLAST 程式為 WU-BLAST-2 程式，其獲自 Altschul 等人，Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996)；[<http://blast.wustl.edu/blast/README.html>]。WU-BLAST-2 使用數個檢索參數，其中之大多數設定成預設值。使用以下值設定可調節參數：重疊間隔=1、重疊分數=0.125、詞臨限值(T)=11。HSP S 及 HSP S2 參數為動態值且藉由本身程式視特定序列之組成及相關序列檢索之特定資料庫之組成而確立；然而可調節該等值以提高敏感性。

如由以引用之方式併入之 Altschul 等人，Nucl. Acids Res., 25:3389-3402 所報導，一額外適用之演算法為空隙 BLAST。空隙 BLAST 使用 BLOSUM-62 取代得分；臨限值 T 參數設定為 9；雙擊法用於觸發無空隙延伸部分，電荷空隙長度 k，代價為 10+k；Xu 設定為 16，且 Xg 對於資料庫檢索階段設定為 40 且對於演算法之輸出階段設定為 67。空隙比對藉由對應於 ~22 比特之得分觸發。

藉由匹配之一致殘基之數目除以比對區域中「更長」序列之殘基總數來確定 % 胺基酸序列一致性值。「更長」序列為比對區域中具有大多數實際殘基之一者(忽略藉由 WU-Blast-2 引入以最大化比對得分之空隙)。以類似方式，關於所鑑別多肽之編碼序列，「百分比(%)核酸序列一致性」定義為與細胞循環蛋白之編碼序列中之核苷酸殘基一致的候選序列中之核苷酸殘基之百分比。較佳方法使用設定為預設參數之 WU-BLAST-2 之 BLASTN 模組，其中重疊間隔及重疊分數分別設定為 1 及 0.125。

比對可包括將空隙引入待比對之序列中。另外，針對含有比由圖 2 之序列(SEQ ID NO: 1)編碼之蛋白更多或更少胺基酸的序列，應理解在一個

實施例中，序列一致性之百分比將基於相對於胺基酸或核苷酸之總數的一致胺基酸或核苷酸之數目確定。因此舉例而言，在一個實施例中，如下文所論述比圖2中所展示序列(SEQ ID NO: 1)更短之序列之序列一致性將使用更短序列中之核苷酸之數目確定。在百分比一致性計算中，相對權重不經賦予序列變型之多種表現形式，諸如插入、缺失、取代等。

在一個實施例中，僅一致性打正分(+1)且包括空隙之序列變型之所有形式經指定「0」值，其避免用於序列相似性計算之如下文所描述之加權刻度或參數的需要。可例如藉由匹配之一致殘基之數目除以比對區域中「更短」序列之殘基總數且乘以100來計算百分比序列一致性。「更長」序列為比對區域中具有大多數實際殘基之一者。

術語「對偶基因變異體」係指特定基因座處基因以及來源於基因之mRNA轉錄物之cDNA及由其編碼之多肽的多晶型形式。術語「較佳之哺乳動物密碼子」係指自編碼最常用於哺乳動物細胞中所表現之蛋白質之胺基酸的密碼子集合當中之密碼子子集，如選自以下清單：Gly (GGC、GGG)；Glu (GAG)；Asp (GAC)；Val (GTG、GTC)；Ala (GCC、GCT)；Ser (AGC、TCC)；Lys (AAG)；Asn (AAC)；Met (ATG)；Ile (ATC)；Thr (ACC)；Trp (TGG)；Cys (TGC)；Tyr (TAT、TAC)；Leu (CTG)；Phe (TTC)；Arg (CGC、AGG、AGA)；Gln (CAG)；His (CAC)；及Pro (CCC)。

如本文中所使用，術語密碼子經改變係指編碼多肽(例如，因子VIII變異體蛋白)之聚核苷酸序列，其中編碼多肽之天然聚核苷酸之至少一個密碼子已經變化以改良聚核苷酸序列之特性。在一些實施例中，經改良特性促進編碼多肽之mRNA之轉錄增加，mRNA之穩定性增加(例如，改良

之mRNA半衰期)、多肽之轉譯增加及/或聚核苷酸於載體內之封裝增加。可用以獲得經改良特性之更改之非限制性實例包括改變用於特定胺基酸之密碼子之用法及/或分佈；調節總體及/或局部GC含量；移除富AT序列；移除重複序列元件，調節總體及/或局部CpG二核苷酸含量；移除隱藏的調節元件(例如，TATA框及CCAAT框元件)；移除內含子/外顯子剪接位點，改良調節序列(例如，引入Kozak共同序列)；及移除能夠在經轉錄mRNA中形成二級結構(例如，莖環)之序列元件。

如本文所論述，本文中可能存在多種命名法來係指本發明之組分。「CS-號」(例如，「CS04」、「CS01」、「CS23」等)係指編碼FVIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸及/或經編碼多肽，包括變異體。舉例而言，CS01-FL係指**全長**密碼子經改變CS01聚核苷酸序列或由CS01聚核苷酸序列編碼之胺基酸序列(在本文中有時稱作「CS01-FL-AA」(針對**胺基酸**序列)及「CS01-FL-NA」(針對**核酸**序列))。類似地，「CS01-LC」係指編碼FVIII多肽之輕鏈之密碼子經改變核酸序列(「CS01-LC-NA」)，或由CS01聚核苷酸序列編碼之FVIII輕鏈之胺基酸序列(有時在本文中亦稱作「CS01-LC-AA」)。同樣，對於FVIII重鏈，CS01-HC、CS01-HC-AA及CS01-HC-NA相同。如將由此項技術者所瞭解，對於僅密碼子經改變之構築體，諸如CS01、CS04、CS23等(例如，其相較於Refacto不含有額外胺基酸取代)，胺基酸序列將一致，因為胺基酸序列不因密碼子最佳化而改變。因此，本發明之序列構築體包括(但不限於)CS01-FL-NA、CS01-FL-AA、CS01-LC-NA、CS01-LC-AA、CS01-HC-AA、CS01-HC-NA、CS04-FL-NA、CS04-FL-AA、CS04-LC-NA、CS04-LC-AA、CS04-HC-AA、CS04-HC-NA、CS23-FL-NA、CS23-FL-AA、CS23-LC-NA、

CS23-LC-AA、CS23-HC-AA及CS23-HC-NA。

III. 密碼子經改變因子VIII變異體

在一些實施例中，本發明提供編碼因子VIII變異體之密碼子經改變聚核苷酸。當在基於AAV之基因治療構築體中投與時，此等密碼子經改變聚核苷酸提供明顯改良之因子VIII表現。相較於習知之密碼子最佳化構築體，密碼子經改變聚核苷酸亦顯示改良之AAV病毒粒子封裝。如實例2及表4中所顯示，申請者已經由發現編碼因子VIII多肽之三種密碼子經改變聚核苷酸(CS01-FL-NA、CS04-FL-NA及CS23-FL-NA)而獲得此等優勢，該因子VIII多肽具有人類野生型因子VIII重鏈及輕鏈，及含有弗林蛋白酶裂解位點以促進活性FVIIIa蛋白在活體內成熟之短的14個胺基酸之B域經取代連接子(「SQ」連接子)。

在一個實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸的核苷酸序列與至少編碼因子VIII重鏈及因子VIII輕鏈之CS01、CS04或CS23 (分別為SEQ ID NO 13、1及20)內之序列具有高序列一致性。如此項技術中已知，因子VIII之B域對於活體內活性非必需。因此，在一些實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸完全缺乏因子VIII B域。在一些實施例中，天然因子VIII B域用含有弗林蛋白酶裂解位點之短胺基酸連接子替換，該短胺基酸連接子例如由CS01、CS04或CS23 (分別為SEQ ID NO 2、2及21)構築體之胺基酸760-773組成之「SQ」連接子。「SQ」連接子亦稱作BDLO04 (針對胺基酸序列為BDLO04-AA，且針對核苷酸序列為BDLO04-NA)。

在一個實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII重鏈及輕鏈分別為人類因子VIII重鏈及輕鏈。在其他實施例中，由密碼子經改變

聚核苷酸編碼之因子VIII重鏈及輕鏈為來自另一哺乳動物之重鏈及輕鏈序列(例如，豬因子VIII)。在又其他實施例中，因子VIII重鏈及輕鏈為嵌合重鏈及輕鏈(例如，人類及第二哺乳動物序列之組合)。在又其他實施例中，因子VIII重鏈及輕鏈為來自另一哺乳動物之重鏈及輕鏈之人類化型式，例如來自其中人類殘基在選擇位置處經取代以在投與人類時減少所得肽之免疫原性的另一哺乳動物之重鏈及輕鏈序列。

人類基因之GC含量自小於25%至大於90%廣泛變化。然而一般而言，具有更高GC含量之人類基因以更高水準表現。舉例而言，Kudla等人(PLoS Biol., 4(6):80 (2006))證實增加基因之GC含量主要藉由增加轉錄且實現更高穩態水準之mRNA轉錄增加了經編碼多肽之表現。一般而言，密碼子最佳化基因構築體之所需GC含量等於或大於60%。然而，天然AAV基因組之GC含量大約為56%。

因此，在一些實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸之CG含量更接近地符合天然AAV病毒粒子之GC含量(例如，大約56% GC)，其低於密碼子習知經最佳化以用於在哺乳動物細胞中表現之聚核苷酸的較佳CG含量(例如，處於或高於60% GC)。如實例1中所概述，相較於具有更高GC含量之類似的密碼子經改變編碼序列，GC含量為約56%之CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有改良之病毒粒子封裝。

因此，在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量小於60%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量小於59%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量小於58%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量小於57%。在一

些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量不大於56%。

在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為54%至59%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為55%至59%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為56%至59%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為54%至58%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為55%至58%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為56%至58%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為54%至57%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為55%至57%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為56%至57%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為54%至56%。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為55%至56%。

在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為 $56\pm 0.5\%$ 。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為 $56\pm 0.4\%$ 。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為 $56\pm 0.3\%$ 。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為 $56\pm 0.2\%$ 。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸之總GC含量為 $56\pm 0.1\%$ 。在一些實施例中，編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷

酸之總GC含量為56%。

A. 因子VIII B域經取代連接子

在一些實施例中，進一步改變FVIII重鏈與輕鏈之間的連接(例如，野生型因子VIII中之B域)。歸因於AAV封裝能力之大小限制，B域缺失、截短及或連接子經取代之變異體應改良FVIII基因治療構築體之功效。最習知使用之B域經取代連接子為SQ FVIII之連接子，其僅保留B域之14個胺基酸作為連接子序列。豬VIII之另一變異體(描述於美國專利第6,458,563號中之「OBI-1」)在CHO細胞中良好表現，且具有24個胺基酸之稍微更長的連接子。在一些實施例中，由本文中所描述之密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII構築體包括SQ型B域連接子序列。在其他實施例中，由本文中所描述之密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII構築體包括OBI-1型B域連接子序列。

在一些實施例中，本文中所描述之經編碼因子VIII多肽包括SQ型B域連接子(SFSQNPPVLKRHR; BDL-SQ-AA; SEQ ID NO: 30)，包括野生型人類因子VIII B域(FVIII-FL-AA；SEQ ID NO: 19)之胺基酸760-762/1657-1667(Sandberg等人 Thromb. Haemost. 85:93 (2001))。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，SQ型B域連接子具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，SQ型B域連接子具有兩個胺基酸取代。

在一些實施例中，本文中所描述之經編碼因子VIII多肽包括Greengene型B域連接子，包括野生型人類因子VIII B域(FVIII-FL-AA；SEQ ID NO: 19)之胺基酸760/1582-1667(Oh等人, Biotechnol. Prog., 17:1999 (2001))。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，

Greengene型B域連接子具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，Greengene型B域連接子具有兩個胺基酸取代。

在一些實施例中，本文中所描述之經編碼因子VIII多肽包括延長之SQ型B域連接子，包括野生型人類因子VIII B域(FVIII-FL-AA；SEQ ID NO: 19)之胺基酸760-769/1657-1667(Thim等人, Haemophilia, 16:349 (2010))。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，延長之SQ型B域連接子具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，延長之SQ型B域連接子具有兩個胺基酸取代。

在一些實施例中，本文中所描述之經編碼因子VIII多肽包括豬OBI-1-型B域連接子，包括來自野生型豬因子VIII B域之胺基酸SFAQNSRPPSASAPKPPVLRHQR (SEQ ID NO: 31) (Toschi等人, Curr. Opin. Mol. Ther. 12:517 (2010))。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，豬OBI-1型B域連接子具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，豬OBI-1型B域連接子具有兩個胺基酸取代。

在一些實施例中，本文中所描述之經編碼因子VIII多肽包括人類OBI-1型B域連接子，包括野生型人類因子VIII B域(FVIII-FL-AA；SEQ ID NO: 19)之胺基酸760-772/1655-1667。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，人類OBI-1型B域連接子具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，人類OBI-1型B域連接子具有兩個胺基酸取代。

在一些實施例中，本文中所描述之經編碼因子VIII多肽包括O8型B域連接子，包括來自野生型豬因子VIII B域之胺基酸SFSQNSRHQAYRYRRG (SEQ ID NO: 32) (Toschi等人, Curr. Opin.

Mol. Ther. 12:517 (2010))。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，豬OBI-1型B域連接子具有一個胺基酸取代。在一些實施例中，相對於相對應野生型序列，豬OBI-1型B域連接子具有兩個胺基酸取代。

B域自因子VIII構築體之移除似乎不影響活化酶(例如，FVIIIa)之活性，此大概因為B域在活化期間移除。然而，因子VIII之B域含有例如藉由N-或O-連接之糖基化而轉譯後修飾之若干殘基。野生型因子VIII B域之電子雜交分析(Prediction of N-glycosylation sites in human proteins, R. Gupta, E. Jung and S. Brunak, in preparation (2004))預測此等位點中之至少四者在活體內經糖基化。認為B域內之此等修飾有助於活體內因子VIII之轉譯後調節及/或半衰期。

雖然因子VIII B域在成熟因子VIIIa蛋白中不存在，但前體因子VIII分子之B域內之糖基化可在活化之前增加蛋白質的循環半衰期。因此在一些實施例中，本文中所描述之經編碼因子VIII構築體之多肽連接子包括一或多個糖基化序列以允許活體內之糖基化。在一些實施例中，多肽連接子包括至少一個共同糖基化序列(例如，N-或O-連接之糖基化共同序列)。在一些實施例中，多肽連接子包括至少兩個共同糖基化序列。在一些實施例中，多肽連接子包括至少三個共同糖基化序列。在一些實施例中，多肽連接子包括至少四個共同糖基化序列。在一些實施例中，多肽連接子包括至少五個共同糖基化序列。在一些實施例中，多肽連接子包括至少6、7、8、9、10個或更多個共同糖基化序列。

在一些實施例中，多肽連接子含有至少一個N-連接之糖基化序列N-X-S/T，其中X為不為P、S或T之任何胺基酸。在一些實施例中，多肽連接子含有至少兩個N-連接之糖基化序列N-X-S/T，其中X為不為P、S或T

之任何胺基酸。在一些實施例中，多肽連接子含有至少三個N-連接之糖基化序列N-X-S/T，其中X為不為P、S或T之任何胺基酸。在一些實施例中，多肽連接子含有至少四個N-連接之糖基化序列N-X-S/T，其中X為不為P、S或T之任何胺基酸。在一些實施例中，多肽連接子含有至少五個N-連接之糖基化序列N-X-S/T，其中X為不為P、S或T之任何胺基酸。在一些實施例中，多肽連接子含有至少6、7、8、9、10個或更多個N-連接之糖基化序列N-X-S/T，其中X為不為P、S或T之任何胺基酸。

B. 編碼具有可裂解連接子之因子VIII變異體之密碼子經改變聚核苷酸

CS04 密碼子經改變聚核苷酸

在一個實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸包括編碼具有連接子(活體內可斷裂)之因子VIII變異體多肽之核苷酸序列。因子VIII多肽包括因子VIII輕鏈、因子VIII重鏈及接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)具有高序列一致性之第一核苷酸序列編碼，該CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)為編碼因子VIII重鏈之CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)之部分。因子VIII多肽之輕鏈由與CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)具有高序列一致性之第二核苷酸序列編碼，該CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)為編碼因子VIII輕鏈之CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)之部分。多肽連接子包括弗林蛋白酶裂解位點，其允許活體內成熟(例如，在活體內表現或投與前體多肽後)。

在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少95%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少96%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核

核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少97%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少98%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少99%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少99.5%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少99.9%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)一致。

在一些實施例中，因子VIII構築體之多肽連接子由與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有高序列一致性之第三核苷酸序列編碼，該BDLO04 (SEQ ID NO: 6)編碼對應於CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)之胺基酸760-773之14-胺基酸連接子。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少95%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少96%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少97%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少98%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有至少95%一致性。在一些實施例

中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-FL-AA (SEQ ID NO: 2)一致。

CS01 密碼子經改變聚核苷酸

在一個實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸包括編碼具有連接子(活體內可斷裂)之因子VIII變異體多肽之核苷酸序列。因子VIII多肽包括因子VIII輕鏈、因子VIII重鏈及接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)具有高序列一致性之第一核苷酸序列編碼，該CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)

為編碼因子VIII重鏈之CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)之部分。因子VIII多肽之輕鏈由與CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)具有高序列一致性之第二核苷酸序列編碼，該CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)為編碼因子VIII輕鏈之CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)之部分。多肽連接子包括弗林蛋白酶裂解位點，其允許活體內成熟(例如，在活體內表現或投與前體多肽後)。

在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少95%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少96%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少97%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少98%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少99%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少99.5%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少99.9%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)一致。

在一些實施例中，因子VIII構築體之多肽連接子由與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有高序列一致性之第三核苷酸序列編碼，該BDLO04 (SEQ ID NO: 6)編碼對應於CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2)之胺基酸760-773之14-胺基酸連接子。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ

ID NO: 6)具有至少95%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少96%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少97%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少98%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-FL-AA (SEQ

ID NO: 2)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-FL-AA (SEQ ID NO: 2)一致。

CS23 密碼子經改變聚核苷酸

在一個實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸包括編碼具有連接子(活體內可斷裂)之因子VIII變異體多肽之核苷酸序列。因子VIII多肽包括因子VIII輕鏈、因子VIII重鏈及接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22)具有高序列一致性之第一核苷酸序列編碼，該CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22)為編碼因子VIII重鏈之CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)之部分。因子VIII多肽之輕鏈由與CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23)具有高序列一致性之第二核苷酸序列編碼，該CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23)為編碼因子VIII輕鏈之CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)之部分。多肽連接子包括弗林蛋白酶裂解位點，其允許活體內成熟(例如，在活體內表現或投與前體多肽後)。

在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少95%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少96%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少97%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少98%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-

NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少99%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少99.5%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少99.9%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)一致。

在一些實施例中，因子VIII構築體之多肽連接子由與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有高序列一致性之第三核苷酸序列編碼，該BDLO04 (SEQ ID NO: 6)編碼對應於CS23-FL-AA (SEQ ID NO:21)之胺基酸760-773的14-胺基酸連接子。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少95%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少96%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少97%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)具有至少98%一致性。在一些實施例中，第三核苷酸序列與BDLO04 (SEQ ID NO: 6)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA

(SEQ ID NO: 20)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS23-FL-AA (SEQ ID NO: 21)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-FL-AA (SEQ ID NO: 21)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-FL-AA (SEQ ID NO: 21)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-FL-AA (SEQ ID NO: 21)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-FL-AA (SEQ ID NO: 21)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-FL-AA (SEQ ID NO: 21)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-FL-AA (SEQ ID NO: 21)一致。

C. 編碼單鏈因子VIII蛋白之密碼子經改變聚核苷酸

儘管不能出現正常成熟之因子VIII分子，但位於B域C末端處之弗林蛋白酶裂解位點經移除之因子VIII構築體作為單鏈多肽保留活性(Leyte等人(1991))。類似地，具有減毒弗林蛋白酶位點之B域經缺失因子VIII構築體(含有R1664H胺基酸取代)比具有野生型弗林蛋白酶裂解位點之相對應因子VIII構築體更具有生物學活性(Siner等人(2013))。因此在一些實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸包括編碼單鏈因子VIII變異體多肽之核苷酸序列。單鏈因子VIII多肽包括因子VIII輕鏈、因子VIII重鏈

及接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。多肽連接子不包括弗林蛋白酶裂解位點。

單鏈CS04密碼子經改變聚核苷酸

在一個實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸包括編碼單鏈因子VIII變異體多肽之核苷酸序列。因子VIII多肽包括因子VIII輕鏈、因子VIII重鏈及視情況選用之接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)具有高序列一致性之第一核苷酸序列編碼，該CS04-HC-NA (SEQ ID NO: 3)為編碼因子VIII重鏈之CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)之部分。因子VIII多肽之輕鏈由與CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)具有高序列一致性之第二核苷酸序列編碼，該CS04-LC-NA (SEQ ID NO: 4)為編碼因子VIII輕鏈之CS04-FL-NA (SEQ ID NO: 1)之部分。視情況選用之多肽連接子不包括弗林蛋白酶裂解位點。

在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少95%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少96%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少97%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少98%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少99%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ

ID NO 3及4)具有至少99.5%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)具有至少99.9%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS04-HC-NA及CS04-LC-NA (SEQ ID NO 3及4)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC1-NA (SEQ ID NO: 9)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與

CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS04-SC2-NA (SEQ ID NO: 11)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之單鏈因子VIII變異體具有與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10；人類因子VIII Δ (760-1667) (SPI；*HsFVIII* Δ (741-1648), SPE))具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之單鏈因子VIII變異體具有與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12；人類因子VIII Δ (772-1667) (SPI；*HsFVIII* Δ (753-1648), SPE))具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一

些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS04-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)一致。

單鏈CS01 密碼子經改變聚核苷酸

在一個實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸包括編碼單鏈因子VIII變異體多肽之核苷酸序列。因子VIII多肽包括因子VIII輕鏈、因子VIII重鏈及視情況選用之接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)具有高序列一致性之第一核苷酸序列編碼，該CS01-HC-NA (SEQ ID NO: 24)為編碼因子VIII重鏈之CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)之部分。因子VIII多肽之輕鏈由與CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)具有高序列一致性之第二核苷酸序列編碼，該CS01-LC-NA (SEQ ID NO: 25)為編碼因子VIII輕鏈之CS01-FL-NA (SEQ ID NO: 13)之部分。視情況選用之多肽連接子不包括弗林蛋白酶裂解位點。

在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少95%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少96%序列一致性。在一些實施例中，第一

及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少97%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少98%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少99%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少99.5%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)具有至少99.9%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS01-HC-NA及CS01-LC-NA (SEQ ID NO 24及25)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC1-NA (SEQ ID NO: 26)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS01-SC2-NA

(SEQ ID NO: 27)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS01-SC2-NA (SEQ ID NO: 27)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之單鏈因子VIII變異體具有與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO: 10；人類因子VIII Δ (760-1667) (SPI；*HsFVIII* Δ (741-1648), SPE))具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC1-AA (SEQ ID NO:

10)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之單鏈因子VIII變異體具有與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12；人類因子VIII Δ (772-1667) (SPI；*HsFVIII* Δ (753-1648), SPE))具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS01-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)一致。

單鏈CS23密碼子經改變聚核苷酸

在一個實施例中，本文中所提供之密碼子經改變聚核苷酸包括編碼單鏈因子VIII變異體多肽之核苷酸序列。因子VIII多肽包括因子VIII輕鏈、因子VIII重鏈及視情況選用之接合重鏈C端與輕鏈N端之多肽連接子。因子VIII多肽之重鏈由與CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22)具有高序列一致性之第一核苷酸序列編碼，該CS23-HC-NA (SEQ ID NO: 22)為編碼因子VIII重鏈之CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)之部分。因子VIII多肽之輕鏈由與CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23)具有高序列一致性之第二核苷酸序列編碼，該CS23-LC-NA (SEQ ID NO: 23)為編碼因子VIII輕鏈之

CS23-FL-NA (SEQ ID NO: 20)之部分。視情況選用之多肽連接子不包括弗林蛋白酶裂解位點。

在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少95%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少96%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少97%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少98%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少99%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少99.5%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)具有至少99.9%序列一致性。在一些實施例中，第一及第二核苷酸序列分別與CS23-HC-NA及CS23-LC-NA (SEQ ID NO 22及23)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷

酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC1-NA (SEQ ID NO: 28)一致。

在一些實施例中，密碼子經改變聚核苷酸具有與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有高序列一致性之核苷酸序列。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少95%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少96%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少97%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少98%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少99%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，核苷酸序列與CS23-SC2-NA (SEQ ID NO: 29)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之單鏈因子VIII變異體具有與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10；人類因子VIII Δ (760-1667) (SPI；*HsFVIII* Δ (741-1648), SPE))具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少

97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC1-AA (SEQ ID NO: 10)一致。

在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之單鏈因子VIII變異體具有與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12；人類因子VIII Δ (772-1667) (SPI；*HsFVIII* Δ (753-1648), SPE))具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，由密碼子經改變聚核苷酸編碼之因子VIII變異體具有與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有高序列一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少97%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少98%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99.5%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)具有至少99.9%一致性。在一些實施例中，胺基酸序列與CS23-SC2-AA (SEQ ID NO: 12)一致。

D. 因子VIII表現載體

在一些實施例中，本文中所描述之密碼子經改變聚核苷酸整合於表現載體中。表現載體之非限制性實例包括病毒載體(例如，適用於基因治

療之載體)、質體載體、噬菌體載體、黏質體、噬菌粒、人工染色體及其類似物。

病毒載體之非限制性實例包括：反轉錄病毒，例如莫洛尼(Moloney)鼠白血病病毒(MMLV)、哈維(Harvey)鼠肉瘤病毒、鼠乳腺腫瘤病毒及勞斯(Rous)肉瘤病毒；腺病毒、腺相關病毒；SV40型病毒；多瘤病毒；艾巴氏(Epstein-Barr)病毒；乳頭瘤病毒；疱疹病毒；牛痘病毒及脊髓灰質炎病毒。

在一些實施例中，本文中所描述之密碼子經改變聚核苷酸整合於基因治療載體中。在一些實施例中，基因治療載體為反轉錄病毒，且特定言之複製缺陷型反轉錄病毒。用於產生複製缺陷型反轉錄病毒之方案在此項技術中已知。針對綜述，參見 Kriegler, M., *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, W.H. Freeman Co., New York (1990) 及 Murry, E. J., *Methods in Molecular Biology*, 第7卷, Humana Press, Inc., Clifton, N.J. (1991)。

在一個實施例中，基因治療載體為基於腺相關病毒(AAV)之基因治療載體。AAV系統先前已經描述且一般在此項技術中熟知(Kelleher及Vos, *Biotechniques*, 17(6):1110-17 (1994)；Cotten等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 89(13):6094-98 (1992)；Curiel, *Nat Immun*, 13(2-3):141-64 (1994)；Muzyczka, *Curr Top Microbiol Immunol*, 158:97-129 (1992)；及Asokan A,等人, *Mol. Ther.*, 20(4):699-708 (2012)，各者出於所有目的以全文引用之方式併入本文中)。關於產生及使用rAAV載體之細節描述於例如美國專利第5,139,941號及第4,797,368號中，各者出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。在特定實施例中，AAV載體為AAV-8載體。

在一些實施例中，本文中所描述之密碼子經改變聚核苷酸整合於反轉錄病毒表現載體中。此等系統先前已經描述且一般在此項技術中熟知 (Mann等人, *Cell*, 33:153-159, 1983 ; Nicolas及Rubinstein, 於 *Vectors: A survey of molecular cloning vectors and their uses*, Rodriguez 及 Denhardt編, Stoneham: Butterworth, 第494-513頁, 1988中 ; Temin, 於 *Gene Transfer*, Kucherlapati (編), New York: Plenum Press, 第149-188頁, 1986中)。在一具體實施例中，反轉錄病毒載體為豆狀病毒載體(參見例如Naldini等人, *Science*, 272(5259):263-267, 1996 ; Zufferey等人, *Nat Biotechnol*, 15(9):871-875, 1997 ; Blomer等人, *J Virol.*, 71(9):6641-6649, 1997 ; 美國專利第6,013,516號及第5,994,136號)。

廣泛多種載體可用於在細胞培養物中自密碼子經改變多肽表現因子VIII多肽，包括真核及原核表現載體。在某些實施例中，涵蓋質體載體以用於在細胞培養物中表現因子VIII多肽。一般而言，將含有衍生自與宿主細胞相容之物種之複製子及控制序列的質體載體結合此等宿主使用。載體可攜帶複製位點以及能夠在轉型細胞中提供表型選擇之標記序列。質體將包括可操作地連接至一或多個控制序列(例如啟動子)之編碼因子VIII多肽之密碼子經改變聚核苷酸。

用於原核表現之載體之非限制性實例包括質體，諸如pRSET、pET、pBAD等，其中用於原核表現載體之啟動子包括lac、trc、trp、recA、araBAD等。用於真核表現之載體之實例包括：(i)針對酵母中之表現，使用諸如AOX1、GAP、GAL1、AUG1等之啟動子之載體，諸如pAO、pPIC、pYES、pMET；(ii)針對昆蟲細胞中之表現，使用諸如PH、p10、MT、Ac5、OpIE2、gp64、polh等之啟動子之載體，諸如

pMT、pAc5、pIB、pMIB、pBAC等；及(iii)針對哺乳動物細胞中之表現，使用諸如CMV、SV40、EF-1、UbC、RSV、ADV、BPV及 β -肌動蛋白之啟動子之諸如pSVL、pCMV、pRc/RSV、pcDNA3、pBPV等的載體及來源於病毒系統之載體，諸如牛痘病毒、腺相關病毒、疱疹病毒、反轉錄病毒等。

IV. 實例

實例1-構築密碼子經改變因子VIII變異體表現序列

必須解決兩個障礙以便產生對A型血友病之基因治療有效之因子VIII編碼序列。第一，歸因於習知基因治療遞送載體(例如，AAV病毒粒子)之基因組大小限制，必須大大縮短經編碼因子VIII多肽。第二，必須改變編碼序列以：(i)穩定化遞送載體內之封裝相互作用，(ii)穩定化mRNA中間物，及(iii)改良mRNA之轉錄/轉譯之穩固性。

為實現第一目標，申請者自在本文中稱作「FVIII-BDD-SQ」之B域經缺失因子VIII變異體構築體開始。在此構築體中，用稱作「SQ」序列之十四個胺基酸序列替換B域。重組型FVIII-BDD-SQ以商標名REFACTO®出售，且已經展示對控制A型血友病有效。然而，FVIII-BDD-SQ之天然編碼序列，其包括用於因子VIII重鏈及輕鏈之人類野生型核酸序列，不能在基因治療載體中有效地表現。

為解決天然FVIII-BDD-SQ之較差表現，將描述於Fath等人(PLoS ONE, 6:e17596 (2011))中之密碼子最佳化演算法，其如Ward等人(Blood, 117:798 (2011))及麥金托什等人(Blood, 121, 3335-3344 (2013))中所描述經修改，應用於FVIII-BDD-SQ序列，以產生第一中間編碼序列CS04a。然而，申請者認識到使用經修改演算法產生之CS04a序列可藉由進一步修

飾該序列而改良。因此，申請者重新引入CpG二核苷酸，重新引入用於精胺酸之CGC密碼子，改變白胺酸及絲胺酸密碼子分佈，重新引入高度保守之密碼子對，且移除隱藏TATA框、CCAAT框及剪接位點元件，同時避免CpG島且避免富AT及富GC延伸部之局部比例過高。

第一，經修改演算法用非CpG二核苷酸密碼子系統地替換含有CpG二核苷酸之密碼子(例如，精胺酸密碼子)，且消除/避免由相鄰密碼子產生之CpG二核苷酸。通常進行對CpG二核苷酸之此嚴格避免以防止肌肉內注射DNA疫苗後之TLR誘導免疫。然而，如此限制了密碼子最佳化之可能性。舉例而言，經修改演算法排除使用CGX精胺酸密碼子之完整集合。此在用於人類細胞中之表現之基因編碼中尤其具有破壞性，因為在高度表現之人類基因中CGC為最常使用的精胺酸密碼子。另外，避免由相鄰密碼子形成CpG進一步限制了最佳化可能性(例如，限制可共同使用之密碼子對的數目)。

由於不預期TLR誘導免疫為與基於AAV之肝定向基因治療相關的問題，因此將包括CpG之密碼子及產生CpG之相鄰密碼子重新引入中間編碼序列CS04a中，優先引入編碼因子VIII輕鏈之序列(例如，在FVIII-BDD-SQ編碼序列之3'端處)中。此允許更頻繁地使用較佳人類密碼子，尤其用於精胺酸之密碼子。然而注意避免形成CpG島，其為具有高頻率CpG位點之編碼序列之區域。此與Krinner等人(Nucleic Acids Res., 42(6):3551-64 (2014))之教示內容相反，Krinner等人提出轉錄起始位點下游之CpG域促進高水準之基因表現。

第二，經修改演算法排他性地應用某些密碼子，諸如用於白胺酸之CTG、用於纈胺酸之GTG及用於麩醯胺酸之CAG。然而，例如如Haas等

人(*Current Biology*, 6(3):315-24 (1996))所提議，此冒犯了平衡密碼子使用之原則。為對經修改演算法過度使用較佳密碼子做出解釋，在由應用於密碼子更改(例如，CpG頻率及GC含量)之其他法則允許時重新引入交替白胺酸密碼子。

第三，當符合某些準則(例如，存在CG二核苷酸)時，經修改演算法替換密碼子對而不考慮其在自然界中有多麼保守。為對可能已因進化而保守之有益特性做出解釋，在由應用於密碼子更改(例如，CpG頻率及GC含量)之其他法則允許時，分析且調節由演算法替換之最保守密碼子對及最保守之較佳密碼子對，例如如Tats等人(*BMC Genomics* 9:463(2008))中所描述。

第四，亦重新工程改造用於中間編碼序列之絲胺酸密碼子。具體而言，將AGC、TCC及TCT絲胺酸密碼子以更高頻率引入經修飾編碼序列中以更好地整體匹配來用於人類密碼子使用(Haas等人，前述)。

第五，篩選且自經修飾編碼序列移除TATA框、CCAAT框元件及內含子/外顯子剪接位點。當修飾編碼序列時，注意避免富AT或富GC延伸部之局部比例過高。

最後，除在編碼序列內最佳化密碼子使用以外，當進一步改進中間編碼序列CS04a時考慮基本AAV病毒粒子之結構要求。AAV載體(例如，AAV病毒粒子之核酸部分)作為單股DNA分子封裝於其衣殼中(針對綜述，參見Daya及Berns, *Clin. Microbiol Rev.*, 21(4):583-93 (2008))。因而載體之GC含量有可能影響基因組之封裝且因此在產生期間影響載體產量。如同許多演算法，此處使用之經修改演算法產生GC含量為至少60%之最佳化基因序列(參見Fath等人, *PLoS One*, 6(3):e17596 (2011) (勘誤表在

PLoS One, (6)3 (2011)中)。然而，AAV8衣殼蛋白由具有約56%之更低GC含量之核苷酸序列編碼。因此，為更好地模仿天然AAV8衣殼蛋白編碼序列，將中間編碼序列CS04a之GC含量減少至56%。

圖2中所展示之所得CS04編碼序列之總GC含量為56%。該序列之CpG二核苷酸含量為中等的。然而，CpG二核苷酸主要在編碼序列之部分(例如編碼因子VIII輕鏈之部分)的下游中。CS04序列與野生型因子VIII (Genbank寄存號M14113)中之相對應編碼序列具有79.77%核苷酸序列一致性。

針對比較目的，製備若干其他密碼子最佳化ReFacto構築體。如針對CS04所進行，藉由應用Fath等人之密碼子最佳化演算法-如由Ward等人修改-來構築CS01。然而，不同於CS04，CS01構築體不含有任何CpG島。如Radcliff P.M.等人, Gene Therapy, 15:289-97 (2008)中所描述，對CS08 ReFacto構築體進行密碼子最佳化，該文獻之內容出於所有目的特此明確地以全文引用之方式併入本文中。CS10密碼子最佳化ReFacto構築體獲自Eurofins Genomics (Ebersberg, Germany)。CS11密碼子最佳化ReFacto構築體獲自Integrated DNA Technologies, Inc. (Coralville, USA)。CH25密碼子最佳化ReFacto構築體獲自ThermoFischer Scientific之GeneArt服務(Regensburg, Germany)。CS40 ReFacto構築體由野生型因子VIII編碼序列組成。用以構築體CS23之演算法係基於JCAT工具(www.jcat.de)，一種用於密碼子最佳化之在線工具(Grote等人, 2005; Nucl. Acids Res. W526-31)。進一步修飾序列以更加反映白蛋白超家族之密碼子使用(Mirsafian等人 2014: Sc. Word Journal 2014, ID 639682)。在每一ReFacto編碼序列之間共用之序列一致性展示於下**表2**中。

表2-密碼子經改變因子VIII構築體之百分比一致性矩陣

	CS01	CS04	CS08	CS10	CS11	CS40	CH25	CS23
CS01	100%							
CS04	93.0%	100%						
CS08	80.7%	82.2%	100%					
CS10	79.1%	79.4%	78.4%	100%				
CS11	78.3%	78.3%	78.1%	77.5%	100%			
CS40	79.6%	79.8%	76.7%	77.6%	75.4%	100%		
CH25	81.3%	85.1%	85.0%	79.9%	79.4%	75.8%	100%	
CS23	84.3%	89.2%	85.1%	80.3%	79.9%	76.5%	93.2%	100%

各構築體之質體藉由將不同合成DNA片段選殖於相同載體主鏈質體 (pCh-BB01) 中來構築。由 ThermoFischer Scientific (Regensburg, Germany)進行具有側接AscI及NotI酶限制位點之Refacto型BDD-FVIII片段之DNA合成。載體主鏈含有兩個側接之AAV2衍生反向末端重複 (ITR)，其涵蓋來源於肝特異性鼠甲狀腺素運載蛋白基因之啟動子/強化子序列；用於插入各別Refacto型BDD-FVIII之AscI及NotI酶限制位點及合成多聚腺苷酸位點。連接所製備載體主鏈且經由AscI及NotI位點插入後，以毫克規模擴增所得質體。藉由直接定序 (Microsynth, Balgach, Switzerland)檢驗構築體之Refacto型BDD-FVIII序列。選殖產生命名為pCS40、pCS01、pCS04、pCS08、pCS10、pCS11、pCh25及pCS23之七種不同的質體構築體(圖19)。構築體具有相同載體主鏈且編碼相同B域經缺失FVIII蛋白(Refacto型BDD-FVIII)，但其FVIII編碼序列不同。

如Grieger JC等人(Virus Vectors Using Suspension HEK293 Cells and Continuous Harvest of Vector From the Culture Media for GMP FIX

and FLT1 Clinical Vector, Mol Ther., Oct 6. (2015) doi: 10.1038/mt.2015.187. [列印之前以電子文檔出版])中所描述，藉由三種質體轉染方法製備基於AAV8之載體，該文獻之內容出於所有目的特此明確地以全文引用之方式併入本文中。將HEK293懸浮液細胞用於使用相對應FVIII載體質體、輔助質體pXX6-80(攜帶腺病毒輔助基因)及封裝質體pGSK2/8 (貢獻rep2及cap8基因)的質體轉染。為分離AAV8構築體，如Grieger等人(2015，前述)中所描述，使用碘克沙醇梯度處理一公升培養物之細胞集結粒。程序產生稱作vCS01、vCS04、vCS08、vCS10、vCS11及vCH25之載體製備物。藉由qPCR使用靶向AAV2反向末端重複之通用qPCR程序定量載體(Aurnhammer, Human Gene Therapy Methods:部分B 23:18-28 (2012))。攜帶AAV2反向末端重複之對照載體質體用於製備標準曲線。所得vCS04構築體在圖7A-7C中呈現為SEQ ID NO: 8。

藉由AAV瓊脂糖凝膠電泳分析載體基因組之完整性。如Fagone等人, Human Gene Therapy Methods 23:1-7 (2012)中所描述，進行電泳。簡言之，在75°C下在0.5% SDS存在下培育AAV載體製備物10分鐘且隨後將其冷卻至室溫。在1% 1×TAE瓊脂糖凝膠上每色帶負載大約1.5E10載體基因組(vg)，且在7 V/cm凝膠長度下電泳60分鐘。隨後將凝膠在2× GelRed (Biotium目錄號41003)溶液中染色且藉由ChemiDocTMMP (Biorad)成像。藉由5kb範圍內之相異條帶所指示，圖20中所展示之結果顯示vCS01、vCS04及vCS40病毒載體具有相同大小之基因組(圖20，色帶2-4)。儘管載體大小為大約5.2 kb，但基因組為均勻條帶，確認略微過大基因組(相對於4.7 kb之AAV野生型基因組)之正確封裝。所有其他vCS載體製備物展示相同的基因組大小(資料未展示)。

為了確認衣殼蛋白之預期模式，銀染色後用載體vCS01、vCS04及vCS40進行SDS PAGE(圖21)。如圖中所展示，下游純化程序產生呈現VP1、VP2及VP3之預期蛋白模式之高度純化物質(圖21，色帶2-4)。在所有其他病毒製備物下看到相同模式(未展示)。根據標準程序進行AAV製備物之SDS-PAGE程序。各色帶含有1E10 vg之各別病毒構築體，且在4-12% Bis-Tris (NuPAGE® Novex, Life Technologies)凝膠上按照製造商之說明書分離。用SilverQuestTM套組(Novex, Life Technologies)根據製造商之說明書進行銀染色。

出人意料地，相較於vCS40野生型編碼構築體及其他密碼子最佳化構築體，藉由AAV病毒產生中之更高產量來量測，AAV載體vCS01及vCS04具有更高之病毒粒子封裝。如表3中所展示，vCS01及vCS04載體實質上比vCS40複製地更好，在AAV效價方面提供5-7倍的產量增加。

表3-如自細胞集結粒所純化，用AAV載體構築體vCS01、vCS04及vCD40獲得之產量/公升細胞培養物。

構築體	載體濃度 [vg/ml] ×10E12	產量 [vg/公升] ×10E12	相較於wt之 增加倍數
vCS40	2.0	11.0	-
vCS01	9.2	51.4	4.7
vCS04-樣品1	17.6	79.2	7.2
vCS04-樣品2	15.9	58.8	5.4

實例2-密碼子經改變因子VIII變異體表現序列之活體內表現

為測試密碼子經改變因子VIII變異體序列之生物效能，向缺乏因子VIII之小鼠投與實例1中所描述之ReFacto型FVIII構築體。簡言之，在C57BL/6 FVIII基因敲除(ko)小鼠(每組具有6-8隻動物)中藉由對每公斤體

重之小鼠尾靜脈注射4E12載體基因組(vg)來進行分析。注射後14天藉由眶後穿刺抽出血液，且使用標準程序製備並冷凍血漿。選擇第14天時之表現水準，因為在此時在稍後時間見於此小鼠模型之一些動物中的抑制性抗體之影響最小。如製造商(Technoclone, Vienna, Austria)所提出，使用僅有微小修改之所進行Technochrome FVIII分析確定小鼠血漿中之FVIII活性。針對分析，將血漿樣品適當稀釋且與含有凝血酶、活化因子IX (FIXa)、磷脂、因子X及鈣之分析試劑混合。藉由凝血酶之FVIII活化後，形成具有FIXa、磷脂及鈣之複合物。此複合物將FX活化成活化FX (FXa)，其反過來自顯色受質裂解對硝基苯胺(pNA)。在405 nm下量測pNA形成之動力學。速率與樣品中之FVIII濃度成正比。自參考曲線讀取FVIII濃度且結果以IU FVIII/毫升給出。

呈現於下**表4**中之結果顯示相較於野生型BDD-因子VIII構築體(CS40)，使用商業演算法設計之密碼子經改變序列(CS10、CS11及CH25)僅使BDD-因子VIII適度增加(3-4倍)。類似地，如Radcliffe等人中所描述製備之密碼子經改變BDD-因子VIII構築體(CS08)僅使BDD-FVIII表現增加3-4倍。此結果與Radcliff等人中所報導之結果一致。出人意料地，在活體內生物效能分析中，CS01、CS04及CS23構築體提供高得多的BDD-FVIII表現(分別為18、74及30倍的增加)。

表4-藉由不同AAV載體構築體誘導之FVIII-基因敲除小鼠之血漿中的FVIII表現。

構築體	密碼子演算法	在第14天時之平均FVIII表現[IU/ml]	標準差	小鼠數目	相較於wt之增加倍數
vCS40	人類野生型	0.03	0.03	12	-
vCS01	申請者的	0.55	0.28	22	18.3

vCS04	申請者的	2.21	1.20	55	73.7
vCS08	Radcliffe等人	0.11	0.01	6	3.6
vCS10	Eurofins	0.09	0.01	7	3.0
vCS11	IDT	0.08	0.02	8	2.7
vCH25	GeneArt	0.13	0.12	18	4.3
vCS23	申請者的	0.91	0.32	5	30.3

應理解，本文中所描述之實例及實施例僅用於說明之目的，且根據其之各種修改或變化將由熟習此項技術者提出且包括在本申請案之精神及範圍內及所附申請專利範圍之範疇內。本文中所引用之所有公開案、專利及專利申請案出於所有目的以全文引用之方式併入本文中。

【序列表】

<110> 日商武田藥品工業股份有限公司(TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED)

<120> 用於A型血友病基因治療之編碼表現增加之重組F V I I I 變異體之病毒載體

<140>

<141>

<150> US62/255,323

<151> 2015-11-13

<160> 32

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 4374

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 1	
atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgaggttctg cttctctgcc	60
accaggagat actacctggg ggctgtggag ctttcttggg actacatgca gtctgacctg	120
ggggagctgc ctgtggatgc caggttccca ccagagtgc ccaaatcctt cccattcaac	180
acctctgttg tctacaagaa gacctcttt gtggagtcca ctgaccacct gttcaacatt	240
gccaaacca ggccacctg gatgggactc ctgggacca ccattcaggc tgagggtgat	300
gacactgttg tcatcacct caagaacatg gcctcccacc ctgtgagcct gcatgctgtg	360
ggggtcagct actggaaggc ctctgagggg gctgagtatg atgaccagac ctcccagagg	420
gagaaggagg atgacaaagt gttccctggg ggcagccaca cctatgtgtg gcaggtcctc	480
aaggagaatg gccccatggc ctctgaccca ctctgcctga cctactccta cttttctcat	540
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cctgctggt gtgcagggag	600
ggctccctgg ccaaagagaa gaccagacc ctgcacaagt tcattctcct gtttgctgtc	660
tttgatgagg gcaagagctg gcactctgaa accaagaact ccctgatgca ggacagggat	720

gctgcctctg ccagggcctg gccaagatg cacactgtga atggctatgt gaacaggagc	780
ctgcctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcatgtgat tggcatgggg	840
acaaccctg aggtgcactc cattttcctg gagggccaca ccttcctggg caggaaccac	900
agacaggcca gcctggagat cagcccatc accttctca ctgcccagac cctgctgatg	960
gacctcggac agttcctgct gttctgccac atcagctccc accagcatga tggcatggag	1020
gcctatgtca aggtggacag ctgccctgag gagccacagc tcaggatgaa gaacaatgag	1080
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggg ccgctttgat	1140
gatgacaaca gcccatcctt cattcagatc aggtctgtgg ccaagaaaca cccaagacc	1200
tgggtgcact acattgctgc tgaggaggag gactgggact atgccccact ggtcctggcc	1260
cctgatgaca ggagctacaa gagccagtac ctcaacaatg gcccacagag gattggacgc	1320
aagtacaaga aagtcagggt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac cagggaggcc	1380
attcagcatg agtctggcat cctgggcccc ctctgtatg gggagggtgg ggacaccctg	1440
ctcatcatct tcaagaacca ggctccagg cctacaaca tctaccaca tggcatcact	1500
gatgtcaggc ccctgtacag ccgcaggctg ccaaaggggg tgaaacacct caaggacttc	1560
cccattctgc ctggggagat cttcaagtac aagtggactg tctctgtgga ggatggacca	1620
accaaactg accccagggt cctcaccaga tactactcca gctttgtgaa catggagagg	1680
gacctggcct ctggcctgat tggcccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag	1740
aggggaaacc agatcatgtc tgacaagagg aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag	1800
aacaggagct ggtacctgac tgagaacatt cagcgcttcc tgccaaccc tgctggggtg	1860
cagctggagg acctgagtt ccaggccagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg	1920
tttgacagcc tccagcttcc tgtctgcctg catgaggtag cctactggta cattctttct	1980
attggggccc agactgactt cttttctgtc ttcttctctg gctacacctt caaacacaag	2040
atggtgtatg aggacacct gacctcttc ccattctctg gggagactgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ctggcctgtg gattctggga tgccacaact ctgacttccg caacaggggc	2160
atgactgcc tgcetcaaagt ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac	2220

agctatgagg acatctctgc ctacctgctc agcaagaaca atgccattga gcccaggagc	2280
ttcagccaga atccacctgt cctgaaacgc caccagaggg agatcaccag gaccaccctc	2340
cagtctgacc aggaggagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaagag	2400
gactttgaca tctatgacga ggacgagaac cagagcccaa ggagcttcca gaagaagacc	2460
aggcactact tcatgtctgc tgtggagcgc ctgtgggact atggcatgag ctccagcccc	2520
catgtcctca ggaacagggc ccagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggctctc	2580
caagagttca ctgatggcag cttcaccag cccctgtaca gaggggagct gaatgagcac	2640
ctgggactcc tgggcccata catcagggtc gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc	2700
cgcaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tacagctccc tcatcagcta tgaggaggac	2760
cagaggcagg gggctgagcc acgcaagaac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac	2820
ttctggaaag tccagcacca catggcccc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg	2880
gcctacttct ctgatgtgga cctggagaag gatgtgcact ctggcctgat tggcccactc	2940
ctggtctgcc acaccaacac cctgaacctt gcccatggaa ggcaagtgac tgtgcaggag	3000
tttgccctct tcttcacat ctttgatgaa accaagagct ggtacttcac tgagaacatg	3060
gagcgcaact gcagggcccc atgcaacatt cagatggagg accccacctt caaagagaac	3120
taccgcttcc atgccatcaa tggtacatc atggacacc tgccctgggt tgtcatggcc	3180
caggaccaga ggatcaggtg gtacctgctt tctatgggt ccaatgagaa cattcactcc	3240
atccacttct ctgggcatgt cttcactgtg cgcaagaagg aggagtacaa gatggccctg	3300
tacaacctct acctgggggt ctttgagact gtggagatgc tgccctccaa agctggcatc	3360
tggagggtgg agtgcctcat tggggagcac ctgcatgctg gcatgagcac cctgttctg	3420
gtctacagca acaagtcca gacccccctg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc	3480
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggccccca agctggccag gctccactac	3540
tctggatcca tcaatgcctg gagcaccaag gagccattca gctggatcaa agtggacctg	3600
ctggccccca tgatcatcca tggcatcaag acccaggggg ccaggcagaa gttctccagc	3660
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggatg gcaagaaatg gcagacctac	3720

agaggcaact ccactggaac actcatggtc ttcttttgga atgtggacag ctctggcatc3780

aagcacaaca tcttcaacct cccaatcatc gccagataca tcaggctgca cccacccac3840

tacagcatcc gcagcacctt caggatggag ctgatgggct gtgacctgaa ctccctgcagc3900

atgcccctgg gcatggagag caaggccatt tctgatgccc agatcactgc ctccagctac3960

ttcaccaaca tgtttgccac ctggagccca agcaaggcca ggctgcacct ccagggaagg4020

agcaatgcct ggaggcccca ggtcaacaac ccaaaggagt ggctgcaggt ggacttccag4080

aagaccatga aggtcactgg ggtgaccacc caggggggtca agagcctgct caccagcatg4140

tatgtgaagg agttcctgat cagctccagc caggatggcc accagtggac cctcttcttc4200

cagaatggca aggtcaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc tgtggtgaac4260

agcctggacc cccccctcct gaccagatac ctgaggattc acccccagag ctgggtccac4320

cagattgccc tgaggatgga ggtcctggga tgtgaggccc aggacctgta ctga4374

<210> 2

<211> 1457

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe

151015

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser

202530

Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg

354045

Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val

505560

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

Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
275 280 285

Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
290 295 300

Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
305 310 315 320

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
325 330 335

Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
340 345 350

Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
355 360 365

Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
370 375 380

Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
385 390 395 400

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
405 410 415

Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
420 425 430

Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
435 440 445

Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
450 455 460

Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
465 470 475 480

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
485 490 495

His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
500 505 510

Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
515 520 525

Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
530 535 540

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
545 550 555 560

Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
565 570 575

Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
580 585 590

Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
595 600 605

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
610 615 620

Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
625 630 635 640

Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
645 650 655

Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
660 665 670

Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
675 680 685

Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
690 695 700

Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
705 710 715 720

Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
725 730 735

Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
740 745 750

Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu
755 760 765

Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln
770 775 780

Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu
785 790 795 800

Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe
805 810 815

Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp
820 825 830

Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln
835 840 845

Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr
850 855 860

Asp	Gly	Ser	Phe	Thr	Gln	Pro	Leu	Tyr	Arg	Gly	Glu	Leu	Asn	Glu	His
865					870					875				880	
Leu	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Tyr	Ile	Arg	Ala	Glu	Val	Glu	Asp	Asn	Ile
				885				890						895	
Met	Val	Thr	Phe	Arg	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr	Ser	Phe	Tyr	Ser
			900					905						910	
Ser	Leu	Ile	Ser	Tyr	Glu	Glu	Asp	Gln	Arg	Gln	Gly	Ala	Glu	Pro	Arg
		915					920					925			
Lys	Asn	Phe	Val	Lys	Pro	Asn	Glu	Thr	Lys	Thr	Tyr	Phe	Trp	Lys	Val
	930					935					940				
Gln	His	His	Met	Ala	Pro	Thr	Lys	Asp	Glu	Phe	Asp	Cys	Lys	Ala	Trp
945					950					955					960
Ala	Tyr	Phe	Ser	Asp	Val	Asp	Leu	Glu	Lys	Asp	Val	His	Ser	Gly	Leu
				965					970					975	
Ile	Gly	Pro	Leu	Leu	Val	Cys	His	Thr	Asn	Thr	Leu	Asn	Pro	Ala	His
		980						985					990		
Gly	Arg	Gln	Val	Thr	Val	Gln	Glu	Phe	Ala	Leu	Phe	Phe	Thr	Ile	Phe
		995					1000					1005			
Asp	Glu	Thr	Lys	Ser	Trp	Tyr	Phe	Thr	Glu	Asn	Met	Glu	Arg	Asn	
	1010					1015					1020				
Cys	Arg	Ala	Pro	Cys	Asn	Ile	Gln	Met	Glu	Asp	Pro	Thr	Phe	Lys	
	1025					1030					1035				
Glu	Asn	Tyr	Arg	Phe	His	Ala	Ile	Asn	Gly	Tyr	Ile	Met	Asp	Thr	
	1040					1045					1050				
Leu	Pro	Gly	Leu	Val	Met	Ala	Gln	Asp	Gln	Arg	Ile	Arg	Trp	Tyr	
	1055					1060					1065				

Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe
1070 1075 1080

Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met
1085 1090 1095

Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met
1100 1105 1110

Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly
1115 1120 1125

Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser
1130 1135 1140

Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg
1145 1150 1155

Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro
1160 1165 1170

Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser
1175 1180 1185

Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro
1190 1195 1200

Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe
1205 1210 1215

Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp
1220 1225 1230

Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu
1235 1240 1245

Met	Val	Phe	Phe	Gly	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Gly	Ile	Lys	His	Asn
1250						1255					1260			
Ile	Phe	Asn	Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro
1265						1270					1275			
Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg	Ser	Thr	Leu	Arg	Met	Glu	Leu	Met	Gly
1280						1285					1290			
Cys	Asp	Leu	Asn	Ser	Cys	Ser	Met	Pro	Leu	Gly	Met	Glu	Ser	Lys
1295						1300					1305			
Ala	Ile	Ser	Asp	Ala	Gln	Ile	Thr	Ala	Ser	Ser	Tyr	Phe	Thr	Asn
1310						1315					1320			
Met	Phe	Ala	Thr	Trp	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Arg	Leu	His	Leu	Gln
1325						1330					1335			
Gly	Arg	Ser	Asn	Ala	Trp	Arg	Pro	Gln	Val	Asn	Asn	Pro	Lys	Glu
1340						1345					1350			
Trp	Leu	Gln	Val	Asp	Phe	Gln	Lys	Thr	Met	Lys	Val	Thr	Gly	Val
1355						1360					1365			
Thr	Thr	Gln	Gly	Val	Lys	Ser	Leu	Leu	Thr	Ser	Met	Tyr	Val	Lys
1370						1375					1380			
Glu	Phe	Leu	Ile	Ser	Ser	Ser	Gln	Asp	Gly	His	Gln	Trp	Thr	Leu
1385						1390					1395			
Phe	Phe	Gln	Asn	Gly	Lys	Val	Lys	Val	Phe	Gln	Gly	Asn	Gln	Asp
1400						1405					1410			
Ser	Phe	Thr	Pro	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Asp	Pro	Pro	Leu	Leu	Thr
1415						1420					1425			
Arg	Tyr	Leu	Arg	Ile	His	Pro	Gln	Ser	Trp	Val	His	Gln	Ile	Ala
1430						1435					1440			

Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
1445 1450 1455

<210> 3
<211> 2220
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 3	
gccaccagga gatactacct gggggctgtg gagctttctt gggactacat gcagtctgac	60
ctgggggagc tgctgtgga tgccaggttc ccaccagag tgcccaaadc cttcccatc	120
aacacctctg tggctacaaa gaagaccctc ttgtgtgagt tcaatgacca cctgttcaac	180
attgcaaac ccaggccacc ctgcatggga ctctgggac ccaccattca ggctgagggtg	240
tatgacctg tggctatcac cctcaagaac atggcctccc accctgtgag cctgcatgct	300
gtgggggtca gctactggaa ggcctctgag ggggctgagt atgatgacca gacctccag	360
agggagaagg aggatgacaa agtgttccct gggggcagcc acacctatgt gtggcaggtc	420
ctcaaggaga atggcccat ggcctctgac cactctgcc tgacctactc ctacctttct	480
catgtggacc tggtaagga cctcaactct ggactgattg gggccctgct ggtgtgcagg	540
gagggtctcc tggccaaaga gaagaccag accctgcaca agttcattct cctgtttgct	600
gtctttgatg agggcaagag ctggcactct gaaaccaaga actccctgat gcaggacagg	660
gatgtgcct ctgccagggc ctggccaag atgcacactg tgaatggcta tgtgaacagg	720
agcctgcctg gactcattgg ctgccacagg aaatctgtct actggcatgt gattggcatg	780
gggacaacc ctgaggtgca ctccattttc ctggagggcc acaccttctt ggtcagggaac	840
cacagacagg ccagcctgga gatcagcccc atcaccttcc tcaatgcca gacctgctg	900
atggacctcg gacagttcct gctgttctgc cacatcagct cccaccagca tgatggcatg	960
gaggcctatg tcaaggtgga cagctgccct gaggagccac agctcaggat gaagaacaat	1020

gaggaggctg aggactatga tgatgacctg actgactctg agatggatgt ggtccgcttt	1080
gatgatgaca acagcccatc cttcattcag atcaggtctg tggccaagaa acacccaag	1140
acctgggtgc actacattgc tgctgaggag gaggactggg actatgcccc actggtcctg	1200
gccccgatg acaggagcta caagagccag tacctcaaca atggcccaca gaggattgga	1260
cgcaagtaca agaaagtcag gttcattggc tacactgatg aaaccttcaa gaccaggag	1320
gccattcagc atgagctctg catcctgggc ccactcctgt atggggagggt gggggacacc	1380
ctgctcatca tcttcaagaa ccaggcctcc aggccctaca acatctacc acatggcatc	1440
actgatgtca gggccctgta cagccgcagg ctgccaaagg gggtgaaaca cctcaaggac	1500
ttccccattc tgccctggga gatcttcaag tacaagtgga ctgtcactgt ggaggatgga	1560
ccaaccaa atctgacccag gtgcctcacc agatactact ccagctttgt gaacatggag	1620
agggacctgg cctctggcct gattggccca ctgctcatct gctacaagga gtctgtggac	1680
cagaggggaa accagatcat gtctgacaag aggaatgtga ttctgttctc tgtctttgat	1740
gagaacagga gctggctacct gactgagaac attcagcgt tcctgcccaa ccctgctggg	1800
gtgcagctgg aggacctga gtccagggc agcaacatca tgcactccat caatggctat	1860
gtgtttgaca gcctccagct ttctgtctgc ctgcatgagg tggcctactg gtacattctt	1920
tctattgggg ccagactga ctctctttct gtcttcttct ctggctacac cttcaaacac	1980
aagatggtgt atgaggacac cctgaccctc tcccattct ctggggagac tgtgttcattg	2040
agcatggaga accctggcct gtggattctg ggatgccaca actctgactt ccgcaacagg	2100
ggcatgactg ccctgctcaa agtctcctcc tglgacaaga aactgggga ctactatgag	2160
gacagctatg aggacatctc tgcctacctg ctgagcaaga acaatgccat tgagcccagg	2220

<210> 4
<211> 2052
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 4	
gagatcacca ggaccaccct ccagtctgac caggaggaga ttgactatga tgacaccatt	60
tctgtggaga tgaagaaaga ggactttgac atctatgacg aggacgagaa ccagagccca	120
aggagcttcc agaagaagac caggcactac ttcattgctg ctgtggagcg cctgtgggac	180
tatggcatga gctccagccc ccatgtcctc aggaacaggg ccagtcctgg ctctgtgcca	240
cagttcaaga aagtggctct ccaagagttc actgatggca gcttcaccca gcccctgtac	300
agaggggagc tgaatgagca cctgggactc ctggggcccat acatcagggc tgaggtaggag	360
gacaacatca tggtagacct ccgcaaccag gcctccaggc cctacagctt ctacagctcc	420
ctcatcagct atgaggagga ccagaggcag ggggctgagc cacgcaagaa ctttgtgaaa	480
cccaatgaaa ccaagaccta cttctggaaa gtccagcacc acatggcccc caccaaggat	540
gagtttgact gcaaggcctg ggcctacttc tctgatgtgg acctggagaa ggatgtgcac	600
tctggcctga ttggcccact cctggctctgc cacaccaaca ccctgaacct tgcccatgga	660
aggcaagtga ctgtgcagga gtttgccctc ttcttcacca tctttgatga aaccaagagc	720
tggfacctca ctgagaacat ggagcgcaac tgcagggccc catgcaacat tcagatggag	780
gacccccact tcaaagagaa ctaccgttc catgccatca atggctacat catggacacc	840
ctgcctgggc ttgtcatggc ccaggaccag aggatcaggt ggtacctgct ttctatgggc	900
tccaatgaga acattcactc catccacttc tctgggcatg tcttactgt gcgcaagaag	960
gaggagtaca agatggccct gtacaacctc taccctgggg tctttgagac tgtggagatg	1020
ctgccctcca aagctggcat ctggagggtg gagtgcctca ttggggagca cctgcatgct	1080
ggcatgagca ccctgttctt ggtctacagc aacaagtgcc agacccccct gggaatggcc	1140
tctggccaca tcagggactt ccagatcact gcctctggcc agtatggcca gtgggcccc	1200
aagctggcca ggctccacta ctctggatcc atcaatgcct ggagcaccaa ggagccattc	1260
agctggatca aagtggacct gctggcccc atgatcatcc atggcatcaa gaccagggg	1320
gccaggcaga agtttccag cctgtacatc agccagtta tcatcatgta cagcctggat	1380
ggcaagaaat ggcagacct cagaggcaac tccactggaa cactcatggt cttctttggc	1440
aatgtggaca gctctggcat caagcacaac atcttcaacc cccaatcat cgcagatac	1500

atcaggctgc accccaccca ctacagcatc cgcagcaccc tcaggatgga gctgatgggc	1560
tgtgacctga actcctgcag catgccccctg ggcatggaga gcaaggccat ttctgatgcc	1620
cagatcactg cctccagcta cttcaccaac atgttttgcca cctggagccc aagcaaggcc	1680
aggctgcacc tccagggaag gagcaatgcc tggaggcccc aggtcaaca cccaaaggag	1740
tggctgcagg tggacttcca gaagaccatg aaggctactg gggtgaccac ccagggggtc	1800
aagagcctgc tcaccagcat gtatgtgaag gagttcctga tcagctccag ccaggatggc	1860
caccagtgga ccctcttctt ccagaatggc aagggtcaagg tgttccaggg caaccaggac	1920
agcttcaccc ctgtggtgaa cagcctggac cccccctcc tgaccagata cctgaggatt	1980
cacccccaga gctgggtcca ccagattgcc ctgaggatgg aggtcctggg atgtgaggcc	2040
caggacctgt ac	2052

<210> 5
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 5 agcttctctc agaatccacc tgtcctgaag agacaccaga ga	42
---	----

<210> 6
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 6 agcttcagcc agaatccacc tgtcctgaaa cgccaccaga gg	42
---	----

<210> 7
<211> 42

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成寡核苷酸

<400> 7
agcttcagcc agaaccccc cgtgctgaag aggcaccaga gg 42

<210> 8
<211> 7827
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 8
tcgcgcgttt cggatgatgac ggtgaaaacc tctgacacat gcagctccc gagacgggtca 60

cagcttgtct gtaagcggat gccgggagca gacaagccc tcagggcgcg tcagcgggtg 120

ttggcgggtg tcggggctgg cttaactatg cggcatcaga gcagattgta ctgagagtgc 180

accatatgcg gtgtgaaata ccgcacagat gcgtaaggag aaaataccgc atcaggcgcc 240

attcgccatt caggctgcgc aactgttggg aagggcgatc ggtgcgggcc tcttcgtat 300

tacgccagct ggcgaaaggg ggatgtgctg caaggcgatt aagtgggta acgccagggt 360

tttcccagtc acgacgttgt aaaacgacgg ccagtgaatt cctcgagatt taaatgacgt 420

tggccactec ctctctgcgc gctcgtcgc tctctgagc cgggcgacca aaggtcgccc 480

gacgcccggg ctttggccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcaga gagggagtgg 540

ccaactccat cactaggggt tcctgagttt aaacttcgtc gacgattcga gcttgggctg 600

caggctcagg gcactgggag gatgttagt aagatggaaa actactgatg acccttcag 660

agacagagta ttaggacatg ttggaacagg ggccgggcga tcagcaggta gctctagagg 720

atccccgtct gtctgcacat ttcttagagc gagtgttccg atactctaata ctccctaggc 780

aaggttcata ttgtgtagg ttacttattc tccttttgtt gactaagtca ataatcagaa 840

tcagcaggtt tggagtcagc ttggcaggga tcagcagcct gggttgggaag gaggggggtat 900

aaaagccctc	tcaccaggag	aagccgtcac	acagactagg	cgcgccaccg	ccaccatgca	960
gattgagctg	agcacctgct	tcttcctgtg	cctgctgagg	ttctgcttct	ctgccaccag	1020
gagatactac	ctgggggctg	tggagctttc	ttgggactac	atgcagtctg	acctggggga	1080
gctgcctgtg	gatgccagg	tcccaccag	agtgcctaaa	tccttcccat	tcaacacctc	1140
tgtggtctac	aagaagacct	tctttgtgga	gttcaactgac	cacctgttca	acattgcca	1200
accagggcca	ccctggatgg	gactcctggg	accaccatt	caggctgagg	tgtatgacac	1260
tgtggtcatc	acctcaaga	acatggcctc	ccaccctgtg	agcctgcatg	ctgtgggggt	1320
cagctactgg	aaggcctctg	agggggctga	gtatgatgac	cagacctccc	agaggagaa	1380
ggaggatgac	aaagtgttcc	ctgggggcag	ccacacctat	gtgtggcagg	tcctcaagga	1440
gaatggcccc	atggcctctg	accactctg	cctgacctac	tcctaccttt	ctcatgtgga	1500
cctggtcaag	gacctcaact	ctggactgat	tggggccctg	ctggtgtgca	gggagggctc	1560
cctggccaaa	gagaagacct	agacctgca	caagttcatt	ctcctgtttg	ctgtctttga	1620
tgagggcaag	agctggcact	ctgaaaccaa	gaactccctg	atgcaggaca	gggatgctgc	1680
ctctgccagg	gcctggccca	agatgcacac	tgtgaatggc	tatgtgaaca	ggagcctgcc	1740
tggactcatt	ggctggcaca	ggaaatctgt	ctactggcat	gtgattggca	tggggacaac	1800
ccctgagggt	cactccattt	tcctggaggg	ccacaccttc	ctggtcagga	accacagaca	1860
ggccagcctg	gagatcagcc	ccatcacctt	cctcactgcc	cagacctgc	tgatggacct	1920
cggacagttc	ctgctgttct	gccacatcag	ctcccaccag	catgatggca	tggaggccta	1980
tgtcaagggt	gacagctgcc	ctgaggagcc	acagctcagg	atgaagaaca	atgaggaggc	2040
tgaggactat	gatgatgacc	tgactgactc	tgagatggat	gtggtccgct	ttgatgatga	2100
caacagccca	tccttcattc	agatcaggtc	tgtggccaag	aaacacccca	agacctgggt	2160
gcactacatt	gctgctgagg	aggaggactg	ggactatgcc	ccactgggtc	tggccccatg	2220
tgacaggagc	tacaagagcc	agtacctcaa	caatggccca	cagaggattg	gacgcaagta	2280
caagaaagtc	aggttcattg	cctacactga	tgaaccttc	aagaccaggg	aggccattca	2340
gcattgagct	ggcatcctgg	gccactcct	gtatggggag	gtgggggaca	ccctgctcat	2400

catcttcaag aaccaggcct ccaggcccta caacatctac ccacatggca tcactgatgt	2460
caggccccctg tacagccgca ggctgccaaa gggggtgaaa cacctcaagg acttcccat	2520
tctgcctggg gagatcttca agtacaagtg gactgtcact gtggaggatg gaccaaccaa	2580
atctgacccc aggtgccctca ccagatacta ctccagcttt gtgaacatgg agagggacct	2640
ggcctctggc ctgattggcc cactgtctcat ctgctacaag gagtctgttg accagagggg	2700
aaaccagatc atgtctgaca agaggaatgt gattctgttc tctgtctttg atgagaacag	2760
gagctgggtac ctgactgaga acattcagcg ctccctgccc aacctgctg ggggtgcagct	2820
ggaggacctt gaggccagg ccagcaacat catgcactcc atcaatggct atgtgtttga	2880
cagcctccag ctttctgtct gcctgcatga ggtggcctac tggfacattc tttctattgg	2940
ggcccagact gacttccttt ctgtcttctt ctctggctac accttcaaac acaagatggt	3000
gtatgaggac acctgaccc tcttccatt ctctggggag actgtgttca tgagcatgga	3060
gaacctggc ctgtggattc tgggatgcca caactctgac ttccgcaaca ggggcatgac	3120
tgccttgctc aaagtctcct cctgtgacaa gaacactggg gactactatg aggacagcta	3180
tgaggacatc tctgcctacc tgctcagcaa gaacaatgcc attgagccca ggagcttcag	3240
ccagaatcca cctgtcctga aacgccacca gagggagatc accaggacca cctccagtc	3300
tgaccaggag gagattgact atgatgacac ctttctgtg gagatgaaga aagaggactt	3360
tgacatctat gacgaggacg agaaccagag cccaaggagc ttccagaaga agaccaggca	3420
ctacttcatt gctgtctgtg agcgccctgt ggactatggc atgagctcca gccccatgt	3480
cctcaggaac agggcccagt ctggctctgt gccacagttc aagaaagtgg tcttccaaga	3540
gttcaactgat ggcagcttca ccagccccct gtacagaggg gacttgaatg agcacctggg	3600
actcctgggc ccatacatca gggctgaggt ggaggacaac atcatggtga ccttccgcaa	3660
ccaggcctcc aggccctaca gcttctacag ctccctcacc agctatgagg aggaccagag	3720
gcagggggct gagccacgca agaactttgt gaaaccaat gaaaccaaga cctacttctg	3780
gaaagtccag caccacatgg ccccccacaa ggatgagttt gactgcaagg cctgggccta	3840
cttctctgat gtggacctgg agaaggatgt gcactctggc ctgattggcc cactcctggt	3900

ctgccacacc aacacctga accctgcccc tggaggcaa gtgactgtgc aggagtttgc	3960
cctcttcttc accatctttg atgaaaccaa gagctggfac ttactgaga acatggagcg	4020
caactgcagg gccccatgca acattcagat ggaggacccc accttcaaag agaactaccg	4080
cttccatgcc atcaatggct acatcatgga caccctgcct gggcttgtca tggcccagga	4140
ccagaggatc aggtggfacc tgctttctat gggctccaat gagaacattc actccatcca	4200
cttctctggg catgtcttca ctgtgcgcaa gaaggaggag tacaagatgg ccctgtacaa	4260
cctctaccct ggggtctttg agactgtgga gatgtgccc tccaaagctg gcatctggag	4320
ggtggagtgc ctcatgggg agcacctgca tcttggcatg agcacctgt tcctggtcta	4380
cagcaacaag tgccagaccc ccctgggaat ggcctctggc cacatcaggg acttccagat	4440
cactgcctct gggcagtatg gccagtgggc cccaagctg gccaggctcc actactctgg	4500
atccatcaat gcctggagca ccaaggagcc attcagctgg atcaaagtgg acctgctggc	4560
ccccatgac atccatggca tcaagaccca gggggccagg cagaagtctt ccagcctgta	4620
catcagccag ttcatcatca tgtacagcct ggatggcaag aaatggcaga cctacagagg	4680
caactccact ggaacactca tggctcttct tggcaatgtg gacagctctg gcatcaagca	4740
caacatcttc aaccccccaa tcatcgccag atacatcagg ctgcaccca cccactacag	4800
catccgcagc accctcagga tggagctgat gggctgtgac ctgaactcct gcagcatgcc	4860
cctgggcatg gagagcaagg ccatttctga tgcccagatc actgcctcca gctacttcac	4920
caacatgttt gccacctgga gccaagcaa ggccaggctg cacctccagg gaaggagcaa	4980
tgcttgagg ccccaggta acaacccaaa ggagtggctg caggtggact tccagaagac	5040
catgaaggtc actggggtga ccaccaggg ggtaagagc ctgtcacca gcatgtatgt	5100
gaaggagttc ctgatcagct ccagccagga tggccaccag tggacctct tcttcagaa	5160
tggcaaggtc aagggttcc agggcaacca ggacagcttc acccctgtgg tgaacagcct	5220
ggaccccc ctcctgacca gatacctgag gattcacccc cagagctggg tccaccagat	5280
tgccctgagg atggaggctc tgggatgtga gggccaggac ctgtactgat gacgagcggc	5340
cgtcttagt agcagtatcg ataataaaag atctttattt tcattagatc tgtgtgttgg	5400

t t t t t t g t g t g t t a a t t a a g c t c g c g a a g g a a c c c c t a g t g a t g g a g t t g g c c a c t c c c t	5460
c t c t g c g c g c t c g t c t c g c t c a c t g a g g c c g g c g a c c a a a g g t c g c c c g a c g c c c g g g c t	5520
t t g c c c g g g c g g c c t c a g t g a g c g a g c g c g c a g a g g g a g t g g c c a a g a c g a t t t	5580
a a a t g a c a a g c t t g g c g t a a t c a t g g t c a t a g c t g t t t c c t g t g t g a a a t t g t t a t c c g c	5640
t c a c a a t t c c a c a c a c a t a c g a g c c g g a a g c a t a a a g t g t a a a g c c t g g g g t g c c t a a t	5700
g a g t g a g c t a a c t c a c a t t a a t t g c g t t g c g t c a c t g c c c g t t t c c a g t c g g g a a a c c	5760
t g t c g t g c c a g c t g c a t t a a t g a a t c g g c a a c g c g c g g g a g a g a g g c g g t t t g c g t a t t g	5820
g g c g c t c t t c c g t t c c t c g c t c a c t g a c t c g t g c g c t c g g t c g t t c g g c t g c g g c g a g	5880
c g g t a t c a g c t c a c t c a a a g g c g g t a a t a c g g t t a t c c a c a g a a t c a g g g a t a a c g c a g	5940
g a a a g a a c a t g t g a g c a a a a g g c c a g c a a a a g g c c a g g a a c c g t a a a a a g g c c g c g t t g c	6000
t g g c g t t t t t c c a t a g g c t c c g c c c c c t g a c g a g c a t c a c a a a a t c g a c g t c a a g t c	6060
a g a g g t g g c g a a a c c c g a c a g g a c t a t a a a g a t a c c a g g c g t t t c c c c t g g a a g c t c c c	6120
t c g t g c g t c t c c t g t t c c g a c c c t g c c g c t t a c c g g a t a c c t g t c c g c c t t t c t c c c t t	6180
c g g g a a g c g t g g c g c t t t c t c a t a g c t c a c g c t g t a g g t a t c t c a g t t c g g t g t a g g t c g	6240
t t c g c t c c a a g c t g g g c t g t g t g c a c g a a c c c c g t t c a g c c g a c c g c t g c g c t t a t	6300
c c g g t a a c t a t c g t c t t g a g t c c a a c c c g g t a a g a c a c g a c t t a t c g c c a c t g g c a g c a g	6360
c c a c t g g t a a c a g g a t t a g c a g a g c g a g g t a t g t a g g c g g t g c t a c a g a g t t c t t g a a g t	6420
g g t g g c c t a a c t a c g g c t a c a c t a g a a g a a c a g t a t t t g g t a t c t g c g c t c t g c t g a a g c	6480
c a g t t a c c t t c g g a a a a a g a g t t g g t a g c t c t g a t c c g g c a a a c a a a c c a c c g c t g g t a	6540
g c g g t g g t t t t t t t g t t t g c a a g c a g c a g a t t a c g c g c a g a a a a a a g g a t c t c a a g a a g	6600
a t c c t t t g a t c t t t t c t a c g g g g t c t g a c g c t c a g t g g a a c g a a a a c t c a c g t t a a g g g a	6660
t t t t g g t c a t g a g a t t a t c a a a a g g a t c t c a c c t a g a t c c t t t t a a a t t a a a a t g a a	6720
g t t t t a a a t c a a t c t a a a g t a t a t a t g a g t a a a c t t g g t c t g a c a g t t a c c a a t g c t t a a	6780
t c a g t g a g g c a c c t a t c t c a g c a t c t g t c t a t t t c g t t c a t c c a t a g t t g c c t g a c t c c	6840
c c g t c g t g t a g a t a a c t a c g a t a c g g g a g g g e t t a c c a t c t g g c c c c a g t g c t g c a a t g a	6900

taccgcgaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa	6960
gggccgagcg cagaagtggg cctgcaactt tatccgcctc catccagtct attaatgtt	7020
gccgggaagc tagaglaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg	7080
ctacaggcat cgtgggtgca cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc	7140
aacgatcaag gcgagttaca tgatccccc tgttggtgcaa aaaagcgggt agctccttcg	7200
gtcctccgat cgttgtcaga agtaagtgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag	7260
cactgcataa ttctcttact gtcattgcat ccgtaagatg cttttctgtg actgggtgagt	7320
actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgcggcgacc gaggttgctct tgcccggcgt	7380
caatacggga taataccgcg ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac	7440
gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac	7500
ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag	7560
caaaaacagg aaggcaaat gccgcaaaaa aggggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa	7620
tactcatact ctcccttttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga	7680
gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc	7740
ccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa	7800
ataggcgtat cacgaggccc tttcgtc	7827

<210> 9

<211> 4332

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 9

atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgaggttctg cttctctgcc	60
accaggagat actacctggg ggctgtggag ctttcttggg actacatgca gtctgacctg	120
ggggagctgc ctgtggatgc caggttccca ccagagtgc ccaaatcctt cccattcaac	180

acctctgtgg tctacaagaa gacctcttt gtggagtcca ctgaccacct gttcaacatt	240
gccaaaccca ggccacctg gatgggactc ctgggaccca ccattcaggc tgagggtgat	300
gacactgtgg tcatcacct caagaacatg gcctcccacc ctgtgagcct gcatgctgtg	360
ggggtcagct actggaaggc ctctgagggg gctgagtatg atgaccagac ctcccagagg	420
gagaaggagg atgacaaagt gtccctggg ggcagccaca cctatgtgtg gcaggtcctc	480
aaggagaatg gcccctggc ctctgaccca ctctgcctga cctactccta cctttctcat	540
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg ccctgctggg gtgcagggag	600
ggctccctgg ccaagagaa gaccagacc ctgcacaagt tcattctcct gtttctgtc	660
tttgatgagg gcaagagctg gcactctgaa accaagaact ccctgatgca ggacagggat	720
gctgcctctg ccagggcctg gcccagatg cacactgtga atggctatgt gaacaggagc	780
ctgcctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcatgtgat tggcatgggg	840
acaaccctg aggtgcactc cttttcctg gagggccaca cttcctggg caggaaaccac	900
agacaggcca gcctggagat cagccccatc accttctca ctgcccagac cctgctgatg	960
gacctcggac agttcctgct gttctgccac atcagctccc accagcatga tggcatggag	1020
gcctatgtca aggtggacag ctgccctgag gagccacagc tcaggatgaa gaacaatgag	1080
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggg ccgctttgat	1140
gatgacaaca gcccatcctt cattcagatc aggtctgtgg ccaagaaaca cccaagacc	1200
tgggtgcact acattgctgc tgaggaggag gactgggact atgccccact ggtcctggcc	1260
cctgatgaca ggagctacaa gagccagtac ctcaacaatg gccacagag gattggacgc	1320
aagtacaaga aagtcagggt catggcctac actgatgaaa cttcaagac cagggaggcc	1380
attcagcatg agtctggcat cctgggcccc ctctgtatg ggaggtggg ggacaccctg	1440
ctcatcatct tcaagaacca ggctccagg ccctacaaca tctaccaca tggcatcact	1500
gatgtcaggc ccctgtacag ccgcaggctg ccaaaggggg tgaaacacct caaggacttc	1560
cccattctgc ctggggagat cttcaagtac aagtggactg tctgttga ggatggacca	1620
accaaattctg accccaggtg cctcaccaga tactactcca gctttgtgaa catggagagg	1680

gacctggcct ctggcctgat tggcccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag	1740
aggggaaacc agatcatgtc tgacaagagg aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag	1800
aacaggagct ggtacctgac tgagaacatt cagcgcttcc tgcccaaccc tgctggggtg	1860
cagctggagg accctgagtt ccaggccagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg	1920
tttgacagcc tccagctttc tgtctgcctg catgaggtag cctactggta cattctttct	1980
attggggccc agactgactt cttttctgtc ttcttctctg gctacacctt caaacacaag	2040
atggtgtatg aggacaccct gacctcttc ccattctctg gggagactgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ctggcctgtg gattctggga tgccacaact ctgacttccg caacaggggc	2160
atgactgccc tgctcaaagt ctctcctgtg gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac	2220
agctatgagg acatctctgc ctacctgtc agcaagaaca atgccattga gccagggag	2280
atcaccagga ccacctcca gtctgaccag gaggagattg actatgatga caccatttct	2340
gtggagatga agaaagagga ctttgacatc tatgacgagg acgagaacca gagcccaagg	2400
agcttccaga agaagaccag gcactacttc attgctgtctg tggagcgctt gtgggactat	2460
ggcatgagct ccagcccca tgtctcagg aacagggccc agtctggctc tgtgccacag	2520
ttcaagaaag tggctttcca agagttcact gatggcagct tcaccagcc cctgtacaga	2580
ggggagctga atgagcacct gggactcctg ggcccataca tcagggtga ggtggaggac	2640
aacatcatgg tgaccttccg caaccaggcc tccaggccct acagcttcta cagctccctc	2700
atcagctatg aggaggacca gaggcagggg gctgagccac gcaagaactt tgtgaaaccc	2760
aatgaaacca agacctactt ctggaaagtc cagcaccaca tggccccac caaggatgag	2820
tttgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga tgtgcactct	2880
ggcctgattg gccactcct ggtctgccac accaacaccc tgaaccctgc ccatggaagg	2940
caagtgactg tgcaggagtt tgccctcttc ttaccatct ttgatgaaac caagagctgg	3000
tacttcactg agaacatgga gcgcaactgc agggcccat gcaacattca gatggaggac	3060
cccacattca aagagaacta ccgcttccat gccatcaatg gctacatcat ggacaccctg	3120
cctgggcttg tcatggcca ggaccagagg atcaggtggt acctgcttc tatgggtcc	3180

aatgagaaca ttcactccat ccacttctct gggcatgtct tcactgtgcg caagaaggag	3240
gagtacaaga tggccctgta caacctctac cctgggggtct ttgagactgt ggagatgctg	3300
ccctccaaag ctggcatctg gaggggtggag tgcctcattg gggagcacct gcatgctggc	3360
atgagcacc ctgttcttgt ctacagcaac aagtgccaga ccccccctggg aatggcctct	3420
ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagtg ggcccccaag	3480
ctggccaggc tccactactc tggatccatc aatgcctgga gcaccaagga gccattcagc	3540
tggatcaaag tggacctgct ggcccccatg atcatccatg gcatcaagac ccagggggcc	3600
aggcagaagt tctccagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag cctggatggc	3660
aagaaatggc agacctacag aggcaactcc actggaacac tcatggtctt ctttggcaat	3720
gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc caatcatcgc cagatacatc	3780
aggctgcacc ccaccacta cagcatccgc agcacctca ggatggagct gatgggctgt	3840
gacctgaact cctgcagcat gcccctgggc atggagagca aggccatttc tgatgccag	3900
atcactgcct ccagctactt caccaacatg tttgccacct ggagcccaag caaggccagg	3960
ctgcacctcc agggaggag caatgcctgg agggcccagg tcaacaacc aaaggagtgg	4020
ctgcaggtgg acttccagaa gacctgaag gtcactgggg tgaccacca gggggtaag	4080
agcctgtca ccagcatgta tgtgaaggag ttctgatca gctccagcca ggatggccac	4140
cagtggacc tcttcttcca gaatggcaag gtcaagggtg tccagggcaa ccaggacagc	4200
ttcaccctg tgttgaacag cctggacccc cccctcctga ccagatacct gaggattcac	4260
ccccagagct gggtcacca gattgccctg aggatggagg tcctgggatg tgaggcccag	4320
gacctgtact ga	4332

<210> 10
<211> 1443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 10																
Met	Gln	Ile	Glu	Leu	Ser	Thr	Cys	Phe	Phe	Leu	Cys	Leu	Leu	Arg	Phe	
1				5					10					15		
Cys	Phe	Ser	Ala	Thr	Arg	Arg	Tyr	Tyr	Leu	Gly	Ala	Val	Glu	Leu	Ser	
			20					25					30			
Trp	Asp	Tyr	Met	Gln	Ser	Asp	Leu	Gly	Glu	Leu	Pro	Val	Asp	Ala	Arg	
		35					40					45				
Phe	Pro	Pro	Arg	Val	Pro	Lys	Ser	Phe	Pro	Phe	Asn	Thr	Ser	Val	Val	
	50					55					60					
Tyr	Lys	Lys	Thr	Leu	Phe	Val	Glu	Phe	Thr	Asp	His	Leu	Phe	Asn	Ile	
65					70					75					80	
Ala	Lys	Pro	Arg	Pro	Pro	Trp	Met	Gly	Leu	Leu	Gly	Pro	Thr	Ile	Gln	
				85					90					95		
Ala	Glu	Val	Tyr	Asp	Thr	Val	Val	Ile	Thr	Leu	Lys	Asn	Met	Ala	Ser	
		100							105				110			
His	Pro	Val	Ser	Leu	His	Ala	Val	Gly	Val	Ser	Tyr	Trp	Lys	Ala	Ser	
		115					120					125				
Glu	Gly	Ala	Glu	Tyr	Asp	Asp	Gln	Thr	Ser	Gln	Arg	Glu	Lys	Glu	Asp	
	130					135					140					
Asp	Lys	Val	Phe	Pro	Gly	Gly	Ser	His	Thr	Tyr	Val	Trp	Gln	Val	Leu	
145					150					155					160	
Lys	Glu	Asn	Gly	Pro	Met	Ala	Ser	Asp	Pro	Leu	Cys	Leu	Thr	Tyr	Ser	
			165						170					175		
Tyr	Leu	Ser	His	Val	Asp	Leu	Val	Lys	Asp	Leu	Asn	Ser	Gly	Leu	Ile	
		180						185					190			
Gly	Ala	Leu	Leu	Val	Cys	Arg	Glu	Gly	Ser	Leu	Ala	Lys	Glu	Lys	Thr	

195

200

205

Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly
210 215 220

Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp
225 230 235 240

Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
245 250 255

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val
260 265 270

Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
275 280 285

Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
290 295 300

Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
305 310 315 320

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
325 330 335

Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
340 345 350

Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
355 360 365

Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
370 375 380

Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
385 390 395 400

Trp	Val	His	Tyr	Ile	Ala	Ala	Glu	Glu	Glu	Asp	Trp	Asp	Tyr	Ala	Pro	
				405					410					415		
Leu	Val	Leu	Ala	Pro	Asp	Asp	Arg	Ser	Tyr	Lys	Ser	Gln	Tyr	Leu	Asn	
			420					425					430			
Asn	Gly	Pro	Gln	Arg	Ile	Gly	Arg	Lys	Tyr	Lys	Lys	Val	Arg	Phe	Met	
		435						440				445				
Ala	Tyr	Thr	Asp	Glu	Thr	Phe	Lys	Thr	Arg	Glu	Ala	Ile	Gln	His	Glu	
	450					455					460					
Ser	Gly	Ile	Leu	Gly	Pro	Leu	Leu	Tyr	Gly	Glu	Val	Gly	Asp	Thr	Leu	
465					470					475					480	
Leu	Ile	Ile	Phe	Lys	Asn	Gln	Ala	Ser	Arg	Pro	Tyr	Asn	Ile	Tyr	Pro	
				485					490					495		
His	Gly	Ile	Thr	Asp	Val	Arg	Pro	Leu	Tyr	Ser	Arg	Arg	Leu	Pro	Lys	
			500					505					510			
Gly	Val	Lys	His	Leu	Lys	Asp	Phe	Pro	Ile	Leu	Pro	Gly	Glu	Ile	Phe	
		515					520					525				
Lys	Tyr	Lys	Trp	Thr	Val	Thr	Val	Glu	Asp	Gly	Pro	Thr	Lys	Ser	Asp	
	530					535					540					
Pro	Arg	Cys	Leu	Thr	Arg	Tyr	Tyr	Ser	Ser	Phe	Val	Asn	Met	Glu	Arg	
545					550					555				560		
Asp	Leu	Ala	Ser	Gly	Leu	Ile	Gly	Pro	Leu	Leu	Ile	Cys	Tyr	Lys	Glu	
				565					570				575			
Ser	Val	Asp	Gln	Arg	Gly	Asn	Gln	Ile	Met	Ser	Asp	Lys	Arg	Asn	Val	
			580					585					590			
Ile	Leu	Phe	Ser	Val	Phe	Asp	Glu	Asn	Arg	Ser	Trp	Tyr	Leu	Thr	Glu	

595

600

605

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
610 615 620

Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
625 630 635 640

Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
645 650 655

Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
660 665 670

Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
675 680 685

Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
690 695 700

Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
705 710 715 720

Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
725 730 735

Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
740 745 750

Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser
755 760 765

Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys
770 775 780

Lys Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg
785 790 795 800

Ser Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg
805 810 815

Leu Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg
820 825 830

Ala Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu
835 840 845

Phe Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn
850 855 860

Glu His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp
865 870 875 880

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe
885 890 895

Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu
900 905 910

Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp
915 920 925

Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys
930 935 940

Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser
945 950 955 960

Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro
965 970 975

Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr
980 985 990

Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg

995

1000

1005

Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe
1010 1015 1020

Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp
1025 1030 1035

Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp
1040 1045 1050

Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His
1055 1060 1065

Phe Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys
1070 1075 1080

Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu
1085 1090 1095

Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile
1100 1105 1110

Gly Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr
1115 1120 1125

Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile
1130 1135 1140

Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala
1145 1150 1155

Pro Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp
1160 1165 1170

Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala
1175 1180 1185

Pro	Met	Ile	Ile	His	Gly	Ile	Lys	Thr	Gln	Gly	Ala	Arg	Gln	Lys
1190						1195					1200			
Phe	Ser	Ser	Leu	Tyr	Ile	Ser	Gln	Phe	Ile	Ile	Met	Tyr	Ser	Leu
1205						1210					1215			
Asp	Gly	Lys	Lys	Trp	Gln	Thr	Tyr	Arg	Gly	Asn	Ser	Thr	Gly	Thr
1220						1225					1230			
Leu	Met	Val	Phe	Phe	Gly	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Gly	Ile	Lys	His
1235						1240					1245			
Asn	Ile	Phe	Asn	Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His
1250						1255					1260			
Pro	Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg	Ser	Thr	Leu	Arg	Met	Glu	Leu	Met
1265						1270					1275			
Gly	Cys	Asp	Leu	Asn	Ser	Cys	Ser	Met	Pro	Leu	Gly	Met	Glu	Ser
1280						1285					1290			
Lys	Ala	Ile	Ser	Asp	Ala	Gln	Ile	Thr	Ala	Ser	Ser	Tyr	Phe	Thr
1295						1300					1305			
Asn	Met	Phe	Ala	Thr	Trp	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Arg	Leu	His	Leu
1310						1315					1320			
Gln	Gly	Arg	Ser	Asn	Ala	Trp	Arg	Pro	Gln	Val	Asn	Asn	Pro	Lys
1325						1330					1335			
Glu	Trp	Leu	Gln	Val	Asp	Phe	Gln	Lys	Thr	Met	Lys	Val	Thr	Gly
1340						1345					1350			
Val	Thr	Thr	Gln	Gly	Val	Lys	Ser	Leu	Leu	Thr	Ser	Met	Tyr	Val
1355						1360					1365			
Lys	Glu	Phe	Leu	Ile	Ser	Ser	Ser	Gln	Asp	Gly	His	Gln	Trp	Thr

1370	1375	1380
Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln		
1385	1390	1395
Asp Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu		
1400	1405	1410
Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile		
1415	1420	1425
Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr		
1430	1435	1440

<210> 11
<211> 4368
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 11	
atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgaggttctg cttctctgcc	60
accaggagat actacctggg ggctgtggag ctttcttggg actacatgca gtctgacctg	120
ggggagctgc ctgtggatgc caggttccca ccagagtgc ccaaatcctt cccattcaac	180
acctctgtgg tctacaagaa gacctcttt gtggagtcca ctgaccacct gtteaacatt	240
gccaaacceca ggccacctg gatgggactc ctgggacceca ccattcaggc tgagggtgat	300
gacactgtgg tcataccct caagaacatg gcctcccacc ctgtgacct gcctgtgtg	360
ggggtcagct actggaaggc ctctgagggg gctgagtatg atgaccagac ctcccagagg	420
gagaaggagg atgacaaagt gtccctggg ggcagccaca cctatgtgtg gcaggtcctc	480
aaggagaatg gcccattggc ctctgacceca ctctgacctga cctactccta cctttctcat	540
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cctgtctggt gtgcagggag	600
ggctccctgg ccaaagagaa gaccagacc ctgcacaagt tcattctcct gtttctgtgc	660

t ttgatgagg gcaagagctg gcactctgaa accaagaact ccctgatgca ggacagggat	720
gctgcctctg ccagggcctg gccaagatg cacactgtga atggctatgt gaacaggagc	780
ctgcctggac tcataggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcatgtgat tggcatgggg	840
acaacccctg aggtgcactc cattttcctg gagggccaca ccttcctggg caggaaccac	900
agacaggcca gcctggagat cagccccatc accttcctca ctgcccagac cctgctgatg	960
gacctcggac agtttcctgct gttctgccac atcagctccc accagcatga tggcatggag	1020
gcctatgtca aggtggacag ctgccctgag gagccacagc tcaggatgaa gaacaatgag	1080
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggg ccgctttgat	1140
gatgacaaca gcccatcctt cattcagatc aggtctgtgg ccaagaaaca cccaagacc	1200
tgggtgcact acattgctgc tgaggaggag gactgggact atgccccact ggtcctggcc	1260
cctgatgaca ggagctacaa gagccagtac ctcaacaatg gcccacagag gattggacgc	1320
aagtacaaga aagtcagggt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac cagggaggcc	1380
attcagcatg agtctggcat cctgggcccc ctctgtatg gggagggtggg ggacaccctg	1440
ctcatcatct tcaagaacca ggctccagg cctacaaca tctaccaca tggcatcact	1500
gatgtcaggc ccctgtacag ccgcaggctg ccaaaggggg tgaaacacct caaggacttc	1560
cccattctgc ctggggagat cttcaagtac aagtggactg tctctgtgga ggatggacca	1620
accaaattctg accccagggt cctcaccaga tactactcca gctttgtgaa catggagagg	1680
gacctggcct ctggcctgat tggcccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag	1740
aggggaaacc agatcatgtc tgacaagagg aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag	1800
aacaggagct ggtacctgac tgagaacatt cagcgcttcc tgcccaacce tgctggggtg	1860
cagctggagg acctgagtt ccaggccagc aacatcatgc atccatcaa tggctatgtg	1920
tttgacagcc tccagcttcc tgtctgcctg catgaggtag cctactggta cattctttct	1980
attggggccc agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gctacacctt caaacacaag	2040
atggtgtatg aggacacct gacctcttc ccattctctg gggagactgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ctggcctgtg gattctggga tgccacaact ctgacttccg caacaggggc	2160

atgactgccc tgctcaaagt ctctcctgtg gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac	2220
agctatgagg acatctctgc ctacctgtc agcaagaaca atgccattga gcccaggagc	2280
ttcagccaga attccagaca ccccagcacc agggagatca ccaggaccac cctccagtct	2340
gaccaggagg agattgacta tgatgacacc atttctgtgg agatgaagaa agaggacttt	2400
gacatctatg acgaggacga gaaccagagc ccaaggagct tccagaagaa gaccaggcac	2460
tacttcattg ctgctgtgga gcgcctgtgg gactatggca tgagctccag ccccatgtc	2520
ctcaggaaca gggcccagtc tggctctgtg ccacagtta agaaagtggc cttccaagag	2580
ttcactgatg gcagcttcac ccagccctg tacagagggg agctgaatga gcacctggga	2640
ctcctgggcc catacatcag ggctgaggtg gaggacaaca tcatggtgac cttccgcaac	2700
caggcctcca ggccctacag cttctacagc tccctcatca gctatgagga ggaccagagg	2760
cagggggctg agccacgcaa gaactttgtg aaaccaatg aaaccaagac ctacttctgg	2820
aaagtccagc accacatggc ccccaccaag gatgagtttg actgcaaggc ctgggcctac	2880
ttctctgatg tggacctgga gaaggatgtg cactctggcc tgattggccc actcctggtc	2940
tgccacacca acacctgaa cctgccccat ggaaggcaag tgactgtgca ggagtttgcc	3000
ctttcttcca ccatctttga tgaaaccaag agctgggtact tctctgagaa catggagcgc	3060
aactgcaggg ccccatgcaa cattcagatg gaggaccca ccttcaaaga gaactaccgc	3120
ttccatgcca tcaatggcta catcatggac accctgcctg ggcttgtcat ggcccaggac	3180
cagaggatca ggtggctacct gctttctatg ggtccaatg agaacattca ctccatccac	3240
ttctctgggc atgtcttcac tgtgcgcaag aaggaggagt acaagatggc cctgtacaac	3300
ctctaccctg gggctcttga gactgtggag atgctgccct ccaaagctgg catctggagg	3360
gtggagtgcc tcattgggga gcacctgcat gctggcatga gcacctgtt cctggctac	3420
agcaacaagt gccagacccc cctgggaatg gcctctggcc acatcaggga cttccagatc	3480
actgcctctg gccagtatgg ccagtgggcc cccaagctgg ccaggctcca ctactctgga	3540
tccatcaatg cctggagcac caaggagcca ttcagctgga tcaaagtgga cctgctggcc	3600
cccatgatca tccatggcat caagaccag ggggccaggc agaagtctc cagcctgtac	3660

atcagccagt tcatcatcat gtacagcctg gatggcaaga aatggcagac ctacagaggc 3720

aactccactg gaacactcat ggtcttcttt ggcaatgtgg acagctctgg catcaagcac 3780

aacatcttca acccccgaat catcgccaga tacatcaggc tgcacccac ccactacagc 3840

atccgcagca ccttcaggat ggagctgatg ggtgtgacc tgaactcctg cagcatgccc 3900

ctgggcatgg agagcaaggc catttctgat gcccagatca ctgcctccag ctacttcacc 3960

aacatgtttg ccacctggag cccaagcaag gccaggctgc acctccaggg aaggagcaat 4020

gcctggaggc cccagggtcaa caacccaaag gagtggctgc aggtggactt ccagaagacc 4080

atgaagggtca ctgggggtgac caccagggg gtcaagagcc tgctcaccag catgtatgtg 4140

aaggagttec tgatcagctc cagccaggat gccaccagt ggacctctt cttccagaat 4200

ggcaagggtca aggtgttcca gggcaaccag gacagcttca cccctgtggt gaacagcctg 4260

gacccccccc tctgaccag atacctgagg attcaccccc agagctgggt ccaccagatt 4320

gccctgagga tggaggtcct gggatgtgag gcccaggacc tgtactga 4368

<210> 12

<211> 1455

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe

1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser

20 25 30

Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg

35 40 45

Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val

50 55 60

Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile
65 70 75 80

Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln
85 90 95

Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
100 105 110

His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser
115 120 125

Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp
130 135 140

Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu
145 150 155 160

Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser
165 170 175

Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile
180 185 190

Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr
195 200 205

Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly
210 215 220

Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp
225 230 235 240

Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
245 250 255

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val
260 265 270

Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
275 280 285

Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
290 295 300

Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
305 310 315 320

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
325 330 335

Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
340 345 350

Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
355 360 365

Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
370 375 380

Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
385 390 395 400

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
405 410 415

Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
420 425 430

Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
435 440 445

Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
450 455 460

Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
465 470 475 480

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
485 490 495

His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
500 505 510

Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
515 520 525

Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
530 535 540

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
545 550 555 560

Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
565 570 575

Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
580 585 590

Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
595 600 605

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
610 615 620

Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
625 630 635 640

Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
645 650 655

Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
660 665 670

Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
675 680 685

Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
690 695 700

Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
705 710 715 720

Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
725 730 735

Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
740 745 750

Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro
755 760 765

Ser Thr Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu
770 775 780

Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe
785 790 795 800

Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys
805 810 815

Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr
820 825 830

Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser Gly
835 840 845

Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr Asp Gly
850 855 860

Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His Leu Gly
865 870 875 880

Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile Met Val
885 890 895

Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser Ser Leu
900 905 910

Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn
915 920 925

Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val Gln His
930 935 940

His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr
945 950 955 960

Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly
965 970 975

Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg
980 985 990

Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu
995 1000 1005

Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg
1010 1015 1020

Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn
1025 1030 1035

Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro
1040 1045 1050

Gly	Leu	Val	Met	Ala	Gln	Asp	Gln	Arg	Ile	Arg	Trp	Tyr	Leu	Leu
1055						1060					1065			
Ser	Met	Gly	Ser	Asn	Glu	Asn	Ile	His	Ser	Ile	His	Phe	Ser	Gly
1070						1075					1080			
His	Val	Phe	Thr	Val	Arg	Lys	Lys	Glu	Glu	Tyr	Lys	Met	Ala	Leu
1085						1090					1095			
Tyr	Asn	Leu	Tyr	Pro	Gly	Val	Phe	Glu	Thr	Val	Glu	Met	Leu	Pro
1100						1105					1110			
Ser	Lys	Ala	Gly	Ile	Trp	Arg	Val	Glu	Cys	Leu	Ile	Gly	Glu	His
1115						1120					1125			
Leu	His	Ala	Gly	Met	Ser	Thr	Leu	Phe	Leu	Val	Tyr	Ser	Asn	Lys
1130						1135					1140			
Cys	Gln	Thr	Pro	Leu	Gly	Met	Ala	Ser	Gly	His	Ile	Arg	Asp	Phe
1145						1150					1155			
Gln	Ile	Thr	Ala	Ser	Gly	Gln	Tyr	Gly	Gln	Trp	Ala	Pro	Lys	Leu
1160						1165					1170			
Ala	Arg	Leu	His	Tyr	Ser	Gly	Ser	Ile	Asn	Ala	Trp	Ser	Thr	Lys
1175						1180					1185			
Glu	Pro	Phe	Ser	Trp	Ile	Lys	Val	Asp	Leu	Leu	Ala	Pro	Met	Ile
1190						1195					1200			
Ile	His	Gly	Ile	Lys	Thr	Gln	Gly	Ala	Arg	Gln	Lys	Phe	Ser	Ser
1205						1210					1215			
Leu	Tyr	Ile	Ser	Gln	Phe	Ile	Ile	Met	Tyr	Ser	Leu	Asp	Gly	Lys
1220						1225					1230			
Lys	Trp	Gln	Thr	Tyr	Arg	Gly	Asn	Ser	Thr	Gly	Thr	Leu	Met	Val
1235						1240					1245			

Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe
1250 1255 1260

Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His
1265 1270 1275

Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp
1280 1285 1290

Leu Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile
1295 1300 1305

Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe
1310 1315 1320

Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg
1325 1330 1335

Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu
1340 1345 1350

Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr
1355 1360 1365

Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe
1370 1375 1380

Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe
1385 1390 1395

Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe
1400 1405 1410

Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr
1415 1420 1425

Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg
1430 1435 1440

Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
1445 1450 1455

<210> 13
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 13	
atgcagattg agctgtccac ctgcttcttt ctgtgcctgc tgagattctg cttctctgcc	60
accaggagat actacctggg ggctgtggaa ctttcttggg actacatgca gtctgacctg	120
ggagagctgc ctgtggatgc caggttccca ccagagtgc ccaagtcctt cccattcaac	180
acctctgttg tctacaagaa gacactcttt gtggaattca ctgaccacct gttcaacatt	240
gcaaaaccca gaccacctg gatgggactc ctgggaccca ccattcaggc tgagggtgat	300
gacactgttg tcatcacct caagaacatg gcatcccacc ctgtgtctct gcatgctgtg	360
ggagtctcat actggaaagc ctctgaaggg gctgagtatg atgaccagac atcccagaga	420
gagaaagagg atgacaaggt gttccctggg g gatctcaca cctatgtgtg gcaagtcctc	480
aaggagaatg gacctatggc atctgaccca ctctgcctga catactccta cttttctcat	540
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cactgctggt gtgcagggaa	600
ggatccctgg ccaaggagaa aaccagaca ctgcacaagt tcattctcct gtttctgtc	660
tttgatgagg gcaagtcctt gcactctgaa acaaagaact ccctgatgca agacagggat	720
gctgcctctg ccagggcatt gcccaagatg cacactgtga atggctatgt gaacagatca	780
ctgcctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcatgtgat tggcatgggg	840
acaaccctg aagtgcactc cttttctctg gagggacaca ctttcttgtt caggaaccac	900
agacaagcct ctctggagat ctctcccatc accttctca ctgcacagac actgctgatg	960

gaccttggac agttcctgct gttctgccac atctcttccc accagcatga tggcatggaa	1020
gcctatgtca aggtggactc atgccctgag gaaccacagc tcaggatgaa gaacaatgag	1080
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggt cagatttgat	1140
gatgacaact ctccatcctt cattcagatc aggtctgtgg caaagaaaca cccaagaca	1200
tgggtgcact acattgctgc tgaggaagag gactgggact atgcaccact ggtcctggcc	1260
cctgatgaca ggagctacaa gtctcagtac ctcaacaatg gccacaaaag aattggaaga	1320
aagtacaaga aagtcagatt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac aagagaagcc	1380
attcagcatg agtctggcat tctgggacca ctctgtatg gggaaagtggg agacaccctg	1440
ctcatcatct tcaagaacca ggctccagg ccctacaaca tctaccaca tggcatcact	1500
gatgtcaggc ccctgtacag caggagactg ccaaaggggg tgaaacacct caaggacttc	1560
cccattctgc ctggagagat cttcaagtac aagtggactg tcactgtgga ggatggacca	1620
acaaagtctg accccaggtg cctcaccaga tactactcct cttttgtgaa catggagaga	1680
gacctggcat ctggactgat tggaccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag	1740
agaggcaacc agatcatgtc tgacaagaga aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag	1800
aacagatcat ggtacctgac tgagaacatt cagagattcc tgcccaacc tgctggggtg	1860
caactggaag accctgagtt ccaggcaagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg	1920
tttgactctc tccagctttc tgtctgcctg catgaggtagg cctactggta cattctttct	1980
attggggcac aaactgactt cttttctgtc ttcttctctg gatacacctt caagcacaag	2040
atggtgtatg aggacaccct gacactcttc ccattctctg gggaaactgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ctggactgtg gattctggga tgccacaact ctgacttcag aaacagggga	2160
atgactgcac tgctcaaagt ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac	2220
tcttatgagg acatctctgc ctacctgctc agcaagaaca atgccattga gccagaagc	2280
ttctctcaga atccacctgt cctgaagaga caccagagag agatcaccag gacaaccctc	2340
cagtctgacc aggaagagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaggag	2400
gactttgaca tctatgatga ggacgagaac cagtctccaa gatcattcca gaagaagaca	2460

agacactact tcattgctgc tgtggaaaga ctgtgggact atggcatgtc ttcctctccc	2520
catgtcctca ggaacagggc acagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggctctc	2580
caggagtcca ctgatggctc attcaccag cccctgtaca gaggggaact gaatgagcac	2640
ctgggactcc tgggaccata catcagggtc gaggtggaag acaacatcat ggtgacattc	2700
agaaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tactcttccc tcatcagcta tgaggaagac	2760
cagagacaag gggctgagcc aagaaagaac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac	2820
ttctggaaag tccagcacca catggcacc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg	2880
gcatacttct ctgatgtgga cctggagaaa gatgtgcact ctggcctgat tggcccactc	2940
ctggtctgcc acaccaacac cctgaacctt gcacatggaa ggcaagtgc tgtgcaggag	3000
tttgccctct tcttcacat ctttgatgaa accaagtcac ggtacttcac tgagaacatg	3060
gagagaaaact gcagagcacc atgcaacatt cagatggaag accccacctt caaggagaac	3120
tacaggttcc atgccatcaa tggctacatc atggacaccc tgcctgggct tgtcatggca	3180
caggaccaga gaatcagatg gtacctgctt tctatgggat ccaatgagaa cattactcc	3240
atccacttct ctgggcatgt cttcactgtg agaaagaagg aggaatacaa gatggccctg	3300
tacaacctct accctggggc ctttgagact gtggagatgc tgccctccaa agctggcatc	3360
tggagggtgg aatgcctcat tggggagcac ctgcatgctg gcatgtcaac cctgttctg	3420
gtctacagca acaagtcca gacaccctg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc	3480
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggcaccca aactggccag gctccactac	3540
tctggtcca tcaatgcatg gtcaaccaag gagccattct cttggatcaa ggtggacctg	3600
ctggcaccca tgatcattca tggcatcaag acacaggggg caagacagaa attctcctt	3660
ctgtacatct cacagttcat catcatgtac tctctggatg gcaagaagtg gcagacatac	3720
agaggcaact ccactggcac cctcatggtc ttcttttgca atgtggacag ctctggcatc	3780
aagcacaaca ttttcaacc tccatcatt gccagatata tcaggctgca cccaccac	3840
tactcaatca gatcaacct caggatggaa ctgatggat gtgacctgaa ctctgtctca	3900
atgcccctgg gaatggagag caaggccatt tctgatgccc agatcactgc atcctcttac	3960

ttcaccaaca tgtttgccac ctggtcacca tcaaaagcca ggctgcacct ccagggaaga	4020
agcaatgcct ggagacccca ggtcaacaac ccaaaggaaat ggctgcaagt ggacttccag	4080
aagacaatga aagtcactgg ggtgacaacc caggggggtca agtctctgct cacctcaatg	4140
tatgtgaagg agttcctgat ctcttcctca caggatggcc accagtggac actcttcttc	4200
cagaatggca aagtcaaggt gttccagggc aaccaggact ctttcacacc tgtgggtgaac	4260
tcactggacc cccccctcct gacaagatac ctgagaattc acccccagtc ttgggtccac	4320
cagattgccc tgagaatgga agtcctggga tgtgaggcac aagacctgta ctga	4374

<210> 14
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 14	
atgcagatcg aactgagcac ttgtctcttc ctgtgtctcc tgcgcttttg cttctccgcc	60
acaaggagat actatctcgg tgccgtggag ctgagctggg actacatgca gagcgacttg	120
ggtgaactgc ctgtggacgc caggtttcca ccccgctgc ccaagagttt cccgttcaac	180
accagtgtcg tgtacaagaa aacctcttc gtggaattca ccgaccacct gtteaacatc	240
gccaaaccgc gccctccctg gatggggctg ctcgccccga cgatccaggc tgaggcttat	300
gacacggtgg tgattaccct caagaacatg gctagccacc cggtagacct gcacgccgtg	360
ggcgtgtcct attggaaagc gtccgagggt gcggagtacg atgaccagac ttcacagcgg	420
gagaaggaag acgacaaagt gttccccggg ggttcccaca cctatgtctg gcaggtcctg	480
aaggagaatg gtcciatggc ctccgaccca ttgtgccica cctactctta cctaagccat	540
gtggatctcg tcaaggacct gaactcgggg ctgacggcgc cctgtctgt gtgccgggag	600
ggctcactgg ccaaggagaa gacccaaact ctgcacaagt tcatcctgct gttcgcggtg	660
ttcgacgagg ggaagtcctg gcactccgag accaagaaca gcctgatgca ggaccgcgac	720
gcagcctcgg cccgtgcgtg gccaaagatg cacaccgtga acggctacgt taacaggagc	780

ctacccggcc tgatcggtc ccaccgcaa tcggtctact ggcatgtgat cggaatgggc	840
acaacgccc aggtccacag tatcttcctc gagggccaca ctctctggg ccggaatcac	900
cgccaggcca gcctggagat cagccccata acctttctga cggcgcagac ctactcatg	960
gatctcgcc agttcctcct gtcttgccac atttcgtccc accagcacga tgggatggaa	1020
gcatatgtga aagtggactc ctgccccgag gaacccacg ttaggatgaa gaacaatgag	1080
gaggccgagg actacgacga tgaccttacc gattcagaaa tggacgtagt acgctttgac	1140
gacgacaact ctccatcctt catacagatt cgtctcgtcg ccaagaagca ccctaagact	1200
tgggtgcact acatcgcggc cgaggaggag gactgggatt atgctccct ggtgctggcc	1260
cccgcgacc gcagctacaa gagccagtac ctgaataacg ggccccagcg catcgccgg	1320
aagtacaaga aagtgcggtt catggcttac acggacgaga ccttcaagac ccgggaggct	1380
atccagcatg agagcggcat cttggggccc ctctgtacg gcgaagttag agacacactg	1440
ctgatcatct tcaagaacca ggcgagcagg ccctacaaca tctaccccca cggcattacc	1500
gatgtccggc cgtttgacag ccgacggctg cccaaggcg tgaagcacct gaaggacttt	1560
ccgatcctgc cgggcgagat cttcaagtac aagtggactg tgaccgtgga ggatgggccg	1620
accaagagcg atccgcgtg cctgaccgt tactactcca gctttgtcaa tatggagcgc	1680
gacctcgcta gcggcttgat tggccctctg ctgatctgct acaaggagtc cgtggaccag	1740
agggggaatc agatcatgag tgacaagagg aacgtgatcc tgttctccgt gttcgacgaa	1800
aaccgcagct ggtatctcac cgagaatac cagcgcttc tgcccaacc ggccggtgtg	1860
cagctggagg accccgagtt tcaggccagc aacatcatgc attctatcaa cggatatgtg	1920
tttgattccc tgcagctctc agtgtgtctg caccaggctc cctactggtat tctctcagc	1980
attggggcac agaccgactt cctgagcgtg ttcttctccg ggtatacctt caagcacaag	2040
atggtgtacg aggatacct gacctgttc ccttttagcg gcgaaaccgt gtttatgtct	2100
atggagaacc ccgggtctg gatccttggc tgccataact ccgacttccg caaccgcgga	2160
atgaccgcgc tctgaaagt gtcagttgt gacaagaaca ccggcgacta ttacgaggac	2220
agttacgagg acatctctgc gtacctcctt agcaagaata acgccatcga gccaaagatcc	2280

ttcagccaga	acccccag	gtgaagagg	catcagcggg	agatcacccg	cacgaccctg	2340
cagtcggatc	aggaggagat	tgattacgac	gacacgatca	gtgtggagat	gaagaaggag	2400
gacttcgaca	tctacgacga	agatgaaaac	cagtcacctc	ggtccttcca	aaagaagacc	2460
cggcactact	tcatcgccgc	tgtggaacgc	ctgtgggact	atggaatgtc	ttctagccct	2520
cacgttttga	ggaaccgcgc	ccagtcgggc	agcgtgcccc	agttcaagaa	agtgggtgtc	2580
caggagtcca	ccgacggctc	cttcaccacg	ccactttacc	ggggcgagct	caatgaacat	2640
ctgggcctgc	tgggacctta	catcagggct	gaggtggagg	acaacatcat	ggtgacattc	2700
cggaatcagg	ccagcagacc	atacagtttc	tacagtccac	tcatctccta	cgaggaggac	2760
cagcgccagg	gggctgaacc	ccgtaagaac	ttcgtgaagc	caaacgaaac	aaagacctac	2820
ttctggaagg	tccagcacca	catggcacct	accaaggacg	agttcgattg	caaggcctgg	2880
gcctacttct	ccgacgtgga	cctggagaaa	gatgtgcaca	gcggcctgat	tggccctctg	2940
ctgggtgtgc	acacgaacac	actcaacctt	gcacacgggc	ggcaggtcac	tgtgcaggaa	3000
ttcgccctgt	tctttaccat	ctttgatgag	acgaagtcct	ggtattttac	cgaaaacatg	3060
gagaggaact	gccgcgcacc	ctgcaacatc	cagatggaag	atccgacatt	caaggagaac	3120
taccggttcc	atgccatcaa	tggctacatc	atggacaccc	tgcctggcct	cgtgatggcc	3180
caagaccagc	gtatccgctg	gtatctgctg	tcgatgggct	ccaacgagaa	catccatagt	3240
atccacttca	gcgggcatgt	cttcacggtg	aggaaaaagg	aggagtacaa	gatggcactg	3300
tacaacctct	atcccggcgt	gttcgagacc	gtggagatgc	tgccctccaa	ggccggcatc	3360
tggagagtgg	aatgcctgat	cggcgagcac	ctccacgctg	ggatgtccac	gctgttcttc	3420
gtttacagca	ataagtgcc	gacctctctg	ggcatggcga	gcggccacat	ccgcgacttc	3480
cagattacag	ccagcggcca	gtacggtcag	tgggtcccaa	agctggcccc	tctgcactac	3540
tccggatcca	tcaacgcctg	gtccaccaag	gaaccgttct	cctggatcaa	agtagacctg	3600
ctagccccca	tgatcattca	cggcatcaag	acacaaggcg	cccacagaa	gttctcgagc	3660
ctctatatct	cccagttcat	catcatgtat	agcctggacg	gaaagaagtg	gcagacttac	3720
cgcggaaact	cgacagggac	cctgatggta	ttcttcggta	acgtggacag	ctccggaatc	3780

aagcacaaca tcttcaaccc acccattatc gcccgtctaca tccgcctgca ccccactcac	3840
tatagcattt ggtccaccct gcgaatggag ctcatgggct gtgacctgaa cagctgtagc	3900
atgcccctcg gcatggagtc taaggcgatc tccgacgcac agataacggc atcatcctac	3960
tttaccaaca tgttcgctac ctgggtcccc tccaaggccc gactccacct gcaagggaga	4020
tccaacgcct ggcggccaca ggtcaacaat cccaaggagt ggctgcaagt ggactttcag	4080
aaaactatga aagtcaccgg agtgaccaca caggagtgta agtctctgct gaccagcatg	4140
tacgtgaagg agttcctcat ctccagttcg caggatggcc accagtggac gttgttcttc	4200
caaaacggta aagtcaaagt ctccaagggt aaccaggaca gctttacacc cgtcgtgaac	4260
tccctggacc ccccgtttct cactagatac ctccgcattc accctcagag ctgggtgcac	4320
cagattgccc tgcgcattga ggttctgggg tgtgaagccc aggacctgta ctaa	4374

<210> 15
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 15	
atgcagattg agctctccac ctgcttcttt ctctgccttc ttcgcttctg cttttctgcc	60
acacgcaggt actatttggg agcagtgga ctagctggg attacatgca gagtgcctt	120
ggtgaacttc ctgtggacgc tcgttttcca cctagagttc ccaagtcctt ccccttcaac	180
acctcagtgg tctacaagaa aacgctgttt gtggagtcca ctgaccacct cttcaacatt	240
gccaacacaa gaccccttg gatgggattg ctgggaccca caatacaagc agaagcttac	300
gacacggtgg tgattaccct gaagaacatg gcgtcacacc ctgtttcact tcacgtgtt	360
ggggtcagtt attgaaaagc ctgagagggt gcggaatacg atgatcaaac cagccagagg	420
gagaaggaag atgacaaggt ctttctggg ggtagccata cctatgtttg gcaggctgtg	480
aaagagaatg ggcctatggc ctctgatccc ttgtgcctca catactctta cctgagtcac	540

gtcgacctgg tgaagacct gaatagcggg ctgattgggt cactgcttgt ttgtagagag	600
gggagtttgg ccaaggagaa aactcagact ctccacaagt ttatcctcct gtttgctgtg	660
ttcgacgagg gcaagtcctt gcactctgaa acaaagaact ccctgatgca ggacagagat	720
gctgcatctg caagggcctt gccaaaaatg cacacagtga acggctatgt gaatcgatca	780
ctgccaggac tgataggctg tcatcgcaag tcagtgtatt ggacgttat cgggatggga	840
acaactccag aagtgcacag catcttcctt gagggccaca ctttcctggg tcggaatcat	900
agacaggcca gccttgagat cagcccaatc acctttctga ctgccccaaac cttgctgatg	960
gatctgggac agttcctcct gttttgtcac atctcctccc accaacaatga cgggatggag	1020
gcttatgtga aggtcgatag ctgtccggag gaaccacaac tgaggatgaa gaacaacgaa	1080
gaggcagagg actatgacga cgatctgact gacagtgaaa tggacgtggg tcggttcgac	1140
gatgacaatt ctccctcatt tatccagatc cgttcctggg ccaagaagca cccaagact	1200
tgggttcatt acatcgctgc tgaggaggag gattgggact acgcgccctt ggtgttgcc	1260
ccagacgatc gctcatacaa gagccagtac ctaacaatg gtccacaaag gatcggccgg	1320
aagtacaaga aggttagatt tatggcttat accgacgaga cttttaaaac tagggaagca	1380
attcagcatg aaagtggcat tcttgaccc ctgctgtatg gcgaggttgg cgacacctg	1440
ctgattatct ttaagaacca ggcaagccgg ccctacaaca tctaccgca cggcataacc	1500
gatgtacgac ccctgtacag tcgcagactt cctaaagggg tgaaacacct gaaggacttc	1560
ccaattctgc ccggggagat cttcaagtat aaatggaccg tgacggttga ggatgggtccc	1620
acaaagtccg atccgagatg ccttaccgga tattattcca gcttcgtgaa catggaaagg	1680
gacctggcca gcgggctgat tggccactg ctgatttggt acaaggagtc tgtcgatcaa	1740
agaggaaacc aaataatgag cgacaaacgt aacgtcatcc tggtcagcgt ctttgatgag	1800
aatagaagct ggtacctcac agaaaatatt cagcggtttc tgcctaacc cgcaggcgtc	1860
cagctggaag atcccagatt ccaagcctca aacatcatgc atagcatcaa cggatacgtg	1920
ttcgatagcc tgcagctgtc cgtctgtctc catgaagtgg catattggta catcctgagt	1980
atcggggcgc agaccgactt cctgagcgtg ttcttttctg gatacacgtt caaacacaaa	2040

atggtctatg aagataccct gactctgttt ccattctcag gagagacagt ctttatgagt	2100
atggaaaatc ctggactgtg gatcctgggc tgtcacaatt ctgattttcg gaacagaggc	2160
atgacagccc tgcttaaagt gagctcatgc gacaagaaca ccggtgatta ctacgaagat	2220
agctatgagg acatcagtcg gtatttgctc tccaagaaca acgctatcga gccacggtct	2280
ttcagtcaga atcctcccgt tctgaagcgg catcagcgcg aaataacacg cacaaccctt	2340
cagtcagacc aagaggaaat cgactacgat gatactatct ctgtggagat gaagaaggag	2400
gatttcgaca tttagacga ggacgagaat cagtcctcaa ggagctttca gaagaaaaca	2460
agacactatt tcattgccgc cgtggagcga ctgtgggact acggcatgtc tagctctccg	2520
catgtactta gaaatagggc acaaagcggg tccgtgcctc agtttaagaa agttgtcttt	2580
caggagttaa cagatggctc cttcaccag cccttgtatc gcggggaact caatgaacac	2640
ctgggcctcc tgggtcctta tattagggcc gaagtcgagg acaatatcat ggtgaccttt	2700
aggaaccagg catctagacc ttactctttc tactcctccc tgatatacta tgaggaggac	2760
cagcggcaag gcgctgagcc tcggaagaac ttgtgaagc caaatgaaac caaacatac	2820
ttttggaaag ttcagcacca catggctccc acgaaggacg aatttgactg taaagcctgg	2880
gcctacttct cagatgtaga tctcgagaaa gacgtgcact cagggtcat tggtcctctc	2940
ctggtctgtc atactaatac cctcaatcca gcacacggac gtcaggtaac cgtccaggaa	3000
tttgccctgt tctttacat ttctgatgag actaaatcct ggtactttac cgaaaacatg	3060
gagaggaatt gcagagcccc atgcaacatc cagatggagg accctacctt caaagagaac	3120
tatcgcttcc atgccattaa cggttacatt atggatactc tcccaggact tgtgatggca	3180
caggatcagc ggataagatg gtatctgttg agcatgggct ccaacgagaa tattcacagc	3240
atccatttct ccggtcacgt gtttacagtg agaaagaaa aagagtacaa gatggctctg	3300
tataatctct atccaggcgt attcgaaacg gtggagatgt tgcctagcaa ggccggcatt	3360
tggcgagtag aatgccttat cggggaacat ctgcatgccg gaatgagcac gctcttctg	3420
gtgtatagta acaagtcca gactccgctg ggcattggcat ctggccatat acgggacttt	3480
cagattacgg ctacggggca gtatgggcag tgggcaccca aacttgcgcg actgcactat	3540

tcaggtctcta tcaatgcatg gtccaccaag gaacctttct ctctggattaa ggtggacctt	3600
ttggcgccca tgataatcca tgggatcaaa acccagggcg ctctgcagaa attctcatca	3660
ctctacatct ctcagttcat aataatgtat tcactggatg ggaagaaatg gcagacttac	3720
agaggaaaca gcaccgggac gctgatggtg ttctttggca acgtggacag cagcggcatc	3780
aaacacaaca tcttcaatcc tcccattatt gcccgttata ttagactgca tcccactcac	3840
tactctatac gcagcacact taggatggag ctcatgggat gcgacctgaa cagttgtagt	3900
atgcccttgg ggaatggagtc caaagctata agcgacgcac aaattacagc tagctcttac	3960
tttacgaata tgttcgccac gtggagccca agcaaagccc ggctgcattt gcagggtcgg	4020
agtaatgctt ggcgcccaca ggtgaataac cctaaggaaat ggttgcaagt agatttcag	4080
aaaactatga aggtaaccgg cgtcactaca cagggagtca agtccctctt gacctctatg	4140
tacgtcaagg agttcctgat tagcagcagt caggatgggc accaatggac actgttcttc	4200
cagaatggga aagttaaagt atttcagggt aaccaggact cctttacacc tgttggtgaat	4260
agcctcgacc caccctgct gacacgatac ctccgcatcc accctcagtc ttgggtgcat	4320
caaattgccc tgcgaatgga ggtgttggga tgcgaagctc aggacctcta ctga	4374

<210> 16
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 16	
atgcagatcg aactctctac ttgtctcttc ctgtgccctc tgaggttctg cttctctgcc	60
actcgccgat attacctcgg ggccgtggag ttgagttggg actacatgca atcagatctg	120
ggcgaactcc ctgtggatgc ccgattccca ccgcgcgtgc ccaagtcttt cccatttaat	180
acttctgttg tgtacaagaa gacattgttt gtggagttaa ccgatcacct gttcaacatc	240
gccaaaccgc ggcccccatg gatgggtctg cttgggcccc ccattcaagc ggaggctctat	300
gatacagtgg tgataacgct taagaacatg gcgagccacc cagtgtctct gcatgccgtt	360

ggtgtatcat attggaaggc cagcgaagga gcggagtacg atgaccagac ctctcagaga	420
gagaaggaag acgataaggt ttttcctggc ggaagtcata catatgtatg gcaggtcctg	480
aaagagaatg ggccgatggc ttctgacccc ctttgtctta cctatagtta tctgagccac	540
gtggacctgg tcaaggacct caacagtggg ctgattgggg ctctgcttgt ttgtagagag	600
ggtagcttgg ctaaggagaa aacccaaaca ctccataagt tcattttgct gttcgcggtg	660
ttcgacgagg gaaagagttg gcacagcgaa acaaagaatt cactgatgca agacagggac	720
gccgcttccg caagggcctg gcctaagatg catacggtag atgggtatgt gaaccggagc	780
ctccccgggc tgatcgggtg ccatcgcaag tctgtttact ggcacgtcat tggaatgggg	840
acaacgccag aggtacatag tatatttctt gaaggccaca cgttcctcgt acggaaccac	900
cgacaggctt ccctggagat aagccccatt acctttctga ccgctcagac tctgctgatg	960
gaccttggcc agtttctcct gttctgccat attagcagcc accagcacga cggtatggaa	1020
gcatacgtga aagtcgatag ctgtcctgag gagcctcagc tcagaatgaa gaacaacgag	1080
gaggccgaag actatgacga tgaccttaca gattccgaga tggacgtggt gcgctttgac	1140
gacgataaca gtccatagttt cattcaaatc agatccgtag ccaaaaagca tccaaagaca	1200
tgggtgcatt acattgcagc cgaagaggag gattgggatt atgcgcccc tgttctggct	1260
ccagatgaca ggagctataa gtcccagtac ttgaacaacg ggccacagcg aatcggtaga	1320
aaatataaga aggtaagatt catggcctac actgacgaaa catttaaac cagggaagct	1380
atccaacacg aatctggaat tctcggccct ctgctctacg gtgaggtagg ggacaccttg	1440
ctgatcattt tcaaaaatca ggcatccagg cettacaaca tataccccca tggcatcacc	1500
gatgtccgcc cgctgtattc cagaagactc cccaagggag tgaaacatct gaaagatttt	1560
cccatactgc cgggcgagat ctttaaatac aaatggactg tgactgtaga ggacgggcct	1620
acaaaatcag acccacggtg cctgacaagg tattacagta gcttcgtcaa catggaacgc	1680
gacctcgcca gcggactcat tggcccactg ttgatctgtt acaaagagtc agtggatcag	1740
aggggaaatc agatcatgag cgataagaga aacgttatcc tgtttagtgt cttcgacgag	1800
aaccggtctt ggtaccttac tgagaacatc cagaggttcc tgccgaatcc ggctggcggt	1860

cagctcgagg acccagagtt ccaggccagt aatataatgc actcaatcaa cggttatgtg	1920
ttcgatagcc tgcagctgag cgtctgcctc caccaggtag cctattggta catattgtcc	1980
atcggggctc agaccgattt tctgtccgtg ttcttttagcg ggtataacctt taaacataaa	2040
atggctctatg aagacacctt gacctgttc ccattctccg gtgagactgt gttcatgtcc	2100
atggagaacc cagggtctgtg gatcctgggg tgtcacaata gtgactttag gaatcgggga	2160
atgacggcac tgctgaagggt gagttcttgc gataaaaata caggagatta ctatgaggat	2220
agttacgagg atatcagtgc ctatctgctt tcaaaaaaca acgcaattga gccccggtct	2280
ttctcacaaa accccccggt gctgaagcgc caccagcgcg aaattaccgc gacaaccttg	2340
cagtccgacc aggaggaaat cgattatgac gatactatca gtgtagaaat gaaaaaggag	2400
gattttgata ttacgacga agacgagaac cagtctccgc gaagttttca gaagaaaacg	2460
cgacactact ttatagctgc cgtggaacga ctctgggatt atggcatgtc ctccagccct	2520
catgtcctta ggaatcgagc gcagagtggc tctgtgcctc agttcaaaaa ggttgtgttc	2580
caggaattca ccgacggctc atttaccag ccgctgtaca gaggcgaact caacgaacac	2640
cttgggctgc ttgggccata tattcgagca gaggtggaag ataatatcat ggtaaccttt	2700
agaaaccagg cgtcaagacc ctattccttc tacagttctc tgatcagcta cgaggaggac	2760
caaagacagg gagctgaacc caggaagaac ttgtgaaac ctaatgagac caagacctac	2820
ttctggaagg tccagcacca tatggcccca actaaagatg aattcgattg caaggcctgg	2880
gcttatttca gcgacgtgga tctcgaagag gatgtgcaca gcgggttgat cggaccgctt	2940
ttggtgtgcc acacaatac cctcaatcct gccacgggc ggcaggtcac agttcaagag	3000
tttgactct tctttacaat atttgacgag acaaagtcac ggtattttac agagaatatg	3060
gagagaaatt gtcgcgcacc ttgcaacatt cagatggagg accccacatt taaggagaat	3120
tacagatttc atgctatcaa tgggtacatt atggatactc tgcctggctt ggtcatggcc	3180
caggatcagc gcataagggtg gtacttgcgt agcatgggat ctaatgagaa tatacacagc	3240
attcacttca gtggccacgt ttttactgtt agaaagaagg aggagtacaa aatggcgctc	3300
tacaaccttt acccgggtgt gtttgagaca gtggagatgc tgccaagcaa ggcaggcatc	3360

tggagggttg agtgtcttat tggggagcat ctgcatgctg gaatgtccac cctctttctt	3420
gtgtacagca ataagtgcca gacaccgctt ggcatggcca gcggccacat tagggacttt	3480
cagataactg ccagtggaaca gtacggccag tgggctccca agcttgcaag actccactac	3540
tccggaagca taaacgcatg gagcaccaag gaacccttct ctgggattaa ggtggacctg	3600
ctggcgccaa tgatcattca cggcataaaa acccaagggg cagcacagaa attttcatct	3660
ttgtatatta gtcagtttat catcatgtac agcttggatg gaaagaagtg gcagacgtac	3720
aggggcaatt ctacaggaac acttatggtg ttttttggga atgtcgattc cagcgggatac	3780
aaacataaca tcttcaatcc tcctattatc gcccgatata tccgcctgca ccctacgcat	3840
tactccatca ggtccacatt gagaatggaa ctgatggggt gcgacctgaa tagttgtagt	3900
atgccactgg gcatggagtc taaagccatc agcgatgcac agatcactgc cagctcttac	3960
ttcaccaaca tgtttgcaac ttgggtcccc tctaaagctc gcctgcatct gcagggacgc	4020
tcaaattgcat ggcgaccaca ggtgaacaat ccaaaagagt ggctccaggt cgactttcag	4080
aagacaatga aggtaacagg agtgacaacc cagggtgtaa aaagcctcct tacgagtatg	4140
tacgttaagg agtttctgat ttctagctcc caggacggac accagtggaac tctgttcttc	4200
cagaacggca aagtgaagggt atttcaggga aaccaggatt cttttacccc ggtagtgaat	4260
agcctggatc caccgttgct gaccgctat ctgagaattc atccacaatc ctgggtgcat	4320
cagattgccc tccggatgga agtgctcggc tgtgaagctc aggatctgta ttag	4374

<210> 17
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 17	
atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc	60
accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc	120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaatcttt tccattcaac	180
acctcagtcg tgtacaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttcaacatc	240
gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat	300
gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt	360
ggtgatatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgacagac cagtcaaagg	420
gagaaagaag atgataaagt ctccctgggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg	480
aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcccta cctactcata tctttctcat	540
gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcatggag ccctactagt atgtagagaa	600
gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttgcgtga	660
tttgatgaag ggaaaagtgt gcactcagaa acaagaact cttgatgca ggatagggat	720
gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggctc	780
ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc	840
accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttcttgt gaggaacat	900
cgccaggcgt ctttgaaat ctcgccaata actttcccta ctgctcaaac actcttgatg	960
gaccttggac agtttctact gttttgtcat atctcttccc accaacaatga tggcatggaa	1020
gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaacccaac tacgaatgaa aaataatgaa	1080
gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgttgt caggtttgat	1140
gatgacaact ctcttccctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact	1200
tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc	1260
cccgatgaca gaagtataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg	1320
aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa ctttaagac tcgtgaagct	1380
attcagcatg aatcaggaat cttgggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg	1440
ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact	1500
gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta caaaagggtg taaaacattt gaaggatttt	1560
ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca	1620

actaaatcag atcctcggtg cctgaccgcg tattactcta gtffcgttaa tatggagaga	1680
gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc tgtagatcaa	1740
agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag	1800
aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tccccaatcc agctggagtg	1860
cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt	1920
tttgatagtt tgcagttgtc agtttgittg catgaggtag catactggta cattctaagc	1980
attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa	2040
atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg	2100
atggaaaacc caggctctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc	2160
atgaccgcct tactgaaggt ttctagtgtg gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac	2220
agtatgaag atatttcagc atacttctg agtaaaaaa atgccattga accaagaagc	2280
ttctcccaga atccaccagt cttgaaacgc catcaacggg aaataactcg tactactctt	2340
cagtcagatc aagaggaaat tgactatgat gataccatat cagttgaaat gaagaaggaa	2400
gattttgaca tttatgatga ggatgaaaat cagagcccc gcagctttca aaagaaaaca	2460
cgacactatt ttattgctgc agtggagagg ctctgggatt atgggatgag tagctcccca	2520
catgttctaa gaaacagggc tcagagtggc agtgtccctc agttcaagaa agttgttttc	2580
caggaattta ctgatggctc ctttactcag cccttatacc gtggagaact aatgaacat	2640
ttgggactcc tggggccata tataagagca gaagttgaag ataatatcat ggtaactttc	2700
agaaatcagg cctctcgtcc ctattccttc tattctagcc ttatttttta tgaggaagat	2760
cagaggcaag gagcagaacc tagaaaaaac ttgtcaagc ctaatgaaac caaaacttac	2820
ttttggaaag tgcaacatca tatggcaccg actaaagatg agtttgactg caaagcctgg	2880
gcttattttc ctgatgttga cctggaaaaa gatgtgcact caggcctgat tggaccctt	2940
ctggtctgcc aactaacac actgaacct gctcatggga gacaagtgc agtacaggaa	3000
tttgctctgt ttttcacat ctttgatgag accaaaagct ggtacttcac tgaaaatatg	3060
gaaagaaact gcagggtcc ctgcaatatc cagatggaag atcccacttt taaagagaat	3120

tatcgcttcc atgcaatcaa tggctacata atggatacac tacctggctt agtaatggct	3180
caggatcaaa ggattcgatg gtatctgctc agcatgggca gcaatgaaaa catccattct	3240
attcatttca gtggacatgt gttcactgta cgaaaaaaag aggagtataa aatggcactg	3300
tacaatctct atccagggtgt ttttgagaca gtggaaatgt taccatccaa agctggaatt	3360
tggcgggtgg aatgccttat tggcgagcat ctacatgctg ggatgagcac actttttctg	3420
gtgtacagca ataagtgta gactcccctg ggaatggctt ctggacacat tagagatttt	3480
cagattacag cttcaggaca atatggacag tgggccccaa agctggccag acttcattat	3540
tccggatcaa tcaatgcctg gagcaccaag gagccctttt cttggatcaa ggtggatctg	3600
ttggcaccaa tgattattca cggcatcaag acccagggtg cccgtcagaa gttctccagc	3660
ctctacatct ctcagtttat catcatgtat agtcttgatg ggaagaagtg gcagacttat	3720
cgaggaaatt ccactggaac cttaatggtc ttcttttgca atgtggattc atctgggata	3780
aaacacaata tttttaacct tccaattatt gctcgataca tccgtttgca cccaactcat	3840
tatagcattc gcagactct tgcgatggag ttgatgggct gtgatttaaa tagttgcagc	3900
atgccattgg gaatggagag taaagcaata tcagatgcac agattactgc ttcacctac	3960
tttaccaata tgtttgccac ctggtctcct tcaaaagctc gacttcacct ccaagggagg	4020
agtaatgcct ggagacctca ggtgaataat ccaaaagagt ggctgcaagt ggacttcag	4080
aagacaatga aagtcacagg agtaactact cagggagtaa aatctctgct taccagcatg	4140
tatgtgaagg agttcctcat ctccagcagt caagatggcc atcagtggac tctctttttt	4200
cagaatggca aagtaaaggt ttttcaggga aatcaagact cttcacacc tgtgtgaac	4260
tctctagacc caccgttact gactcgctac cttcgaattc acccccagag ttgggtgcac	4320
cagattgccc tgaggatgga ggttctgggc tgcgaggcac aggacctcta ctga	4374

<210> 18
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 18	
atgcagatcg agctgtccac atgctttttt ctgtgccctgc tgcggttctg cttcagcgcc	60
acccggcggt actacctggg cgccgtggag ctgtcctggg actacatgca gagcgacctg	120
ggcgagctgc ccgtggacgc ccggttcccc ccagagctgc ccaagagctt ccccttcaac	180
accagcgtgg tgtacaagaa aacctgttc gtggagtcca ccgaccacct gttcaacatc	240
gccaagccca ggccccctg gatgggcctg ctgggccccca ccatccaggc cgagggtgtac	300
gacaccgtgg tgatcacctt gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgccgtg	360
ggcgtgagct acttgaaggc ctccgagggc gccgagtacg acgaccagac cagccagcgg	420
gagaaagagg acgacaaagt ctttcttggc ggcagccaca cctacgtgtg gcaggctcctg	480
aaagaaaacg gccccatggc ctccgacccc ctgtgccctga cctacagcta cctgagccac	540
gtggacctgg tgaaggacct gaacagcggg ctgattgggg ccctgctggt ctgccgggag	600
ggcagcctgg ccaaagagaa aaccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg	660
ttcgacgagg gcaagagctg gcacagcgag accaagaaca gcctgatgca ggaccgggac	720
gccgcctctg ccagagcctg gcccagatg cacaccgtga acggctacgt gaacagaagc	780
ctgcccggcc tgattggctg ccaccggaag agcgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc	840
accacaccg aggtgcacag catctttctg gaagggcaca ctttctggt gcggaaccac	900
cggcaggcca gcctggaat cagccctatc accttctga ccgcccagac actgctgatg	960
gacctgggcc agttcctgct gttttgccac atcagctctc accagcacga cggcatggaa	1020
gcctacgtga aggtggactc ctgccccgag gaaccccagc tgcggatgaa gaacaacgag	1080
gaagccgagg actacgacga cgacctgacc gacagcgaga tggacgtggt gcggttcgac	1140
gacgacaaca gccccagctt catccagatc agaagcgtgg ccaagaagca cccaagacc	1200
tgggtgcact acatgccgc cgaggaagag gactgggact acgccccct ggtgctggcc	1260
cccgacgaca gaagctacaa gagccagtac ctgaacaatg gccccagcg gatcgccgg	1320
aagtacaaga aagtgcggtt catggcctac accgacgaga cttcaagac ccgggaggcc	1380
atccagcacg agagcggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgaagtggg cgacacactg	1440

ctgatcatct tcaagaacca ggccagccgg ccctacaaca tctaccccca cggcatacc	1500
gacgtgcggc ccctglacag caggcggctg cccaagggcg tgaagcacct gaaggacttc	1560
cccatcctgc ccggcgagat cttaaglac aagtggaccg tgaccgtgga ggacggcccc	1620
accaagagcg accccagatg cctgaccggg tactacagca gcttcgtgaa catggaacgg	1680
gacctggcct ccgggctgat cggacctctg ctgatctgct acaaagaaag cgtggaccag	1740
cggggcaacc agatcatgag cgacaagcgg aacgtgatcc tgttcagcgt gttc gatgag	1800
aaccggtcct ggtatctgac cgagaacatc cagcggtttc tgcccaacct tgccggggtg	1860
cagctggaag atcccagatt ccaggccagc aacatcatgc actccatcaa tggctacgtg	1920
ttcgacagcc tgcagctgtc cgtgtgtctg cacgaggtag cctactggtg catcctgagc	1980
atcggcgccc agaccgactt cctgagcgtg ttcttcagcg gctacacctt caagcacaag	2040
atggtgtacg aggacaccct gacctgttc ctttcagcg gcgagaccgt gttcatgagc	2100
atggaaaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgacttccg gaaccggggc	2160
atgaccgccc tgctgaaggt gtccagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacgaggac	2220
agctacgagg atatcagcgc ctacctgtg tccaagaaca acgccatcga gcccagaagc	2280
ttcagccaga acccccctgt gctgaagcgg caccagagag agatcacccg gaccacctg	2340
cagtcgacc aggaagagat cgattacgac gacacatca gcgtggagat gaaaaaagaa	2400
gatttcgaca tctacgacga ggacgagaac cagagcccc ggtccttcca gaagaaaacc	2460
cggcactact ttatcgccgc cgtggagcgg ctgtgggact acggcatgag cagcagcccc	2520
cacgtgctgc ggaaccgggc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa agtgggtgttc	2580
caggaattca ccgacggcag cttcacccag cccctgtacc ggggcgagct gaacgagcac	2640
ctggggctgc tggggcccta catcagggcc gaagtggagg acaacatcat ggtgaccttc	2700
cggaatcagg ccagcagacc ctactccttc tacagcagcc tgatcagcta cgaagaggac	2760
cagcggcagg gcgctgaacc ccggaagaac ttcgtgaagc ccaatgagac caagacctac	2820
ttctggaaag tgcagcacca catggcccc accaaggacg agttcgactg caaggcctgg	2880
gcctacttca gcgacgtgga tctggaaaag gacgtgcact ctggactgat tggccctctg	2940

ctggtgtgcc acaccaacac cctgaacccc gccacggcc ggcaggtgac cgtgcaggaa	3000
ttcgccctgt tcttcaccat cttcgacgag accaagtcct ggtacttcac cgagaatatg	3060
gaacggaact gcagagcccc ctgcaacatc cagatggaag atcctacctt caaagagaac	3120
taccggttcc acgccatcaa cggctacatc atggacaccc tgcctggcct ggtgatggcc	3180
caggaccaga ggatccggtg gtatctgctg tccatgggca gcaacgagaa tatccacagc	3240
atccacttca gcggccacgt gttcacctg aggaagaaag aagagtacaa gatggccctg	3300
tacaacctgt accccggcgt gttcgagacc gtggagatgc tgcccagcaa ggccggcatc	3360
tggcgggtgg agtgtctgat cggcgagcac ctgcatgccg ggatgagcac cctgtttctg	3420
gtgtacagca acaagtgcc gacccccctg ggcattggcca gcggccacat ccgggacttc	3480
cagatcaccg cctccggcca gtacggccag tgggccccca agctggcccg gctgcactac	3540
agcggcagca tcaacgcctg gtccacaaa gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg	3600
ctggccccta tgatcatcca cggcattaag acccagggcg ccaggcagaa gttcagcagc	3660
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac	3720
cggggcaaca gcaccggcac cctgatggtg ttcttcggca acgtggacag cagcggcatc	3780
aagcacaaca tcttcaacct ccccatcatc gcccgttaca tccggtgca ccccaccac	3840
tacagcatca gatccacct gcggatggaa ctgatgggct gcgacctgaa ctctgcagc	3900
atgcctctgg gcatggaaag caaggccatc agcgacgcc agatcacagc cagcagctac	3960
ttaccaaca tgttcgccac ctggtcccc tccaaggcca ggctgcacct gcagggccgg	4020
tccaacgcct ggcggcctca ggtgaacaac cccaaagaat ggctgcaggt ggactttcag	4080
aaaaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc cagggcgtga aaagcctgct gaccagcatg	4140
tacgtgaaag agtttctgat cagcagcagc caggacggcc accagtggac cctgttttt	4200
cagaacggca aggtgaaagt gtccagggc aaccaggact ccttaccct cgtggtgaac	4260
tccttgacc cccccctgct gaccgctac ctgcggatcc acccccagtc ttgggtgcac	4320
cagatgccc tgaggatgga agtgctggga tgtgaggccc aggatctgta ctga	4374

<210> 19
<211> 2351
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19
Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser
 20 25 30

Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg
 35 40 45

Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val
 50 55 60

Tyr Lys Lys Thr Leu Phe Val Glu Phe Thr Asp His Leu Phe Asn Ile
65 70 75 80

Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln
 85 90 95

Ala Glu Val Tyr Asp Thr Val Val Ile Thr Leu Lys Asn Met Ala Ser
 100 105 110

His Pro Val Ser Leu His Ala Val Gly Val Ser Tyr Trp Lys Ala Ser
 115 120 125

Glu Gly Ala Glu Tyr Asp Asp Gln Thr Ser Gln Arg Glu Lys Glu Asp
 130 135 140

Asp Lys Val Phe Pro Gly Gly Ser His Thr Tyr Val Trp Gln Val Leu
145 150 155 160

Lys Glu Asn Gly Pro Met Ala Ser Asp Pro Leu Cys Leu Thr Tyr Ser
 165 170 175

Tyr Leu Ser His Val Asp Leu Val Lys Asp Leu Asn Ser Gly Leu Ile
180 185 190

Gly Ala Leu Leu Val Cys Arg Glu Gly Ser Leu Ala Lys Glu Lys Thr
195 200 205

Gln Thr Leu His Lys Phe Ile Leu Leu Phe Ala Val Phe Asp Glu Gly
210 215 220

Lys Ser Trp His Ser Glu Thr Lys Asn Ser Leu Met Gln Asp Arg Asp
225 230 235 240

Ala Ala Ser Ala Arg Ala Trp Pro Lys Met His Thr Val Asn Gly Tyr
245 250 255

Val Asn Arg Ser Leu Pro Gly Leu Ile Gly Cys His Arg Lys Ser Val
260 265 270

Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
275 280 285

Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
290 295 300

Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
305 310 315 320

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
325 330 335

Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
340 345 350

Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
355 360 365

Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
370 375 380

Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
385 390 395 400

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
405 410 415

Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
420 425 430

Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
435 440 445

Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
450 455 460

Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
465 470 475 480

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
485 490 495

His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
500 505 510

Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
515 520 525

Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
530 535 540

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
545 550 555 560

Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
565 570 575

Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
580 585 590

Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
595 600 605

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
610 615 620

Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
625 630 635 640

Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
645 650 655

Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe
660 665 670

Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
675 680 685

Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
690 695 700

Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
705 710 715 720

Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
725 730 735

Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
740 745 750

Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Pro
755 760 765

Ser Thr Arg Gln Lys Gln Phe Asn Ala Thr Thr Ile Pro Glu Asn Asp
770 775 780

Ile Glu Lys Thr Asp Pro Trp Phe Ala His Arg Thr Pro Met Pro Lys
785 790 795 800

Ile Gln Asn Val Ser Ser Ser Asp Leu Leu Met Leu Leu Arg Gln Ser
805 810 815

Pro Thr Pro His Gly Leu Ser Leu Ser Asp Leu Gln Glu Ala Lys Tyr
820 825 830

Glu Thr Phe Ser Asp Asp Pro Ser Pro Gly Ala Ile Asp Ser Asn Asn
835 840 845

Ser Leu Ser Glu Met Thr His Phe Arg Pro Gln Leu His His Ser Gly
850 855 860

Asp Met Val Phe Thr Pro Glu Ser Gly Leu Gln Leu Arg Leu Asn Glu
865 870 875 880

Lys Leu Gly Thr Thr Ala Ala Thr Glu Leu Lys Lys Leu Asp Phe Lys
885 890 895

Val Ser Ser Thr Ser Asn Asn Leu Ile Ser Thr Ile Pro Ser Asp Asn
900 905 910

Leu Ala Ala Gly Thr Asp Asn Thr Ser Ser Leu Gly Pro Pro Ser Met
915 920 925

Pro Val His Tyr Asp Ser Gln Leu Asp Thr Thr Leu Phe Gly Lys Lys
930 935 940

Ser Ser Pro Leu Thr Glu Ser Gly Gly Pro Leu Ser Leu Ser Glu Glu
945 950 955 960

Asn Asn Asp Ser Lys Leu Leu Glu Ser Gly Leu Met Asn Ser Gln Glu
965 970 975

Ser Ser Trp Gly Lys Asn Val Ser Ser Thr Glu Ser Gly Arg Leu Phe
980 985 990

Lys Gly Lys Arg Ala His Gly Pro Ala Leu Leu Thr Lys Asp Asn Ala
995 1000 1005

Leu Phe Lys Val Ser Ile Ser Leu Leu Lys Thr Asn Lys Thr Ser
1010 1015 1020

Asn Asn Ser Ala Thr Asn Arg Lys Thr His Ile Asp Gly Pro Ser
1025 1030 1035

Leu Leu Ile Glu Asn Ser Pro Ser Val Trp Gln Asn Ile Leu Glu
1040 1045 1050

Ser Asp Thr Glu Phe Lys Lys Val Thr Pro Leu Ile His Asp Arg
1055 1060 1065

Met Leu Met Asp Lys Asn Ala Thr Ala Leu Arg Leu Asn His Met
1070 1075 1080

Ser Asn Lys Thr Thr Ser Ser Lys Asn Met Glu Met Val Gln Gln
1085 1090 1095

Lys Lys Glu Gly Pro Ile Pro Pro Asp Ala Gln Asn Pro Asp Met
1100 1105 1110

Ser Phe Phe Lys Met Leu Phe Leu Pro Glu Ser Ala Arg Trp Ile
1115 1120 1125

Gln Arg Thr His Gly Lys Asn Ser Leu Asn Ser Gly Gln Gly Pro
1130 1135 1140

Ser Pro Lys Gln Leu Val Ser Leu Gly Pro Glu Lys Ser Val Glu
1145 1150 1155

Gly Gln Asn Phe Leu Ser Glu Lys Asn Lys Val Val Val Gly Lys
1160 1165 1170

Gly Glu Phe Thr Lys Asp Val Gly Leu Lys Glu Met Val Phe Pro
1175 1180 1185

Ser Ser Arg Asn Leu Phe Leu Thr Asn Leu Asp Asn Leu His Glu
1190 1195 1200

Asn Asn Thr His Asn Gln Glu Lys Lys Ile Gln Glu Glu Ile Glu
1205 1210 1215

Lys Lys Glu Thr Leu Ile Gln Glu Asn Val Val Leu Pro Gln Ile
1220 1225 1230

His Thr Val Thr Gly Thr Lys Asn Phe Met Lys Asn Leu Phe Leu
1235 1240 1245

Leu Ser Thr Arg Gln Asn Val Glu Gly Ser Tyr Asp Gly Ala Tyr
1250 1255 1260

Ala Pro Val Leu Gln Asp Phe Arg Ser Leu Asn Asp Ser Thr Asn
1265 1270 1275

Arg Thr Lys Lys His Thr Ala His Phe Ser Lys Lys Gly Glu Glu
1280 1285 1290

Glu Asn Leu Glu Gly Leu Gly Asn Gln Thr Lys Gln Ile Val Glu
1295 1300 1305

Lys Tyr Ala Cys Thr Thr Arg Ile Ser Pro Asn Thr Ser Gln Gln
1310 1315 1320

Asn Phe Val Thr Gln Arg Ser Lys Arg Ala Leu Lys Gln Phe Arg
1325 1330 1335

Leu Pro Leu Glu Glu Thr Glu Leu Glu Lys Arg Ile Ile Val Asp
1340 1345 1350

Asp	Thr	Ser	Thr	Gln	Trp	Ser	Lys	Asn	Met	Lys	His	Leu	Thr	Pro
1355						1360					1365			
Ser	Thr	Leu	Thr	Gln	Ile	Asp	Tyr	Asn	Glu	Lys	Glu	Lys	Gly	Ala
1370						1375					1380			
Ile	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Asp	Cys	Leu	Thr	Arg	Ser	His	Ser
1385						1390					1395			
Ile	Pro	Gln	Ala	Asn	Arg	Ser	Pro	Leu	Pro	Ile	Ala	Lys	Val	Ser
1400						1405					1410			
Ser	Phe	Pro	Ser	Ile	Arg	Pro	Ile	Tyr	Leu	Thr	Arg	Val	Leu	Phe
1415						1420					1425			
Gln	Asp	Asn	Ser	Ser	His	Leu	Pro	Ala	Ala	Ser	Tyr	Arg	Lys	Lys
1430						1435					1440			
Asp	Ser	Gly	Val	Gln	Glu	Ser	Ser	His	Phe	Leu	Gln	Gly	Ala	Lys
1445						1450					1455			
Lys	Asn	Asn	Leu	Ser	Leu	Ala	Ile	Leu	Thr	Leu	Glu	Met	Thr	Gly
1460						1465					1470			
Asp	Gln	Arg	Glu	Val	Gly	Ser	Leu	Gly	Thr	Ser	Ala	Thr	Asn	Ser
1475						1480					1485			
Val	Thr	Tyr	Lys	Lys	Val	Glu	Asn	Thr	Val	Leu	Pro	Lys	Pro	Asp
1490						1495					1500			
Leu	Pro	Lys	Thr	Ser	Gly	Lys	Val	Glu	Leu	Leu	Pro	Lys	Val	His
1505						1510					1515			
Ile	Tyr	Gln	Lys	Asp	Leu	Phe	Pro	Thr	Glu	Thr	Ser	Asn	Gly	Ser
1520						1525					1530			
Pro	Gly	His	Leu	Asp	Leu	Val	Glu	Gly	Ser	Leu	Leu	Gln	Gly	Thr
1535						1540					1545			

1850587

Glu Gly Ala Ile Lys Trp Asn Glu Ala Asn Arg Pro Gly Lys Val
1550 1555 1560

Pro Phe Leu Arg Val Ala Thr Glu Ser Ser Ala Lys Thr Pro Ser
1565 1570 1575

Lys Leu Leu Asp Pro Leu Ala Trp Asp Asn His Tyr Gly Thr Gln
1580 1585 1590

Ile Pro Lys Glu Glu Trp Lys Ser Gln Glu Lys Ser Pro Glu Lys
1595 1600 1605

Thr Ala Phe Lys Lys Lys Asp Thr Ile Leu Ser Leu Asn Ala Cys
1610 1615 1620

Glu Ser Asn His Ala Ile Ala Ala Ile Asn Glu Gly Gln Asn Lys
1625 1630 1635

Pro Glu Ile Glu Val Thr Trp Ala Lys Gln Gly Arg Thr Glu Arg
1640 1645 1650

Leu Cys Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg Glu
1655 1660 1665

Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln Glu Glu Ile Asp Tyr
1670 1675 1680

Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu Asp Phe Asp Ile
1685 1690 1695

Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe Gln Lys Lys
1700 1705 1710

Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr
1715 1720 1725

Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln Ser
1730 1735 1740

Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr
1745 1750 1755

Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu
1760 1765 1770

His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp
1775 1780 1785

Asn Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser
1790 1795 1800

Phe Tyr Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly
1805 1810 1815

Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr
1820 1825 1830

Tyr Phe Trp Lys Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu
1835 1840 1845

Phe Asp Cys Lys Ala Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu
1850 1855 1860

Lys Asp Val His Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His
1865 1870 1875

Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln
1880 1885 1890

Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp
1895 1900 1905

Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn
1910 1915 1920

Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His
1925 1930 1935

Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met
1940 1945 1950

Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser
1955 1960 1965

Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val Phe Thr
1970 1975 1980

Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr
1985 1990 1995

Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly
2000 2005 2010

Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly
2015 2020 2025

Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro
2030 2035 2040

Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala
2045 2050 2055

Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His
2060 2065 2070

Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser
2075 2080 2085

Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile
2090 2095 2100

Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser
2105 2110 2115

Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr
2120 2125 2130

Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn
2135 2140 2145

Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile
2150 2155 2160

Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg
2165 2170 2175

Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys
2180 2185 2190

Ser Met Pro Leu Gly Met Glu Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln
2195 2200 2205

Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser
2210 2215 2220

Pro Ser Lys Ala Arg Leu His Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp
2225 2230 2235

Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe
2240 2245 2250

Gln Lys Thr Met Lys Val Thr Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys
2255 2260 2265

Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser
2270 2275 2280

Ser Gln Asp Gly His Gln Trp Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys
2285 2290 2295

Val Lys Val Phe Gln Gly Asn Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val
2300 2305 2310

Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His
2315 2320 2325

Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu
2330 2335 2340

Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr
2345 2350

<210> 20
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 20	
atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgaggttctg cttctctgcc	60
accaggagat actacctggg cgccgtggag ctgagctggg actacatgca gtctgacctg	120
ggcgagctgc ctgtggacgc caggttcccc ccagagtgc ccaagagctt ccccttcaac	180
acctcagtgg tgtacaagaa gacctgttc gtggagtcca ccgaccacct gttcaacatc	240
gccaagccca ggccccctg gatgggcctg ctgggccccca ccatccaggc cgagggtgac	300
gacaccgtgg tgatcacctt gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgccgtg	360
ggcgtgagct actggaaggc ctctgagggc gccgagtatg acgaccagac cagccagagg	420
gagaaggagg acgacaaggt gttccccggc ggcagccaca cctacgtgtg gcagggtgctg	480
aaggagaacg gccccatggc cagcgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccac	540
gtggacctgg tgaaggacct gaactctggc ctgacgcgcg ccctgctggt gtgcagggag	600
ggcagcctgg ccaaggagaa gaccagacc ctgcacaagt tcacctgct gttcgccgtg	660

ttcgatgagg gcaagagctg gcacagcgag accaagaaca gcctgatgca ggacagggat	720
gccgcctctg ccagggcctg gcccagatg cacaccgtga acggctacgt gaacaggagc	780
ctgcccggcc tgatcggtg ccacaggaag tctgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc	840
accacccccg aggtgcacag catcttcctg gagggccaca ccttcctggt gaggaaccac	900
aggcaggcca gcctggagat cagccccatc accttcctga ccgcccagac cctgctgatg	960
gacctgggcc agttcctgct gtcttgccac atcagcagcc accagcacga cggcatggag	1020
gcctacgtga aggtggacag ctgccccgag gagccccagc tgaggatgaa gaacaacgag	1080
gaggccgagg actatgatga tgacctgacc gactctgaga tggacgtggt gaggtttgat	1140
gatgacaaca gcccagctt catccagatc aggtctgtgg ccaagaagca cccaagacc	1200
tgggtgcact acatcgccgc cgaggaggag gactgggact acgccccctt ggtgctggcc	1260
cccgcgcaca ggagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gccccagag gatcggcagg	1320
aagtacaaga aggtcagatt catggcctac accgacgaga ccttcaagac cagggaggcc	1380
atccagcacg agtctggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgagggtgg cgacacctg	1440
ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg ccctacaaca tctaccccca cggcatcacc	1500
gatgtgaggc ccctgtacag caggaggctg cccaagggcg tgaagcacct gaaggacttc	1560
cccatcctgc ccggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga ggatggcccc	1620
accaagtctg accccaggtg cctgaccagg tactacagca gcttcgtgaa catggagagg	1680
gacctggcct ctggcctgat cggccccctg ctgatctgct acaaggagag cgtggaccag	1740
aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg aacgtgatcc tgttctctgt gttcgatgag	1800
aacaggagct ggtatctgac cgagaacatc cagaggttcc tgcccaacc cgcggcgtg	1860
cagctggagg accccgagtt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa cggctacgtg	1920
ttcgacagcc tgcagctgtc tgtgtgcctg cacgaggtag cctactggta catcctgagc	1980
atcggcgccc agaccgactt cctgtctgtg ttcttctctg gctacacctt caagcacaag	2040
atggtgtacg aggacacctt gacctgttc cccttcagcg gcgagaccgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgacttcag gaacaggggc	2160

atgaccgccc	tgctgaaagt	cagcagctgc	gacaagaaca	ccggcgacta	ctacgaggac	2220
agctacgagg	acatcagcgc	ctacctgctg	agcaagaaca	acgccatcga	gcccaggagc	2280
ttcagccaga	acccccccgt	gctgaagagg	caccagaggg	agatcaccag	gaccaccctg	2340
cagagcgacc	aggaggagat	cgactatgat	gacaccatca	gcgtggagat	gaagaaggag	2400
gacttcgaca	tctacgacga	ggacgagaac	cagagcccca	ggagcttcca	gaagaagacc	2460
aggcactact	tcatcgccgc	cgtggagagg	ctgtgggact	atggcatgag	cagcagcccc	2520
cacgtgctga	ggaacagggc	ccagagcggc	agcgtgcccc	agttcaagaa	ggtgggtgttc	2580
caggagtcca	ccgacggcag	cttcacccag	ccccgtgaca	gaggcgagct	gaacgagcac	2640
ctgggcctgc	tgggccccta	catcagggcc	gaggtggagg	acaacatcat	ggtgaccttc	2700
aggaaccagg	ccagcaggcc	ctacagcttc	tacagcagcc	tgatcagcta	cgaggaggac	2760
cagaggcagg	gcgccgagcc	caggaagaac	ttcgtgaagc	ccaacgagac	caagacctac	2820
ttctggaagg	tgacgacca	catggccccc	accaaggacg	agttcgactg	caaggcctgg	2880
gcctacttct	ctgatgtgga	cctggagaag	gacgtgcaca	gcggcctgat	cggccccctg	2940
ctggtgtgcc	acaccaacac	cctgaacccc	gcccacggca	ggcaggtgac	cgtgcaggag	3000
ttcgccctgt	tcttcaccat	cttcgacgag	accaagagct	ggtacttcac	cgagaacatg	3060
gagagggaact	gcagggcccc	ctgcaacatc	cagatggagg	accccacctt	caaggagAAC	3120
tacaggttcc	acgccatcaa	cggctacatc	atggacaccc	tgcccggcct	ggtgatggcc	3180
caggaccaga	ggatcaggtg	gtatctgctg	agcatgggca	gcaacgagaa	catccacagc	3240
atccacttca	gcggccacgt	gttcaccgtg	aggaagaagg	aggagtacaa	gatggccctg	3300
tacaacctgt	accccggcgt	gttcgagacc	gtggagatgc	tgcccagcaa	ggccggcatc	3360
tggagggtgg	agtgcctgat	cggcgagcac	ctgcacgccg	gcatgagcac	cctgttcctg	3420
gtgtacagca	acaagtgccA	gacccccctg	ggcatggcca	gcggccacat	cagggacttc	3480
cagatcaccg	cctctggcca	gtacggccag	tgggccccca	agctggccag	gctgcactac	3540
agcggcagca	tcaacgcctg	gagcaccaag	gagcccttca	gctggatcaa	ggtggacctg	3600
ctggccccca	tgatcatcca	cggcatcaag	acccagggcg	ccaggcagaa	gttcagcagc	3660

ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac 3720

aggggcaaca gcaccggcac cctgatggtg ttcttcggca acgtggacag cagcggcatc 3780

aagcacaaca tcttcaacct ccccatcatc gccaggtaca tcaggtgca cccacccac 3840

tacagcatca ggagcaccct gcggatggaa ctgatgggt gcgacctgaa cagctgcagc 3900

atgcccctgg gcatggagag caaggccatc tctgacgcc agatcaccgc cagcagctac 3960

ttcaccaaca tgttcgccac ctggagcccc agcaaggcca ggctgcacct gcagggcagg 4020

agcaacgcct ggaggcccca ggtgaacaac cccaaggagt ggctgcaggt ggacttcag 4080

aagaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc caggggctga agagcctgct gaccagcatg 4140

tacgtgaagg agttcctgat cagcagcagc caggacggcc accagtggac cctgttcttc 4200

cagaacggca aagtgaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc cgtggtgaac 4260

agcctggacc cccccctgct gaccaggtat ctgaggatcc acccccagag ctgggtgcac 4320

cagatcgccc tgagaatgga agtgctggga tgcgaggccc aggacctgta ctga 4374

<210> 21

<211> 1457

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 21

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe

1 5 10 15

Cys Phe Ser Ala Thr Arg Arg Tyr Tyr Leu Gly Ala Val Glu Leu Ser

20 25 30

Trp Asp Tyr Met Gln Ser Asp Leu Gly Glu Leu Pro Val Asp Ala Arg

35 40 45

Phe Pro Pro Arg Val Pro Lys Ser Phe Pro Phe Asn Thr Ser Val Val

50 55 60

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

260 265 270

Tyr Trp His Val Ile Gly Met Gly Thr Thr Pro Glu Val His Ser Ile
275 280 285

Phe Leu Glu Gly His Thr Phe Leu Val Arg Asn His Arg Gln Ala Ser
290 295 300

Leu Glu Ile Ser Pro Ile Thr Phe Leu Thr Ala Gln Thr Leu Leu Met
305 310 315 320

Asp Leu Gly Gln Phe Leu Leu Phe Cys His Ile Ser Ser His Gln His
325 330 335

Asp Gly Met Glu Ala Tyr Val Lys Val Asp Ser Cys Pro Glu Glu Pro
340 345 350

Gln Leu Arg Met Lys Asn Asn Glu Glu Ala Glu Asp Tyr Asp Asp Asp
355 360 365

Leu Thr Asp Ser Glu Met Asp Val Val Arg Phe Asp Asp Asp Asn Ser
370 375 380

Pro Ser Phe Ile Gln Ile Arg Ser Val Ala Lys Lys His Pro Lys Thr
385 390 395 400

Trp Val His Tyr Ile Ala Ala Glu Glu Glu Asp Trp Asp Tyr Ala Pro
405 410 415

Leu Val Leu Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr Leu Asn
420 425 430

Asn Gly Pro Gln Arg Ile Gly Arg Lys Tyr Lys Lys Val Arg Phe Met
435 440 445

Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu
450 455 460

Ser Gly Ile Leu Gly Pro Leu Leu Tyr Gly Glu Val Gly Asp Thr Leu
465 470 475 480

Leu Ile Ile Phe Lys Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Asn Ile Tyr Pro
485 490 495

His Gly Ile Thr Asp Val Arg Pro Leu Tyr Ser Arg Arg Leu Pro Lys
500 505 510

Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe
515 520 525

Lys Tyr Lys Trp Thr Val Thr Val Glu Asp Gly Pro Thr Lys Ser Asp
530 535 540

Pro Arg Cys Leu Thr Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Val Asn Met Glu Arg
545 550 555 560

Asp Leu Ala Ser Gly Leu Ile Gly Pro Leu Leu Ile Cys Tyr Lys Glu
565 570 575

Ser Val Asp Gln Arg Gly Asn Gln Ile Met Ser Asp Lys Arg Asn Val
580 585 590

Ile Leu Phe Ser Val Phe Asp Glu Asn Arg Ser Trp Tyr Leu Thr Glu
595 600 605

Asn Ile Gln Arg Phe Leu Pro Asn Pro Ala Gly Val Gln Leu Glu Asp
610 615 620

Pro Glu Phe Gln Ala Ser Asn Ile Met His Ser Ile Asn Gly Tyr Val
625 630 635 640

Phe Asp Ser Leu Gln Leu Ser Val Cys Leu His Glu Val Ala Tyr Trp
645 650 655

Tyr Ile Leu Ser Ile Gly Ala Gln Thr Asp Phe Leu Ser Val Phe Phe

660 665 670

Ser Gly Tyr Thr Phe Lys His Lys Met Val Tyr Glu Asp Thr Leu Thr
675 680 685

Leu Phe Pro Phe Ser Gly Glu Thr Val Phe Met Ser Met Glu Asn Pro
690 695 700

Gly Leu Trp Ile Leu Gly Cys His Asn Ser Asp Phe Arg Asn Arg Gly
705 710 715 720

Met Thr Ala Leu Leu Lys Val Ser Ser Cys Asp Lys Asn Thr Gly Asp
725 730 735

Tyr Tyr Glu Asp Ser Tyr Glu Asp Ile Ser Ala Tyr Leu Leu Ser Lys
740 745 750

Asn Asn Ala Ile Glu Pro Arg Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu
755 760 765

Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp Gln
770 775 780

Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu
785 790 795 800

Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser Phe
805 810 815

Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp
820 825 830

Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala Gln
835 840 845

Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe Thr
850 855 860

Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu His
865 870 875 880

Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn Ile
885 890 895

Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr Ser
900 905 910

Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg
915 920 925

Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys Val
930 935 940

Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala Trp
945 950 955 960

Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly Leu
965 970 975

Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala His
980 985 990

Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr Ile Phe
995 1000 1005

Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu Arg Asn
1010 1015 1020

Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr Phe Lys
1025 1030 1035

Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met Asp Thr
1040 1045 1050

Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr

1055	1060	1065
Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe		
1070	1075	1080
Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met		
1085	1090	1095
Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met		
1100	1105	1110
Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly		
1115	1120	1125
Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser		
1130	1135	1140
Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg		
1145	1150	1155
Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro		
1160	1165	1170
Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser		
1175	1180	1185
Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro		
1190	1195	1200
Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe		
1205	1210	1215
Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp		
1220	1225	1230
Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu		
1235	1240	1245

Met	Val	Phe	Phe	Gly	Asn	Val	Asp	Ser	Ser	Gly	Ile	Lys	His	Asn
1250						1255					1260			
Ile	Phe	Asn	Pro	Pro	Ile	Ile	Ala	Arg	Tyr	Ile	Arg	Leu	His	Pro
1265						1270					1275			
Thr	His	Tyr	Ser	Ile	Arg	Ser	Thr	Leu	Arg	Met	Glu	Leu	Met	Gly
1280						1285					1290			
Cys	Asp	Leu	Asn	Ser	Cys	Ser	Met	Pro	Leu	Gly	Met	Glu	Ser	Lys
1295						1300					1305			
Ala	Ile	Ser	Asp	Ala	Gln	Ile	Thr	Ala	Ser	Ser	Tyr	Phe	Thr	Asn
1310						1315					1320			
Met	Phe	Ala	Thr	Trp	Ser	Pro	Ser	Lys	Ala	Arg	Leu	His	Leu	Gln
1325						1330					1335			
Gly	Arg	Ser	Asn	Ala	Trp	Arg	Pro	Gln	Val	Asn	Asn	Pro	Lys	Glu
1340						1345					1350			
Trp	Leu	Gln	Val	Asp	Phe	Gln	Lys	Thr	Met	Lys	Val	Thr	Gly	Val
1355						1360					1365			
Thr	Thr	Gln	Gly	Val	Lys	Ser	Leu	Leu	Thr	Ser	Met	Tyr	Val	Lys
1370						1375					1380			
Glu	Phe	Leu	Ile	Ser	Ser	Ser	Gln	Asp	Gly	His	Gln	Trp	Thr	Leu
1385						1390					1395			
Phe	Phe	Gln	Asn	Gly	Lys	Val	Lys	Val	Phe	Gln	Gly	Asn	Gln	Asp
1400						1405					1410			
Ser	Phe	Thr	Pro	Val	Val	Asn	Ser	Leu	Asp	Pro	Pro	Leu	Leu	Thr
1415						1420					1425			
Arg	Tyr	Leu	Arg	Ile	His	Pro	Gln	Ser	Trp	Val	His	Gln	Ile	Ala

1430	1435	1440
Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu Tyr		
1445	1450	1455
 <210> 22 <211> 2220 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸 <400> 22 gccaccagga gatactacct gggcgccgtg gagctgagct gggactacat gcagtcctgac 60 ctgggcgagc tgccctgtgga cgccaggttc cccccagag tgcccaagag cttcccccctt 120 aacacctcag tgggtgtacaa gaagaccctg ttcgtggagt tcaccgacca cctgttcaac 180 atcgccaagc ccaggcccc ctggatgggc ctgctgggcc ccaccatcca ggccgaggtg 240 tacgacaccg tggtgatcac cctgaagaac atggccagcc acccctgag cctgcacgcc 300 gtgggcgtga gctactggaa ggcctctgag ggcgccgagt atgacgacca gaccagccag 360 agggagaagg aggacgacaa ggtgttcccc ggcggcagcc acacctacgt gtggcaggtg 420 ctgaaggaga acggccccat ggccagcgac ccctgtgcc tgacctacag ctacctgagc 480 cacgtggacc tggtgaaagga cctgaactct ggcctgatcg gcgccctgct ggtgtgcagg 540 gagggcagcc tggccaagga gaagaccag accctgcaca agttcatcct gctgttcgcc 600 gtgttcgatg agggcaagag ctggcacagc gagaccaaga acagcctgat gcaggacagg 660 gatgccgcct ctgccagggc ctggcccaag atgcacaccg tgaacggcta cgtgaacagg 720 agcctgcccc gcctgatcgg ctgccacagg aagtcttgtt actggcacgt gatcggcatt 780 ggcaccaccc ccgaggtgca cagcatcttc ctggagggcc acaccttcc t ggtgaggaac 840 cacaggcagg ccagcctgga gatcagcccc atcaccttcc tgaccgccc gacctgctg 900 atggacctgg gccagttcc tctgtttctgc cacatcagca gccaccagca cgacggcatg 960 gaggcctacg tgaaggtgga cagctgcccc gaggagcccc agctgaggat gaagaacaac 1020		

gaggaggccg aggactatga tgatgacctg accgactctg agatggacgt ggtgaggttt	1080
gatgatgaca acagccccag cttcatccag atcaggtctg tggccaagaa gcacccaag	1140
acctgggtgc actacatcgc cgccgaggag gaggactggg actacgcccc cctggtgctg	1200
gccccgcagc acaggagcta caagagccag tacctgaaca acggccccca gaggatcggc	1260
aggaagtaca agaaggtcag attcatggcc tacaccgacg agaccttcaa gaccagggag	1320
gccatccagc acgagtcctgg catcctgggc cccctgctgt acggcgaggt gggcgacacc	1380
ctgctgatca tcttcaagaa ccaggccagc aggcctaca acatctacc cccacggcatc	1440
accgatgtga ggccccctgta cagcaggagg ctgcccaagg gcgtgaagca cctgaaggac	1500
ttccccatcc tgcccggcga gatcttcaag tacaagtgga ccgtgaccgt ggaggatggc	1560
cccaccaagt ctgaccccag gtgcctgacc aggtactaca gcagcttcgt gaacatggag	1620
agggacctgg cctctggcct gatcggcccc ctgctgatct gctacaagga gagcgtggac	1680
cagaggggca accagatcat gtctgacaag aggaacgtga tcctgtttct tgtgttcgat	1740
gagaacagga gctggctatct gaccgagaac atccagaggt tcctgcccaa ccccgccggc	1800
gtgcagctgg aggaccccga gttccaggcc agcaacatca tgcacagcat caacggctac	1860
gtgttcgaca gcctgcagct gtctgtgtgc ctgcacgagg tggcctactg gtacatcctg	1920
agcatcggcg cccagaccga cttcctgtct gtgtttctct ctggctacac cttaagcac	1980
aagatggtgt acgaggacac cctgaccctg tcccccttca gcggcgagac cgtgttcatg	2040
agcatggaga accccggcct gtggatcctg ggctgccaca acagcgactt caggaacagg	2100
ggcatgaccg ccctgctgaa agtcagcagc tgcgacaaga acaccggcga ctactacgag	2160
gacagctacg aggacatcag cgcctacctg ctgagcaaga acaacgccat cgagcccagg	2220

<210> 23
<211> 2052
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 23	
gagatcacca ggaccaccct gcagagcgac caggaggaga tcgactatga tgacaccatc	60
agcgtggaga tgaagaagga ggacttcgac atctacgacg aggacgagaa ccagagcccc	120
aggagcttcc agaagaagac caggcactac ttcatcgccg ccgtggagag gctgtgggac	180
tatggcatga gcagcagccc ccacgtgctg aggaacaggg cccagagcgg cagcgtgccc	240
cagttcaaga aggtgggtgtt ccaggagttc accgacggca gcttcaccca gcccctgtac	300
agaggcgagc tgaacgagca cctgggcctg ctgggccccct acatcagggc cgaggtgag	360
gacaacatca tggtgacctt caggaaccag gccagcaggc cctacagctt ctacgcagc	420
ctgatcagct acgaggagga ccagaggcag ggcgccgagc ccaggaagaa cttcgtgaag	480
cccaacgaga ccaagacctt cttctggaag gtgcagcacc acatggcccc caccaaggac	540
gagttcgact gcaaggcctg ggcctacttc tctgatgtgg acctggagaa ggacgtgcac	600
agcggcctga tcggccccct gctggtgtgc cacaccaaca ccctgaacct cggccacggc	660
aggcaggtga ccgtgcagga gttcgccctg ttcttcacca tcttcgacga gaccaagagc	720
tggctacttca ccgagaacat ggagaggaaac tgcaggggcc cctgcaacat ccagatggag	780
gacccccact tcaaggagaa ctacaggttc cacgccatca acggctacat catggacacc	840
ctgcccggcc tggatgatggc ccaggaccag aggatcaggt ggtatctgct gagcatgggc	900
agcaacgaga acatccacag catccacttc agcggccacg tgttcacctg gaggaagaag	960
gaggagtaca agatggccct gtacaacctg taccgccgcy tgttcgagac cgtggagatg	1020
ctgcccagca aggccggcat ctggagggtg gagtgcctga tcggcgagca cctgcacgcc	1080
ggcatgagca ccctgttcct ggtgtacagc aacaagtgcc agacccccct gggcatggcc	1140
agcggccaca tcagggactt ccagatcacc gcctctggcc agtacggcca gtgggcccc	1200
aagctggcca ggctgcacta cagcggcagc atcaacgcct ggagcaccaa ggagcccttc	1260
agctggatca aggtggacct gctggcccc atgatcatcc acggcatcaa gaccagggc	1320
gccaggcaga agttcagcag cctgtacatc agccagttca tcatcatgta cagcctggac	1380
ggcaagaagt ggcagacctt caggggcaac agcaccggca ccctgatggt gttcttcggc	1440

aacgtggaca gcagcggcat caagcacaac atcttcaacc ccccatcat cgccaggtag	1500
atcaggctgc accccacca ctacagcatc aggagcacc tgcggatgga actgatgggc	1560
tgcgacctga acagctgcag catgcccctg ggcatggaga gcaaggccat ctctgacgcc	1620
cagatcaccg ccagcagcta cttcaccaac atgttcgcca cctggagccc cagcaaggcc	1680
aggctgcacc tgcagggcag gagcaacgcc tggaggcccc aggtgaacaa cccaaggag	1740
tggctgcagg tggacttcca gaagaccatg aaggtagccg gcgtgaccac ccagggcgtg	1800
aagagcctgc tgaccagcat gtacgtgaag gagttcctga tcagcagcag ccaggacggc	1860
caccagtgga ccctgttctt ccagaacggc aaagtgaagg tgttccaggg caaccaggac	1920
agcttcacc ccgtggtgaa cagcctggac cccccctgc tgaccaggta tctgaggatc	1980
cacccccaga gctgggtgca ccagatcgcc ctgagaatgg aagtgctggg atgcgaggcc	2040
caggacctgt ac	2052

<210> 24
<211> 2220
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 24 gccaccagga gatactacct gggggctgtg gaactttctt gggactacat gcagtctgac	60
ctgggagagc tgccctgtgga tgccaggttc ccaccagag tgcccaagtc ctteccattc	120
aacacctctg tggctctaaa gaagacactc tttgtggaat tctactgacca cctgttcaac	180
attgcaaaac ccagaccacc ctggatggga ctccctgggac ccaccattca ggctgagggtg	240
tatgacactg tggatcatcac cctcaagaac atggcatccc accctgtgtc tctgcatgct	300
gtgggagtct catactggaa agcctctgaa ggggctgagt atgatgacca gacatcccag	360
agagagaaag aggatgacaa ggtgttccct gggggatctc acacctatgt gtggcaagtc	420
ctcaaggaga atggacccat ggcatctgac ccactctgcc tgacatactc ctacctttct	480
catgtggacc tggatcaagga cctcaactct ggactgattg gggcactgct ggtgtgcagg	540

gaaggatccc tggccaagga gaaaaccag aactgcaca agttcattct cctgtttgct	600
gtctttgatg agggcaagtc ttggcactct gaaacaaaga actccctgat gcaagacagg	660
gatgtgcctt ctgccagggc atggcccaag atgcacactg tgaatggcta tgtgaacaga	720
tcactgcctg gactcattgg ctgccacagg aaatctgtct actggcatgt gattggcatg	780
gggacaacct ctgaagtga ctccattttc ctggagggac acaccttcct ggtcagggaac	840
cacagacaag cctctctgga gatctctccc atcaccttcc tcactgcaca gacactgctg	900
atggaccttg gacagttcct gctgtttctgc cacatctctt cccaccagca tgatggcatg	960
gaagcctatg tcaaggctga ctcatgccct gaggaaccac agctcaggat gaagaacaat	1020
gaggaggctg aggactatga tgatgacctg actgactctg agatggatgt ggtcagattt	1080
gatgatgaca actctccatc cttcattcag atcaggctctg tggcaaagaa acacccaag	1140
acatgggtgc actacattgc tgctgaggaa gaggactggg actatgcacc actggtcctg	1200
gccccctgat acaggagcta caagtctcag tacctcaaca atggcccaca aagaattgga	1260
agaaagtaca agaaagtcag attcatggcc tacactgatg aaaccttcaa gacaagagaa	1320
gccattcagc atgagctctg cattctggga ccactcctgt atggggaagt gggagacacc	1380
ctgtcatca tcttcaagaa ccaggcctcc aggccctaca acatctacc acatggcatc	1440
actgatgtca ggccccctgta cagcaggaga ctgcaaaaag gggtgaaaca cctcaaggac	1500
ttccccattc tgccctggaga gatcttcaag tacaagtgga ctgtcactgt ggaggatgga	1560
ccaacaaagt ctgaccccag gtgcctcacc agatactact cctcttttgt gaacatggag	1620
agagacctgg catctggact gattggacca ctgtcatct gctacaagga gtctgtggac	1680
cagagaggca accagatcat gtctgacaag agaaatgtga ttctgttctc tgtctttgat	1740
gagaacagat catggtacct gactgagaac attcagagat tctgccccaa cctgctggg	1800
gtgcaactgg aagacctga gtccaggca agcaacatca tgcactccat caatggctat	1860
gtgtttgact ctctccagct ttctgtctgc ctgcatgagg tggcctactg gtacattctt	1920
tctattgggg cacaaactga ctctctttct gtcttcttct ctggatacac ctccaagcac	1980
aagatggtgt atgaggacac cctgacactc tcccattct ctggggaaac tgtgttcatg	2040

agcatggaga accctggact gtggattctg ggatgccaca actctgactt cagaaacagg	2100
ggaatgactg cactgctcaa agtctcctcc tgtgacaaga acactgggga ctactatgag	2160
gactcttatg aggacatctc tgcctacctg ctgagcaaga acaatgccat tgagcccaga	2220
<210> 25	
<211> 2052	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸	
<400> 25	
gagatcacca ggacaaccct ccagtctgac caggaagaga ttgactatga tgacaccatt	60
tctgtggaga tgaagaagga ggactttgac atctatgatg aggacgagaa ccagtctcca	120
agatcattcc agaagaagac aagacactac ttcatgtctg ctgtggaaag actgtgggac	180
tatggcatgt cttcctctcc ccatgtcctc aggaacaggg cacagtctgg ctctgtgcca	240
cagttcaaga aagtgggtctt ccaggagttc actgatggct cattcaccca gcccctgtac	300
agaggggaac tgaatgagca cctgggactc ctgggaccat acatcagggc tgaggtggaa	360
gacaacatca tggtgacatt cagaaaccag gcctccaggc cctacagctt ctactcttcc	420
ctcatcagct atgaggaaga ccagagacaa ggggctgagc caagaaagaa ctttgtgaaa	480
cccaatgaaa ccaagaccta cttctggaaa gtccagcacc acatggcacc caccaaggat	540
gagtttgact gcaaggcctg ggcatacttc tctgatgtgg acctggagaa agatgtgcac	600
tctggcctga ttggcccact cctggctctgc cacaccaaca ccctgaacce tgcacatgga	660
aggcaagtga ctgtgcagga gtttgccctc ttcttcacca tctttgatga aaccaagtca	720
tggctacttca ctgagaacat ggagagaaac tgcagagcac catgcaacat tcagatggaa	780
gaccccacct tcaaggagaa ctacaggttc catgccatca atggctacat catggacacc	840
ctgcctgggc ttgtcatggc acaggaccag agaatcagat ggtacctgct ttctatggga	900
tccaatgaga acattcactc catccacttc tctgggcatg tcttcactgt gagaaagaag	960

gaggaataca agatggccct gtacaacctc taccttgggg tctttgagac tgtggagatg	1020
ctgccctcca aagctggcat ctggagggtg gaatgcctca ttggggagca cctgcatgct	1080
ggcatgtcaa cctgttccct ggtctacagc aacaagtgcc agacaccctt gggaatggcc	1140
tctggccaca tcagggaactt ccagatcaact gcctctggcc agtatggcca gtgggcaccc	1200
aaactggcca ggctccacta ctctggctcc atcaatgcat ggtcaaccaa ggagccattc	1260
tcttggatca aggtggacct gctggcaccc atgatcattc atggcatcaa gacacagggg	1320
gcaagacaga aattctcctc tctgtacatc tcacagttca tcatcatgta ctctctggat	1380
ggcaagaagt ggcagacata cagaggcaac tccactggca cctcatggt cttctttggc	1440
aatgtggaca gctctggcat caagcacaac atcttcaacc ctcccatcat tgccagatac	1500
atcaggctgc accccacca ctactcaatc agatcaacc tcaggatgga actgatggga	1560
tgtgacctga actcctgctc aatgcccctg ggaatggaga gcaaggccat ttctgatgcc	1620
cagatcactg catcctctta cttcaccaac atgtttgcca cctggtcacc atcaaaagcc	1680
aggctgcacc tccagggaag aagcaatgcc tggagacccc aggtcaacaa cccaaaggaa	1740
tggtgcaag tggacttcca gaagacaatg aaagtcactg ggttgacaac ccagggggtc	1800
aagtctctgc tcacctcaat gtatgtgaag gagttcctga tctcttctc acaggatggc	1860
caccagtgga cactcttctt ccagaatggc aaagtcaagg tgttccaggg caaccaggac	1920
tctttcacac ctgtggtgaa ctcactggac cccccctcc tgacaagata cctgagaatt	1980
cacccccagt cttgggtcca ccagattgcc ctgagaatgg aagtctggg atgtgaggca	2040
caagacctgt ac	2052

<210> 26
<211> 4332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 26	
atgcagattg agctgtccac ctgcttcttt ctgtgcctgc tgagattctg cttctctgcc	60

accaggagat actacctggg ggctgtggaa ctttcttggg actacatgca gtctgacctg	120
ggagagctgc ctgtggatgc caggttccca cccagagtgc ccaagtcctt cccattcaac	180
acctctgtgg tctacaagaa gacactcttt gtggaattca ctgaccacct gttcaacatt	240
gcaaaaccca gaccacctg gatgggactc ctgggacca ccattcaggc tgagggtgat	300
gacactgtgg tcatcacct caagaacatg gcatcccacc ctgtgtctct gcatgctgtg	360
ggagtctcat actggaaagc ctctgaaggg gctgagtatg atgaccagac atcccagaga	420
gagaaagagg atgacaaggt gttccctggg ggatctcaca cctatgtgtg gcaagtcctc	480
aaggagaatg gacctatggc atctgacca ctctgcctga catactccta cctttctcat	540
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cactgctggt gtgcagggaa	600
ggatccctgg ccaaggagaa aaccagaca ctgcacaagt tcattctcct gtttgcctgc	660
tttgatgagg gcaagtcctg gcactctgaa acaaagaact cctgatgca agacagggat	720
gctgcctctg ccagggcctg gcccaagatg cacactgtga atggctatgt gaacagatca	780
ctgcctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcatgtgat tggcatgggg	840
acaacccctg aagtgcactc cattttcctg gagggacaca ccttcctggt caggaaccac	900
agacaagcct ctctggagat ctctcccac accttctca ctgcacagac actgctgatg	960
gaccttggac agttcctgct gttctgccac atctcttccc accagcatga tggcatggaa	1020
gcctatgtca aggtggactc atgccctgag gaaccacagc tcaggatgaa gaacaatgag	1080
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgtggt cagatttgat	1140
gatgacaact ctccatcctt cattcagatc aggtctgtgg caaagaaaca cccaagaca	1200
tgggtgcact acattgctgc tgaggaagag gactgggact atgcaccact ggtcctggcc	1260
cctgatgaca ggagctacaa gtctcagtac ctcaacaatg gccacaaaag aattggaaga	1320
aagtacaaga aagtcagatt catggcctac actgatgaaa cttcaagac aagagaagcc	1380
attcagcatg agtctggcat tctgggacca ctctgtatg gggaagtggg agacaccctg	1440
ctcatcatct tcaagaacca ggctccagg ccctacaaca tctaccaca tggcatcact	1500
gatgtcaggc ccctgtacag caggagactg caaaagggg tgaaacacct caaggacttc	1560

cccattctgc ctggagagat cttcaagtac aagtggactg tcactgtgga ggatggacca	1620
acaaagtctg accccagggtg cctcaccaga tactactcct cttttgtgaa catggagaga	1680
gacctggcat ctggactgat tggaccactg ctcactctgt acaaggagtc tgtggaccag	1740
agaggcaacc agatcatgtc tgacaagaga aatgtgattc tgttctctgt ctttgatgag	1800
aacagatcat ggtacctgac tgagaacatt cagagattcc tgcccaacct tgctggggtg	1860
caactggaag accctgagtt ccaggcaagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg	1920
tttgactctc tccagctttc tgtctgcctg catgaggtag cctactggta cattctttct	1980
attggggcac aaactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatacacctt caagcacaag	2040
atggtgtatg aggacaccct gacactcttc ccattctctg gggaaactgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ctggactgtg gattctggga tgccacaact ctgacttcag aaacagggga	2160
atgactgcac tgctcaaagt ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac	2220
tcttatgagg acatctctgc ctacctgtc agcaagaaca atgccattga gcccagagag	2280
atcaccagga caacctcca gtctgaccag gaagagattg actatgatga caccatttct	2340
gtggagatga agaaggagga ctttgacatc tatgatgagg acgagaacca gtctccaaga	2400
tcattccaga agaagacaag acactacttc attgctgtctg tggaaagact gtgggactat	2460
ggcatgtctt cctctcccca tgtctcagg aacagggcac agtctggctc tgtgccacag	2520
ttcaagaaag tggctttcca ggagttcact gatggctcat tcaccagcc cctgtacaga	2580
ggggaactga atgagcacct gggactcctg ggaccataca tcagggtga ggtggaagac	2640
aacatcatgg tgacattcag aaaccaggcc tccaggccct acagcttcta ctcttcctc	2700
atcagctatg aggaagacca gagacaaggg gctgagccaa gaaagaactt tgtgaaacct	2760
aatgaaacca agacctactt ctggaaagtc cagcaccaca tggcaccac caaggatgag	2820
tttgactgca aggcttgggc atacttctct gatgtggacc tggagaaaga tgtgcactct	2880
ggcctgattg gccactcct ggtctgccac accaacacct tgaacctgc acatggaagg	2940
caagtgactg tgcaggagtt tgccctcttc ttcaccatct ttgatgaaac caagtcatgg	3000
tacttcactg agaacatgga gagaaactgc agagcaccat gcaacattca gatggaagac	3060

cccacattca aggagaacta caggttccat gccatcaatg gctacatcat ggacaccctg	3120
cctgggcttg tcatggcaca ggaccagaga atcagatggg acctgctttc tatgggatcc	3180
aatgagaaca ttacttccat ccactttctt gggcatgtct tctgtgtgag aaagaaggag	3240
gaatacaaga tggccctgta caacctctac cctgggggtct ttgagactgt ggagatgctg	3300
ccctccaaag ctggcatctg gaggggtggaa tgcctcattg gggagcacct gcatgctggc	3360
atgtcaacct tgttccttgg ctacagcaac aagtgccaga cacccttggg aatggcctct	3420
ggccacatca gggacttcca gatcactgcc tctggccagt atggccagtg ggcacccaaa	3480
ctggccaggc tccactactc tggctccatc aatgcatggg caaccaagga gccattctct	3540
tggatcaagg tggacctgct ggcacccatg atcattcatg gcatcaagac acagggggca	3600
agacagaaat tctctctct gtacatctca cagttcatca tcatgtactc tctggatggc	3660
aagaagtggc agacatacag aggcaactcc actggcaccc tcatggtctt ctttggcaat	3720
gtggacagct ctggcatcaa gcacaacatc ttcaacctc ccatcattgc cagatacatc	3780
aggctgcacc ccaccacta ctcaatcaga tcaacctca ggatggaact gatgggatgt	3840
gacctgaact cctgtcaat gcccctggga atggagagca aggccatttc tgatgccag	3900
atcactgcat cctcttactt caccaacatg tttgccacct ggtcaccatc aaaagccagg	3960
ctgcacctcc aggggaagaag caatgcctgg agaccccagg tcaacaacct aaaggaatgg	4020
ctgcaagtgg acttccagaa gacaatgaaa gtcactgggg tgacaacca ggggggtcaag	4080
tctctgtca cctcaatgta tgtgaaggag ttctgtatct ctctctcaca ggatggccac	4140
cagtggacac tcttttcca gaatggcaaa gtcaagggtg tccagggcaa ccaggactct	4200
ttcacacctg tggatgaact actggacccc cccctctga caagatacct gagaattcac	4260
ccccagtctt ggggtccacca gattgccctg agaatggaag tcttgggatg tgaggcacia	4320
gacctgtact ga	4332

<210> 27
<211> 4368
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 27	
atgcagattg agctgtccac ctgcttcttt ctgtgcctgc tgagattctg cttctctgcc	60
accaggagat actacctggg ggctgtggaa ctttcttggg actacatgca gtctgacctg	120
ggagagctgc ctgtggatgc caggttccca cccagagtgc ccaagtcctt cccattcaac	180
acctctgtgg tctacaagaa gacactcttt gtggaattca ctgaccacct gttcaacatt	240
gcaaaaccca gaccacctg gatgggactc ctgggaccca ccattcaggc tgagggtgat	300
gacactgtgg tcatcacctt caagaacatg gcatcccacc ctgtgtctct gcatgctgtg	360
ggagtctcat actggaaagc ctctgaaggg gctgagtatg atgaccagac atcccagaga	420
gagaaagagg atgacaaggt gttccctggg ggatctcaca cctatgtgtg gcaagtcctc	480
aaggagaatg gacctatggc atctgaccca ctctgcctga catactccta cctttctcat	540
gtggacctgg tcaaggacct caactctgga ctgattgggg cactgctggt gtgcagggaa	600
ggatccctgg ccaaggagaa aaccagaca ctgcacaagt tcattctcct gtttctgtc	660
tttgatgagg gcaagtcttg gcactctgaa acaaagaact ccctgatgca agacagggat	720
gctgcctctg ccagggcatt gcccaagatg cacactgtga atggctatgt gaacagatca	780
ctgcctggac tcattggctg ccacaggaaa tctgtctact ggcatgtgat tggcatgggg	840
acaaccctg aagtgcactc cattttcttg gagggacaca ctttcttgt caggaaccac	900
agacaagcct ctctggagat ctctcccatc accttctca ctgcacagac actgctgatg	960
gaccttgac agttcttctt gttctgccac atctcttccc accagcatga tggcatggaa	1020
gcctatgtca aggtggactc atgccctgag gaaccacagc tcaggatgaa gaacaatgag	1080
gaggctgagg actatgatga tgacctgact gactctgaga tggatgttgt cagatttgat	1140
gatgacaact ctccatcctt cattcagatc aggtctgttg caaagaaaca cccaagaca	1200
tgggtgcact acattgctgc tgaggaagag gactgggact atgcaccact ggtcctggcc	1260
cctgatgaca ggagctacaa gtctcagtac ctcaacaatg gccacaaaag aattggaaga	1320

aagtacaaga aagtcagatt catggcctac actgatgaaa ccttcaagac aagagaagcc	1380
attcagcatg agtctggcat tctgggacca ctctgtatg gggaagtggg agacaccctg	1440
ctcatcatct tcaagaacca ggccctcagg ccctacaaca tctaccaca tggcatcact	1500
gatgtcaggc cctgtfacag caggagactg ccaaaagggg tgaaacacct caaggacttc	1560
cccattctgc ctggagagat cttcaagtac aagtggactg tcaactgtgga ggatggacca	1620
acaaagtctg accccaggtg cctcaccaga tactactcct cttttgtgaa catggagaga	1680
gacctggcat ctggactgat tggaccactg ctcatctgct acaaggagtc tgtggaccag	1740
agaggcaacc agatcatgtc tgacaagaga aatgtgattc tgttctctgt cttt gatgag	1800
aacagatcat ggtacctgac tgagaacatt cagagattcc tgcccaacc tgctggggtg	1860
caactggaag accctgagtt ccaggcaagc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg	1920
tttgactctc tccagctttc tgtctgcctg catgaggtagg cctactggta cattctttct	1980
attggggcac aaactgactt cttttctgtc ttcttctctg gatacacctt caagcacaag	2040
atggtgtatg aggacaccct gacactcttc ccattctctg gggaaactgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ctggactgtg gattctggga tgccacaact ctgacttcag aaacagggga	2160
atgactgcac tgctcaaagt ctctctctgt gacaagaaca ctggggacta ctatgaggac	2220
tcttatgagg acatctctgc ctacctgtc agcaagaaca atgccattga gccagaagc	2280
ttctctcaga attccagaca cccagcacc agggagatca ccaggacaac cctccagtct	2340
gaccaggaag agattgacta tgatgacacc atttctgtgg agatgaagaa ggaggacttt	2400
gacatctatg atgaggacga gaaccagtct ccaagatcat tccagaagaa gacaagacac	2460
tacttcattg ctgctgtgga aagactgtgg gactatggca tgtcttctc tccccatgtc	2520
ctcaggaaca gggcacagtc tggctctgtg ccacagttca agaaagtggc cttccaggag	2580
ttcactgatg gctcattcac ccagcccctg tacagagggg aactgaatga gcacctggga	2640
ctcctgggac catacatcag ggctgagggtg gaagacaaca tcatggtgac attcagaaac	2700
caggcctcca ggccctacag cttctactct tccctcatca gctatgagga agaccagaga	2760
caaggggctg agccaagaaa gaactttgtg aaaccaaatg aaaccaagac ctacttctgg	2820

aaagtccagc accacatggc accaccaag gatgagtttg actgcaaggc ctgggcatac	2880
ttctctgatg tggacctgga gaaagatgtg cactctggcc tgattggccc actcctggtc	2940
tgccacacca acacctgaa ccttgccat ggaaggcaag tgactgtgca ggagtttgcc	3000
ctcttcttca ccacttttga tgaaaccaag tcatggtact tactgagaa catggagaga	3060
aactgcagag caccatgcaa cattcagatg gaagacccca ccttcaagga gaactacagg	3120
ttccatgcca tcaatggcta catcatggac accctgcctg ggcttgtcat ggcacaggac	3180
cagagaatca gatggtaacct gctttctatg ggaaccaatg agaacattca ctccatccac	3240
ttctctgggc atgtcttcac tgtgagaaag aaggaggaaat acaagatggc cctgtacaac	3300
ctctaccctg gggctcttga gactgtggag atgtgtccct ccaaagctgg catctggagg	3360
gtggaatgcc tcattgggga gcacctgcat gctggcatgt caacctgtt cctggcttac	3420
agcaacaagt gccagacacc cctgggaatg gcctctggcc acatcaggga cttccagatc	3480
actgcctctg gccagtatgg ccagtgggca cccaaactgg ccaggctcca ctactctggc	3540
tccatcaatg catggtaaac caaggagcca ttctcttggga tcaagggtgga cctgctggca	3600
cccatgatca ttcatggcat caagacacag ggggcaagac agaaattctc ctctctgtac	3660
atctcacagt tcatcatcat gtactctctg gatggcaaga agtggcagac atacagaggc	3720
aactccactg gcacctcat ggtcttcttt ggcaatgtgg acagctctgg catcaagcac	3780
aacatcttca accctcccat cattgccaga tacatcaggc tgcacccac ccactactca	3840
atcagatcaa cctcaggat ggaactgatg ggatgtgacc tgaactcctg ctcaatgcc	3900
ctgggaatgg agagcaaggc catttctgat gccagatca ctgcatctc ttacttcacc	3960
aacatgtttg ccacctggtc accatcaaaa gccaggctgc acctccaggg aagaagcaat	4020
gcctggagac ccaggtcaa caacccaaag gaatggctgc aagtggactt ccagaagaca	4080
atgaaagtca ctggggtgac aaccagggg gtcaagtctc tgctcacctc aatgtatgtg	4140
aaggagtcc tgatctcttc ctacaggat ggccaccagt ggacactctt cttccagaat	4200
ggcaaagtca aggtgttcca gggcaaccag gactctttca cacctgttgt gaactcactg	4260
gacccccccc tctgacaag atacctgaga attcaccacc agtcttgggt ccaccagatt	4320

gccctgagaa tgaagtcct gggatgtgag gcacaagacc tgtactga 4368

<210> 28
<211> 4332
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 28
atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgaggttctg cttctctgcc 60

accaggagat actacctggg cgccgtggag ctgagctggg actacatgca gtctgacctg 120

ggcgagctgc ctgtggacgc caggttcccc ccagagtgcc ccaagagctt ccccttcaac 180

acctcagtgg tgtacaagaa gacctgttc gtggagtcca ccgaccacct gttcaacatc 240

gccaagccca ggccccctg gatgggcctg ctgggcccga ccatccaggc cgagggtgtac 300

gacaccgtgg tgatcacctt gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgccgtg 360

ggcgtgagct actggaaggc ctctgagggc gccgagtatg acgaccagac cagccagagg 420

gagaaggagg acgacaaggt gttccccggc ggcagccaca cctacgtgtg gcagggtgctg 480

aaggagaacg gccccatggc cagcgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccac 540

gtggacctgg tgaaggacct gaactctggc ctgatcggcg ccctgctggt gtgcagggag 600

ggcagcctgg ccaaggagaa gacctagacc ctgcacaagt tcacctgct gttcgccgtg 660

ttcgatgagg gcaagagctg gcacagcgag accaagaaca gcctgatgca ggacagggat 720

gccgcctctg ccagggcctg gcccagatg cacaccgtga acggctacgt gaacaggagc 780

ctgccccggc tgatcggctg ccacaggaag tctgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc 840

accacccccg aggtgcacag catcttcctg gagggccaca ccttcctggt gaggaaccac 900

aggcaggcca gcctggagat cagccccatc accttctga ccgcccagac cctgctgatg 960

gacctgggcc agttcctgct gtcttgccac atcagcagcc accagcacga cggcatggag 1020

gcctacgtga aggtggacag ctgccccgag gagccccagc tgaggatgaa gaacaacgag 1080

gaggccgagg actatgatga tgacctgacc gactctgaga tggacgtggt gaggtttgat 1140

gatgacaaca gccccagctt catccagatc aggtctgtgg ccaagaagca ccccaagacc	1200
tgggtgcact acatcgccgc cgaggaggag gactgggact acgccccct ggtgctggcc	1260
cccgacgaca ggagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gccccagag gatcggcagg	1320
aagtaacaaga aggtcagatt catggcctac accgacgaga ccttcaagac cagggaggcc	1380
atccagcacg agtctggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgagggtgg cgacacctg	1440
ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg ccctacaaca tctaccccc cggcatacc	1500
gatgtgaggc ccctgtacag caggaggctg cccaaggcg tgaagcacct gaaggacttc	1560
cccatcctgc ccggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga ggatggcccc	1620
accaagtctg accccaggtg cctgaccagg tactacagca gcttcgtgaa catggagagg	1680
gacctggcct ctggcctgat cggccccctg ctgatctgct acaaggagag cgtggaccag	1740
aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg aacgtgatcc tgttctctgt gttcgtatgag	1800
aacaggagct ggtatctgac cgagaacatc cagaggttcc tgcccaacct cgccggcgtg	1860
cagctggagg accccagatt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa cggtacgtg	1920
ttcgacagcc tgcagctgtc tgtgtgcctg cagcaggtag cctactggtg catcctgagc	1980
atcggcgccc agaccgactt cctgtctgtg ttcttctctg gctacacctt caagcacaag	2040
atggtgtacg aggacacct gacctgttc cccttcagcg gcgagaccgt gtteatgagc	2100
atggagaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgacttcag gaacaggggc	2160
atgaccgccc tgctgaaagt cagcagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacaggagc	2220
agctacgagg acatcagcgc ctacctgtg agcaagaaca acgccatcg gcccaggag	2280
atcaccagga ccacctgca gagcgaccag gaggagatcg actatgatga caccatcagc	2340
gtggagatga agaaggagga cttcgacatc tacgacgagg acgagaacca gagccccagg	2400
agcttcaga agaagaccag gcactacttc atcgccgccg tggagaggct gtgggactat	2460
ggcatgagca gcagccccca cgtgctgagg aacagggccc agagcggcag cgtgccccag	2520
ttcaagaagg tgggtttcca ggagttcacc gacggcagct tcaccagcc cctgtacaga	2580
ggcgagctga acgagcacct gggcctgctg gccccctaca tcagggccga ggtggaggac	2640

aacatcatgg tgacctcag gaaccaggcc agcaggccct acagcttcta cagcagcctg	2700
atcagctacg aggaggacca gaggcagggc gccgagccca ggaagaactt cgtgaagccc	2760
aacgagacca agacctactt ctggaagggtg cagcaccaca tggccccac caaggacgag	2820
ttcgactgca aggcctgggc ctacttctct gatgtggacc tggagaagga cgtgcacagc	2880
ggcctgatcg gccccctgct ggtgtgccac accaacaccc tgaaccccg cccacggcagg	2940
caggtgaccg tgcaggagtt cgcctgttc ttcacatct tcgacgagac caagagctgg	3000
tacttcaccg agaacatgga gaggaactgc agggccccct gcaacatcca gatggaggac	3060
cccaccttca aggagaacta caggttccac gccatcaacg gctacatcat ggacaccctg	3120
cccggcctgg tgatggccca ggaccagagg atcaggtggt atctgctgag catgggcagc	3180
aacgagaaca tccacagcat ccacttcagc ggccacgtgt tcaccgtgag gaagaaggag	3240
gagtaacaaga tggccctgta caacctgtac cccggcgtgt tcgagaccgt ggagatgctg	3300
cccagcaagg ccggcatctg gaggggtggag tgcctgatcg gcgagcacct gcacgccggc	3360
atgagcacc cgtttcttgt gtacagcaac aagtgccaga cccccctggg catggccagc	3420
ggccacatca gggacttcca gatcaccgcc tctggccagt acggccagtg ggcccccaag	3480
ctggccaggc tgcactacag cggcagcatc aacgcctgga gcaccaagga gcccttcagc	3540
tggatcaagg tggacctgct ggccccatg atcatccacg gcatcaagac ccagggcgcc	3600
aggcagaagt tcagcagcct gtacatcagc cagttcatca tcatgtacag cctggacggc	3660
aagaagtggc agacctacag gggcaacagc accggcacc cgtatggtgtt cttcggcaac	3720
gtggacagca gcggcatcaa gcacaacatc ttcaaccccc ccatcatcgc caggtacatc	3780
aggctgcacc ccaccacta cagcatcagg agcacctgc ggatggaact gatgggctgc	3840
gacctgaaca gctgcagcat gccccctggc atggagagca aggccatctc tgacgccag	3900
atcacgccca gcagctactt caccaacatg ttccgccct ggagccccag caaggccagg	3960
ctgcacctgc agggcaggag caacgcctgg agggccccag tgaacaacc caaggagtgg	4020
ctgcagggtg acttccagaa gacctgaag gtgaccggcg tgaccacca gggcgtgaag	4080
agcctgctga ccagcatgta cgtgaaggag ttccctgatca gcagcagcca ggacggccac	4140

cagtggaccc tgttcttcca gaacggcaaa gtgaagggtg tccagggcaa ccaggacagc	4200
ttcacccccg tggatgaacag cctggacccc cccctgctga ccaggtatct gaggatccac	4260
ccccagagct gggatgcacca gatcgccctg agaatggaag tgctgggatg cgaggcccag	4320
gacctgtact ga	4332

<210> 29
<211> 4368
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 29	
atgcagattg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgaggttctg cttctctgcc	60
accaggagat actacctggg cgccgtggag ctgagctggg actacatgca gtctgacctg	120
ggcgagctgc ctgtggacgc caggttcccc ccagagtgc ccaagagctt ccccttcaac	180
acctcagtgg tgtacaagaa gacctgttc gtggagtcca ccgaccacct gttcaacatc	240
gccaagccca ggccccctg gatgggcctg ctgggccccca ccatccaggc cgagggtgac	300
gacaccgtgg tgatcacctt gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgccgtg	360
ggcgtgagct actggaaggc ctctgagggc gccgagtatg acgaccagac cagccagagg	420
gagaaggagg acgacaaggt gttccccggc ggcagccaca cctacgtgtg gcagggtgctg	480
aaggagaacg gccccatggc cagcgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccac	540
gtggacctgg tgaaggacct gaactctggc ctgatcggcg ccctgctggt gtgcagggag	600
ggcagcctgg ccaaggagaa gaccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg	660
ttcgatgagg gcaagagctg gcacagcgag accaagaaca gcctgatgca ggacagggat	720
gccgcctctg ccagggcctg gcccagatg cacaccgtga acggctacgt gaacaggagc	780
ctgcccggcc tgatcggctg ccacaggaag tctgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc	840
accacccccg aggtgcacag catcttcctg gagggccaca ccttcctggt gaggaaccac	900

aggcaggcca gcttgagat cagccccatc accttctga ccgcccagac cctgctgatg	960
gacctgggcc agttcttgc tttctgccac atcagcagcc accagcacga cggcatggag	1020
gcctacgtga aggtggacag ctgccccgag gagccccagc tgaggatgaa gaacaacgag	1080
gaggccgagg actatgatga tgacctgacc gactctgaga tggacgtggt gaggtttgat	1140
gatgacaaca gccccagctt catccagatc aggtctgtgg ccaagaagca cccaagacc	1200
tgggtgcact acatcgccgc cgaggaggag gactgggact acgccccct ggtgctggcc	1260
cccgcgcaca ggagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gccccagag gatcggcagg	1320
aagtacaaga aggtcagatt catggcctac accgacgaga cttcaagac cagggaggcc	1380
atccagcacg agtctggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgaggtggg cgacacctg	1440
ctgatcatct tcaagaacca ggccagcagg ccctacaaca tctaccccca cggcatcacc	1500
gatgtgaggc ccctgtacag caggaggctg cccaaggcgc tgaagcacct gaaggacttc	1560
cccatcctgc ccggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgacctgga ggatggcccc	1620
accaagtctg accccaggtg cctgaccagg tactacagca gcttcgtgaa catggagagg	1680
gacctggcct ctggcctgat cggccccctg ctgatctgct acaaggagag cgtggaccag	1740
aggggcaacc agatcatgtc tgacaagagg aacgtgatcc tgttctctgt gttcgatgag	1800
aacaggagct ggtatctgac cgagaacatc cagaggttcc tgcccaacc cgcggcgtg	1860
cagctggagg accccaggtt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa cggctacgtg	1920
ttcgacagcc tgcagctgtc tgtgtgcctg cacgaggtgg cctactggtg catcctgagc	1980
atcggcgccc agaccgactt cctgtctgtg ttcttctctg gctacacctt caagcacaag	2040
atggtgtacg aggacacctt gacctgttc cccttcagcg gcgagaccgt gttcatgagc	2100
atggagaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgacttcag gaacaggggc	2160
atgaccgccc tgctgaaagt cagcagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacgaggac	2220
agctacgagg acatcagcgc ctacctgtg agcaagaaca acgccatcga gcccaggagc	2280
ttcagccaga actccagaca cccagcacc agggagatca ccaggaccac cctgcagagc	2340
gaccaggagg agatcgacta tgatgacacc atcagcgtgg agatgaagaa ggaggacttc	2400

gacatctacg acgaggacga gaaccagagc cccaggagct tccagaagaa gaccaggcac	2460
tacttcatcg ccgccgtgga gaggctgtgg gactatggca tgagcagcag cccccacgtg	2520
ctgaggaaca gggcccagag cggcagcgtg ccccagttca agaaggtggt gttccaggag	2580
ttcaccgacg gcagcttcac ccagcccctg tacagaggcg agctgaacga gcacctgggc	2640
ctgctgggcc cctacatcag ggccgaggtg gaggacaaca tcatggtgac cttcaggaac	2700
caggccagca ggccctacag cttctacagc agcctgatca gctacgagga ggaccagagg	2760
cagggcgccc agcccaggaa gaacttcgtg aagcccaacg agaccaagac ctacttctgg	2820
aaggtgcagc accacatggc ccccaccaag gacgagttcg actgcaaggc ctgggcctac	2880
ttctctgatg tggacctgga gaaggacgtg cacagcggcc tgatcggccc cctgctggtg	2940
tgccacacca acacctgaa ccccgcccac ggcaggcagg tgacctgca ggagttcgcc	3000
ctgttcttca ccatcttcga cgagaccaag agctggtact tcaccgagaa catggagagg	3060
aactgcaggg cccctgcaa catccagatg gaggacccca cttcaagga gaactacagg	3120
ttccacgcca tcaacggcta catcatggac accctgcccc gcctgggtgat ggcccaggac	3180
cagaggatca ggtggtatct gctgagcatg ggcagcaacg agaacatcca cagcatccac	3240
ttcagcggcc acgtgttcac cgtgaggaag aaggaggagt acaagatggc cctgtacaac	3300
ctgtaccccc gcgtgttcga gacctggag atgctgcca gcaaggccgg catctggagg	3360
gtggagtgcc tgatcggcga gcacctgcac gccggcatga gcacctgtt cctggtgtac	3420
agcaacaagt gccagacccc cctgggcatg gccagcgcc acatcaggga cttccagatc	3480
accgcctctg gccagtacgg ccagtgggcc cccaagctgg ccaggctgca ctacagcggc	3540
agcatcaacg cctggagcac caaggagccc ttcagctgga tcaaggtgga cctgctggcc	3600
cccatgatca tccacggcat caagaccag ggcgccaggc agaagttcag cagcctgtac	3660
atcagccagt tcatcatcat gtacagcctg gacggcaaga agtggcagac ctacaggggc	3720
aacagcaccg gcacctgat ggtgtttctt gcgaacgtgg acagcagcgg catcaagcac	3780
aacatcttca acccccccat catcgccagg tacatcaggc tgcacccac ccactacagc	3840
atcaggagca ccctgcggat ggaactgatg gctgcgacc tgaacagctg cagcatgccc	3900

ctgggcatgg agagcaaggc catctctgac gccagatca ccgccagcag ctacttcacc 3960

aacatgttcg ccacctggag ccccagcaag gccaggctgc acctgcaggg caggagcaac 4020

gcctggaggc cccaggtgaa caacccaag gaggggctgc aggtggactt ccagaagacc 4080

atgaaggtga ccggcgtgac caccagggc gtgaagagcc tgctgaccag catgtacgtg 4140

aaggagttcc tgatcagcag cagccaggac ggccaccagt ggacctgtt cttccagaac 4200

ggcaaagtga aggtgttcca gggcaaccag gacagcttca ccccggtggt gaacagcctg 4260

gacccccccc tgctgaccag gtatctgagg atccaccccc agagctgggt gcaccagatc 4320

gccctgagaa tggaaagtgt gggatgcgag gcccaggacc tgtactga 4368

<210> 30
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 30
Ser Phe Ser Gln Asn Pro Pro Val Leu Lys Arg His Gln Arg
1 5 10

<210> 31
<211> 24
<212> PRT
<213> 野豬種(Sus sp.)

<400> 31
Ser Phe Ala Gln Asn Ser Arg Pro Pro Ser Ala Ser Ala Pro Lys Pro
1 5 10 15

Pro Val Leu Arg Arg His Gln Arg
20

<210> 32
<211> 16
<212> PRT
<213> 野豬種(Sus sp.)

I850587

<400> 32
Ser Phe Ser Gln Asn Ser Arg His Gln Ala Tyr Arg Tyr Arg Arg Gly
1 5 10 15

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種聚核苷酸，其包含與SEQ ID NO: 1具有至少99%一致性之核苷酸序列，其中該聚核苷酸編碼因子VIII多肽。

【請求項2】

一種聚核苷酸，其包含編碼因子VIII多肽之核苷酸序列，該因子VIII多肽包含輕鏈、重鏈及接合該重鏈之C端與該輕鏈之N端的多肽連接子，

其中該因子VIII多肽之該重鏈由與SEQ ID NO: 3具有至少99%一致性之第一核苷酸序列編碼；

其中該因子FVIII多肽之該輕鏈由與SEQ ID NO: 4具有至少99%一致性之第二核苷酸序列編碼；且

其中該多肽連接子包含弗林蛋白酶裂解位點且由與SEQ ID NO: 6具有至少95%一致性之第三核苷酸序列編碼。

【請求項3】

如請求項2之聚核苷酸，其中：

該第一核苷酸序列為SEQ ID NO: 3；且

該第二核苷酸序列為SEQ ID NO: 4。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸編碼包含與SEQ ID NO: 2具有至少95%一致性之胺基酸序列之因子VIII多肽。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之聚核苷酸，其中該聚核苷酸編碼包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列之因子VIII多肽。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之聚核苷酸，其中該經編碼因子VIII多肽包含置於兩個連續胺基酸之間的糖基化多肽。

【請求項7】

如請求項1至3中任一項之聚核苷酸，其進一步包含可操作地連接至編碼該因子VIII多肽之該聚核苷酸的啟動子元件。

【請求項8】

如請求項7之聚核苷酸，其中該啟動子元件為在編碼該因子VIII多肽之該核苷酸序列上游的肝特異性啟動子序列。

【請求項9】

如請求項8之聚核苷酸，其進一步包含置於該肝特異性啟動子序列與編碼該因子VIII多肽之該核苷酸序列之間的內含子序列。

【請求項10】

一種腺相關病毒(AAV)載體，其包含如請求項1至9中任一項之聚核苷酸。

【請求項11】

一種腺相關病毒(AAV)顆粒，其包含如請求項1至9中任一項之聚核苷酸。

【請求項12】

一種宿主細胞，其感染有包含如請求項1至9中任一項之聚核苷酸之腺相關病毒(AAV)顆粒。

【請求項13】

一種用於產生腺相關病毒(AAV)顆粒之方法，其包含將如請求項1至9中任一項之聚核苷酸引入哺乳動物宿主細胞中，其中該聚核苷酸能夠在

該哺乳動物宿主細胞中複製。

【請求項14】

一種用於轉導宿主細胞之活體外方法，其包含使該宿主細胞與如請求項11之腺相關病毒(AAV)顆粒接觸。

【請求項15】

如請求項11之腺相關病毒(AAV)顆粒，其係用於治療A型血友病。

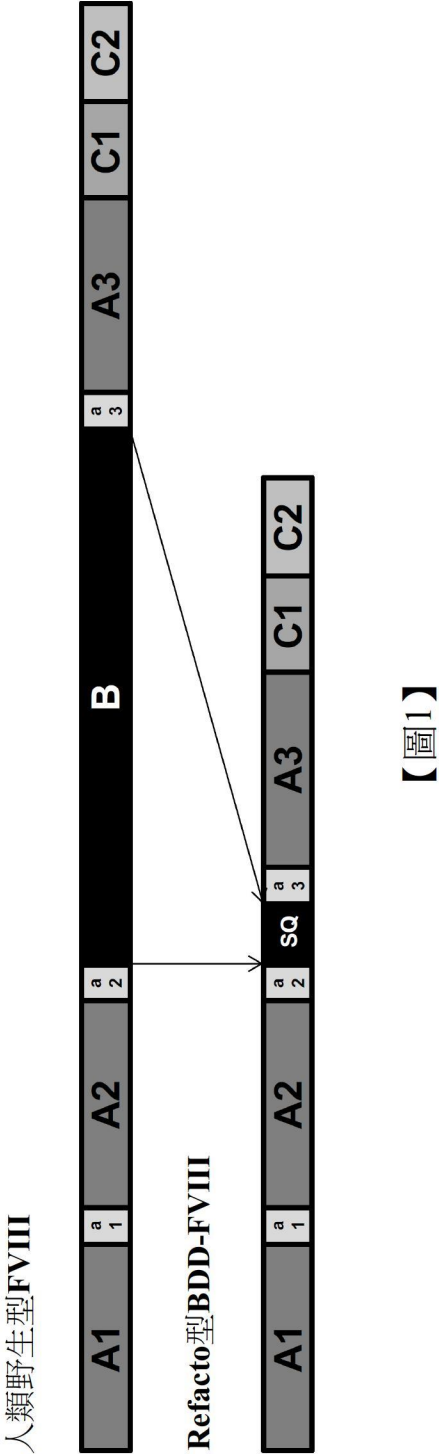
【請求項16】

如請求項11之腺相關病毒(AAV)顆粒，其係用於轉導宿主細胞。

【請求項17】

一種如請求項11之腺相關病毒(AAV)顆粒之用途，其係用於製造用於治療A型血友病之藥物。

【發明圖式】



【圖1】

CS04-FL-NA

atgcagattgagctgagcacctgcttcttctgtgctgctgaggttctgcttcttctgccaccagga
gatactacctgggggctgtggagcttcttctgggactacatgcagtctgacctgggggagctgctgt
ggatgccaggttcccacccagagtgcceaaatccttcccattcaacacctctgtggtctacaagaag
acctcttctgtggagttcactgaccacctgttcaacattgccaaaccaggccacctggatgggac
tcttgggacccaccattcaggctgaggtgtatgacactgtgggtcatcacctcaagaacatggcctc
ccacctgtgagcctgcatgctgtgggggtcagctactggaaggcctctgagggggctgagtatgat
gaccagacctcccagagggagaaggaggatgacaaagtgttccctgggggcagccacacctatgtgt
ggcaggtcctcaaggagaatggccccatggcctctgaccactctgctgacctactcctaccttct
tcatgtggacctggtcaaggacctcaactctggactgattggggccctgctggtgtgcagggagggc
tccctggccaaagagaagaccagacctgcacaagttcattctcctgtttgctgtctttgatgagg
gcaagagctggcactctgaaaccaagaactccctgatgcaggacagggatgctgctctgccagggc
ctggcccaagatgcacactgtgaatggctatgtgaacaggagcctgctggactcattggctgccac
aggaaatctgtctactggcatgtgattggcatggggacaacccctgaggtgcactccatttctctgg
agggccacaccttcttggctcaggaaccacagacaggccagcctggagatcagccccatcaccttct
cactgcccagacctgctgatggacctcggacagttcctgctgttctgccacatcagctcccaccag
catgatggcatggaggcctatgtcaaggtggacagctgcctgaggagccacagctcaggatgaaga
acaatgaggaggctgaggactatgatgatgacctgactgactctgagatggatgtggtccgctttga
tgatgacaacagcccctccttcattcagatcaggtctgtggccaagaaacaccccaagacctgggtg
cactacattgctgctgaggaggaggactgggactatgccccactggctcctggccccctgatgacagga
gctacaagagccagctacctcaacaatggcccacagaggattggacgcaagtacaagaaagtcaggtt
catggcctacactgatgaaaccttcaagaccagggaggccattcagcatgagctctggcatcctgggc
ccactcctgtatggggaggtgggggacacctgctcatcttcaagaaccaggccctccaggccct
acaacatctacccacatggcatcactgatgtcaggccccctgtacagccgcaggctgccaaaggggt
gaaacacctcaaggacttccccattctgcctggggagatcttcaagtacaagtggactgtcactgtg
gaggatggaccaaccaaatctgaccccagggtgcctcaccagatactactccagctttgtgaacatgg
agaggggacctggcctctggcctgattggcccactgctcatctgctacaaggagtctgtggaccagag
gggaaaccagatcatgtctgacaagaggaatgtgattctgttctctgtctttgatgagaacaggagc
tggtacctgactgagaacattcagcgttcttgcceaacctgctgggggtgcagctggaggacctg
agttccaggccagcaacatcatgcactccatcaatggctatgtgtttgacagcctccagctttctgt
ctgctgcatgaggtggcctactgggtacattctttctattggggcccagactgacttcttctgtc
ttcttctctggctacaccttcaaacacaagatgggtgtatgaggacacctgacctcttcccattct
ctgggggagactgtgttcatgagcatggagaacctggcctgtggattctgggatgccacaactctga
cttccgcaacaggggcatgactgcctgctcaaagtctcctcctgtgacaagaacactggggactac
tatgaggacagctatgaggacatctctgcctacctgctcagcaagaacaatgccattgagcccagga
gcttcagccagaatccacctgtcctgaaacgccaccagagggagatcaccaggaccacctccagtc
tgaccaggaggagattgactatgatgacaccatttctgtggagatgaagaaagaggactttgacatc
tatgacgaggacgagaaccagagcccaaggagcttcagaagaagaccaggcactacttcattgctg
ctgtggagcgctgtgggactatggcatgagctccagcccccatgtcctcaggaacaggggccagtc
tggctctgtgcccagttcaagaaagtggctcttccaagagttcactgatggcagcttcaccagccc
ctgtacagaggggagctgaatgagcacctgggactcctggggccatacatcagggtgaggtggagg
acaacatcatgggtgaccttccgcaaccaggcctccaggccctacagcttctacagctcctcatcag
ctatgagGaggaccagaggcagggggctgagccacgcaagaactttgtgaaacccaatgaaaccaag
acctacttctggaaagtccagcaccacatggccccccaccaaggatgagtttgactgcaaggcctggg

(續)

【圖2A】

cctacttctctgatgtggacctggagaaggatgtgcactctggcctgattggcccactcctggtctg
ccacaccaacacctgaacctgcccattggaaggcaagtgactgtgcaggagtttgccctcttcttc
accatctttgatgaaaccaagagctgggtacttcaactgagaacatggagcgcaactgcagggcccat
gcaacattcagatggaggacccaccttcaaagagaactaccgcttccatgccatcaatggctacat
catggacacctgcctgggcttgtcatggcccaggaccagaggatcaggtggtacctgcttctatg
ggctccaatgagaacattcactccatccacttctctgggcatgtcttcaactgtgcgcaagaaggagg
agtacaagatggccctgtacaacctctaccctggggctcttgagactgtggagatgctgccctcaa
agctggcatctggagggtggagtgcctcattggggagcacctgcatgctggcatgagcacctgttc
ctgggtctacagcaacaagtgccagacccccctgggaatggcctctggccacatcagggacttccaga
tcaactgcctctggccagtatggccagtgggcccccaagctggccaggctccactactctggatccat
caatgcctggagcaccaaggagccattcagctggatcaaagtggacctgctggcccccatgatcatc
catggcatcaagaccaggggggccaggcagaagttctccagcctgtacatcagccagttcatcatca
tgtacagcctggatggcaagaaatggcagacctacagaggcaactccactggaacactcatggtctt
ctttggcaatgtggacagctctggcatcaagcacaacatcttcaaccccccaatcatgccagatac
atcaggctgcacccccccactacagcatccgcagcacctcaggatggagctgatgggctgtgacc
tgaactcctgcagcatgcccctgggcatggagagcaaggccatttctgatgccagatcactgcctc
cagctacttcaccaacatgtttgccacctggagcccaagcaaggccaggctgcacctccaggaagg
agcaatgcctggaggccccagggtcaacaacccaaaggagtggctgcaggtggacttccagaagacca
tgaaggctcactggggtgaccaccagggggtcaagagcctgctcaccagcatgtatgtgaaggagtt
cctgatcagctccagccaggatggccaccagtggacctcttcttccagaatggcaagggtcaagggtg
ttccagggaaccaggacagcttcacCctgtggtgaacagcctggacccccccctcctgaccagat
acctgaggattcacccccagagctgggtccaccagattgccttgaggatggaggtcctgggatgtga
ggcccaggacctgtactga (SEQ ID NO:1)

【圖2B】

CS04-FL-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATTRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDAR' FPPRVPKSFPFNTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNI AKPRPPWMGLLGPTIQA EVYD TVVITLKNMASHPVSLH AVGVSYWKASEGAEY
DDQTSQREKEDDKVFP GGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE
GSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGC
HRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSH
QHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFD DDNSPSFIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEEDWDYAPLV LAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGIL
GPLLYGEVGD TLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKG VKHLKDFPILPGEIFKYKWTVT
VEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKRN VILFSVFDENR
SWYL TENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLS
VFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGD
YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSF SQNPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFD
IYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQ
PLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKKNFVKPNET
KTYFWKVQH HMAPTKDEFDC KAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLL VCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALF
FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRIRWYLLS
MGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKBEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTL
FLVYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI
IHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNI FNPPIIAR
YIRLHP THYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQG
RSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVK
VFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:2)

【圖3】

CS04-HC-NA

gcc

accaggagat	actacctggg	ggctgtggag	ctttcttggg	actacatgca	gtctgacctg
ggggagctgc	ctgtggatgc	caggttccca	cccagagtgc	ccaaatcctt	cccattcaac
acctctgtgg	tctacaagaa	gacctctttt	gtggagttca	ctgaccacct	gttcaacatt
gccaaaccca	ggccaccctg	gatgggactc	ctgggaccca	ccattcaggc	tgaggtgtat
gacactgtgg	tcatcacctt	caagaacatg	gcctcccacc	ctgtgagcct	gcattgctgtg
ggggtcagct	actggaaggc	ctctgagggg	gctgagtatg	atgaccagac	ctcccagagg
gagaaggagg	atgacaaagt	gttcctctgg	ggcagccaca	cctatgtgtg	gcaggtcctc
aaggagaaatg	gccccatggc	ctctgaccca	ctctgcctga	cctactccta	cctttctcat
gtggacctgg	tcaaggacct	caactctgga	ctgattgggg	ccctgctggt	gtgcaggagg
ggctccctgg	ccaaagagaa	gaccagacc	ctgcacaagt	tcattctcct	gtttgctgtc
tttgatgagg	gcaagagctg	gcactctgaa	accaagaact	ccctgatgca	ggacagggat
gctgcctctg	ccagggcctg	gcccagatg	cacactgtga	atggctatgt	gaacaggagc
ctgcctggac	tcattggctg	ccacaggaaa	tctgtctact	ggcatgtgat	tggcatgggg
acaacccttg	aggtgcactc	cattttcctg	gagggccaca	ccttcctggt	caggaaccac
agacaggcca	gcctggagat	cagccccatc	accttcctca	ctgcccagac	cctgctgatg
gacctcggac	agttcctgct	gttctgccac	atcagctccc	accagcatga	tggcatggag
gcctatgtca	aggtggacag	ctgccttgag	gagccacagc	tcaggatgaa	gaacaatgag
gaggctgagg	actatgatga	tgacctgact	gactctgaga	tggatgtggt	ccgctttgat
gatgacaaca	gcccacctt	cattcagatc	aggtctgtgg	ccaagaaaca	ccccagacc
tgggtgcact	acattgctgc	tgaggaggag	gactgggact	atgcccact	ggtcctggcc
cctgatgaca	ggagctacaa	gagccagtac	ctcaacaatg	gcccacagag	gattggacgc
aagtacaaga	aagtcagggt	catggcctac	actgatgaaa	ccttcaagac	cagggaggcc
attcagcatg	agtctggcat	cctgggcccc	ctcctgtatg	gggaggtggg	ggacaccctg
ctcatcatct	tcaagaacca	ggcctccagg	ccctacaaca	tctaccacac	tggcatcact
gatgtcaggc	ccctgtacag	ccgcaggctg	ccaaaggggg	tgaacacact	caaggacttc
cccattctgc	ctggggagat	cttcaagtac	aagtggactg	tcactgtgga	ggatggacca
accaaactctg	accccagggtg	cctcaccaga	tactactcca	gctttgtgaa	catggagagg
gacctggcct	ctggcctgat	tggcccactg	ctcatctgct	acaaggagtc	tgtggaccag
aggggaaacc	agatcatgtc	tgacaagagg	aatgtgattc	tgttctctgt	ctttgatgag
aacaggagct	ggtacctgac	tgagaacatt	cagcgccttc	tgcccaaccc	tgctggggtg
cagctggagg	accctgagtt	ccaggccagc	aacatcatgc	actccatcaa	tggctatgtg
tttgacagcc	tccagcttct	tgtctgcctg	catgaggtgg	cctactggta	cattctttct
attggggccc	agactgactt	cctttctgtc	ttcttctctg	gctacacctt	caaacacaag
atggtgtatg	aggacaccct	gacctctctc	ccattctctg	gggagactgt	gttcatgagc
atggagaacc	ctggcctgtg	gattctggga	tgccacaact	ctgacttccg	caacaggggc
atgactgccc	tgctcaaagt	ctcctcctgt	gacaagaaca	ctggggacta	ctatgaggac
agctatgagg	acatctctgc	ctacctgctc	agcaagaaca	atgccattga	gcccagg

(SEQ ID NO:3)

【圖4】

CS04-LC-NA

g agatcaccag gaccaccctc
cagtctgacc aggaggagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaagag
gactttgaca tctatgacga ggacgagaac cagagcccaa ggagcttcca gaagaagacc
aggcactact tcattgctgc tgtggagcgc ctgtgggact atggcatgag ctccagcccc
catgtcctca ggaacagggc ccagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggctctc
caagagttca ctgatggcag cttcaccacag cccctgtaca gaggggagct gaatgagcac
ctgggactcc tgggcccata catcagggct gaggtggagg acaacatcat ggtgacctc
cgcaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tacagctccc tcatcagcta tgaggaggac
cagaggcagg gggctgagcc acgcaagaac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac
ttctggaaag tccagcacca catggccccc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg
gcctacttct ctgatgtgga cctggagaag gatgtgcact ctggcctgat tggcccactc
ctggtctgcc acaccaacac cctgaaccct gccatggaa ggcaagtgac tgtgcaggag
tttgccctct tcttcacat ctttgatgaa accaagagct ggtacttcac tgagaacatg
gagcgcaact gcagggcccc atgcaacatt cagatggagg accccacctt caaagagaac
taccgcttcc atgccatcaa tggctacatc atggacaccc tgccctgggct tgtcatggcc
caggaccaga ggatcagggtg gtacctgctt tctatgggct ccaatgagaa cattcactcc
atccacttct ctgggcatgt cttcactgtg cgcaagaagg aggagtacaa gatggccctg
tacaacctct accctggggg ctttgagact gtggagatgc tgccctccaa agctggcatc
tggagggtgg agtgccctcat tggggagcac ctgcatgctg gcatgagcac cctgttcctg
gtctacagca acaagtgcc gacccccctg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggccccca agctggccag gctccactac
tctggatcca tcaatgcctg gagcaccaag gagccattca gctggatcaa agtggacctg
ctggccccca tgatcatcca tggcatcaag acccaggggg ccaggcagaa gttctccagc
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggatg gcaagaaatg gcagacctac
agaggcaact ccaactggaac actcatggtc ttctttggca atgtggacag ctctggcatc
aagcacaaca tcttcaaccc cccaatcacc gccagatata tcaggctgca cccacccac
tacagcatcc gcagcaccct caggatggag ctgatgggct gtgacctgaa ctctgcagc
atgcccctgg gcatggagag caaggccatt tctgatgccc agatcactgc ctccagctac
ttcaccaaca tgtttgccac ctggagccca agcaaggcca ggctgcacct ccagggaagg
agcaatgcct ggaggcccca ggtcaacaac ccaaaggagt ggctgcaggt ggacttccag
aagaccatga aggtcactgg ggtgaccacc caggggggtca agagcctgct caccagcatg
tatgtgaagg agttcctgat cagctccagc caggatggcc accagtggac cctcttcttc
cagaatggca aggtcaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc tgtgggtaac
agcctggacc cccccctcct gaccagatac ctgaggattc acccccagag ctgggtccac
cagattgccc tgaggatgga ggtcctggga tgtgaggccc aggacctgta c
(SEQ ID NO:4)

【圖5】

BDLO01 - agc ttctctcaga atccacctgt cctgaagaga caccagaga (SEQ ID NO:5)
BDLO04 - agc ttcagccaga atccacctgt cctgaaacgc caccagagg (SEQ ID NO:6)
BDLO23 - agc ttcagccaga acccccctgt gctgaagagg caccagagg (SEQ ID NO:7)

【圖6】

CS04-AV-NA

1	tgcgcgcgttt	cgggtgatgac	ggtgaaaacc	tctgacacat	gcagctcccc	gagacgggtca
61	cagcttgtct	gtaagcggat	gccgggagca	gacaagcccc	tcagggcgcg	tcagcgggtg
121	ttggcgggtg	tcggggctgg	cttaactatg	cggcatcaga	gcagattgta	ctgagagtgc
181	accatatgcg	gtgtgaaata	ccgcacagat	gcgtaaggag	aaaataccgc	atcaggcgcc
241	attcgccatt	caggctgcgc	aactgttggg	aagggcgatc	ggtgcgggcc	tcttcgctat
301	tacgccagct	ggcgaaaggg	ggatgtgctg	caaggcgatt	aagttgggta	acgccagggt
361	tttcccagtc	acgacgttgt	aaaacgacgg	ccagtgaatt	cctcgagatt	taaatgacgt
421	tggccactcc	ctctctgcgc	gctcgcctgc	tcactgagge	cgggcgacca	aaggtcgccc
481	gacgcccggg	ctttgcccgg	gcggcctcag	tgagcgagcg	agcgcgcaga	gagggagtgg
541	ccaactccat	cactaggggt	tcctgagttt	aaacttcgtc	gacgattcga	gcttgggctg
601	caggctcgagg	gcactgggag	gatgttgagt	aagatggaaa	actactgatg	acccttgacg
661	agacagagta	ttaggacatg	tttgaacagg	ggccggggcg	tcagcaggta	gctctagagg
721	atccccgtct	gtctgcacat	ttcgtagagc	gagtgttccg	atactcta	ctccctaggg
781	aaggttcata	tttgtgtagg	ttacttat	tccttttgtt	gactaagtca	ataatcagaa
841	tcagcagggt	tggagtcagc	ttggcaggga	tcagcagcct	gggttggaag	gaggggggtat
901	aaaagccct	tcaccaggag	aagccgtcac	acagactagg	cgcgccaccg	ccaccatgca
961	gattgagctg	agcacctgct	tcttcctgtg	cctgctgagg	ttctgcttct	ctgccaccag
1021	gagatactac	ctgggggctg	tggagctttc	ttgggactac	atgcagtctg	acctggggga
1081	gctgcctgtg	gatgccagg	tcccaccag	agtgccaaa	tccttcccat	tcaacacctc
1141	tgtgggtctac	aagaagacc	tctttgtgga	gttcaactgac	cacctgttca	acattgccaa
1201	accaggcca	ccctggatgg	gactcctggg	accaccatt	caggctgagg	tgtatgacac
1261	tgtgggtcatc	accctcaaga	acatggcctc	ccacctgtg	agcctgcatg	ctgtgggggt
1321	cagctactgg	aaggcctctg	agggggctga	gtatgatgac	cagacctccc	agaggagaa
1381	ggaggatgac	aaagtgttcc	ctgggggcag	ccacacctat	gtgtggcagg	tcctcaagga
1441	gaatggcccc	atggcctctg	accactctg	cctgacctac	tcctaccttt	ctcatgtgga
1501	cctggtcaag	gacctcaact	ctggactgat	tggggccctg	ctggtgtgca	gggagggtc
1561	cctggccaaa	gagaagacc	agaccctgca	caagttcatt	ctcctgtttg	ctgtctttga
1621	tgagggcaag	agctggcaact	ctgaaaccaa	gaactccctg	atgcaggaca	gggatgctgc
1681	ctctgccagg	gcctggccca	agatgcacac	tgtgaatggc	tatgtgaaca	ggagcctgcc
1741	tggactcatt	ggctgccaca	ggaaatctgt	ctactggcat	gtgattggca	tggggacaac
1801	ccctgaggtg	cactccattt	tcctggaggg	ccacaccttc	ctggtcagga	accacagaca
1861	ggccagcctg	gagatcagcc	ccatcacctt	cctcaactgcc	cagacctgc	tgatggacct
1921	cggacagttc	ctgctgttct	gccacatcag	ctcccaccag	catgatggca	tggaggccta
1981	tgtcaagggtg	gacagctgcc	ctgaggagcc	acagctcagg	atgaagaaca	atgaggaggc
2041	tgaggactat	gatgatgacc	tgactgactc	tgagatggat	gtggtccgct	ttgatgatga
2101	caacagccca	tccttcattc	agatcaggtc	tgtggccaag	aaacacccca	agacctgggt
2161	gcactacatt	gctgctgagg	aggaggactg	ggactatgcc	ccactggtcc	tggcccctga
2221	tgacaggagc	tacaagagcc	agtacctcaa	caatggccca	cagaggattg	gacgcaagta
2281	caagaaagtc	aggttcatgg	cctacactga	tgaacacctc	aagaccaggg	aggccattca
2341	gcatgagtct	ggcatcctgg	gcccactcct	gtatggggag	gtgggggaca	ccctgctcat
2401	catcttcaag	aaccaggcct	ccaggcccta	caacatctac	ccacatggga	tcactgatgt
2461	caggccctg	tacagccgca	ggctgccaaa	gggggtgaaa	cacctcaagg	acttccccat

【圖7A】

2521 tctgcctggg gagatcttca agtacaagtg gactgtcact gtggaggatg gaccaacca
2581 atctgacccc aggtgcctca ccagatacta ctccagcttt gtgaacatgg agagggacct
2641 ggccctctggc ctgattggcc cactgctcat ctgctacaag gactctgtgg accagagggg
2701 aaaccagatc atgtctgaca agaggaatgt gattctgttc tctgtctttg atgagaacag
2761 gagctggtac ctgactgaga acattcagcg ctccctgccc aaccctgctg ggggtgcagct
2821 ggaggaccct gagttccagg ccagcaacat catgcaactcc atcaatggct atgtgtttga
2881 cagcctccag ctttctgtct gcttgcctga ggtggcctac tgggtacattc tttctattgg
2941 ggcccagact gacttccctt ctgtcttctt ctctggctac accttcaaac acaagatggg
3001 gtatgaggac accctgaccc tcttcccatt ctctggggag actgtgttca tgagcatgga
3061 gaaccctggc ctgtggattc tgggatgcca caactctgac ttccgcaaca ggggcatgac
3121 tgccctgctc aaagtctcct cctgtgacaa gaacactggg gactactatg aggacagcta
3181 tgaggacatc tctgcctacc tgctcagcaa gaacaatgcc attgagccca ggagcttccg
3241 ccagaatcca cctgtcctga aacgccacca gagggagatc accaggacca ccctccagtc
3301 tgaccaggag gagattgact atgatgacac catttctgtg gagatgaaga aagaggactt
3361 tgacatctat gacgaggacg agaaccagag cccaaggagc ttccagaaga agaccaggca
3421 ctacttcatt gctgctgtgg agcgcctgtg ggactatggc atgagctcca gccccatgt
3481 cctcaggaac agggcccagt ctggctctgt gccacagttc aagaaagtgg tcttccaaga
3541 gttcactgat ggcagcttca ccagcccct gtacagaggg gagctgaatg agcacctggg
3601 actcctgggc ccatacatca gggctgaggt ggaggacaac atcatggtga ccttccgcaa
3661 ccaggcctcc aggccttaca gcttctacag ctccctcatc agctatgagg aggaccagag
3721 gcagggggct gagccacgca agaactttgt gaaacccaat gaaaccaaga cctacttctg
3781 gaaagtcag caccacatgg cccccaccaa ggatgagttt gactgcaagg cctgggccta
3841 cttctctgat gtggacctgg agaaggatgt gcactctggc ctgattggcc cactcctggt
3901 ctgccacacc aacaccctga accctgcccc tgggaaggcaa gtgactgtgc aggagtgtgc
3961 cctcttcttc accatctttg atgaaaccaa gagctggtac ttactgaga acatggagcg
4021 caactgcagg gccccatgca acattcagat ggaggacccc accttcaaag agaactaccg
4081 cttccatgcc atcaatggct acatcatgga caccctgctt gggcttgtca tggcccagga
4141 ccagaggatc aggtggtacc tgctttctat gggctccaat gagaacattc actccatcca
4201 cttctctggg catgtcttca ctgtgcgcaa gaaggaggag tacaagatgg ccctgtacaa
4261 cctctaccct ggggtctttg agactgtgga gatgctgccc tccaaagctg gcatctggag
4321 ggtggagtgc ctcatgggg agcacctgca tgctggcatg agcacctgt tctgtgtcta
4381 cagcaacaag tgccagaccc ccctgggaat ggcctctggc cacatcaggg acttccagat
4441 cactgctctt ggccagtatg gccagtgggc ccccaagctg gccaggctcc actactctgg
4501 atccatcaat gcctggagca ccaaggagcc attcagctgg atcaaagtgg acctgctggc
4561 ccccatgate atccatggca tcaagaccca gggggccagg cagaagtctt ccagcctgta
4621 catcagccag ttcacatcca tgtacagcct ggatggcaag aaatggcaga cctacagagg
4681 caactccact ggaacactca tggctcttct tggcaatgtg gacagctctg gcatcaagca
4741 caacatcttc aaccccccaa tcatcgccag atacatcagg ctgcaccca cccactacag
4801 catccgcagc accctcagga tggagctgat gggctgtgac ctgaactcct gcagcatgcc
4861 cctgggcatg gagagcaagg ccatttctga tgcccagatc actgcctcca gctacttcac
4921 caacatgttt gccacctgga gcccaagcaa ggccaggctg cacctccagg gaaggagcaa
4981 tgcctggagg ccccaggtca acaaccctaaa ggagtggctg cagggtgact tccagaagac

【圖7B】

5041 catgaagggtc actgggggtga ccacccaggg ggtcaagagc ctgctcacca gcatgtatgt
5101 gaaggagttc ctgatcagct ccagccagga tggccaccag tggaccctct tcttccagaa
5161 tggcaagggtc aagggtgttcc agggcaacca ggacagcttc acccctgtgg tgaacagcct
5221 ggaccccccc ctctgacca gatacctgag gattcacccc cagagctggg tccaccagat
5281 tgccctgagg atggaggtcc tgggatgtga ggcccaggac ctgtactgat gacgagcggc
5341 cgctcttagt agcagtatcg ataataaaa atctttatct tcattagatc tgtgtgttgg
5401 ttttttgtgt gttaattaag ctgcggaagg aacccttagt gatggagttg gccactccct
5461 ctctgcgcgc tcgctcgcctc actgaggccg ggcgaccaa ggtcgcccg cgcgcgggct
5521 ttgcccgggc ggccctcagtg agcgagcgag cgcgcagaga gggagtggcc aagacgattt
5581 aaatgacaag cttggcgtaa tcatgggtcat agctgtttcc tgtgtgaaat tgttatccgc
5641 tcacaattcc acacaacata cgagccggaa gcataaagt taaagcctgg ggtgcctaata
5701 gagtgaagct actcacatta attgcgttgc gctcactgcc cgctttccag tcgggaaacc
5761 tgctcgtgcc gctgcattaa tgaatcgcc aacgcgcggg gagaggcgg ttcgctattg
5821 ggcgctcttc cgcttcctcg ctactgact cgctgcgcctc ggtcgttcgg ctgcggcgag
5881 cggtatcagc tcactcaaag gcggtaatat gggttatccac agaatacagg gataacgcag
5941 gaaagaacat gtgagcaaaa ggccagcaaa aggccaggaa ccgtaaaaag gccgcgttgc
6001 tggcggtttt ccataggctc cgccccctg acgagcatca caaaaatcga cgctcaagtc
6061 agagggtggcg aaacccgaca ggactataaa gataccaggc gtttccccct ggaagctccc
6121 tcgtgcgcctc tcctgttccg accctgccgc ttaccggata cctgtccgcc tttctccctt
6181 cgggaagcgt ggcgctttct catagctcac gctgtaggta tctcagttcg gtgtaggctg
6241 ttcgctccaa gctgggctgt gtgcacgaac ccccgttca gcccgaccgc tgcgccttat
6301 ccggttaacta tcgtcttgag tccaacccgg taagacacga cttatcgcca ctggcagcag
6361 cactgggtaa caggattagc agagcgaggt atgtaggcgg tgctacagag ttcttgaagt
6421 ggtggcctaa ctacggctac actagaagaa cagtatttgg tatctgcgct ctgctgaagc
6481 cagttacctt cggaaaaaga gttggtagct cttgatccgg caaacaacc accgctggta
6541 gcggtggttt ttttgtttgc aagcagcaga ttacgcgcag aaaaaaggga tctcaagaag
6601 atcctttgat cttttctacg gggctctgac ctcagtggaa cgaaaactca cgttaaggga
6661 ttttggctcat gagattatca aaaaggatct tcacctagat ctttttaaat taaaaatgaa
6721 gtttttaaatc aatctaaagt atatatgagt aaacttggtc tgacagttac caatgcttaa
6781 tcagtgaaggc acctatctca gcgatctgtc tatttcgttc atccatagtt gcctgactcc
6841 ccgtcgtgta gataactacg atacgggagg gottaccatc tggccccagt gctgcaatga
6901 taccgcgaga cccacgctca ccggctccag atttatcagc aataaaccag ccagccggaa
6961 gggccgagcg cagaagtggc cctgcaactt tatccgcctc catccagttc attaatgtt
7021 gccgggaagc tagagtaaagt agttcgccag ttaatagttt gcgcaacgtt gttgccattg
7081 ctacaggcat cgtggtgtca cgctcgtcgt ttggtatggc ttcattcagc tccggttccc
7141 aacgatcaag gcgagttaca tgatcccca tgttgtgcaa aaaagcgggt agtccttcg
7201 gtccctccgat cgttgtcaga agtaagttgg ccgcagtgtt atcactcatg gttatggcag
7261 cactgcataa ttctcttact gtcatgccat ccgtaagatg cttttctgtg actggtgagt
7321 actcaaccaa gtcattctga gaatagtgtg tgcggcgacc gagttgctct tgcggcggt
7381 caatacggga taataccgcy ccacatagca gaactttaaa agtgctcatc attggaaaac
7441 gttcttcggg gcgaaaactc tcaaggatct taccgctgtt gagatccagt tcgatgtaac
7501 ccactcgtgc acccaactga tcttcagcat cttttacttt caccagcgtt tctgggtgag
7561 caaaaacagg aaggcaaaat gccgcaaaaa aggggaataag ggcgacacgg aaatgttgaa
7621 tactcatact cttccttttt caatattatt gaagcattta tcagggttat tgtctcatga
7681 gcggatacat atttgaatgt atttagaaaa ataaacaaat aggggttccg cgcacatttc
7741 cccgaaaagt gccacctgac gtctaagaaa ccattattat catgacatta acctataaaa
7801 ataggcgtat cacgagggcc tttcgtc (SEQ ID NO:8)

【圖7C】

CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCTGTGGATGCCAGG
TTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAGAAGACCCTCTTTGTGGAG
TTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCTGGATGGGACTCCTGGGACCCACCATTGAG
GCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCTCAAGAACATGGCCTCCCACCCTGTGAGCCTGCATGCTGTG
GGGGTCAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAGTATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGAT
GACAAAGTGTTCCCTGGGGGCAGCCACACCTATGTGTGGCAGGTCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCT
GACCCACTCTGCCTGACCTACTCCTACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATT
GGGGCCCTGCTGGTGTGCAGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTC
CTGTTTGTCTGTCTTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGAT
GCTGCCCTCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCACTCCATT
TTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTCCAGGAACACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGCCCCATCACCTTC
CTCACTGCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCACATCAGCTCCCACCAGCAT
GATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCACAGCTCAGGATGAAGAACAATGAG
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGC
CCATCCTTCATTGATCAGGTCTGTGGCCAAAGAAACACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAG
GAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTCTGGCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAAC
AATGGCCACAGAGGATTGGACGCAAGTACAAGAAAGTCAGGTTTATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAG
ACCAGGGAGGCCATTGAGCATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCCTG
CTCATCATCTTCAAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTGAGGCC
CTGTACAGCCGAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCTCACCAGATACTAC
TCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATCTGCTACAAGGAG
TCTGTGGACCAGAGGGGAAACAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTGTTCTCTGTCTTTGATGAG
AACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATTGAGCGCTTCTGCCCAACCCCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGAC
CCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCT
TGCCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCTATTGGGGCCCAGACTGACTTCCCTTCTGTCTTCTTC
TCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTGTATGAGGACACCCTGACCCCTCTTCCATTCTCTGGGGAGACT
GTGTTTATGAGCATGGAGAACCCTGGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCCGCAACAGGGGC
ATGACTGCCCTGCTCAAAGTCTCCTCCTGTGACAAGAACAAGTGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGAC
ATCTCTGCCTACCTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCT
GACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATTTCTGTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGAC
GAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGGAGCTTCCAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGC
CTGTGGGACTATGGCATGAGCTCCAGCCCCCATGTCCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAG
TTCAAGAAAGTGGTCTTCCAAGAGTTCACTGATGGCAGCTTACCCAGCCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAAT
GAGCACCTGGGACTCCTGGGGCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGGGCTGAG
CCACGCAAGAACCTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACATGGCCCCC

(續)

【圖8A】

ACCAAGGATGAGTTTGA CTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGATGTGCACTCT
GGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCCTGCCCATGGAAGGCAAGTGACTGTG
CAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGAGCTGGTACTTCACTGAGAACATGGAGCGC
AACTGCAGGGCCCCATGCAACATT CAGATGGAGGACCCACCTTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATC
AATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTCATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTT
TCTATGGGCTCCAATGAGAACATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAG
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCT
GGCATCTGGAGGGTGGAGTGCCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCCCTGTTCTGGTCTAC
AGCAACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCATT CAGCTGGATCAAAGTGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAGGGGGCC
AGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTT CATCATGTACAGCCTGGATGGCAAGAAATGGCAG
ACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTGCACCCACCCACTACAGCATCCGCAGCACC
CTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCCTGCAGCATGCCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATT
TCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGCTACTTCACCAACATGTTTGCCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGG
CTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAATGCCTGGAGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGAC
TTCCAGAAGACCATGAAGGTCACTGGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTG
AAGGAGTTCTTGATCAGCTCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAG
GTGTTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCTCCTGACCAGATAC
CTGAGGATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCCCTGGGATGTGAGGCCAG
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:9)

【圖8B】

CS04Δ(760-1667) - CS04-SC1-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRPVPSFPPNTSVVYKK
TLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTTQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYD
DQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREG
SLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCH
RKSVMYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQ
HDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTVV
HYIAAEEEDWDYAPLV LAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILG
PLLYGEVGD TLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTV
EDGPTKSDPRCLTRYYSFVNMERDLASGLIGPLLYCYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVFDENRS
WYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDLQSLVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSV
FFSGYTFFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDY
YEDSYEDISAYLLSKNNAIEPREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQK
KTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNAQSGSVPQFKKVVQFEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLG
PYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKTYFWKVQHMAPTK
DEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTEN
MERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRWYLLSMGSNENIHSIHFSGH
VFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLVYSNKCQTPLGMA
SGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMIIHGIKTQGARQKFSS
LYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTL
RMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKW
LQVDFQKTMKVTGVTQTQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVVFQGNQDSFTPVVNS
LDPPLLTRYLRIHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:10)

【圖9】

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTTCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAGCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGGGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAATCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACCCCTCTTTGTGGAGTTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCCAAACCCAGGCCACCCCTGGATG
GGA CTCTGGGACCCACCATT CAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCCTCAAGAACATG
GCCTCCCACCCCTGTGAGCCTGCATGCTGTGGGGGT CAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACCTCCCAGAGGGAGAAGGAGGATGACAAAGTGTTCCTGGGGGCAGCCACACC
TATGTGTGGCAGGTCTCAAGGAGAATGGCCCCATGGCCTCTGACCCACTCTGCCTGACCTACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCTCCCTGGCCAAAGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGTCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGAGCTGGCACTCTGAAACCAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGGAGCCTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAGGTGCAC
TCCATTTTCCTGGAGGGCCACACCTTCCTGGTCAGGAACCACAGACAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCCTCACTGCCCAGACCCTGCTGATGGACCTCGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCTCCCACCAGCATGATGGCATGGAGGCCTATGTCAAGGTGGACAGCTGCCCTGAGGAGCCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCCGCTTTGATGATGACAACAGCCCATCCTTCATT CAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAA
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAGGAGGACTGGGACTATGCCCCACTGGTC
CTGGCCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTCAACAATGGCCCACAGAGGATTGGACGC
AAGTACAAGAAAGTCAGGTTTATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATT CAG
CATGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCTCCTGTATGGGGAGGTGGGGGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCTGTAC
AGCCGCAGGCTGCCAAAGGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCATTCTGCCTGGGGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACCAATCTGACCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCAGCTTTGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATTGGCCCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGGGGAAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGGAGCTGGTACCTGACTGAGAACATT CAGCGCTTCCTGCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAGCTGGAGGACCCTGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACAGCCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCCCAGACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAACACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACCCTCTTCCCATTCTCTGGGGAGACTGTGTT CATGAGCATGGAGAACCCT
GGCCTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCCGCAACAGGGGCATGACTGCCCTGCTCAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACAACACTGGGGACTACTATGAGGACAGCTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAATTCCAGACACCCAGCACC
AGGGAGATCACCAGGACCACCCTCCAGTCTGACCAGGAGGAGATTGACTATGATGACACCATTCTCT
GTGGAGATGAAGAAAGAGGACTTTGACATCTATGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCAAGGAGCTTC

(續)

【圖10A】

CAGAAGAAGACCAGGCACTACTTCATTGCTGCTGTGGAGCGCCTGTGGGACTATGGCATGAGCTCC
AGCCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCCCAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTC
CAAGAGTTCACCTGATGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAGCTGAATGAGCACCTGGGA
CTCCTGGGCCCATACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGCAACCAGGCC
TCCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCTCCCTCATCAGCTATGAGGAGGACCAGAGGCAGGGGGCTGAG
CCACGCAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCACATG
GCCCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAG
GATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCTGCCCAT
GGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGAGCTGG
TACTTCACTGAGAACATGGAGCGCAACTGCAGGGCCCCATGCAACATTTCAGATGGAGGACCCACC
TTCAAAGAGAACTACCGCTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTC
ATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTACCTGCTTCTATGGGCTCCAATGAGAACATTCACTCC
ATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGCGCAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAG
TGCTTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGAGCACCTGTTCTGGTCTACAGCAACAAGTGC
CAGACCCCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGCCAGTAT
GGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGATCCATCAATGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCATTTCAGCTGGATCAAAGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCATGGCATCAAGACCCAG
GGGGCCAGGCAGAAGTTCTCCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGATGGC
AAGAAATGGCAGACCTACAGAGGCAACTCCACTGGAACACTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCACAAACATCTTCAACCCCCCAATCATCGCCAGATACATCAGGCTGCACCCC
ACCCACTACAGCATCCGCAGCACCCCTCAGGATGGAGCTGATGGGCTGTGACCTGAACTCCTGCAGC
ATGCCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCCTCCAGCTACTTCACC
AACATGTTTGGCACCTGGAGCCCAAGCAAGGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGGAGCAATGCCTGG
AGGCCCCAGGTCAACAACCCAAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAGGTCACT
GGGGTGACCACCCAGGGGGTCAAGAGCCTGCTCACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCTGATCAGC
TCCAGCCAGGATGGCCACCAGTGGACCCTCTTCTTCCAGAATGGCAAGGTCAAGGTGTTCCAGGGC
AACCAGGACAGCTTCACCCCTGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTCCTGACCAGATACCTGAGG
ATTCACCCCCAGAGCTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTCTTGGGATGTGAGGCCAG
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:11)

【圖10B】

CS04Δ(772-1667) - CS04-SC2-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPFPRVPKSFPFNTSVVYKK
TLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTTQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEYD
DQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCREG
SLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCH
RKSVMYVHVIGMGTTPPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQ
HDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTV
HYIAAEEDWDYAPLV LAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILG
PLLYGEVGD TLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKG VKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTV
EDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLCYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVFDENRS
WYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLSV
FFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFM MENPGLWLIGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGDY
YEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFQNSRHPSTREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYD
EDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVPPQFKKVVFQEFQDGSFTQPLY
RGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKNPNETKTY
FWKVQH HMAPTKDEFDC KAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLL VCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTI
FDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRIRWYLLSMGS
NENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFLV
YSNKCQTPLGMASGHIRD FQITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI IHG
IKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNI FNPPIIARYIR
LHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQGRSN
AWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVT TQGVKSLTSMYVKEFLISSQDGHQWTLFFQNGKVKVVFQ
GNQDSFTPVVNSLD PPLLTRYLR IHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:12)

【圖11】

CS01-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCAACCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCAGTACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTCAAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCTGTGTCTCTGTCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCAGAGAGAGAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGTGTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCTGTGTCAGGAACACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACCTCTCCATCCTTCATTGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTC
CTGGCCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCCAAGAAATGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTGAGAGATTCCTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGACTCTCTCCAGCTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAACTGTGTTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACAACCTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAAGCTTCTCTCAGAATCCACCTGTCTGAAGAGA
CACCAGAGAGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACC
ATTTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGA
TCATTCCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATG
TCTTCTCTCCCCATGTCTCAGGAACAGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTG
GTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTACCCAGCCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAATGAGCAC

(續)

【圖12A】

CTGGGACTCCTGGGACCATAACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTTCAGAAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGG
GCTGAGCCAAGAAAGAACTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCAC
CACATGGCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCT
GCACATGGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAG
TCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGAC
CCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGG
CTTGTCATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATT
CACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTG
TACAACCTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGG
GTGGAATGCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCTTGGTCTACAGCAAC
AAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCA
ACCAAGGAGCCATTCTCTTGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTCATGGCATCAAG
ACACAGGGGGCAAGACAGAAATTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTCATCATCATGTACTCTCTG
GATGGCAAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGACAGCTCTGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTG
CACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAAGTATGGGATGTGACCTGAACTCC
TGCTCAATGCCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGCCACCTGGTCCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAAT
GCCTGGAGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAA
GTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTG
ATCTCTTCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTGTTT
CAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAACCTCACTGGACCCCCCTCCTGACAAGATAC
CTGAGAATTACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCTTGGGATGTGAG
GCACAAGACCTGTACTGA (SEQ ID NO:13)

【圖12B】

CS08-FL-NA

ATGCAGATCGAACTGAGCACTTGCTTCTTCCTGTGTCTCCTGCGCTTTTGCTTCTCCGCCACAAGG
AGATACTATCTCGGTGCCGTGGAGCTCAGCTGGGACTACATGCAGAGCGACTTGGGTGAACTGCCT
GTGGACGCCAGGTTTCCACCCCGCGTGCCCAAGAGTTTCCCGTTCAACACCAGTGTGCTGTACAAG
AAAACCTCTTCGTGGAATTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAACCGCGCCCTCCCTGGATG
GGGCTGCTCGGCCCCGACGATCCAGGCTGAGGTCTATGACACGGTGGTGATTACCCTCAAGAACATG
GCTAGCCACCCGGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGTCCTATTGGAAAGCGTCCGAGGGTGCGGAG
TACGATGACCAGACTTCACAGCGGGAGAAGGAAGACGACAAAGTGTTCCCCGGGGGTTCACACACC
TATGTCTGGCAGGTCCTGAAGGAGAATGGTCCTATGGCCTCCGACCCATTGTGCCTCACCTACTCT
TACCTAAGCCATGTGGATCTCGTCAAGGACCTGAACTCGGGGCTGATCGGCGCCCTGCTCGTGTGC
CGGGAGGGCTCACTGGCCAAGGAGAAGACCCAACTCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTGCGGGTA
TTCGACGAGGGGAAGTCTTGGCACTCCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACCGCGACGCAGCC
TCGGCCCGTGCGTGGCCAAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTTAACAGGAGCCTACCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACCGCAAATCGGTCTACTGGCATGTGATCGGAATGGGCACAACGCCCGAGGTCCAC
AGTATCTTCTCGAGGGCCACACTTTCTTGGTCCGGAATCACCGCCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATAACTTTCTGACGGCGCAGACCTTACTCATGGATCTCGGCCAGTTCCTCCTGTTCTGCCAC
ATTTCTGTCACCAGCACGATGGGATGGAAGCATATGTGAAAGTGGAATCCTGCCCCGAGGAACCC
CAGCTTAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCCGAGGACTACGACGATGACCTTACCGATTACAGAAATG
GACGTAGTACGCTTTGACGACGACAACCTCTCCATCCTTCATACAGATTGCTCCGTCGCCAAGAAG
CACCTAAGACTTGGGTGCACTACATCGCGGCCGAGGAGGAGGACTGGGATTATGCTCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACCGCAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAATAACGGGCCCCAGCGCATCGGCCGG
AAGTACAAGAAAGTGCGGTTTCATGGCTTACACGGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCTATCCAG
CATGAGAGCGGCATCTTGGGGCCCCCTCCTGTACGGCGAAGTTGGAGACACACTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCGAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATTACCGATGTCCGGCCGTTGTAC
AGCCGACGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTTCCGATCCTGCCGGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTGACCGTGGAGGATGGGCGGACCAAGAGCGATCCGCGCTGCCTGACCCGT
TACTACTCCAGCTTTGTCAATATGGAGCGCGACCTCGCTAGCGGCTTGATTGGCCCTCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGTCCGTGGACCAGAGGGGGAATCAGATCATGAGTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCCGTGTTTCGACGAAAACCGCAGCTGGTATCTCACCGAGAATATCCAGCGCTTCTGCCAAC
CCGGCCGGTGTGCAGCTGGAGGACCCCGAGTTTTCAGGCCAGCAACATCATGCATTCTATCAACGGA
TATGTGTTTGATTCCCTGCAGCTCTCAGTGTGTCTGCACGAGGTGCGCTACTGGTATATCCTCAGC
ATTGGGGCACAGACCGACTTCTGAGCGTGTCTTCTCCGGGTATACCTTCAAGCACAAAGATGGTG
TACGAGGATACCCTGACCCTGTTCCCTTTAGCGGCGAAACCGTGTTTATGTCTATGGAGAACCCC
GGGCTCTGGATCCTTGGCTGCCATAACTCCGACTTCCGCAACCGCGGAATGACCGCGCTCCTGAAA
GTGTCGAGTTGTGACAAGAACACCGGCGACTATTACGAGGACAGTTACGAGGACATCTCTGCGTAC
CTCCTTAGCAAGAATAACGCCATCGAGCCAAGATCCTTCAGCCAGAACCCCCCAGTGCTGAAGAGG
CATCAGCGGGAGATCACCCGCACGACCCTGCAGTCGGATCAGGAGGAGATTGATTACGACGACACG
ATCAGTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAAGATGAAAACAGTCCCCTCGG
TCCTTCCAAAAGAAGACCCGGCACTACTTCATCGCCGCTGTGGAACGCCTGTGGGACTATGGAATG

(續)

【圖13A】

TCTTCTAGCCCTCACGTTTTGAGGAACCGCGCCAGTCGGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAAGTG
GTGTTCCAGGAGTTACCGACGGCTCCTTACCCAGCCACTTTACCGGGGCGAGCTCAATGAACAT
CTGGGCCTGCTGGGACCCTACATCAGGGCTGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACATTCGGAAT
CAGGCCAGCAGACCATAAGTTTCTACAGTTCACTCATCTCCTACGAGGAGGACCAGCGCCAGGGG
GCTGAACCCCGTAAGAACTTCGTGAAGCCAAACGAAACAAAGACCTACTTCTGGAAGGTCCAGCAC
CACATGGCACCTACCAAGGACGAGTTCGATTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCCGACGTGGACCTG
GAGAAAGATGTGCACAGCGGCCTGATTGGCCCTCTGCTGGTGTGTACACGAACACACTCAACCCT
GCACACGGGCGGCAGGTCACTGTGCAGGAATTCGCCCTGTTCTTTACCATCTTTGATGAGACGAAG
TCCTGGTATTTACCGAAAACATGGAGAGGAACTGCCGCGCACCCCTGCAACATCCAGATGGAAGAT
CCGACATTCAAGGAGAACTACCGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGC
CTCGTGATGGCCCAAGACCAGCGTATCCGCTGGTATCTGCTGTGATGGGCTCCAACGAGAACATC
CATAGTATCCACTTCAGCGGGCATGTCTTCACGGTGAGGAAAAGGAGGAGTACAAGATGGCACTG
TACAACCTCTATCCCGGCGTGTTTCGAGACCGTGAGATGCTGCCCTCCAAGGCCGGCATCTGGAGA
GTGGAATGCCTGATCGGCGAGCACCTCCACGCTGGGATGTCCACGCTGTTCTCGTTTACAGCAAT
AAGTGCCAGACCCCTCTGGGCATGGCGAGCGGCCACATCCGCGACTTCCAGATTACAGCCAGCGGC
CAGTACGGTCAGTGGGCTCCAAAGCTGGCCCGTCTGCACTACTCCGGATCCATCAACGCCTGGTCC
ACCAAGGAACCGTTCTCCTGGATCAAAGTAGACCTGCTAGCCCCCATGATCATTACGGCATCAAG
ACACAAGGCGCCCGACAGAAGTTCTCGAGCCTCTATATCTCCAGTTCATCATCATGTATAGCCTG
GACGGAAGAAGTGGCAGACTTACCGCGGAAACTCGACAGGGACCCTGATGGTATTCTTCGGTAAC
GTGGACAGCTCCGGAATCAAGCACAACATCTTCAACCCACCCATTATCGCCCGCTACATCCGCCTG
CACCCCACTCACTATAGCATTAGGTCCACCCTGCGAATGGAGCTCATGGGCTGTGACCTGAACAGC
TGTAGCATGCCCCTCGGCATGGAGTCTAAGGCGATCTCCGACGCACAGATAACGGCATCATCCTAC
TTTACCAACATGTTTCGCTACCTGGTCCCCCTCCAAGGCCCGACTCCACCTGCAAGGGAGATCCAAC
GCCTGGCGGCCACAGGTCAACAATCCCAAGGAGTGGCTGCAAGTGGACTTTCAGAAAACCTATGAAA
GTCACCGGAGTGACCACACAGGGAGTGAAGTCTCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCCTC
ATCTCCAGTTCGCAGGATGGCCACCAGTGGACGTTGTTCTTCCAAAACGGTAAAGTCAAAGTCTTC
CAAGGGAACCAGGACAGCTTTACACCCGTCGTGAACTCCCTGGACCCCCCGCTTCTCACTAGATAC
CTCCGCATCCACCCTCAGAGCTGGGTGCACCAGATTGCCCTGCGCATGGAGGTTCTGGGGTGTGAA
GCCAGGACCTGTACTAA (SEQ ID NO:14)

【圖13B】

CS10-FL-NA

ATGCAGATTGAGCTCTCCACCTGCTTCTTTCTCTGCCTTCTTCGCTTCTGCTTTTCTGCCACACGC
AGGTACTATTTGGGAGCAGTGGAAGTGGAGCTGGGATTACATGCAGAGTGACCTTGGTGAACCTTCCT
GTGGACGCTCGTTTTCACCTAGAGTTCCCAAGTCCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTCTACAAG
AAAACGCTGTTTGTGGAGTTCAGTGACCACCTCTTCAACATTGCCAAACCAAGACCCCTTGGATG
GGATTGCTGGGACCCACAATACAAGCAGAAGTCTACGACACGGTGGTGATTACCCTGAAGAACATG
GCGTCACACCCTGTTTCACTTCACGCTGTTGGGGTCAGTTATTGGAAAGCCTCAGAGGGTGCGGAA
TACGATGATCAAACCAGCCAGAGGGAGAAGGAAGATGACAAGGTCTTTCCTGGGGGTAGCCATACC
TATGTTTGGCAGGTGCTGAAAGAGAATGGGCCTATGGCCTCTGATCCCTTGTGCCTCACATACTCT
TACCTGAGTCACGTCGACCTGGTGAAAGACCTGAATAGCGGTCTGATTGGTGCACTGCTTGTGTTGT
AGAGAGGGGAGTTTGGCCAAGGAGAAAACTCAGACTCTCCACAAGTTTATCCTCCTGTTTGTCTGTG
TTCGACGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAGGACAGAGATGCTGCA
TCTGCAAGGGCTTGGCCAAAAATGCACACAGTGAACGGCTATGTGAATCGATCACTGCCAGGACTG
ATAGGCTGTTCATCGCAAGTCAGTGTATTGGCACGTTATCGGGATGGGAACAACTCCAGAAGTGCAC
AGCATCTTCCTTGAGGGCCACACTTTCCTGGTTCCGAATCATAGACAGGCCAGCCTTGAGATCAGC
CCAATCACCTTTCTGACTGCCCAAACCTTGCTGATGGATCTGGGACAGTTCCTCCTGTTTGTTCAC
ATCTCCTCCCAACATGACGGGATGGAGGCTTATGTGAAGGTCGATAGCTGTCCGGAGGAACCA
CAACTGAGGATGAAGAACAACGAAGAGGCAGAGGACTATGACGACGATCTGACTGACAGTGAAATG
GACGTGGTTTCGGTTCGACGATGACAATTCTCCTTCATTTATCCAGATCCGTTCCGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACTTGGGTTTATTACATCGCTGCTGAGGAGGAGGATTGGGACTACGCGCCCTTGGTG
TTGGCCCCAGACGATCGCTCATAAAGAGCCAGTACCTTAACAATGGTCCACAAAGGATCGGCCGG
AAGTACAAGAAGGTTAGATTTATGGCTTATACCGACGAGACTTTTAAACTAGGGAAGCAATTCAG
CATGAAAGTGGCATTCTTGGACCCCTGCTGTATGGCGAGGTTGGCGACACCCCTGCTGATTATCTTT
AAGAACCAGGCAAGCCGGCCCTACAACATCTACCCGCACGGCATAACCGATGTACGACCCCTGTAC
AGTCGCAGACTTCCTAAAGGGGTGAAACACCTGAAGGACTTCCCAATTCTGCCCGGGGAGATCTTC
AAGTATAAATGGACCGTGACGGTTGAGGATGGTCCCACAAAGTCCGATCCGAGATGCCTTACCCGA
TATTATTCCAGCTTCGTGAACATGGAAAGGGACCTGGCCAGCGGGCTGATTGGCCCACTGCTGATT
TGTTACAAGGAGTCTGTGATCAAAGAGGAAACCAAATAATGAGCGACAAACGTAACGTCATCCTG
TTCAGCGTCTTTGATGAGAATAGAAGCTGGTACCTCACAGAAAATATTCAGCGGTTTCTGCCTAAC
CCCGCAGGCGTCCAGCTGGAAGATCCCGAGTTCCAAGCCTCAAACATCATGCATAGCATCAACGGA
TACGTATTCGATAGCCTGCAGCTGTCCGTCTGTCTCCATGAAGTGGCATATTGGTACATCCTGAGT
ATCGGGGCGCAGACCGACTTCCTGAGCGTGTTCTTTTCTGGATACACGTTCAAACACAAAATGGTC
TATGAAGATACCCTGACTCTGTTTCCATTCTCAGGAGAGACAGTCTTTATGAGTATGGAAAATCCT
GGACTGTGGATCCTGGGCTGTCACAATTCTGATTTTTCGGAACAGAGGCATGACAGCCCTGCTTAAA
GTGAGCTCATGCGACAAGAACACCGGTGATTACTACGAAGATAGCTATGAGGACATCAGTGCGTAT
TTGCTCTCCAAGAACAACGCTATCGAGCCACGGTCTTTTCAGTCAGAATCCTCCCGTTCTGAAGCGG
CATCAGCGCGAAATAACACGCACAACCCTTCAGTCAGACCAAGAGGAAATCGACTACGATGATACT
ATCTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGATTTTCGACATTTACGACGAGGACGAGAATCAGTCCCCAAGG
AGCTTTCAGAAGAAAACAAGACACTATTTTCATTGCCCGGTGGAGCGACTGTGGGACTACGGCATG

(續)

【圖14A】

TCTAGCTCTCCGCATGTACTTAGAAATAGGGCACAAAGCGGATCCGTGCCTCAGTTTAAAGAAAGTT
GTCTTTCAGGAGTTTACAGATGGCTCCTTCACCCAGCCCTTGTATCGCGGGGAACCAATGAACAC
CTGGGCCTCCTGGGTCTTATATTAGGGCCGAAGTCGAGGACAATATCATGGTGACCTTTAGGAAC
CAGGCATCTAGACCTTACTCTTTCTACTCCTCCCTGATATCCTATGAGGAGGACCAGCGGCAAGGC
GCTGAGCCTCGGAAGAACTTTGTGAAGCCAAATGAAACAAAACATACTTTTGGAAAGTTCAGCAC
CACATGGCTCCCACGAAGGACGAATTTGACTGTAAAGCCTGGGCCTACTTCTCAGATGTAGATCTC
GAGAAAGACGTGCACTCAGGGCTCATTTGGTCCCTCCTGGTCTGTCTATACTAATACCCTCAATCCA
GCACACGGACGTCAGGTAACCGTCCAGGAATTTGCCCTGTTCTTTACCATTTTTCGATGAGACTAAA
TCCTGGTACTTTACCGAAAACATGGAGAGGAATTGCAGAGCCCCATGCAACATCCAGATGGAGGAC
CCTACCTTCAAAGAGAACTATCGCTTCCATGCCATTAACGGTTACATTATGGATACTCTCCCAGGA
CTTGTGATGGCACAGGATCAGCGGATAAGATGGTATCTGTTGAGCATGGGCTCCAACGAGAATATT
CACAGCATCCATTTCTCCGGTCACGTGTTTACAGTGAGAAAGAAAGAAGAGTACAAGATGGCTCTG
TATAATCTCTATCCAGGCGTATTCGAAACGGTGGAGATGTTGCCTAGCAAGGCCGGCATTGCGGA
GTAGAATGCCTTATCGGGGAACATCTGCATGCCGGAATGAGCACGCTCTTCCTGGTGTATAGTAAC
AAGTGCCAGACTCCGCTGGGCATGGCATCTGGCCATATACGGGACTTTCAGATTACGGCTAGCGGG
CAGTATGGGCAGTGGGCACCCAACTTGCGCGACTGCACTATTCAGGCTCTATCAATGCATGGTCC
ACCAAGGAACCCTTCTCTTGGATTAAGGTGGACCTTTTGGCGCCCATGATAATCCATGGGATCAAA
ACCCAGGGCGCTCGTCAGAAATTCTCATCACTCTACATCTCTCAGTTCATAATAATGTATTCACTG
GATGGGAAGAAATGGCAGACTTACAGAGGAAACAGCACCGGGACGCTGATGGTGTCTTTGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAACACAACATCTTCAATCCTCCATTATTGCCCCGTTATATTAGACTG
CATCCCACTCACTACTCTATACGCAGCACACTTAGGATGGAGCTCATGGGATGCGACCTGAACAGT
TGTAATATGCCCTTGGGGATGGAGTCCAAAGCTATAAGCGACGCACAAATTACAGCTAGCTCTTAC
TTTACGAATATGTTTCGCCACGTGGAGCCCAAGCAAAGCCCGGCTGCATTTGCAGGGTTCGGAGTAAT
GCTTGGCGCCACAGGTGAATAACCCTAAGGAATGGTTGCAAGTAGATTTCCAGAAAACCTATGAAG
GTAACCGGCGTCACTACACAGGGAGTCAAGTCCCTCTTGACCTCTATGTACGTCAAGGAGTTCCTG
ATTAGCAGCAGTCAGGATGGGCACCAATGGACACTGTTCTTCCAGAATGGGAAAGTTAAAGTATTT
CAGGGTAACCAGGACTCCTTTACACCTGTGGTGAATAGCCTCGACCCACCCCTGCTGACACGATAC
CTCCGCATCCACCCTCAGTCTTGGGTGCATCAAATTGCCCTGCGAATGGAGGTGTTGGGATGCGAA
GCTCAGGACCTCTACTGA (SEQ ID NO:15)

【圖14B】

CS11-FL-NA

ATGCAGATCGAACTCTCTACTTGCTTCTTCCTGTGCCTTCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACTCGC
CGATATTACCTCGGGGCCGTGGAGTTGAGTTGGGACTACATGCAATCAGATCTGGGCGAACTCCCT
GTGGATGCCCCGATTCCCACCGCGCGTGCCCAAGTCTTTCCCATTTAATACTTCTGTGGTGTACAAG
AAGACATTGTTTGTGGAGTTTACCGATCACCTGTTCAACATCGCCAAACCGCGGCCCCCATGGATG
GGTCTGCTTGGGCCCACCATTCAAGCGGAGGTCTATGATACAGTGGTGATAACGCTTAAGAACATG
GCGAGCCACCCAGTGTCTCTGCATGCCGTGGTGTATCATATTGGAAGGCCAGCGAAGGAGCGGAG
TACGATGACCAGACCTCTCAGAGAGAGAAGGAAGACGATAAGGTTTTCTGGCGGAAGTCATACA
TATGTATGGCAGGTCTGAAAGAGAATGGGCCGATGGCTTCTGACCCCTTTGTCTTACCTATAGT
TATCTGAGCCACGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACAGTGGTCTGATTGGGGCTCTGCTTGTGTG
AGAGAGGGTAGCTTGGCTAAGGAGAAAACCCAAACACTCCATAAGTTCATTTTGCTGTTTCGCGGTG
TTCGACGAGGGAAAGAGTTGGCACAGCGAAACAAAGAATTCAGTATGCAAGACAGGGACGCCGCT
TCCGCAAGGGCTTGGCCTAAGATGCATACGGTGAATGGGTATGTGAACCGGAGCCTCCCGGGGCTG
ATCGGGTGCCATCGCAAGTCTGTTTACTGGCACGTCAATTGGAATGGGGACAACGCCAGAGGTACAT
AGTATATTTCTTGAAGGCCACACGTTTCTCGTACGGAACCAACCGACAGGCTTCCCTGGAGATAAGC
CCCATTACCTTTCTGACCGCTCAGACTCTGCTGATGGACCTTGGCCAGTTTCTCCTGTTCTGCCAT
ATTAGCAGCCACCAGCACGACGGTATGGAAGCATACTGAAAGTCGATAGCTGTCTGAGGAGCCT
CAGCTCAGAAATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAAGACTATGACGATGACCTTACAGATTCCGAGATG
GACGTGGTGCCTTTGACGACGATAACAGTCCTAGTTTCATTCAAATCAGATCCGTAGCCAAAAAG
CATCCAAAGACATGGGTGCATTACATTGCAGCCGAAGAGGAGGATTGGGATTATGCGCCCCTTGTT
CTGGCTCCAGATGACAGGAGCTATAAGTCCAGTACTTGAACAACGGGGCCACAGCGAATCGGTAGA
AAATATAAGAAGGTAAGATTCATGGCCTACACTGACGAAACATTTAAAACAGGGAAGCTATCCAA
CACGAATCTGGAATTCTCGGCCCTCTGCTCTACGGTGAGGTGGGGGACACCTTGCTGATCATTTTC
AAAAATCAGGCATCCAGGCCTTACAACATATACCCCCATGGCATCACCGATGTCCGCCCCGCTGTAT
TCCAGAAGACTCCCCAAGGGAGTGAAACATCTGAAAGATTTTCCCATCCTGCCGGGCGAGATCTTT
AAATACAAATGGACTGTGACTGTAGAGGACGGGCCTACAAAATCAGACCCACGGTGCCTGACAAGG
TATTACAGTAGCTTCGTCAACATGGAACGCGACCTCGCCAGCGGACTCATTGGCCCACTGTTGATC
TGTTACAAAGAGTCAGTGGATCAGAGGGGAAATCAGATCATGAGCGATAAGAGAAACGTTATCCTG
TTTAGTGTCTTCGACGAGAACCGGTCTTGGTACCTTACTGAGAACATCCAGAGGTTTCTGCCGAAT
CCGGCTGGCGTTTACGCTCGAGGACCCAGAGTTCCAGGCCAGTAATATAATGCACTCAATCAACGGT
TATGTGTTTCGATAGCCTGCAGCTGAGCGTCTGCCTCCACGAGGTAGCCTATTGGTACATATTGTCC
ATCGGGGCTCAGACCGATTTTCTGTCCGTGTTCTTTAGCGGGTATACCTTTAAACATAAAAATGGTC
TATGAAGACACCCTGACCCTGTTCCCATTTCTCCGGTGAGACTGTGTTTCATGTCCATGGAGAACCCA
GGGCTGTGGATCCTGGGGTGTCACAATAGTGACTTTAGGAATCGGGGAATGACGGCACTGCTGAAG
GTGAGTTCTTGGCGATAAAAATACAGGAGATTACTATGAGGATAGTTACGAGGATATCAGTGCCTAT
CTGCTTTCAAAAAACAACGCAATTGAGCCCCGGTCTTTCTCACAAAACCCCCGGTGCTGAAGCGC
CACCAGCGCGAAATTACCCGGACAACCTTGCAGTCCGACCAGGAGGAAATCGATTATGACGATACT
ATCAGTGTAGAAATGAAAAAGGAGGATTTTGATATTTACGACGAAGACGAGAACCAGTCTCCGCGA

(續)

【圖15A】

AGTTTTTCAGAAAGAAAACGCGACACTACTTTTATAGCTGCCGTGGAACGACTCTGGGATTATGGCATG
TCCTCCAGCCCTCATGTCCTTAGGAATCGAGCGCAGAGTGGCTCTGTGCCTCAGTTCAAAAAGGTT
GTGTTCCAGGAATTCACCGACGGCTCATTTACCCAGCCGCTGTACAGAGGCGAACTCAACGAACAC
CTTGGGCTGCTTGGGCCATATATTTCGAGCAGAGGTGGAAGATAATATCATGGTAACCTTTAGAAAC
CAGGCGTCAAGACCCTATTCCTTCTACAGTTCTCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAAAGACAGGGA
GCTGAACCCAGGAAGAACTTTGTGAAACCTAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTCCAGCAC
CATATGGCCCCAACTAAAGATGAATTCGATTGCAAGGCCTGGGCTTATTTTCAGCGACGTGGATCTC
GAAAAGGATGTGCACAGCGGGTTGATCGGACCGCTTTTGGTGTGCCACACAAATACCCTCAATCCT
GCCCACGGGCGGCAGGTACAGTTCAAGAGTTTGCACTCTTCTTTACAATATTTGACGAGACAAAG
TCATGGTATTTTACAGAGAATATGGAGAGAAATTGTCGCGCACCTTGCAACATTCAGATGGAGGAC
CCCACATTTAAGGAGAATTACAGATTTTCATGCTATCAATGGGTACATTATGGATACTCTGCCTGGT
CTGGTCATGGCCCAGGATCAGCGCATAAGGTGGTACTTGCTGAGCATGGGATCTAATGAGAATATA
CACAGCATTCACCTTCAGTGGCCACGTTTTTACTGTTAGAAAGAAGGAGGAGTACAAAATGGCGCTC
TACAACCTTTACCCGGGTGTGTTTGAGACAGTGGAGATGCTGCCAAGCAAGGCAGGCATCTGGAGG
GTTGAGTGTCTTATTGGGGAGCATCTGCATGCTGGAATGTCCACCCTCTTTCTTGTGTACAGCAAT
AAGTGCCAGACACCGCTTGGCATGGCCAGCGGCCACATTAGGGACTTTTCAGATAACTGCCAGTGGA
CAGTACGGCCAGTGGGCTCCCAAGCTTGCAAGACTCCACTACTCCGGAAGCATAAACGCATGGAGC
ACCAAGGAACCCCTTCTCTTGGATTAAGGTGGACCTGCTGGCGCCAATGATCATTACGGGCATAAAA
ACCCAAGGGGCACGACAGAAATTTTCATCTTTGTATATTAGTCAGTTTATCATCATGTACAGCTTG
GATGGAAAGAAGTGGCAGACGTACAGGGGCAATTCTACAGGAACACTTATGGTGTTTTTTGGGAAT
GTCGATTCCAGCGGGATCAAACATAACATCTTCAATCCTCCTATTATCGCCCGATATATCCGCCTG
CACCTTACGCATTACTCCATCAGGTCCACATTGAGAATGGAACCTGATGGGGTGCAGACCTGAATAGT
TGTAGTATGCCACTGGGCATGGAGTCTAAAGCCATCAGCGATGCACAGATCACTGCCAGCTCTTAC
TTCACCAACATGTTTGCAACTTGGTCCCCCTCTAAAGCTCGCCTGCATCTGCAGGGACGCTCAAAT
GCATGGCGACCACAGGTGAACAATCCAAAAGAGTGGCTCCAGGTGCGACTTTCAGAAGACAATGAAG
GTAACAGGAGTGACAACCCAGGGTGTA AAAAGCCTCCTTACGAGTATGTACGTTAAGGAGTTTCTG
ATTTCTAGCTCCCAGGACGGACACCAAGTGGACTCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTATTT
CAGGGAAACCAGGATTCTTTTACCCCGGTAGTGAATAGCCTGGATCCACCGTTGCTGACCCGCTAT
CTGAGAATTCATCCACAATCCTGGGTGCATCAGATTGCCCTCCGGATGGAAGTGCTCGGCTGTGAA
GCTCAGGATCTGTATTAG (SEQ ID NO:16)

【圖15B】

CS40-FL-NA

ATGCAAATAGAGCTCTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTTTTTCGATTCTGCTTTAGTGCCACCAGA
AGATACTACCTGGGTGCAGTGGAAGTGTCTGTTGCTATATGCAAAGTGATCTCGGTGAGCTGCCT
GTGGACGCAAGATTTCTCCTAGAGTGCCAAAATCTTTTCCATTCAACACCTCAGTCGTGTACAAA
AAGACTCTGTTTGTAGAATTCACGGATCACCTTTTCAACATCGCTAAGCCAAGGCCACCCTGGATG
GGTCTGCTAGGTCTTACCATCCAGGCTGAGGTTTATGATACAGTGGTCATTACACTTAAGAACATG
GCTTCCCATCCTGTCTAGTCTTCATGCTGTTGGTGTATCCTACTGGAAGCTTCTGAGGGAGCTGAA
TATGATGATCAGACCAGTCAAAGGGAGAAAGAAGATGATAAAGTCTTCCCTGGTGGAAGCCATACA
TATGTCTGGCAGGTCCTGAAAGAGAATGGTCCAATGGCCTCTGACCCACTGTGCCTTACCTACTCA
TATCTTTCTCATGTGGACCTGGTAAAGACTTGAATTCAGGCCCTCATTGGAGCCCTACTAGTATGT
AGAGAAGGGAGTCTGGCCAAGGAAAAGACACAGACCTTGACACAAATTTATACTACTTTTTGCTGTA
TTTGATGAAGGGAAAAGTTGGCACTCAGAAACAAAGAAGTCTTCTGATGCAGGATAGGGATGCTGCA
TCTGCTCGGGCCTGGCCTAAAATGCACACAGTCAATGGTTATGTAAACAGGTCTCTGCCAGGTCTG
ATTGGATGCCACAGGAAATCAGTCTATTGGCATGTGATTGGAATGGGCACCACTCCTGAAGTGCAC
TCAATATTCCTCGAAGGTACACATTTCTTGTGAGGAACCATCGCCAGGCGTCTTGGAAATCTCG
CCAATAACTTTCTTACTGCTCAAACACTCTTGATGGACCTTGGACAGTTTCTACTGTTTTGTCTAT
ATCTCTTCCCACCAACATGATGGCATGGAAGCTTATGTCAAAGTAGACAGCTGTCCAGAGGAACCC
CAACTACGAATGAAAAATAATGAAGAAGCGGAAGACTATGATGATGATCTTACTGATTCTGAAATG
GATGTGGTCAGGTTTGATGATGACAACTCTCCTTCTTTATCCAAATTCGCTCAGTTGCCAAGAAG
CATCCTAAAAGTTGGGTACATTACATTGCTGCTGAAGAGGAGGACTGGGACTATGCTCCCTTAGTC
CTCGCCCCCGATGACAGAAGTTATAAAAGTCAATATTTGAACAATGGCCCTCAGCGGATTGGTAGG
AAGTACAAAAAAGTCCGATTTATGGCATAACAGATGAAACCTTTAAGACTCGTGAAGCTATTTCAG
CATGAATCAGGAATCTTGGGACCTTTACTTTATGGGGAAAGTTGGAGACACACTGTTGATTATATTT
AAGAATCAAGCAAGCAGACCATATAACATCTACCCTCACGGAATCACTGATGTCGGTCTCTTTGTAT
TCAAGGAGATTACCAAAGGTGTAAAACATTTGAAGGATTTTCCAATTCTGCCAGGAGAAATATTC
AAATATAAATGGACAGTGAAGTGTAGAAGATGGGCAACTAAATCAGATCCTCGGTGCCTGACCCGC
TATTACTCTAGTTTCGTTAATATGGAGAGAGATCTAGCTTCAGGACTCATTGGCCCTCTCCTCATC
TGCTACAAAGAATCTGTAGATCAAAGAGGAAACCAGATAATGTCAGACAAGAGGAATGTCATCCTG
TTTTCTGTATTTGATGAGAACCAGGCTGGTACCTCACAGAGAATATACAACGCTTTCTCCCAAT
CCAGCTGGAGTGCAGCTTGAGGATCCAGAGTTCCAAGCCTCCAACATCATGCACAGCATCAATGGC
TATGTTTTTGTAGTTTGCAGTTGTCAGTTTGTGTTGTCATGAGGTGGCATACTGGTACATTCTAAGC
ATTGGAGCACAGACTGACTTCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATATACCTTCAAACACAAAATGGTC
TATGAAGACACACTCACCCCTATTCCCATTTCTCAGGAGAACTGTCTTCATGTGATGGAACCCCA
GGTCTATGGATTCTGGGGTGCCACAACCTCAGACTTTTCGGAACAGAGGCATGACCGCCTTACTGAAG
GTTTCTAGTTGTGACAAGAACACTGGTGTATTATTACGAGGACAGTTATGAAGATATTTTCAGCATA
TTGCTGAGTAAAAACAATGCCATTGAACCAAGAAGCTTCTCCAGAATCCACCAGTCTTGAAACGC
CATCAACGGGAAATAACTCGTACTACTCTTCAGTCAGATCAAGAGGAAATTGACTATGATGATACC
ATATCAGTTGAAATGAAGAAGGAAGATTTTGACATTTATGATGAGGATGAAAATCAGAGCCCCGC
AGCTTTCAAAGAAAACACGACACTATTTTATTGCTGCAGTGGAGAGGCTCTGGGATTATGGGATG

(續)

【圖16A】

AGTAGCTCCCCACATGTTCTAAGAAACAGGGCTCAGAGTGGCAGTGTCCCTCAGTTCAAGAAAGTT
GTTTTCCAGGAATTTACTGATGGCTCCTTTACTCAGCCCTTATACCGTGGAGAACTAAATGAACAT
TTGGGACTCCTGGGGCCATATATAAGAGCAGAAGTTGAAGATAATATCATGGTAACTTTCAGAAAT
CAGGCCTCTCGTCCCTATTCTTCTATTCTAGCCTTATTTCTTATGAGGAAGATCAGAGGCAAGGA
GCAGAACCTAGAAAAAACTTTGTCAAGCCTAATGAAACCAAACTTACTTTTGGAAAGTGCAACAT
CATATGGCACCCTACTAAAGATGAGTTTGACTGCAAAGCCTGGGCTTATTTCTCTGATGTTGACCTG
GAAAAAGATGTGCACTCAGGCCTGATTGGACCCCTTCTGGTCTGCCACACTAACACACTGAACCCCT
GCTCATGGGAGACAAGTGACAGTACAGGAATTTGCTCTGTTTTTACCATCTTTGATGAGACCAAA
AGCTGGTACTTCACTGAAAATATGGAAAGAACTGCAGGGCTCCCTGCAATATCCAGATGGAAGAT
CCCCTTTTAAAGAGAATTATCGCTTCCATGCAATCAATGGCTACATAATGGATACACTACCTGGC
TTAGTAATGGCTCAGGATCAAAGGATTGATGGTATCTGCTCAGCATGGGCAGCAATGAAAACATC
CATTCTATTCAATTCAGTGGACATGTGTTCACTGTACGAAAAAAGAGGAGTATAAAATGGCACTG
TACAATCTCTATCCAGGTGTTTTTGAGACAGTGGAAATGTTACCATCCAAAGCTGGAATTTGGCGG
GTGGAATGCCTTATTGGCGAGCATCTACATGCTGGGATGAGCACACTTTTTCTGGTGTACAGCAAT
AAGTGTGCACTCCCCTGGGAATGGCTTCTGGACACATTAGAGATTTTCAGATTACAGCTTCAGGA
CAATATGGACAGTGGGCCCCAAAGCTGGCCAGACTTCATTATTCCGGATCAATCAATGCCTGGAGC
ACCAAGGAGCCCTTTTCTTGATCAAGGTGGATCTGTTGGCACCAATGATTATTCACGGCATCAAG
ACCCAGGGTGCCCGTCAGAAGTTCTCCAGCCTCTACATCTCTCAGTTTATCATCATGTATAGTCTT
GATGGGAAGAAGTGGCAGACTTATCGAGGAAATTCCACTGGAACCTTAATGGTCTTCTTTGGCAAT
GTGGATTCATCTGGGATAAAACACAATATTTTAAACCCTCCAATTATTGCTCGATACATCCGTTTG
CACCCAATCATTATAGCATTTCGCAGCACTCTTCGCATGGAGTTGATGGGCTGTGATTTAAATAGT
TGCAGCATGCCATTGGGAATGGAGAGTAAAGCAATATCAGATGCACAGATTACTGCTTCATCCTAC
TTTACCAATATGTTTGCCACCTGGTCTCCTTCAAAAGCTCGACTTCACCTCCAAGGGAGGAGTAAT
GCCTGGAGACCTCAGGTGAATAATCCAAAAGAGTGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAA
GTCACAGGAGTAACTACTCAGGGAGTAAATCTCTGCTTACCAGCATGTATGTGAAGGAGTTCCTC
ATCTCCAGCAGTCAAGATGGCCATCAGTGGACTCTCTTTTTTTCAGAATGGCAAAGTAAAGGTTTTT
CAGGGAAATCAAGACTCCTTCACACCTGTGGTGAACCTCTCTAGACCCACCGTTACTGACTCGCTAC
CTTCGAATTCACCCCCAGAGTTGGGTGCACCAGATTGCCCTGAGGATGGAGGTTCTGGGCTGCGAG
GCACAGGACCTCTACTGA (SEQ ID NO:17)

【圖16B】

CH25-FL-NA

ATGCAGATCGAGCTGTCCACATGCTTTTTTCTGTGCCTGCTGCGGTTCTGCTTCAGCGCCACCCGG
CGGTACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGTCCTGGGACTACATGCAGAGCGACCTGGGCGAGCTGCCC
GTGGACGCCCCGGTTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCAGCGTGGTGTACAAG
AAAACCCTGTTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGTATCACCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCTCCGAGGGCGCCGAG
TACGACGACCAGACCAGCCAGCGGGAGAAAGAGGACGACAAAGTCTTTCCTGGCGGCAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTCTTGAAAGAAAACGGCCCCATGGCCTCCGACCCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACAGCGGGCTGATTGGGGCCCTGCTGGTCTGC
CGGGAGGGCAGCCTGGCCAAAGAGAAAACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTGCTGTTTCGCCGTG
TTCGACGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACCGGGACGCCGCC
TCTGCCAGAGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGAAGCCTGCCCGGCCCTG
ATTGGCTGCCACCGGAAGAGCGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACACCCGAGGTGCAC
AGCATCTTTCTGGAAGGGCACACCTTTCTGGTGCGGAACCACCGGCAGGCCAGCCTGGAAATCAGC
CCTATCACCTTCTTGACCGCCCAGACACTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCTCTGCTGTTTTGCCAC
ATCAGCTCTCACCAGCACGACGGCATGGAAGCCTACGTGAAGGTGGACTCCTGCCCCGAGGAACCC
CAGCTGCGGATGAAGAACACGAGGAAGCCGAGGACTACGACGACGACCTGACCGACAGCGAGATG
GACGTGGTGCGGTTCGACGACGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGAAGCGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAAGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGAAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAATGGCCCCCAGCGGATCGGCCGG
AAGTACAAGAAAGTGCGGTTTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCCGGGAGGCCATCCAG
CACGAGAGCGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAAGTGGGCGACACACTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCCGGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGACGTGCGGCCCCCTGTAC
AGCAGGCGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCAGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGACGGCCCCACCAAGAGCGACCCAGATGCCTGACCCGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAACGGGACCTGGCCTCCGGGCTGATCGGACCTCTGCTGATC
TGCTACAAAGAAAGCGTGGACCAGCGGGGCAACCAGATCATGAGCGACAAGCGGAACGTGATCCTG
TTCAGCGTGTTTCGATGAGAACCGGTCCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGCGGTTTCTGCCAAC
CCTGCCGGGGTGACGCTGGAAGATCCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TACGTGTTTCGACAGCCTGCAGCTGTCCGTGTGTCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCTTGAGCGTGTTCCTCAGCGGCTACACCTTCAAGCACAAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCTTTTACGCGGCGAGACCGTGTTCATGAGCATGGAAAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCCGGAACCGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAG
GTGTCCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGATATCAGCGCCTAC
CTGCTGTCCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGAAGCTTCAGCCAGAACCCCCCTGTGCTGAAGCGG
CACCAGAGAGAGATCACCCGGACCACCCTGCAGTCCGACCAGGAAGAGATCGATTACGACGACACC

(續)

【圖17A】

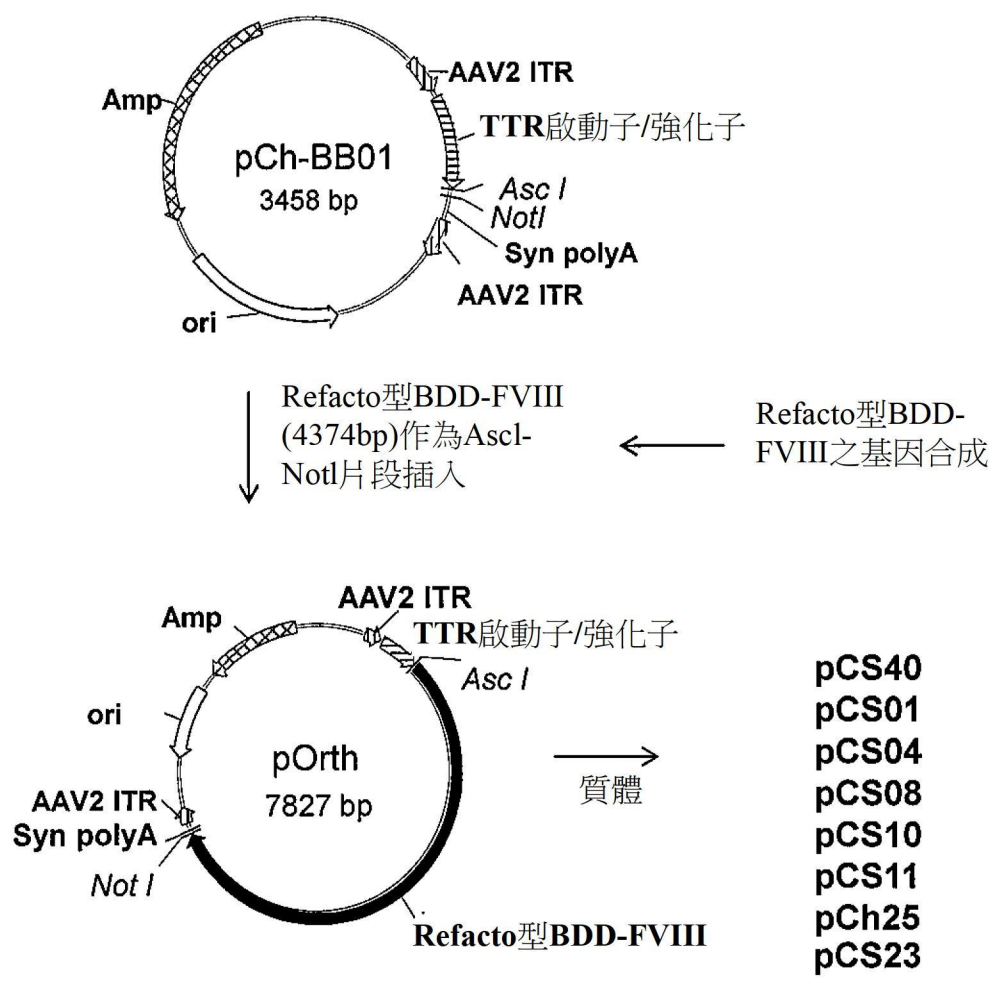
ATCAGCGTGGAGATGAAAAAGAAGATTTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCCGG
TCCTTCCAGAAGAAAACCCGGCACTACTTTATCGCCGCCGTGGAGCGGCTGTGGGACTACGGCATG
AGCAGCAGCCCCACGTGCTGCGGAACCCGGGCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAAGTG
GTGTTCCAGGAATTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACCGGGGCGAGCTGAACGAGCAC
CTGGGGCTGCTGGGGCCCTACATCAGGGCCGAAGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCCGGAAT
CAGGCCAGCAGACCCTACTCCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAAGAGGACCAGCGGCAGGGC
GCTGAACCCCGGAAGAAGCTTCGTGAAGCCCAATGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTGCAGCAC
CACATGGCCCCCACCAAGGACGAGTTTCGACTGCAAGGCCCTGGGCCTACTTCAGCGACGTGGATCTG
GAAAAGGACGTGCACTCTGGACTGATTGGCCCTCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCC
GCCACGGCCGGCAGGTGACCGTGCAGGAATTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAG
TCCTGGTACTTCACCGAGAATATGGAACGGAAGTGCAGAGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAAGAT
CCTACCTTCAAAGAGAACTACCGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGC
CTGGTGATGGCCCAGGACCAGAGGATCCGGTGGTATCTGCTGTCCATGGGCAGCAACGAGAATATC
CACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTACCGTGAGGAAGAAAGAAGAGTACAAGATGGCCCTG
TACAACCTGTACCCCGGCGTGTTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGGCGG
GTGGAGTGTCTGATCGGCGAGCACCTGCATGCCGGGATGAGCACCCCTGTTTCTGGTGTACAGCAAC
AAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCCGGGACTTCCAGATCACCGCCTCCGGC
CAGTACGGCCAGTGGGGCCCCCAAGCTGGCCCGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGTCC
ACCAAAGAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCTATGATCATCCACGGCATTAAAG
ACCCAGGGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTTCATCATCATGTACAGCCTG
GACGGCAAGAAGTGGCAGACCTACCGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTCTTCGGCAAC
GTGGACAGCAGCGGCATCAAGCACAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCCGGTACATCCGGCTG
CACCCACCCACTACAGCATCAGATCCACCCTGCGGATGGAAGTGTGGGCTGCGACCTGAACTCC
TGCAGCATGCCTCTGGGCATGGAAAGCAAGGCCATCAGCGACGCCCAGATCACAGCCAGCAGCTAC
TTCACCAACATGTTTCGCCACCTGGTCCCCCTCCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCCGGTCCAAC
GCCTGGCGGCCTCAGGTGAACAACCCCAAAGAATGGCTGCAGGTGGACTTTCAGAAAACCATGAAG
GTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAAAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAAGAGTTTCTG
ATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTTCAGAACGGCAAGGTGAAAGTGTTT
CAGGGCAACCAGGACTCCTTCACCCCCGTGGTGAACCTCCCTGGACCCCCCCTGCTGACCCGCTAC
CTGCGGATCCACCCCAGTCTTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGGATGGAAGTGCTGGGATGTGAG
GCCCAGGATCTGTACTGA (SEQ ID NO:18)

【圖17B】

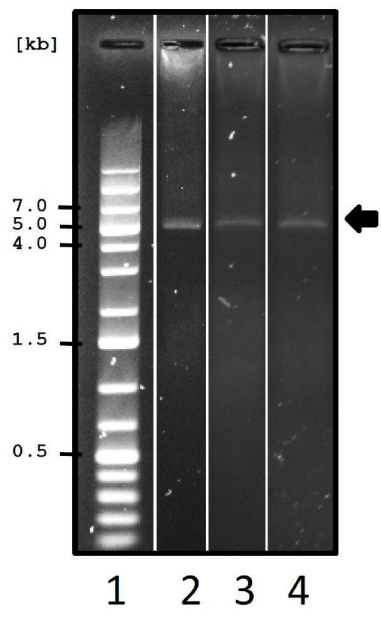
FVIII-FL-AA

mgielstcfff lcllrfcfsa trryylgave lswdymqsdl gelpvdarfp prvpksfpfn
tsvvykktlf veftdhlfnf akprppwmgf lgptigaevy dtvvitlknm ashpvslhav
gvsywkaseg aeyddqtsqr ekeddkvfpg gshtyvwqvl kengpmasdp lcltysylsh
vdlvkdlngs ligallvcre gslakektqt lhkfillfav fdegkswhse tknslmqdrd
aasarawpkm htvngyvnrslp gligchrk svywhvigmg ttpevhsifl eghtflvrnh
rqasleispi tfltaqtllm dlqgfillfch isshqhdgme ayvkvdscpe epqlrmknne
eaedydddltd semdvvrfd ddnspsfiqi rsvakhhpkt wvhyiaaeed dwdyaplvla
pddrsyksqy lnnpgqrigr kykkvrfmay tdetfktrea iqhesgilgp llygevgdtl
liifknqasr pyniypggit dvrplysrll pkgvkhkldf pilpgeifky kwtvtvedgp
tksdprcltr yyssfvnmer dlasgligpl licykesvdq rgnqimsdkr nvilfsvfde
nrswylteni qrflpnpagv qledpefqas nimhsingyv fdslqlsvcl hevaywyils
igaqtdflsv ffsgytfkhk mvyedtltlf pfsgetvfms menpglwilg chnsdfrnrg
mtallkvssc dkntgdyied syedisayll sknnaieprs fsqnsrhpst rqkqfnatti
pendiektdp wfahrtpmpk iqnvsssdll mllrqsptph glslsdlqea kyetfsddps
pgaidssnsl semthfrpql hhsqdmvftp esglqlrlne klgttaatel kkldfkvsst
snnlistips dnlaagtdnt sslgppsmpv hydsqldttl fgkksplte sggplslsee
nndskllesg lmnsgesswg knvsstesgr lfkqkrahgp alltkdnalf kvsislktn
ktsnnsatnr kthidgpsll ienspsvwqn ilesdtefkk vtplihdrml mdknatalrl
nhmsnktts knmemvqqk egpipdaqn pdmsffkmlf lpesarwiqr thgknslnsg
qgspkqlvs lgpeksvegq nflseknkv vgkgeftkdv glkemvfps rnlfltnldn
lhennthnqe kkiqeeiekk etliqenvvl pqihtvtgtk nfmknlflls trqnvegsyd
gayapvlqdf rslndstnrt kkhtahfssk geeenleglg nqtkqiveky acttrispnt
sqgnfvqtqr kralkqfrlp leetelekri ivddtstqws knmkhltpst ltqidyneke
kgaitqspls dcltrshsip qanrsplpia kvssfpsirp iyltrvlfqd nsshlpasys
rkkgdsgvqes shflqgakkn nlsailtle mtgdqrevgs lgtsatnsvt ykkventvlp
kplpktsqk vellpkvhiy qkdlfptets ngspghldlv egslqgteg aikwneanrp
gkvpflrvat essaktpskl ldplawdnhy gtqipkeewk sqekspekta fkkkdtlsl
nacesnhaia ainegqnkpe ievtwakqgr terlcsqnpp vlkrhqreit rttlqsdqee
idyddtisve mkkedfdiyd edenqsprsf qkktrhyfia averlwdygm sssphvlrnr
aqsgsvpqfk kvvfqeftdg sftqplyrge lnehlglgyp yiraevedni mvtfrnqasr
pysfysslis yeedqrqgae prknfvkpne tktyfwkvqh hmaptkdefd ckawayfsdv
dlekdvhsgl igpllvchtn tlnpahgrqv tvqefalfft ifdetkswyf tenmerncra
pcniqmedpt fkenyrfhai ngyimdtlpg lvmaqdrir wyllsmgsne nihsihfsg
vftvrkkey kmalynlypg vfetvemlps kagiwrvecl ighlhagms tflflvsnkc
qtplgmasgh irdfqitasg qygqwapkla rlhysgsina wstkepfswi kvdlapmii
hgiktqgarq kfsslyisqf iimysldgk wqtyrgnstg tlmvffgnvd ssgikhnifn
ppiiaryirl hpthysirst lrmelmgcdl nscsmplgme skaisdaqit assyftnmfa
twspskarlh lqgrsnawrp qvnnpkewlq vdfqktmkvt gvttgqvkst ltsmyvkefl
issqdghqwl tlfqngkvk vfqgnqdsft pvvnslpppl ltrylrihpq swvhqialrm
evlgceaqqdl y (SEQ ID NO:19)

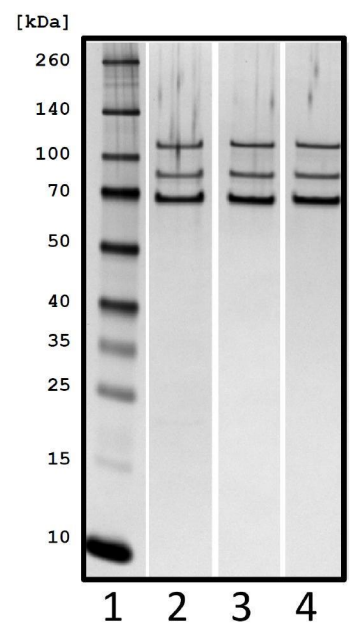
【圖18】



【圖19】



【圖20】



【圖21】

CS23-FL-NA

atgcagattgagctgagcacctgcttcttctgtgctgctgaggttctgcttcttctgccaccagg
agatactacctgggcgccgtggagctgagctgggactacatgcagtctgacctgggcgagctgct
gtggacgccaggttccccccagagtgcccaagagcttcccttcaacacctcagtgggtgtacaag
aagacctgttctgtggagttcacccagcacctgttcaacatcgccaagcccaggccccctggatg
ggcctgctgggccccaccatccaggccgaggtgtacgacacctggtgatcacctgaagaacatg
gccagccaccccgtagcctgcacgcctgggctgagctactggaaggcctctgagggcgccgag
tatgacgaccagaccagccagagggagaaggaggacgacaaggtgttccccggcgccagccacacc
tacgtgtggcaggtgctgaaggagaacggccccatggccagcgacccccctgtgctgacctacagc
tacctgagccacgtggacctggtgaaggacctgaactctggcctgatcggcgcctctgctggtgtgc
agggagggcgagcctggccaaggagaagaccagacctgcacaagtctcatcctgctgttcgccgtg
ttcgatgagggcaagagctggcacagcgagaccaagaacagcctgatgcaggacagggatgccgcc
tctgccagggcctggccaagatgcacacctgtaacggctacgtgaacaggagcctgccccggcctg
atcggtgcccacaggaagtctgtgtactggcacgtgatcggcctgggcaccacccccgaggtgcac
agcatcttctggaggggccacaccttctggtgaggaaccacaggcaggccagcctggagatcagc
cccatcaccttctgaccgcccagacctgctgatggacctgggccagttctctgctgttctgccac
atcagcagccaccagcacgacggcatggaggcctacgtgaaggtggacagctgccccgaggagccc
cagctgaggatgaagaacaacgaggaggccgaggactatgatgatgacctgaccgactctgagatg
gacgtggtgaggtttgatgatgacaacagccccagcttcatccagatcaggtctgtggccaagaag
caccocaagacctgggtgcactacatcgccgcccagggaggaggactgggactacgccccctgggtg
ctggcccccgacgacaggagctacaagagccagtacctgaacaacggccccagaggatcggcagg
aagtacaagaaggtcagattcatggcctacaccgacgagaccttcaagaccaggaggccatccag
cacgagtctggcatcctgggccccctgctgtacggcgaggtgggcgacacctgctgatcatcttc
aagaaccaggccagcaggccctacaacatctacccccacggcatcacgatgtgaggccctgtac
agcaggaggctgccaagggcgtgaagcacctgaaggacttccccatcctgcccggcgagatcttc
aagtacaagtggacctgacctggaggatggccccaccaagtctgaccccaggtgctgaccagg
tactacagcagcttctgtgaacatggagagggacctggcctctggcctgatcgccccctgctgatc
tgctacaaggagagcgtggaccagaggggcaaccagatcatgtctgacaagaggaacgtgatcctg
ttctctgtgttcgatgagaacaggagctggtatctgaccgagaacatccagaggttcttgcccaac
cccgcggcgctgcagctggaggacccccaggttccaggccagcaacatcatgcacagcatcaacggc
tacgtgttcgacagcctgcagctgtctgtgtgctgcacgaggtggcctactggtacatcctgagc
atcggcgcccagaccgacttctgtctgtgttcttctctggctacaccttcaagcacaagatgggtg
tacgaggacacctgacctgttcccttcagcggcgagacctgttcatgagcatggagaacccc
ggcctgtggatcctgggctgccacaacagcgacttcaggaacaggggcatgaccgcccctgctgaaa
gtcagcagctgcgacaagaacacggcgactactacgaggacagctacgaggacatcagcgccctac
ctgctgagcaagaacaacgccatcgagcccaggagcttcagccagaacccccctgctgaagagg
caccagagggagatcaccaggaccacctgcagagcgaccaggaggagatcgactatgatgacacc

(續)

【圖22A】

atcagcgtggagatgaagaaggaggacttcgacatctacgacgaggacgagaaccagagccccagg
agcttccagaagaagaccaggcactacttcatcgccgccgtggagaggctgtgggactatggcatg
agcagcagccccacgtgctgaggaacagggcccagagcggcagcgtgccccagttcaagaaggtg
gtgttccaggagttcacccagcggcagcttcacccagccccgtacagaggcgagctgaacgagcac
ctgggcctgtgtggccccctacatcagggccgaggtggaggacaacatcatggtgaccttcaggaac
caggccagcaggccctacagcttctacagcagcctgatcagctacgaggaggaccagaggcagggc
gccgagcccaggaagaacttcgtgaagcccaacgagaccaagacctacttctggaaggtgcagcac
cacatggccccccaccaaggacgagttcgactgcaaggcctgggcctacttctctgatgtggacctg
gagaaggacgtgcacagcggcctgatcgccccctgctggtgtgccacaccaacacctgaacccc
gcccacggcaggcaggtgacctgtcaggagttcgccctgttcttcaccatcttcgacgagaccaag
agctggtacttcaccgagaacatggagaggaactgcagggccccctgcaacatccagatggaggac
cccaccttcaaggagaactacaggttccacgccatcaacggctacatcatggacacctgccccggc
ctggtgatggcccaggaccagaggatcaggtggtatctgctgagcatgggcagcaacgagaacatc
cacagcatccacttcagcggccacgtgttcaccgtgaggaagaaggaggagtacaagatggccctg
tacaacctgtacccccggcgtgttcgagaccgtggagatgctgcccagcaaggccggcatctggagg
gtggagtgcctgatcggcgagcacctgcacgcccggcatgagcacctgttccctggtgtacagcaac
aagtgccagacccccctgggcatggccagcggccacatcagggacttcagatcacgcctctggc
cagtacggccagtgggcccccaagctggccaggctgcactacagcggcagcatcaacgcctggagc
accaaggagcccttcagctggatcaaggtggacctgctggcccccatgatcatccacggcatcaag
accagggcgccaggcagaagttcagcagcctgtacatcagccagttcatcatcatgtacagcctg
gacggcaagaagtggcagacctacaggggcaacagcacccggcacctgatggtgttcttcggcaac
gtggacagcagcggcatcaagcacaacatcttcaaccccccatcatcgccagggtacatcaggctg
cacccacccactacagcatcaggagcacctcgcgatggaactgatgggctgcgacctgaacagc
tgcagcatgccccctgggcatggagagcaaggccatctctgacgcccagatcacccgccagcagctac
ttaccaacatgttcgccacctggagccccagcaaggccaggctgcacctgcagggcaggagcaac
gcctggaggccccaggtgaacaacccaaggagtggctgcaggtggacttcagaagaccatgaag
gtgaccggcgtgaccacccagggcgtgaagagcctgctgaccagcatgtacgtgaaggagtctctg
atcagcagcagccaggacggccaccagtggacctgttcttcagaacggcaagtgagggtgttc
cagggcaaccaggacagcttcacCcccgtggtgaacagcctggacccccccctgctgaccaggtat
ctgaggatccacccccagagctgggtgcaccagatcgccctgagaatggaagtgctgggatgcgag
gccaggacctgtactga (SEQ ID NO:20)

【圖22B】

CS23-FL-AA

MQIELSTCFFLCLLRFCFSATTRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDAR' FPPRVPKSFPENTSVVYK
KTLFVEFTDHLFNIAPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAVGVSYWKASEGAEY
DDQTSQREKEDDKVFPFGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSHVDLVKDLNSGLIGALLVCRE
GSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRDAASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGC
HRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNHRQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSH
QHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNEEAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTW
VHYIAAEEEDWDYAPLV LAPDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGIL
GPLLYGEVGD TLLIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVT
VEDGPTKSDPRCLTRYSSFVNMERDLASGLIGPLLYCYKESVDQQRGNQIMSDKRNVLFSVFDENR
SWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILSIGAQTDFLS
VFFSGYTFFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSENPGLWILGCHNSDFRNRGMTALLKVSSCDKNTGD
YYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSONPPVLKRHQREITRTTLQSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFD
IYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSPHVLNRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQ
PLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTFRNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPKRFVKNPNET
KTYFWKVQHMAPTKDEFDCKAWAYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALF
FTIFDETKSWYFTENMERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQIRIRWYLLS
MGSNENIHSIHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTL
FLVYSNKCQTPMGASGHIRDFOITASGQYQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDLLAPMI
IHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGIKHNIFNPPIIAR
YIRLHPHTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSYFTNMFATWSPSKARLHLQG
RSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTQGVKSLLTSMYVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVK
VFQGNQDSFTPVVNSLDPLLTTRYLRHPQSWVHQIALRMEVLGCEAQDLY (SEQ ID NO:21)

【圖23】

CS23-HC-NA

gcc

accaggagat	actacctggg	cgccgtggag	ctgagctggg	actacatgca	gtctgacctg
ggcgagctgc	ctgtggacgc	caggttcccc	cccagagtgc	ccaagagctt	ccccttcaac
acctcagtgg	tgtacaagaa	gaccctgttc	gtggagttca	ccgaccacct	gttcaacatc
gccaagccca	ggccccctg	gatgggcctg	ctgggccccca	ccatccaggc	cgaggtgtac
gacaccgtgg	tgatcacctt	gaagaacatg	gccagccacc	ccgtgagcct	gcacgccgtg
ggcgtgagct	actggaaggc	ctctgagggc	gccgagtatg	acgaccagac	cagccagagg
gagaaggagg	acgacaaggt	gttccccggc	ggcagccaca	cctacgtgtg	gcaggtgctg
aaggagaacg	gccccatggc	cagcgacccc	ctgtgcctga	cctacagcta	cctgagccac
gtggacctgg	tgaaggacct	gaactctggc	ctgatcggcg	ccctgctggt	gtgcagggag
ggcagcctgg	ccaaggagaa	gacccagacc	ctgcacaagt	tcctcctgct	gttcgccgtg
ttcgatgagg	gcaagagctg	gcacagcgag	accaagaaca	gcctgatgca	ggacagggat
gccgcctctg	ccagggcctg	gcccagatg	cacaccgtga	acggctacgt	gaacaggagc
ctgcccggcc	tgatcggcctg	ccacaggaag	tctgtgtact	ggcacgtgat	cggcatgggc
accacccccg	aggtgcacag	catcttcctg	gagggccaca	ccttcctggt	gaggaaccac
aggcaggcca	gcctggagat	cagccccatc	accttcctga	ccgcccagac	cctgctgatg
gacctgggcc	agttcctgct	gttctgccac	atcagcagcc	accagcacga	cggcatggag
gcctacgtga	aggtggacag	ctgccccgag	gagccccagc	tgaggatgaa	gaacaacgag
gaggccgagg	actatgatga	tgacctgacc	gactctgaga	tggacgtggt	gaggtttgat
gatgacaaca	gccccagctt	catccagatc	aggtctgtgg	ccaagaagca	ccccagacc
tgggtgcact	acatcgccgc	cgaggaggag	gactgggact	acgccccctt	ggtgctggcc
cccgacgaca	ggagctacaa	gagccagtac	ctgaacaacg	gccccagag	gatcggcagg
aagtacaaga	aggtcagatt	catggcctac	accgacgaga	ccttcaagac	cagggaggcc
atccagcacg	agtctggcat	cctgggcccc	ctgctgtacg	gcgagggtgg	cgacacctg
ctgatcatct	tcaagaacca	ggccagcagg	ccctacaaca	tctacccccca	cggcatcacc
gatgtgaggc	ccctgtacag	caggaggctg	cccaagggcg	tgaagcacct	gaaggacttc
cccatcctgc	ccggcgagat	cttcaagtac	aagtggaccg	tgaccgtgga	ggatggcccc
accaagtctg	accccagggtg	cctgaccagg	tactacagca	gcttcgtgaa	catggagagg
gacctggcct	ctggcctgat	cggccccctg	ctgatctgct	acaaggagag	cgtggaccag
aggggcaacc	agatcatgtc	tgacaagagg	aacgtgatcc	tgttctctgt	gttcgatgag
aacaggagct	ggtatctgac	cgagaacatc	cagaggttcc	tgccccaaacc	cgccggcgtg
cagctggagg	accccaggtt	ccaggccagc	aacatcatgc	acagcatcaa	cggctacgtg
ttcgacagcc	tgcagctgtc	tgtgtgcctg	cacgagggtg	cctactggta	catcctgagc
atcgggcccc	agaccgactt	cctgtctgtg	ttcttctctg	gctacacctt	caagcacaag
atggtgtacg	aggacacctt	gacctgttcc	cccttcagcg	gcgagaccgt	gttcatgagc
atggagaacc	ccggcctgtg	gacccctggg	tgccacaaca	gcgacttcag	gaacaggggc
atgaccgccc	tgctgaaagt	cagcagctgc	gacaagaaca	ccggcgacta	ctacgaggac
agctacgagg	acatcagcgc	ctacctgctg	agcaagaaca	acgccatcga	gcccagg

(SEQ ID NO:22)

【圖24】

CS23-LC-NA

g agatcaccag gaccaccctg
cagagcgacc aggaggagat cgactatgat gacaccatca gcgtggagat gaagaaggag
gacttcgaca tctacgacga ggacgagaac cagagcccca ggagcttcca gaagaagacc
aggcactact tcatcgccgc cgtggagagg ctgtgggact atggcatgag cagcagcccc
cacgtgctga ggaacagggc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa ggtggtgttc
caggagttca ccgacggcag cttcaccacg cccctgtaca gaggcgagct gaacgagcac
ctgggcctgc tgggccccta catcagggcc gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc
aggaaccagg ccagcaggcc ctacagcttc tacagcagcc tgatcagcta cgaggaggac
cagaggcagg gcgccgagcc caggaagaac ttcgtgaagc ccaacgagac caagacctac
ttctggaagg tgcagcacca catggccccc accaaggacg agttcgactg caaggcctgg
gcctacttct ctgatgtgga cctggagaag gacgtgcaca gcggcctgat cggccccctg
ctggtgtgcc acaccaacac cctgaacccc gccacaggca ggcaggtgac cgtgcaggag
ttcgccctgt tcttcaccat cttcgacgag accaagagct ggtacttcac cgagaacatg
gagaggaact gcagggcccc ctgcaacatc cagatggagg accccacctt caaggagaac
tacaggttcc acgccatcaa cggctacatc atggacaccc tgcccggcct ggtgatggcc
caggaccaga ggatcaggtg gtatctgctg agcatgggca gcaacgagaa catccacagc
atccacttca gcggccacgt gttcacctg aggaagaagg aggagtacaa gatggccctg
tacaacctgt accccggcgt gttcgagacc gtggagatgc tgcccagcaa ggccggcatc
tgagggtgg agtgccctgat cggcgagcac ctgcacgccg gcatgagcac cctgttctctg
gtgtacagca acaagtgcc gacccccctg ggcattggcca gcggccacat cagggacttc
cagatcaccg cctctggcca gtacggccag tggggcccca agctggccag gctgcactac
agcggcagca tcaacgcctg gagcaccaag gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg
ctggccccc a tgatcatcca cggcatcaag acccagggcg ccaggcagaa gttcagcagc
ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac
aggggcaaca gcaccggcac cctgatggtg ttcttcggca acgtggacag cagcggcatc
aagcacaaca tcttcaacct ccccatcatc gccaggtaga tcaggctgca cccacccac
tacagcatca ggagcaccct gcggatggaa ctgatgggct gcgacctgaa cagctgcagc
atgcccctgg gcatggagag caaggccatc tctgacgccc agatcacccg cagcagctac
ttaccaaca tgttcgccac ctggagcccc agcaaggcca ggctgcacct gcagggcagg
agcaacgcct ggaggcccca ggtgaacaac cccaaggagt ggctgcagggt ggacttcag
aagaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc cagggcgtga agagcctgct gaccagcatg
tacgtgaagg agttcctgat cagcagcagc caggacggcc accagtggac cctgttcttc
cagaacggca aagtgaagggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc cgtggtgaac
agcctggacc cccccctgct gaccaggtat ctgaggatcc acccccagag ctgggtgcac
cagatcgccc tgagaatgga agtgctggga tgcgaggccc aggacctgta c
(SEQ ID NO:23)

【圖25】

CS01-HC-NA

gcc

accaggagat	actacctggg	ggctgtggaa	ctttcttggg	actacatgca	gtctgacctg
ggagagctgc	ctgtggatgc	caggttccca	cccagagtgc	ccaagtcctt	cccattcaac
acctctgtgg	tctacaagaa	gacactcttt	gtggaattca	ctgaccacct	gttcaacatt
gcaaaaccca	gaccaccctg	gatgggactc	ctgggaccca	ccattcaggc	tgagggtgat
gacactgtgg	tcatcaccct	caagaacatg	gcatcccacc	ctgtgtctct	gcatgctgtg
ggagtctcat	actggaaagc	ctctgaaggg	gctgagtatg	atgaccagac	atcccagaga
gagaaagagg	atgacaaggt	gttccctggg	ggatctcaca	cctatgtgtg	gcaagtcctc
aaggagaatg	gacccatggc	atctgaccca	ctctgcctga	catactccta	cctttctcat
gtggacctgg	tcaaggacct	caactctgga	ctgattgggg	cactgctggg	gtgcagggaa
ggatccctgg	ccaaggagaa	aaccagaca	ctgcacaagt	tcattctcct	gtttgctgtc
tttgatgagg	gcaagtcttg	gcactctgaa	acaaagaact	ccctgatgca	agacagggat
gctgcctctg	ccagggcatg	gcccaagatg	cacactgtga	atggctatgt	gaacagatca
ctgcctggac	tcattggctg	ccacaggaaa	tctgtctact	ggcatgtgat	tggcatgggg
acaacccctg	aagtgcactc	cattttctctg	gagggacaca	ccttctctgg	caggaaccac
agacaagcct	ctctggagat	ctctcccatc	accttcctca	ctgcacagac	actgctgatg
gaccttggac	agttcctgct	gttctgccac	atctcttccc	accagcatga	tggcatggaa
gcctatgtca	aggtggactc	atgccttgag	gaaccacagc	tcaggatgaa	gaacaatgag
gaggctgagg	actatgatga	tgacctgact	gactctgaga	tggatgtggg	cagatttgat
gatgacaact	ctccatcctt	cattcagatc	aggtctgtgg	caaagaaaca	ccccaagaca
tgggtgcact	acattgctgc	tgaggaagag	gactgggact	atgcaccact	ggtcctggcc
cctgatgaca	ggagctacaa	gtctcagtac	ctcaacaatg	gcccacaaag	aattggaaga
aagtacaaga	aagtcagatt	catggcctac	actgatgaaa	cettcaagac	aagagaagcc
attcagcatg	agtctggcat	tctgggacca	ctcctgtatg	gggaagtggg	agacaccctg
ctcatcatct	tcaagaacca	ggcctccagg	ccctacaaca	tctaccaca	tggcatcact
gatgtcaggc	ccctgtacag	caggagactg	ccaaaagggg	tgaaacacct	caaggacttc
cccattctgc	ctggagagat	cttcaagtac	aagtggactg	tcactgtgga	ggatggacca
acaaagtctg	accccagggtg	cctcaccaga	tactactcct	cttttgtgaa	catggagaga
gacctggcat	ctggactgat	tggaccactg	ctcatctgct	acaaggagtc	tgtggaccag
agaggcaacc	agatcatgtc	tgacaagaga	aatgtgattc	tgttctctgt	ctttgatgag
aacagatcat	ggtacctgac	tgagaacatt	cagagattcc	tgcccaaccc	tgctgggggtg
caactggaag	accctgagtt	ccaggcaagc	aacatcatgc	actccatcaa	tggctatgtg
tttgactctc	tccagctttc	tgtctgcctg	catgaggtgg	cctactggta	cattctttct
attggggcac	aaactgactt	cctttctgtc	ttcttctctg	gatacacctt	caagcacaag
atgggtgatg	aggacaccct	gacactcttc	ccattctctg	gggaaactgt	gttcatgagc
atggagaacc	ctggactgtg	gattctggga	tgccacaact	ctgacttcag	aaacagggga
atgactgcac	tgctcaaagt	ctcctcctgt	gacaagaaca	ctggggacta	ctatgaggac
tcttatgagg	acatctctgc	ctacctgctc	agcaagaaca	atgccattga	gccca

(SEQ ID NO:24)

【圖26】

CS01-LC-NA

g agatcaccag gacaaccctc
cagtctgacc aggaagagat tgactatgat gacaccattt ctgtggagat gaagaaggag
gactttgaca tctatgatga ggacgagaac cagtctccaa gatcattcca gaagaagaca
agacactact tcattgctgc tgtggaaaga ctgtgggact atggcatgtc ttcctctccc
catgtcctca ggaacagggc acagtctggc tctgtgccac agttcaagaa agtggctctc
caggagttca ctgatggctc attcaccag cccctgtaca gaggggaact gaatgagcac
ctgggactcc tgggaccata catcagggct gaggtggaag acaacatcat ggtgacattc
agaaaccagg cctccaggcc ctacagcttc tactcttccc tcatcagcta tgaggaagac
cagagacaag gggctgagcc aagaaagaac tttgtgaaac ccaatgaaac caagacctac
ttctggaaag tccagcacca catggcacc accaaggatg agtttgactg caaggcctgg
gcatacttct ctgatgtgga cctggagaaa gatgtgcact ctggcctgat tggcccactc
ctggtctgcc acaccaacac cctgaaccct gcacatggaa ggcaagtgcac tgtgcaggag
tttgccctct tcttcacat ctttgatgaa accaagtcac ggtacttcac tgagaacatg
gagagaaaact gcagagcac atgcaacatt cagatggaag accccacctt caaggagAAC
tacaggttcc atgccatcaa tggctacatc atggacacc tgccctgggct tgtcatggca
caggaccaga gaatcagatg gtacctgctt tctatgggat ccaatgagaa cattcactcc
atccacttct ctgggcatgt cttcactgtg agaaagaagg aggaatacaa gatggccctg
tacaacctct acctgggggt ctttgagact gtggagatgc tgccctccaa agctggcatc
tggagggtgg aatgcctcat tggggagcac ctgcatgctg gcattgtcaac cctgttccctg
gtctacagca acaagtgcc gacacccttg ggaatggcct ctggccacat cagggacttc
cagatcactg cctctggcca gtatggccag tgggcaccca aactggccag gctccactac
tctggctcca tcaatgcatg gtcaaccaag gagccattct cttggatcaa ggtggacctg
ctggcaccca tgatcattca tggcatcaag acacaggggg caagacagaa attctctctc
ctgtacatct cacagttcat catcatgtac tctctggatg gcaagaagtg gcagacatac
agaggcaact ccactggcac cctcatggtc ttctttggca atgtggacag ctctggcatc
aagcacaaca tcttcaacc tcccatcatt gccagataca tcaggctgca cccacccac
tactcaatca gatcaaccct caggatggaa ctgatgggat gtgacctgaa ctctgctca
atgcccttg gaatggagag caaggccatt tctgatgcc agatcactgc atcctcttac
ttcaccaaca tgtttgccac ctggtcacca tcaaaagcca ggctgcacct ccagggaaga
agcaatgcct ggagaccca ggtcaacaac ccaaaggaat ggctgcaagt ggacttccag
aagacaatga aagtactgg ggtgacaacc caggggtca agtctctgct cactcaatg
tatgtgaagg agttcctgat ctcttctca caggatggcc accagtggac actcttcttc
cagaatggca aagtcaaggt gttccagggc aaccaggact ctttcacacc tgtggtgaac
tactggacc cccctcct gacaagatac ctgagaattc acccccagtc ttgggtccac
cagattgccc tgagaatgga agtcctggga tgtgaggcac aagacctgta c
(SEQ ID NO:25)

【圖27】

CS01A(760-1667) - CS01-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTGGGGGCTGTGGAACCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCTGTGGATGCCAGG
TTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTTCAACACCTCTGTGGTCTACAAGAAGACACTCTTTGTGGAA
TTCACTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCTGGATGGGACTCCTGGGACCCACCATTGAG
GCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCCTCAAGAACATGGCATCCCACCTGTGTCTCTGCATGCTGTG
GGAGTCTCATACTGGAAGCCTCTGAAGGGGCTGAGTATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAGAGGAT
GACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACCTATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCT
GACCCACTCTGCCTGACATACTCCTACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATT
GGGGCACTGCTGGTGTGCAGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTC
CTGTTTGTCTGTCTTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGAT
GCTGCCTCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCACTCCATT
TTCTGGAGGGACACACCTTCTGGTCTGAGAACACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCTCCCATCACCTTC
CTCACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCACATCTCTTCCCACCAGCAT
GATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCACAGCTCAGGATGAAGAACAATGAG
GAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATGGATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACCTCT
CCATCCTTCATTGAGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAAACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAG
GAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTCTTGGCCCTGATGCAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAAC
AATGGCCCAAGAAATTTGGAAGAAAGTACAAGAAAGTCAAGTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAG
ACAAGAGAAGCCATTGAGCATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCTTG
CTCATCATCTTCAAGAACAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCC
CTGTACAGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCAGGTGCCTCACCAGATACTAC
TCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATCTGCTACAAGGAG
TCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTGTTCTCTGTCTTTGATGAG
AACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTGAGAGATTCTGCCCCAACCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGAC
CCTGAGTTCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGCTATGTGTTGACTCTCTCCAGCTTTCTGTCT
TGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCTATTGGGGCACAACTGACTTCCTTTCTGTCTTCTTC
TCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGATGGTGTATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTCTCTGGGGAACT
GTGTTTCATGAGCATGGAGAACCTGGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGA
ATGACTGCACTGCTCAAAGTCTCCTCCTGTGACAAGAACACTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGAC
ATCTCTGCCTACCTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAGAGATCACCAGGACAACCTCCAGTCT
GACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCATTCTGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGAT
GAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTCAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGA
CTGTGGGACTATGGCATGTCTTCTCTCCCCATGTCTCAGGAACAGGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAG
TTCAAGAAAGTGGTCTTCCAGGAGTTCACTGATGGCTCATTACCCAGCCCCTGTACAGAGGGGAACTGAAT
GAGCACCTGGGACTCCTGGGACCATACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTGAGAAAC
CAGGCCTCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGGCTGAG
CCAAGAAAGAACTTTGTGAACCCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCATGGCACCC

(續)

【圖28A】

ACCAAGGATGAGTTTGA CTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAAGATGTGCACTCT
GGCCTGATTGGCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCTGCACATGGAAGGCAAGTGA CTGTG
CAGGAGTTTGGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGTCATGGTACTTCACTGAGAACATGGAGAGA
AACTGCAGAGCACCATGCAACATT CAGATGGAAGACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCCATGCCATC
AATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGT CATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTT
TCTATGGGATCCAATGAGAACATTCACTCCATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAG
GAATACAAGATGGCCCTGTACAACCTCTACCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCT
GGCATCTGGAGGGTGGAATGCCTCATTTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTCTTGGTCTAC
AGCAACAAGTGCCAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGC
CAGTATGGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG
GAGCCATTCTCTTGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATT CATGGCATCAAGACACAGGGGGCA
AGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTT CATCATCATGTACTCTCTGGATGGCAAGAAGTGGCAG
ACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGACAGCTCTGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCACCCACTACTCAATCAGATCAACC
CTCAGGATGGA ACTGATGGGATGTGACCTGAACTCCTGCTCAATGCCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATT
TCTGATGCCCAGATCACTGCATCCTCTTACTT CACCAACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGG
CTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAATGCCTGGAGACCC CAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGAC
TTCCAGAAGACAATGAAAGTCACTGGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTG
AAGGAGTTCTTGATCTCTTCTTCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAG
GTGTTCCAGGGCAACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGA ACTCACTGGACCCCCCTCCTGACAAGATAC
CTGAGAATTCACCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCCTGGGATGTGAGGCACAA
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:26)

【圖28B】

CS01A(772-1667) - CS01-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGTCCACCTGCTTCTTTCTGTGCCTGCTGAGATTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGGGCTGTGGAACCTTTCTTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGAGAGCTGCCT
GTGGATGCCAGGTTCCCACCCAGAGTGCCCAAGTCCTTCCCATTCAACACCTCTGTGGTCTACAAG
AAGACACTCTTTGTGGAATTCACCTGACCACCTGTTCAACATTGCAAAACCCAGACCACCTGGATG
GGACTCCTGGGACCCACCATTGAGGCTGAGGTGTATGACACTGTGGTCATCACCCCTCAAGAACATG
GCATCCCACCCCTGTGTCTCTGCATGCTGTGGGAGTCTCATACTGGAAAGCCTCTGAAGGGGCTGAG
TATGATGACCAGACATCCCAGAGAGAGAAAAGAGGATGACAAGGTGTTCCCTGGGGGATCTCACACC
TATGTGTGGCAAGTCCTCAAGGAGAATGGACCCATGGCATCTGACCCACTCTGCCTGACATACTCC
TACCTTTCTCATGTGGACCTGGTCAAGGACCTCAACTCTGGACTGATTGGGGCACTGCTGGTGTGC
AGGGAAGGATCCCTGGCCAAGGAGAAAACCCAGACACTGCACAAGTTCATTCTCCTGTTTGCTGTC
TTTGATGAGGGCAAGTCTTGGCACTCTGAAACAAAGAACTCCCTGATGCAAGACAGGGATGCTGCC
TCTGCCAGGGCATGGCCCAAGATGCACACTGTGAATGGCTATGTGAACAGATCACTGCCTGGACTC
ATTGGCTGCCACAGGAAATCTGTCTACTGGCATGTGATTGGCATGGGGACAACCCCTGAAGTGCAC
TCCATTTTCTGGAGGGACACACCTTCTGGTCAAGGAACACAGACAAGCCTCTCTGGAGATCTCT
CCCATCACCTTCTCTACTGCACAGACACTGCTGATGGACCTTGGACAGTTCCTGCTGTTCTGCCAC
ATCTCTTCCCACCAGCATGATGGCATGGAAGCCTATGTCAAGGTGGACTCATGCCCTGAGGAACCA
CAGCTCAGGATGAAGAACAATGAGGAGGCTGAGGACTATGATGATGACCTGACTGACTCTGAGATG
GATGTGGTCAGATTTGATGATGACAACCTCTCCATCCTTCATTGATCAGGTCTGTGGCAAAGAAA
CACCCCAAGACATGGGTGCACTACATTGCTGCTGAGGAAGAGGACTGGGACTATGCACCACTGGTTC
CTGGCCCCTGATGACAGGAGCTACAAGTCTCAGTACCTCAACAATGGCCACAAAGAATTGGAAGA
AAGTACAAGAAAGTCAGATTTCATGGCCTACACTGATGAAACCTTCAAGACAAGAGAAGCCATTCAG
CATGAGTCTGGCATTCTGGGACCACTCCTGTATGGGGAAGTGGGAGACACCCCTGCTCATCATCTTC
AAGAACCAGGCCTCCAGGCCCTACAACATCTACCCACATGGCATCACTGATGTCAGGCCCCCTGTAC
AGCAGGAGACTGCCAAAAGGGGTGAAACACCTCAAGGACTTCCCCATTCTGCCTGGAGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACTGTCACTGTGGAGGATGGACCAACAAAGTCTGACCCCAGGTGCCTCACCAGA
TACTACTCCTCTTTTGTGAACATGGAGAGAGACCTGGCATCTGGACTGATTGGACCACTGCTCATC
TGCTACAAGGAGTCTGTGGACCAGAGAGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGAAATGTGATTCTG
TTCTCTGTCTTTGATGAGAACAGATCATGGTACCTGACTGAGAACATTGAGAGATTCTTGCCCAAC
CCTGCTGGGGTGCAACTGGAAGACCCTGAGTTCCAGGCAAGCAACATCATGCACTCCATCAATGGC
TATGTGTTTGAATCTCTCCAGCTTTCTGTCTGCCTGCATGAGGTGGCCTACTGGTACATTCTTTCT
ATTGGGGCACAACTGACTTCCCTTTCTGTCTTCTTCTCTGGATACACCTTCAAGCACAAAGATGGTG
TATGAGGACACCCTGACACTCTTCCCATTTCTCTGGGGAACTGTGTTTCATGAGCATGGAGAACCCT
GGACTGTGGATTCTGGGATGCCACAACCTCTGACTTCAGAAACAGGGGAATGACTGCACTGCTCAA
GTCTCCTCCTGTGACAAGAACAACCTGGGGACTACTATGAGGACTCTTATGAGGACATCTCTGCCTAC
CTGCTCAGCAAGAACAATGCCATTGAGCCCAGAAGCTTCTCTCAGAATTCCAGACACCCCAGCACC
AGGGAGATCACCAGGACAACCCTCCAGTCTGACCAGGAAGAGATTGACTATGATGACACCATTTCT
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTTGACATCTATGATGAGGACGAGAACCAGTCTCCAAGATCATTC

(續)

【圖29A】

CAGAAGAAGACAAGACACTACTTCATTGCTGCTGTGGAAAGACTGTGGGACTATGGCATGTCTTCC
TCTCCCCATGTCTCAGGAACAGGGGCACAGTCTGGCTCTGTGCCACAGTTCAAGAAAGTGGTCTTC
CAGGAGTTCAGTATGGCTCATTACCCAGCCCCGTGTACAGAGGGGAAGTGAATGAGCACCTGGGA
CTCCTGGGACCATAACATCAGGGCTGAGGTGGAAGACAACATCATGGTGACATTGAGAAACCAGGCC
TCCAGGCCCTACAGCTTCTACTCTTCCCTCATCAGCTATGAGGAAGACCAGAGACAAGGGGCTGAG
CCAAGAAAGAAGCTTTGTGAAACCCAATGAAACCAAGACCTACTTCTGGAAAGTCCAGCACCATG
GCACCCACCAAGGATGAGTTTGACTGCAAGGCCTGGGCATACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAA
GATGTGCACTCTGGCCTGATTGGCCCCACTCCTGGTCTGCCACACCAACACCCTGAACCCTGCACAT
GGAAGGCAAGTGACTGTGCAGGAGTTTGCCCTCTTCTTCACCATCTTTGATGAAACCAAGTCATGG
TACTTCACTGAGAACATGGAGAGAAACTGCAGAGCACCATGCAACATTCAGATGGAAGACCCACC
TTCAAGGAGAAGTACAGGTTCCATGCCATCAATGGCTACATCATGGACACCCTGCCTGGGCTTGTC
ATGGCACAGGACCAGAGAATCAGATGGTACCTGCTTTCTATGGGATCCAATGAGAACATTCAGTCC
ATCCACTTCTCTGGGCATGTCTTCACTGTGAGAAAGAAGGAGGAATACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTCTACCCCTGGGGTCTTTGAGACTGTGGAGATGCTGCCCTCCAAAGCTGGCATCTGGAGGGTGGAA
TGCCCTCATTGGGGAGCACCTGCATGCTGGCATGTCAACCCTGTTTCTGCTACAGCAACAAGTGC
CAGACACCCCTGGGAATGGCCTCTGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACTGCCTCTGGCCAGTAT
GGCCAGTGGGCACCCAACTGGCCAGGCTCCACTACTCTGGCTCCATCAATGCATGGTCAACCAAG
GAGCCATTCTCTTGATCAAGGTGGACCTGCTGGCACCCATGATCATTGATGGCATCAAGACACAG
GGGGCAAGACAGAAATTCTCCTCTCTGTACATCTCACAGTTTCATCATCATGTACTCTCTGGATGGC
AAGAAGTGGCAGACATACAGAGGCAACTCCACTGGCACCCCTCATGGTCTTCTTTGGCAATGTGGAC
AGCTCTGGCATCAAGCACAAACATCTTCAACCCTCCCATCATTGCCAGATACATCAGGCTGCACCCC
ACCCACTACTCAATCAGATCAACCCTCAGGATGGAAGTATGGGATGTGACCTGAACTCCTGCTCA
ATGCCCCCTGGGAATGGAGAGCAAGGCCATTTCTGATGCCAGATCACTGCATCCTCTTACTTCACC
AACATGTTTGCCACCTGGTCACCATCAAAAGCCAGGCTGCACCTCCAGGGAAGAAGCAATGCCTGG
AGACCCAGGTCAACAACCCAAAGGAATGGCTGCAAGTGGACTTCCAGAAGACAATGAAAGTCACT
GGGGTGACAACCCAGGGGGTCAAGTCTCTGCTCACCTCAATGTATGTGAAGGAGTTCCTGATCTCT
TCCTCACAGGATGGCCACCAGTGGACACTCTTCTTCCAGAATGGCAAAGTCAAGGTGTTCCAGGGC
AACCAGGACTCTTTCACACCTGTGGTGAAGTCACTGGACCCCCCTCCTGACAAGATACCTGAGA
ATTCACCCCCAGTCTTGGGTCCACCAGATTGCCCTGAGAATGGAAGTCTGGGATGTGAGGCACAA
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:27)

【圖29B】

CS23Δ(760-1667) - CS23-SC1-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCCTGTGCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGGAGATAC
TACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCTGTGGACGCCAGG
TTCCCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAGAAGACCCTGTTTCGTGGAG
TTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCTGGATGGGCCCTGCTGGGCCCCACCATCCAG
GCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCTGAAGAACATGGCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTG
GGCGTGAGCTACTGGAAGGCCTCTGAGGGCGCCGAGTATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGAC
GACAAGGTGTTCCCCGGCGGCAGCCACACCTACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGC
GACCCCTGTGCCTGACCTACAGCTACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATC
GGCGCCCTGCTGGTGTGCAGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTCATCCTG
CTGTTTCGCCGTGTTTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGAT
GCCGCCCTCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCCGCCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACCACCCCGAGGTGCACAGCATC
TTCTGGAGGGCCACACCTTCTGGTGAGGAACCACAGGACGGCCAGCCTGGAGATCAGCCCCATCACCTTC
CTGACCGCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCCTGCTGTTCTGCCACATCAGCAGCCACCAGCAC
GACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCCCAGCTGAGGATGAAGAACAACGAG
GAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATGGACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGC
CCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAGCACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAG
GAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCTGGTGCTGGCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAAC
AACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGGAAGTACAAGAAGGTGAGATTGATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAG
ACCAGGGAGGGCCATCCAGCACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTG
CTGATCATCTTCAAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCC
CTGTACAGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCAGGTGCCTGACCAGGTACTAC
AGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATCTGCTACAAGGAG
AGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTGTTCTCTGTGTTTCGATGAG
AACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTGCCCCAACCCGCGCGGTGCAGCTGGAGGAC
CCCGAGTTCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGCTACGTGTTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTG
TGCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGCATCGGCGCCCAGACCGACTTCTGTCTGTGTTCTTC
TCTGGCTACACCTTCAAGCACAAAGATGGTGATGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCTTTCAGCGGCGAGACC
GTGTTTCATGAGCATGGAGAAACCCGGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGC
ATGACCGCCCTGCTGAAAGTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGAC
ATCAGCGCCTACCTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGC
GACCAGGAGGAGATCGACTATGATGACCATCAGCGTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGAC
GAGGACGAGAACCAGAGCCCCAGGAGCTTCAGAAAGAAGACCAGGCACTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGG
CTGTGGGACTATGGCATGAGCAGCAGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAG
TTCAAGAAGGTGGTGTTCAGGAGTTTACCGACGGCAGCTTACCCAGCCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAAC
GAGCACCTGGGCCTGCTGGGCCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAAC
CAGGCCAGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAGGGCGCCGAG

(續)

【圖30A】

CCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCACCACATGGCCCC
ACCAAGGACGAGTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAGGACGTGCACAGC
GGCCTGATCGGCCCCCTGCTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCCGCCACGGCAGGCAGGTGACCGTG
CAGGAGTTCGCCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGGTACTTCACCGAGAACATGGAGAGG
AACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCACCTTCAAGGAGAACTACAGGTTCACGCCATC
AACGGCTACATCATGGACACCCTGCCCCGGCCTGGTGTATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTG
AGCATGGGCAGCAACGAGAACATCCACAGCATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTACCGTGAGGAAGAAGGAG
GAGTACAAGATGGCCCTGTACAACCTGTACCCCGGCGTGTTGAGACCGTGAGATGCTGCCCAGCAAGGCC
GGCATCTGGAGGGTGGAGTGCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCCCTGTTCTGGTGTAC
AGCAACAAGTGCCAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCTGGC
CAGTACGGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAGACCCAGGGCGCC
AGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGACGGCAAGAAGTGGCAG
ACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTCTTCGGCAACGTGGACAGCAGCGGCATCAAGCAC
AACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCACCCACTACAGCATCAGGAGCACC
CTGCGGATGGAACCTGATGGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGCATGCCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATC
TCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTCACCAACATGTTGCGCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGG
CTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAACGCCTGGAGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGAC
TTCCAGAAGACCATGAAGGTGACCGGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTG
AAGGAGTTCCTGATCAGCAGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAG
GTGTTCCAGGGCAACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCTGCTGACCAGGTAT
CTGAGGATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGCGAGGCCAG
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:28)

【圖30B】

CS23Δ(772-1667) - CS23-SC2-NA

ATGCAGATTGAGCTGAGCACCTGCTTCTTCTGTCCTGCTGAGGTTCTGCTTCTCTGCCACCAGG
AGATACTACCTGGGCGCCGTGGAGCTGAGCTGGGACTACATGCAGTCTGACCTGGGCGAGCTGCCT
GTGGACGCCAGGTTCCCCCAGAGTGCCCAAGAGCTTCCCCTTCAACACCTCAGTGGTGTACAAG
AAGACCTGTTCGTGGAGTTCACCGACCACCTGTTCAACATCGCCAAGCCCAGGCCCCCCCTGGATG
GGCCTGCTGGGCCCCACCATCCAGGCCGAGGTGTACGACACCGTGGTGATCACCTGAAGAACATG
GCCAGCCACCCCGTGAGCCTGCACGCCGTGGGCGTGAGCTACTGGAAGGCCCTCTGAGGGCGCCGAG
TATGACGACCAGACCAGCCAGAGGGAGAAGGAGGACGACAAGGTGTTCCCCGGCGGCAGCCACACC
TACGTGTGGCAGGTGCTGAAGGAGAACGGCCCCATGGCCAGCGACCCCCCTGTGCCTGACCTACAGC
TACCTGAGCCACGTGGACCTGGTGAAGGACCTGAACTCTGGCCTGATCGGCGCCCTGCTGGTGTGC
AGGGAGGGCAGCCTGGCCAAGGAGAAGACCCAGACCCTGCACAAGTTTCATCCTGCTGTTTCGCCGTG
TTCGATGAGGGCAAGAGCTGGCACAGCGAGACCAAGAACAGCCTGATGCAGGACAGGGATGCCGCC
TCTGCCAGGGCCTGGCCCAAGATGCACACCGTGAACGGCTACGTGAACAGGAGCCTGCCCGGCCTG
ATCGGCTGCCACAGGAAGTCTGTGTACTGGCACGTGATCGGCATGGGCACACCCCCGAGGTGCAC
AGCATCTTCTGAGGGGCCACACCTTCTGGTGAGGAACACAGGCAGGCCAGCCTGGAGATCAGC
CCCATCACCTTCTTGACCGCCAGACCCTGCTGATGGACCTGGGCCAGTTCTGCTGTTCTGCCAC
ATCAGCAGCCACCAGCACGACGGCATGGAGGCCTACGTGAAGGTGGACAGCTGCCCCGAGGAGCCC
CAGCTGAGGATGAAGAACAACGAGGAGGCCGAGGACTATGATGATGACCTGACCGACTCTGAGATG
GACGTGGTGAGGTTTGATGATGACAACAGCCCCAGCTTCATCCAGATCAGGTCTGTGGCCAAGAAG
CACCCCAAGACCTGGGTGCACTACATCGCCGCCGAGGAGGAGGACTGGGACTACGCCCCCCTGGTG
CTGGCCCCCGACGACAGGAGCTACAAGAGCCAGTACCTGAACAACGGCCCCCAGAGGATCGGCAGG
AAGTACAAGAAGGTCAGATTTCATGGCCTACACCGACGAGACCTTCAAGACCAGGGAGGCCATCCAG
CACGAGTCTGGCATCCTGGGCCCCCTGCTGTACGGCGAGGTGGGCGACACCCTGCTGATCATCTTC
AAGAACCAGGCCAGCAGGCCCTACAACATCTACCCCCACGGCATCACCGATGTGAGGCCCTGTAC
AGCAGGAGGCTGCCCAAGGGCGTGAAGCACCTGAAGGACTTCCCCATCCTGCCCGGCGAGATCTTC
AAGTACAAGTGGACCGTGACCGTGGAGGATGGCCCCACCAAGTCTGACCCCAGGTGCCTGACCAGG
TACTACAGCAGCTTCGTGAACATGGAGAGGGACCTGGCCTCTGGCCTGATCGGCCCCCTGCTGATC
TGCTACAAGGAGAGCGTGGACCAGAGGGGCAACCAGATCATGTCTGACAAGAGGAACGTGATCCTG
TTCTCTGTGTTTCGATGAGAACAGGAGCTGGTATCTGACCGAGAACATCCAGAGGTTCTTGCCCAAC
CCCGCCGGCGTGACGCTGGAGGACCCGAGTTCCAGGCCAGCAACATCATGCACAGCATCAACGGC
TACGTGTTTCGACAGCCTGCAGCTGTCTGTGTGCCTGCACGAGGTGGCCTACTGGTACATCCTGAGC
ATCGGCGCCCAGACCGACTTCCTGTCTGTGTTCTTCTCTGGCTACACCTTCAAGCACAAGATGGTG
TACGAGGACACCCTGACCCTGTTCCCCTTCAGCGGCGAGACCGTGTTTCATGAGCATGGAGAACCCC
GGCCTGTGGATCCTGGGCTGCCACAACAGCGACTTCAGGAACAGGGGCATGACCGCCCTGCTGAAA
GTCAGCAGCTGCGACAAGAACACCGGCGACTACTACGAGGACAGCTACGAGGACATCAGCGCCTAC
CTGCTGAGCAAGAACAACGCCATCGAGCCCAGGAGCTTCAGCCAGAACTCCAGACACCCCAGCACC

(續)

【圖31A】

AGGGAGATCACCAGGACCACCCTGCAGAGCGACCAGGAGGAGATCGACTATGATGACACCATCAGC
GTGGAGATGAAGAAGGAGGACTTCGACATCTACGACGAGGACGAGAACCAGAGCCCCAGGAGCTTC
CAGAAGAAGACCAGGCACCTACTTCATCGCCGCCGTGGAGAGGCTGTGGGACTATGGCATGAGCAGC
AGCCCCACGTGCTGAGGAACAGGGCCCAGAGCGGCAGCGTGCCCCAGTTCAAGAAGGTGGTGTTTC
CAGGAGTTCACCGACGGCAGCTTCACCCAGCCCCTGTACAGAGGCGAGCTGAACGAGCACCTGGGC
CTGCTGGGCCCCCTACATCAGGGCCGAGGTGGAGGACAACATCATGGTGACCTTCAGGAACCAGGCC
AGCAGGCCCTACAGCTTCTACAGCAGCCTGATCAGCTACGAGGAGGACCAGAGGCAGGGCGCCGAG
CCCAGGAAGAACTTCGTGAAGCCCAACGAGACCAAGACCTACTTCTGGAAGGTGCAGCACCATG
GCCCCACCAAGGACGAGTTTCGACTGCAAGGCCTGGGCCTACTTCTCTGATGTGGACCTGGAGAAG
GACGTGCACAGCGGCCTGATCGGCCCCCTGTGGTGTGCCACACCAACACCCTGAACCCCGCCAC
GGCAGGCAGGTGACCGTGCAGGAGTTCGCCCTGTTCTTCACCATCTTCGACGAGACCAAGAGCTGG
TACTTCACCGAGAACATGGAGAGGAACTGCAGGGCCCCCTGCAACATCCAGATGGAGGACCCCCACC
TTCAAGGAGAACTACAGGTTCCACGCCATCAACGGCTACATCATGGACACCCTGCCCGGCCTGGTG
ATGGCCCAGGACCAGAGGATCAGGTGGTATCTGCTGAGCATGGGCAGCAACGAGAACATCCACAGC
ATCCACTTCAGCGGCCACGTGTTCCCGTGAGGAAGAAGGAGGAGTACAAGATGGCCCTGTACAAC
CTGTACCCCGGCGTGTTTCGAGACCGTGGAGATGCTGCCCAGCAAGGCCGGCATCTGGAGGGTGGAG
TGCCTGATCGGCGAGCACCTGCACGCCGGCATGAGCACCTGTTCTTGGTGTACAGCAACAAGTGC
CAGACCCCCCTGGGCATGGCCAGCGGCCACATCAGGGACTTCCAGATCACCGCCTCTGGCCAGTAC
GGCCAGTGGGCCCCCAAGCTGGCCAGGCTGCACTACAGCGGCAGCATCAACGCCTGGAGCACCAAG
GAGCCCTTCAGCTGGATCAAGGTGGACCTGCTGGCCCCCATGATCATCCACGGCATCAAGACCCAG
GGCGCCAGGCAGAAGTTCAGCAGCCTGTACATCAGCCAGTTCATCATCATGTACAGCCTGGACGGC
AAGAAGTGGCAGACCTACAGGGGCAACAGCACCGGCACCCTGATGGTGTTCCTTCGGCAACGTGGAC
AGCAGCGGCATCAAGCACAAACATCTTCAACCCCCCATCATCGCCAGGTACATCAGGCTGCACCCC
ACCCACTACAGCATCAGGAGCACCCCTGCGGATGGAAGTGAATGGGCTGCGACCTGAACAGCTGCAGC
ATGCCCCTGGGCATGGAGAGCAAGGCCATCTCTGACGCCCAGATCACCGCCAGCAGCTACTTCACC
AACATGTTTCGCCACCTGGAGCCCCAGCAAGGCCAGGCTGCACCTGCAGGGCAGGAGCAACGCCTGG
AGGCCCCAGGTGAACAACCCCAAGGAGTGGCTGCAGGTGGACTTCCAGAAGACCATGAAGGTGACC
GGCGTGACCACCCAGGGCGTGAAGAGCCTGCTGACCAGCATGTACGTGAAGGAGTTCCTGATCAGC
AGCAGCCAGGACGGCCACCAGTGGACCCCTGTTCTTCCAGAACGGCAAAGTGAAGGTGTTCCAGGGC
AACCAGGACAGCTTCACCCCCGTGGTGAACAGCCTGGACCCCCCCTGCTGACCAGGTATCTGAGG
ATCCACCCCCAGAGCTGGGTGCACCAGATCGCCCTGAGAATGGAAGTGCTGGGATGCGAGGCCAG
GACCTGTACTGA (SEQ ID NO:29)

【圖31B】