



(21)申請案號：109135159

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 12 日

(51)Int. Cl.：

*C07K14/65 (2006.01)**C12N15/62 (2006.01)**A61K38/30 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/10/10

美國

62/913,677

2019/10/31

美國

62/929,054

(71)申請人：美商阿米庫斯醫療股份有限公司 (美國) AMICUS THERAPEUTICS, INC. (US)
美國(72)發明人：杜 宏 DU, HONG (US)；圖斯克 史蒂芬 TUSKE, STEVEN (US)；哥特沙爾 羅
素 GOTSCHALL, RUSSELL (US)；劉 斯風 LIU, CE FENG (US)

(74)代理人：李世章

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：67 項 圖式數：73 共 204 頁

(54)名稱

變體 I G F 2 構築體

(57)摘要

本文提供新穎之 IGF2 肽、融合蛋白以及編碼新穎 IGF2 肽及融合蛋白之核酸序列，其用於治療溶酶體貯積症，其中該等 IGF2 肽賦予增強之特性，諸如增強之表達、分泌及細胞吸收。本文提供之構築體可藉由酶替代療法及基因療法用於治療溶酶體貯積症。

Provided herein are novel IGF2 peptides, fusion proteins, and nucleic acid sequences encoding novel IGF2 peptides and fusion proteins for the treatment of lysosomal storage disorders, wherein the IGF2 peptides confer enhanced properties, such as enhanced expression, secretion and cellular uptake. The constructs provided herein are useful in treating lysosomal storage disorders by both enzyme replacement therapy and gene therapy.

指定代表圖：

vIGF2:

 $\Delta 1-4, E6R, Y27L, K65R$

vIGF2-31:

vIGF2 + $\Delta 31-38GGGG V43L S50D$

vIGF2-32:

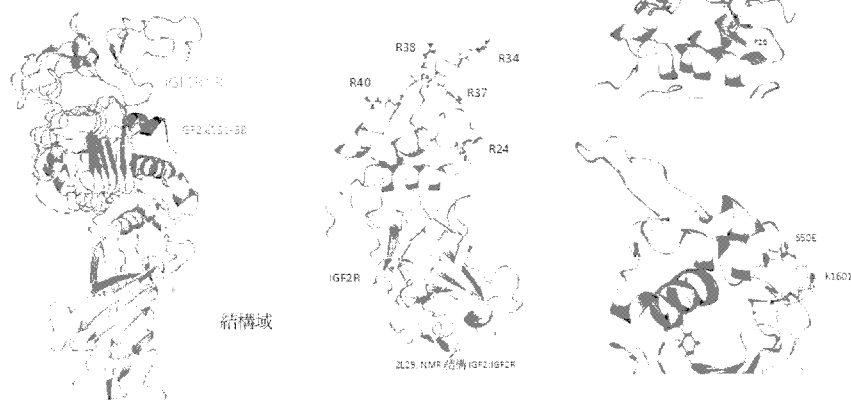
vIGF2 + $\Delta 31-38GGGG V43L S50E$ 

圖 48



202128740

【發明摘要】

【中文發明名稱】變體 IGF2 構築體

【英文發明名稱】VARIANT IGF2 CONSTRUCTS

【中文】

本文提供新穎之 I G F 2 肽、融合蛋白以及編碼新穎 I G F 2 肽及融合蛋白之核酸序列，其用於治療溶酶體貯積症，其中該等 I G F 2 肽賦予增強之特性，諸如增強之表達、分泌及細胞吸收。本文提供之構築體可藉由酶替代療法及基因療法用於治療溶酶體貯積症。

【英文】

Provided herein are novel IGF2 peptides, fusion proteins, and nucleic acid sequences encoding novel IGF2 peptides and fusion proteins for the treatment of lysosomal storage disorders, wherein the IGF2 peptides confer enhanced properties, such as enhanced expression, secretion and cellular uptake. The constructs provided herein are useful in treating lysosomal storage disorders by both enzyme replacement therapy and gene therapy.

【指定代表圖】第（ 48 ）圖。

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】變體 IGF2 構築體

【英文發明名稱】VARIANT IGF2 CONSTRUCTS

【技術領域】

相關申請案之交叉參考

【0001】 本申請案主張2019年10月10日申請之美國臨時申請案62/913,677及2019年10月31日申請之美國臨時申請案62/929,054之優先權權益，該等申請案中之每一者以全文引用之方式併入本文中。本揭示內容是關於變體IGF2構築體。

【先前技術】

【0002】 遺傳病症係經由發生於基因組之基因編碼區中之可遺傳或新生突變而引起。在一些情況下，此類遺傳病症係藉由投與替代由具有遺傳病症之個體中突變之基因編碼之蛋白質的蛋白質或藉由投與編碼此類蛋白質之基因治療載體來治療。然而，此類治療具有挑戰性，此係因為所投與之蛋白質或由基因治療載體編碼之蛋白質不會總是使該蛋白質到達需要其之器官、細胞或細胞器。需要具有改良之胞內靶向（例如，針對溶酶體）之蛋白質及編碼其之基因治療載體。

【發明內容】

【0003】 在某些態樣中，提供核酸構築體，其包含：(a) 編碼治療蛋白之核酸序列，及(b)編碼變體IGF2 (vIGF2) 肽之核酸序列。在一些實施例中，該vIGF2肽具有與表3之IGF2變體肽具至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列。在一些實施例中，vIGF2肽包含與選自由表3之SEQ ID NO:90-123組成之群之IGF2變體肽具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，vIGF2肽進一步包含連接子，該連接子具有與選自由SEQ ID NO:181-188組成之群之序列具至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的序列。在一些實施例中，與原生IGF2肽相比，vIGF2肽對胰島素受體及IGFR1具有降低之親和力或無親和力。在一些實施例中，與原生IGF2肽相比，vIGF2肽對CI-MPR具有增加之親和力。在一些實施例中，與原生IGF2肽相比，vIGF2肽賦予融合蛋白以改良之表達及/或分泌。在一些實施例中，vIGF2肽能夠促進治療蛋白吸收至細胞中之溶酶體中。在一些實施例中，治療蛋白能夠替代具有遺傳病症之個體中與遺傳病症相關之缺陷或缺乏之蛋白質。在一些實施例中，遺傳病症為溶酶體貯積症。在一些實施例中，遺傳病症係選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、CLN1、CLN2 C胱胺酸病、法布里病 (Fabry disease)、I型戈謝病 (Gaucher

disease)、II型戈謝病、III型戈謝病、龐培氏病(Pompe disease)、泰-薩克斯病(Tay Sachs disease)、桑多霍夫病(Sandhoff disease)、異染性腦白質營養不良、I型黏脂貯積症、II型黏脂貯積症、III型黏脂貯積症、IV型黏脂貯積症、賀勒病(Hurler disease)、亨特病(Hunter disease)、A型聖菲利波病(Sanfilippo disease)、B型聖菲利波病、C型聖菲利波病、D型聖菲利波病、A型莫奎病(Morquio disease)、B型莫奎病、馬羅托-拉米病(Maroteau-Lamy disease)、斯利病(Sly disease)、A型尼曼-匹克病(Niemann-Pick disease)、B型尼曼-匹克病、C1型尼曼-匹克病、C2型尼曼-匹克病、I型辛德勒病(Schindler disease)、II型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷(ADA-SCID)、慢性肉芽腫病(CGD)及神經元蠟樣質脂褐質沈積症。在一些實施例中，遺傳病症為龐培氏病。在一些實施例中，遺傳病症為神經元蠟樣質脂褐質沈積症。在一些實施例中，治療蛋白包含選自由以下組成之群的酶： α -半乳糖苷酶(A或B)、 β -半乳糖苷酶、 β -己糖胺酶(A或B)、半乳糖神經醯胺酶、芳基硫酸酯酶(A或B)、 β -葡萄糖腦苷脂酶、葡萄糖腦苷脂酶、溶酶體酸性脂肪酶、溶酶體酶酸性神經鞘磷脂酶、甲醯基甘胺酸生成酶、艾杜糖醛酸酶(例如， α -L)、乙醯基-CoA： α -胺基葡萄糖苷N-乙醯基轉移酶、葡萄糖胺聚糖 α -L-艾杜糖醛水解酶、乙醯肝素N-硫酸酯酶、N-乙醯基- α -D-胺基葡萄糖苷酶(NAGLU)、艾

杜糖醛酸-2-硫酸酯酶、半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶、N-乙醯基半乳糖胺-6-硫酸酯酶、N-磺基葡萄糖胺磺基水解酶、葡萄糖胺聚糖N-乙醯基半乳糖胺4-硫酸酯酶、 β -葡萄糖醛酸酶、玻尿酸酶、 α -N-乙醯基神經胺酸苷酶(唾液酸酶)、神經節苷脂唾液酸酶、磷酸轉移酶、 α -葡萄糖苷酶、 α -D-甘露糖苷酶、 β -D-甘露糖苷酶、天冬胺醯胺基葡萄糖苷酶、 α -L-海藻糖苷酶、battenin、棕櫚醯蛋白硫酯酶及其他Batten相關蛋白(例如，蠟樣質-脂褐質沈積症神經元蛋白6)，或其酶活性片段。在一些實施例中，治療蛋白為 α -葡萄糖苷酶或其酶活性片段。在一些實施例中，治療蛋白為棕櫚醯蛋白硫酯酶1(PPT1)。在一些實施例中，治療蛋白為三肽基肽酶1(TPP1)。在一些實施例中，治療蛋白為天冬胺醯胺基葡萄糖苷酶。在一些實施例中，治療蛋白為NAGLU(SEQ ID NO:54)。在一些實施例中，治療蛋白為NAGLU之成熟肽，其對應於SEQ ID NO:54之胺基酸24-743，其在去除原生信號肽(SEQ ID NO:180)後保留。在一些實施例中，核酸構築體進一步包含翻譯起始序列。在一些實施例中，翻譯起始序列包含Kozak序列。在一些實施例中，編碼vIGF2之核酸序列在編碼治療蛋白之核酸序列之5'處。在一些實施例中，編碼vIGF2之核酸序列在編碼治療蛋白之核酸序列之3'處。在一些實施例中，核酸構築體進一步包含在vIGF2核苷酸序列與編碼治療蛋白之核酸序列之間的編碼連接子肽之連接子序列。在一些實施例中，連接子肽包含SEQ ID NO:181-188。在一些實施例中，

核酸構築體為病毒載體。在一些實施例中，病毒載體為腺病毒載體、腺相關病毒(AAV)載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體、痘病毒載體、牛痘病毒載體、腺病毒載體或疱疹病毒載體。

【0004】 在額外態樣中，提供醫藥組合物，其包含治療有效量之本文提供之任一核酸構築體，醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0005】 在其他態樣中，提供用於治療遺傳病症之方法，其包括向有需要之個體投與本文提供之任一核酸構築體或本文提供之任一醫藥組合物。在一些實施例中，遺傳病症為溶酶體貯積症。在一些實施例中，遺傳病症係選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、Batten病、胱胺酸病、法布里病、I型戈謝病、II型戈謝病、III型戈謝病、龐培氏病、泰-薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I型黏脂貯積症、II型黏脂貯積症、III型黏脂貯積症、IV型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A型聖菲利波病、B型聖菲利波病、C型聖菲利波病、D型聖菲利波病、A型莫奎病、B型莫奎病、馬羅托-拉米病、斯利病、A型尼曼-匹克病、B型尼曼-匹克病、C1型尼曼-匹克病、C2型尼曼-匹克病、I型辛德勒病、II型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷(ADA-SCID)、慢性肉芽腫病(CGD)及神經元蠟樣質脂褐質沈積症(Batten病)。在一些實施例中，遺傳病症為龐培氏病。在一些實施例中，遺傳病症為

神經元蠟樣質脂褐質沈積症。在一些實施例中，遺傳病症為天冬胺醯葡萄糖胺尿症。在一些實施例中，投與係以鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內、腦室內、腦實質內、皮下或其組合方式進行。在一些實施例中，投與係以鞘內方式進行。

【0006】 在其它態樣中，提供醫藥組合物，其包含本文提供之任一基因治療載體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，該醫藥組合物用於治療遺傳病症。在其它態樣中，提供醫藥組合物，其包含本文提供之任一核酸構築體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，該醫藥組合物用於製備用於治療遺傳病症之藥物。在一些實施例中，遺傳病症為溶酶體貯積症。在一些實施例中，遺傳病症係選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、Batten病、胱胺酸病、法布里病、I型戈謝病、II型戈謝病、III型戈謝病、龐培氏病、泰-薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I型黏脂貯積症、II型黏脂貯積症、III型黏脂貯積症、IV型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A型聖菲利波病、B型聖菲利波病、C型聖菲利波病、D型聖菲利波病、A型莫奎病、B型莫奎病、馬羅托-拉米病、斯利病、A型尼曼-匹克病、B型尼曼-匹克病、C1型尼曼-匹克病、C2型尼曼-匹克病、I型辛德勒病、II型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷(ADA-SCID)、慢性肉芽腫病(CGD)及神經元蠟樣質脂褐質沈積症。在一些實施例中，遺傳病症為龐培氏病。在一些實施例中，遺傳病症為神經元蠟樣質脂褐質沈積

症。在一些實施例中，遺傳病症為天冬胺醯葡萄糖胺尿症。在一些實施例中，組合物經調配用於鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內或皮下投與。在一些實施例中，組合物經調配用於鞘內投與。

【0007】 在額外態樣中，提供編碼融合蛋白之核酸，該融合蛋白之胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 47-53組成之群之序列具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%之一致性。在一些實施例中，該核酸與選自由SEQ ID NO: 60-67組成之群之序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

【0008】 在其它態樣中，提供醫藥組合物，其包含上述核酸中之任一者及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0009】 在其它態樣中，醫藥組合物包含融合蛋白，該融合蛋白之胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 47-53及SEQ ID NO: 60-67組成之群之序列具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%之一致性，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0010】 在額外態樣中，提供基因治療載體，其包含編碼與選自由SEQ ID NO: 47-53及SEQ ID NO: 60-67組成之群之序列具有至少90%、95%、96%、97%、98%

或99%一致性之胺基酸序列的核酸；及編碼與選自由SEQ ID NO:106、109、111、119、120及121組成之組之序列具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性之胺基酸序列的核酸。在一些實施例中，基因治療載體為病毒載體。在一些實施例中，病毒載體為腺病毒載體、腺相關病毒(AAV)載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體、痘病毒載體、牛痘病毒載體、腺病毒載體或疱疹病毒載體，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0011】 在額外態樣中，提供治療CLN1/PPT1疾病或CLN2/TPP1疾病之方法，其包括向有需要之個體投與治療有效量之本文中之任一核酸、本文中之任一融合蛋白、本文中之任一基因治療載體或本文中之任一醫藥組合物。在一些實施例中，投與係以鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內、腦室內、腦實質內、皮下或其組合方式進行。

【0012】 在一些實施例中，該核酸具有與選自由SEQ ID NO:189-250組成之群之序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的核酸序列。

【0013】 在額外態樣中，提供醫藥組合物，其包含本文中之任一核酸、醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0014】 在一些實施例中，提供與選自由SEQ ID NO: 90-103組成之群之序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的變體IGF2 (vIGF2) 肽。

【0015】 在一些實施例中，變體IGF2 (vIGF2) 肽與選自SEQ ID NO: 106、109、111、119、120、121之至少一個序列具有至少98%一致性。在一些實施例中，vIGF2 肽與SEQ ID NO: 120或121具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性。

【0016】 在一些實施例中，提供融合蛋白，其包含變體vIGF2 肽及治療蛋白，該治療蛋白之胺基酸序列與選自由SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 4之胺基酸殘基21-306、SEQ ID NO: 4之胺基酸殘基28-306、SEQ ID NO: 8、SEQ ID NO: 46及SEQ ID NO: 54組成之群之序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性。

【0017】 在一些實施例中，融合蛋白具有與選自由SEQ ID NO: 60-67、SEQ ID NO: 47-53及SEQ ID NO: 54-59組成之群之序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，融合蛋白進一步包含溶酶體裂解肽。在一些實施例中，該溶酶體裂解肽具有SEQ ID NO: 188。在一些實施例中，vIGF2 肽在治療蛋白之N末端。在一些實施例中，vIGF2 肽在治療蛋白之C末端。

【0018】 在一些實施例中，融合蛋白包含信號序列。在一些實施例中，信號序列具有與選自由SEQ ID

NO:169-180 組成之群之序列具有至少 95%、96%、97%、98% 或 99% 一致性的胺基酸序列。

【0019】 在一些實施例中，治療蛋白為 PPT1 或其酶活性片段、TPP1 或其酶活性片段、或 NAGLU 或其酶活性片段。

【0020】 在一些實施例中，融合蛋白相比於缺乏 vIGF2 肽之相應蛋白更有效地由靶細胞吸收。在一些實施例中，融合蛋白由腦中之細胞吸收。在一些實施例中，融合蛋白由神經元細胞吸收。在一些實施例中，融合蛋白由神經膠質細胞吸收。

【0021】 本文亦提供醫藥組合物，其包含具有 vIGF2 肽及治療蛋白之融合蛋白，以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。本文亦提供治療溶酶體貯積症之方法，其包括向有需要之個體投與此類醫藥組合物。在一些實施例中，溶酶體貯積症係選自由 CLN1/PPT1 疾病、CLN2/TPP1 疾病及 B 型聖菲利波病組成之群。在一些實施例中，融合蛋白或包含融合蛋白之醫藥組合物係以鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內、腦室內、腦實質內、皮下或其組合方式投與。

【0022】 在一些實施例中，投與醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(ASM)在腦中之積累。在一些實施例中，投與醫藥組合物預防/減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)在腦中之升高。在一些實施例中，投與醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(ASM)在皮質或丘腦中之積累。在一些實施例中，投與醫藥組合物預防/

減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)腦皮質或丘腦之升高。

【0023】 本文亦提供編碼包含vIGF2及治療蛋白之融合蛋白之核酸，其中該核酸與選自由SEQ ID NO:189-250組成之群之序列具有至少85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%的一致性。

【0024】 在額外態樣中，提供醫藥組合物，其包含本文中之任一融合蛋白及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0025】 在其它態樣中，提供基因治療載體，其包含編碼與SEQ ID NO: 51具有至少90%一致性之胺基酸序列的核酸。在一些實施例中，基因治療載體為病毒載體。在一些實施例中，病毒載體為腺病毒載體、腺相關病毒(AAV)載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體、痘病毒載體、牛痘病毒載體、腺病毒載體或疱疹病毒載體。

【0026】 在額外態樣中，提供醫藥組合物，其包含本文提供之任一基因治療載體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0027】 在另一方面，提供核酸構築體，其包含：(a)編碼治療蛋白之核酸序列，及(b)編碼變體IGF2(vIGF2)肽之核酸序列，其與選自SEQ ID NO: 90-103之至少一個序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%的一致性。

在一些態樣中，vIGF2肽具有與選自SEQ ID NO: 106、109、111、119、120、121之IGF2變體肽具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，vIGF2肽包含與選自由SEQ ID NO: 120及SEQ ID NO: 121組成之群之IGF2變體肽具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。

【0028】 在一些態樣中，核酸進一步包含編碼連接子之序列，該連接子具有與選自由SEQ ID NO: 181-188組成之群之序列具至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的序列。在一些實施例中，與具有SEQ ID NO: 80之胺基酸序列之vIGF2肽相比，vIGF2肽能夠增加治療蛋白之表達及/或分泌。在一些實施例中，與具有SEQ ID NO: 80之胺基酸序列之vIGF2肽相比，vIGF2肽對CI-MPR具有增加之親和力。在一些實施例中，vIGF2肽能夠改良治療蛋白在靶細胞諸如人類腦細胞中之吸收。在一些實施例中，人類腦細胞是神經元細胞或神經膠質細胞。

【0029】 在某些態樣中，治療蛋白能夠替代具有遺傳病症之個體中與遺傳病症相關的缺陷或缺乏之蛋白質。在一些實施例中，遺傳病症為溶酶體貯積症。在一些實施例中，遺傳病症選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、神經元蠟樣質脂褐質沈積症、CLN1/PPT1疾病、CLN2/PPT1疾病、胱胺酸病、法布里病、I型戈謝病、II型戈謝病、III型戈謝病、龐培氏病、泰-薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I型黏脂貯積症、II型黏

脂貯積症、III型黏脂貯積症、IV型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A型聖菲利波病、B型聖菲利波病、C型聖菲利波病、D型聖菲利波病、A型莫奎病、B型莫奎病、馬羅托-拉米病、斯利病、A型尼曼-匹克病、B型尼曼-匹克病、C1型尼曼-匹克病、C2型尼曼-匹克病、I型辛德勒病、II型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷(ADA-SCID)及神經元蠟樣質脂褐質沈積症。在一些實施例中，遺傳病症係選自由CLN1/PPT1疾病、CLN2/PPT1疾病、龐培氏病及MPS IIIB疾病組成之群。在一些態樣中，遺傳病症為CLN1/PPT1疾病或CLN2/PPT1疾病。

【0030】 在一些態樣中，治療蛋白包含選自由以下組成之群之人類酶： α -半乳糖苷酶(A或B)、 β -半乳糖苷酶、 β -己糖胺酶(A或B)、半乳糖神經醯胺酶、芳基硫酸酯酶(A或B)、 β -葡糖腦苷脂酶、葡糖腦苷脂酶、溶酶體酸性脂肪酶、溶酶體酶酸性神經鞘磷脂酶、甲醯基甘胺酸生成酶、艾杜糖醛酸酶(例如， α -L)、乙醯基-CoA: α -胺基葡糖苷N-乙醯基轉移酶、葡糖胺聚糖 α -L-艾杜糖醛水解酶、乙醯肝素N-硫酸酯酶、N-乙醯基- α -D-胺基葡糖苷酶(NAGLU)、艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶、半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶、N-乙醯基半乳糖胺-6-硫酸酯酶、N-磺基葡糖胺磺基水解酶、葡糖胺聚糖N-乙醯基半乳糖胺4-硫酸酯酶、 β -葡糖醛酸酶、玻尿酸酶、 α -N-乙醯基神經胺酸苷酶(唾液酸酶)、神經節苷脂唾液酸酶、磷酸轉移酶、 α -葡糖苷酶、 α -D-甘露糖苷酶、 β -D-甘露糖苷酶、天冬胺醯

胺基葡萄糖苷酶、 α -L-海藻糖苷酶、battenin、PPT1、TPP1及其他Batten相關蛋白(例如，蠟樣質-脂褐質沈積症神經元蛋白6)，或其酶活性片段。在一些實施例中，治療蛋白為人類溶酶體酶或其酶活性片段。在一些實施例中，人類溶酶體酶為 α -葡萄糖苷酶、PPT1、TPP1或NAGLU。

【0031】 在一些態樣中，核酸構築體進一步包含編碼信號肽之序列。在一些實施例中，信號肽為選自由SEQ ID NO:169-180組成之群之序列。在一些實施例中，編碼vIGF2之核酸序列在編碼治療蛋白之核酸序列之5'處。在其他實施例中，編碼vIGF2之核酸序列在編碼治療蛋白之核酸序列之3'處。

【0032】 本文進一步提供包含本文所述核酸之基因治療載體。在一些實施例中，基因治療載體為病毒載體。在一些實施例中，病毒載體為腺病毒載體、腺相關病毒(AAV)載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體、痘病毒載體、牛痘病毒載體、腺病毒載體或疱疹病毒載體。

【0033】 在一些態樣中，本文之核酸構築體係在質體或細菌人工染色體中。在一些實施例中，本文所述之核酸構築體係在宿主細胞中。

【0034】 進一步提供醫藥組合物，其包含治療有效量之本文所述之核酸構築體，或包含本文所述之核酸構築體之基因治療載體，以及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一

些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0035】 本文進一步提供用於治療遺傳病症之方法，其包括向有需要之個體投與本文所述之核酸構築體、基因治療載體及/或醫藥組合物。在一些實施例中，遺傳病症為溶酶體貯積症。在一些實施例中，遺傳病症係選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、神經元蠟樣質脂褐質沈積症、CLN1/PPT1疾病、CLN2/PPT1疾病、胱胺酸病、法布里病、I型戈謝病、II型戈謝病、III型戈謝病、龐培氏病、泰-薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I型黏脂貯積症、II型黏脂貯積症、III型黏脂貯積症、IV型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A型聖菲利波病、B型聖菲利波病、C型聖菲利波病、D型聖菲利波病、A型莫奎病、B型莫奎病、馬羅托-拉米病、斯利病、A型尼曼-匹克病、B型尼曼-匹克病、C1型尼曼-匹克病、C2型尼曼-匹克病、I型辛德勒病、II型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷(ADA-SCID)及慢性肉芽腫病(CGD)。在一些實施例中，遺傳病症為Batten病，諸如CLN1/PPT1疾病或CLN2/TPP1疾病。在一些實施例中，遺傳病症為龐培氏病或B型聖菲利波病。

【0036】 在一些實施例中，投與係以鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內、腦室內、腦實質內、皮下或其組合方式進行。

【0037】 在一些態樣中，投與核酸、基因治療載體、融合蛋白或醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(A S M)在腦中之積累。在一些實施例中，投與核酸、基因治療載體、融合蛋白或醫藥組合物預防/減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(G F A P)在腦中之升高。在一些實施例中，投與核酸、基因治療載體、融合蛋白或醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(A S M)在皮質或丘腦中之積累。在一些態樣中，投與核酸、基因治療載體、融合蛋白或醫藥組合物預防/減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(G F A P)腦皮質或丘腦之升高。

【0038】 在一些態樣中，核酸編碼具有與選自由SEQ ID NO: 60-67組成之群之序列具至少95%、96%、97%、98%或99%一致性之序列的融合蛋白。在一些實施例中，核酸編碼具有與選自由SEQ ID NO: 47-53組成之群之序列具至少98%一致性之序列的融合蛋白。

【0039】 在一些態樣中，核酸編碼融合蛋白，該融合蛋白包含：(a)與選自由SEQ ID NO: 106、109、111、119、120及121組成之群之序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列；及(b)與選自由SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 4之殘基21-306、SEQ ID NO: 4之殘基28-306、SEQ ID NO: 8及SEQ ID NO: 46組成之群之序列具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，核酸編碼與SEQ ID NO: 120及121具有至少95%、96%、97%、98%或99%

一致性之 v I G F 2 。 在 一 些 實 施 例 中 ， 核 酸 編 碼 融 合 蛋 白 ， 該 融 合 蛋 白 包 含 ： (a) S E Q I D N O : 1 0 6 、 1 0 9 、 1 1 1 、 1 1 9 、 1 2 0 或 1 2 1 中 之 至 少 一 者 ； 及 (b) S E Q I D N O : 4 、 S E Q I D N O : 4 之 殘 基 2 1 - 3 0 6 、 S E Q I D N O : 4 之 殘 基 2 8 - 3 0 6 、 S E Q I D N O : 8 及 S E Q I D N O : 4 6 中 之 至 少 一 者 。 S E Q I D N O : 4 ， S E Q I D N O : 8 及 S E Q I D N O : 4 6 之 2 8 - 3 0 6 。

【0040】 在 一 些 實 施 例 中 ， 核 酸 進 一 步 編 碼 溶 酶 體 裂 解 肽 。

【0041】 在 一 些 態 樣 中 ， 融 合 蛋 白 具 有 與 S E Q I D N O : 6 0 - 6 7 及 S E Q I D N O : 4 7 - 5 3 中 之 至 少 一 者 具 至 少 9 5 % 、 9 6 % 、 9 7 % 、 9 8 % 或 9 9 % 一 致 性 之 序 列 。 在 一 些 實 施 例 中 ， 融 合 蛋 白 包 含 S E Q I D N O : 6 0 - 6 7 及 S E Q I D N O : 4 7 - 5 3 中 之 至 少 一 者 。 在 一 些 實 施 例 中 ， 融 合 蛋 白 由 S E Q I D N O : 6 0 - 6 7 及 S E Q I D N O : 4 7 - 5 3 組 成 或 基 本 上 由 S E Q I D N O : 6 0 - 6 7 及 S E Q I D N O : 4 7 - 5 3 組 成 。

【0042】 在 額 外 態 樣 中 ， 提 供 治 療 溶 酶 體 貯 積 症 之 方 法 ， 該 方 法 包 括 向 有 需 要 之 個 體 投 與 治 療 有 效 量 之 本 文 中 之 任 一 核 酸 、 本 文 中 之 任 一 融 合 蛋 白 、 本 文 中 之 任 一 基 因 治 療 載 體 或 本 文 中 之 任 一 醫 藥 組 合 物 。 在 一 些 實 施 例 中 ， 投 與 係 以 鞘 內 、 眼 內 、 玻 璃 體 內 、 經 視 網 膜 、 靜 脈 內 、 肌 肉 內 、 心 室 內 、 大 腦 內 、 小 腦 內 、 腦 室 內 、 腦 實 質 內 、 皮 下 或 其 組 合 方 式 進 行 。

【0043】 在 其 它 態 樣 中 ， 提 供 治 療 B a t t e n 病 (包 括 C L N 1 / P P T 1 疾 病 及 C L N 2 / T P P 1 疾 病) 之 方 法 ， 該 方 法 包

括向有需要之個體投與治療有效量之本文中之任一核酸、本文中之任一融合蛋白、本文中之任一基因治療載體或本文中之任一醫藥組合物。在一些實施例中，投與係以鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內、腦室內、腦實質內、皮下或其組合方式進行。

【0044】 在額外態樣中，提供醫藥組合物，其包含本文提供之任一核酸及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。在一些實施例中，賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【0045】 在額外態樣中，提供醫藥組合物，其包含本文提供之任一基因治療載體及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【0046】 在額外態樣中，提供融合蛋白，其包含：(a)溶酶體酶，及(b)變體IGF2 (vIGF2)肽，其中該vIGF2肽包含與表3之IGF2變體肽具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，vIGF2肽包含與選自由SEQ ID NO: 69-131組成之群之IGF2變體肽具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，vIGF2肽包含與選自由SEQ ID NO: 90-123組成之群之IGF2變體肽具有至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，vIGF2已經修飾以用四個甘胺酸殘基替代野生型IGF2之殘基31-38 (Δ 31-38GGGG)。在一些實施例

中，vIGF2已藉由V43L突變進一步修飾。在一些實施例中，vIGF2已經進一步修飾以用酸性殘基(天冬胺酸或麩胺酸)替代位置50處之絲胺酸。在一些態樣中，vIGF2具有SEQ ID NO:120或121之序列。

【0047】 在一些實施例中，vIGF2肽進一步包含連接子，該連接子具有與選自由SEQ ID NO: 181-188組成之群之序列具至少95%、96%、97%、98%或99%一致性的序列。在一些實施例中，連接子係可裂解的。在一些實施例中，與原生IGF2肽相比，vIGF2肽對胰島素受體及IGFR1具有降低之親和力或無親和力。在一些實施例中，與原生IGF2肽相比，vIGF2肽對CI-MPR具有增加之親和力。在一些實施例中，vIGF2肽能夠促進溶酶體酶吸收至細胞中之溶酶體中。在一些實施例中，溶酶體酶能夠替代與溶酶體貯積症相關之缺陷或缺乏之蛋白質。在一些實施例中，溶酶體貯積症選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、Batten病、胱胺酸病、法布里病、I型戈謝病、II型戈謝病、III型戈謝病、龐培氏病、泰-薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I型黏脂貯積症、II型黏脂貯積症、III型黏脂貯積症、IV型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A型聖菲利波病、B型聖菲利波病、C型聖菲利波病、D型聖菲利波病、A型莫奎病、B型莫奎病、馬羅托-拉米病、斯利病、A型尼曼-匹克病、B型尼曼-匹克病、C1型尼曼-匹克病、C2型尼曼-匹克病、I型辛德勒病、II型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷

(A D A - S C I D)、慢性肉芽腫病(C G D)及神經元蠟樣質脂褐質沈積症。在一些實施例中，溶酶體貯積症為龐培氏病。在一些實施例中，溶酶體貯積症為神經元蠟樣質脂褐質沈積症。在一些實施例中，溶酶體酶包含選自由以下組成之群之酶： α -半乳糖苷酶(A或B)、 β -半乳糖苷酶、 β -己糖胺酶(A或B)、半乳糖神經醯胺酶、芳基硫酸酯酶(A或B)、 β -葡糖腦苷脂酶、葡糖腦苷脂酶、溶酶體酸性脂肪酶、溶酶體酶酸性神經鞘磷脂酶、甲醯基甘胺酸生成酶、艾杜糖醛酸酶(例如， α -L)、乙醯基-CoA: α -胺基葡糖苷N-乙醯基轉移酶、葡糖胺聚糖 α -L-艾杜糖醛水解酶、乙醯肝素N-硫酸酯酶、N-乙醯基- α -D-胺基葡糖苷酶(N A G L U)、艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶、半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶、N-磺基葡糖胺磺基水解酶、N-乙醯基半乳糖胺-6-硫酸酯酶、葡糖胺聚糖N-乙醯基半乳糖胺4-硫酸酯酶、 β -葡糖醛酸酶、玻尿酸酶、 α -N-乙醯基神經胺酸苷酶(唾液酸酶)、神經節苷脂唾液酸酶、磷酸轉移酶、 α -葡糖苷酶、 α -D-甘露糖苷酶、 β -D-甘露糖苷酶、天冬胺醯胺基葡糖苷酶、 α -L-海藻糖苷酶、battenin、棕櫚醯蛋白硫酯酶及其他Batten相關蛋白(例如，蠟樣質-脂褐質沈積症神經元蛋白6)，或其酶活性片段。在一些實施例中，溶酶體酶為 α -葡糖苷酶或其酶活性片段。在一些實施例中，溶酶體酶為棕櫚醯蛋白硫酯酶。在一些實施例中，溶酶體酶為三肽基肽酶1。在一些實施例中，溶酶體酶為天冬胺醯胺基葡糖苷酶。

【0048】 另外，本文提供醫藥組合物，其包含治療有效量之本文提供之任一融合蛋白及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

以引用之方式併入

【0049】 本說明書中所提及之所有公開案、專利及專利申請案均以引用之方式併入本文中，其引用之程度如同各單獨的公開案、專利或專利申請案係特定且單獨地指出以引用之方式併入一般。

【圖式簡單說明】

【0050】 該專利申請檔案含有至少一個彩色製圖。在申請且支付必要費用後，專利局將提供具有彩色圖式之本專利申請案之複本。將參考闡述利用本發明原理之說明性實施例及其附圖之以下詳細描述來獲得對本發明之特徵及優點的理解，在附圖中：

【0051】 圖1顯示使用固定化CI-MPR之親和層析用於確定能夠經由磷酸化寡醣與CI-MPR相互作用之GAA的比例。第一個峰為流經管柱之物質，表明其不具有磷酸化之聚糖。後一個峰為能夠結合固定化CI-MPR之物質。用遞增之M6P梯度溶析。M6P揭示GAA既包含含M6P之溶析份，又包含缺乏M6P之溶析份。由於結合CI-MPR為受體介導之內吞作用之必不可少的第一步驟，因此僅結合CI-MPR之rhGAA溶析份才能有效細胞吸收。

【0052】 圖 2 顯示包括 IGF2 之不同結合域以及單磷酸化及雙磷酸化寡醣之 CI-MPR 的結構。

【0053】 圖 3 顯示成熟的人類 IGF2 肽之序列及結構。提出影響與其他受體及血清蛋白質之結合之位點特異性胺基酸取代。

【0054】 圖 4 顯示野生型 IGF2 (wtIGF2) 肽與 CI-MPR 之結合，如藉由表面電漿共振所量測。

【0055】 圖 5 顯示與 CI-MPR 結合之變體 IGF2 (vIGF2) 肽之結合，如藉由表面電漿共振所量測。

【0056】 圖 6 顯示將 vIGF2 添加至阿葡糖苷酶 α 增加與 IGF2 / CI-MPR 結合之益處。

【0057】 圖 7 顯示將 vIGF2 添加至重組人類 N-乙醯基- α -D-胺基葡糖苷酶 (rhNAGLU) 以增加與 IGF2 / CI-MPR 結合之益處。

【0058】 圖 8 顯示野生型人類 IGF2 與胰島素受體之結合。

【0059】 圖 9 顯示 vIGF2 與胰島素受體無可偵測之結合。

【0060】 圖 10 顯示野生型 IGF2 與胰島素樣生長因子 1 受體之結合。

【0061】 圖 11 顯示與野生型 IGF2 相比，vIGF2 肽與胰島素樣生長因子 1 受體之結合減少。

【0062】 圖 12 顯示編碼天然 hGAA 及工程改造 hGAA 之基因治療表現盒之兩個實例。天然 hGAA 具有不佳磷酸化，且無法有效結合 CI-MPR。工程改造 hGAA 添加有用於改良 CIMPR 結合 (vIGF2) 之元件，併入 2GS 連接子以

使 v I G F 2 - G A A 蛋白與 C I - M P R 具有更大之相互作用，以及 B i P 信號肽以改良分泌。

【0063】 圖 1 3 顯示來自表現重組人類 P P T 1 (P P T 1 - 1)、具有 v I G F 2 靶向結構域之重組人類 P P T 1 (P P T 1 - 2) 及具有 v I G F 2 靶向結構域及 B i P 信號序列之重組人類 P P T 1 (P P T 1 - 2 9) 之細胞之棕櫚醯蛋白硫酯酶 1 (P P T 1) 的西方墨點法。蛋白質表現可受到所用 I G F 變體之影響。

【0064】 圖 1 4 顯示 P P T 1 構築體與 C I - M P R 之結合。

【0065】 圖 1 5 顯示在表現工程改造或天然 h G A A 之 C H O 細胞之條件培養基中的 G A A 活性。

【0066】 圖 1 6 顯示對 G A A 基因敲除小鼠中之 4 週基因治療小鼠研究之研究設計。

【0067】 圖 1 7 顯示如所指示未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠中之 G A A 血漿活性。

【0068】 圖 1 8 顯示如所指示未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠中量測之 G A A 水準。

【0069】 圖 1 9 顯示如所指示來自獲自經處理小鼠之血漿樣本之 r h G A A 的細胞表面受體 C I - M P R 結合。

【0070】 圖 2 0 顯示如所指示未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之脛前肌的 G A A 活性及四肝醣組織病理學評分。

【0071】 圖 2 1 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之脛前肌的肝醣 P A S 。

【0072】 圖 2 2 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之脛前肌的 h G A A 免疫組織化學。

【0073】 圖 2 3 顯示如所指示來自未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之腦及脊髓的腦 G A A 活性、腦肝醣及脊髓肝醣的組織病理學評分。

【0074】 圖 2 4 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之腦的肝醣 P A S 。

【0075】 圖 2 5 顯示如所指示來自未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之腦幹及脈絡叢的 h G A A 免疫組織化學。

【0076】 圖 2 6 顯示如所指示來自未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之脊髓的肝醣 P A S 。

【0077】 圖 2 7 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之脊髓的 h G A A 免疫組織化學。

【0078】 圖 2 8 顯示如所指示來自未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠的四頭肌 G A A 活性及肝醣組織病理學評分。

【0079】 圖 2 9 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之四頭肌的肝醣 l u x o l / P A S 。

【0080】 圖 3 0 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之四頭肌的 h G A A 免疫組織化學。

【0081】 圖 3 1 顯示如所指示來自未處理野生型(「正常」)小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠的三頭肌 G A A 活性及組織病理學評分。

【0082】 圖 3 2 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之三頭肌的肝醣 l u x o l / P A S 。

【0083】 圖 3 3 顯示如所指示來自未處理野生型小鼠或用基因治療載體或媒劑處理之 G A A 基因敲除小鼠之三頭肌的 h G A A 免疫組織化學。

【0084】 圖 3 4 顯示工程改造及野生型 P P T 1 與 C I M P R 之結合。

【0085】 圖 3 5 顯示工程改造及野生型 T P P 1 與 C I M P R 之結合。

【0086】 圖 3 6 顯示工程改造及野生型 A G A 與 C I M P R 之結合。

【0087】 圖 3 7 顯示工程改造及野生型 G L A 與 C I M P R 之結合。

【0088】 圖 3 8 顯示在條件培養基中表現各種突變 v I G F 2 - G A A 構築體之細胞中 G A A 之西方墨點法。

【0089】 圖 3 9 顯示新 I G F 2 - G A A 變體相對於來自圖 3 8 之西方墨點法之 v I G F 2 - G A A 構築體的分泌。

【0090】 圖 4 0 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之 C I - M P R 結合。

【0091】 圖 4 1 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之 C I M P R 結合之 B m a x 及 K d 值。

【0092】 圖 4 2 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之 C I - M P R 結合。

【0093】 圖 4 3 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之 C I M P R 結合之 B m a x 及 K d 值。

【0094】 圖 4 4 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之 C I - M P R 結合。

【0095】 圖 4 5 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之 C I M P R 結合之 B m a x 及 K d 值。

【0096】 圖 4 6 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之細胞吸收。

【0097】 圖 4 7 顯示各種 v I G F 2 - G A A 構築體之細胞吸收。

【0098】 圖 4 8 顯示與 C I - M P R 或 I G F 2 R 結合之各種 v I G F 2 肽。

【0099】 圖 4 9 顯示藉由西方墨點法定量之條件培養基中之 P P T 1。

【0100】 圖 5 0 顯示藉由西方墨點法定量之條件培養基中之 P P T 1 。

【0101】 圖 5 1 顯示藉由活性定量之條件培養基中之 P P T 1 。

【0102】 圖 5 2 顯示 P P T 1 西方墨點法定量與活性定量之間的相關性。

【0103】 圖 5 3 顯示 P P T 1 構築體與 C I - M P R 之結合。

【0104】 圖 5 4 顯示選定之 P P T 1 構築體之結構圖。

【0105】 圖 5 5 顯示分泌至條件培養基中之 P P T 1 之西方墨點法。

【0106】 圖 5 6 顯示藉由西方墨點法之細胞中之 P P T 1 加工。

【0107】 圖 5 7 顯示藉由西方墨點法定量之條件培養基中之 P P T 1 。

【0108】 圖 5 8 顯示相對 P P T 1 活性。

【0109】 圖 5 9 顯示 P P T 1 構築體與 C I - M P R 之結合。

【0110】 圖 6 0 顯示 P P T 1 構築體與 C I - M P R 之結合。

【0111】 圖 6 1 顯示 I G F 2 - G A A 變體之比對 (1 : v I G F 2 ; 2 : v I G F 2 - 1 7 ; 3 : I G F 2 - 2 0 ; 及 4 : I G F 2 - 2 2) 。

【0112】 圖 6 2 顯示額外之 P P T 1 構築體。

【0113】 圖 6 3 (A) 顯示 P P T 1 構築體之表現，相對於野生型、未標記之 P P T 1 (構築體 1 0 0) 正規化，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。利用標準差誤差條顯示每個樣本之四個重複轉染之平均強度。(B) 顯示培養基中之 P P T 1

表現 / PPT1 分泌，相對於野生型正規化，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。

【0114】 圖 6 4 顯示如藉由免疫螢光量測之 PPT1 構築體在大鼠皮質神經元中之吸收。(A)顯示純化之 PPT1-101 及 PPT1-104 之神經元吸收。(B)顯示來自培養基(未純化)之 PPT-1 構築體之神經元吸收。

【0115】 圖 6 5 顯示額外 NAGLU 構築體。

【0116】 圖 6 7 (A) 顯示 NAGLU 構築體之表現，相對於野生型、未標記之 PPT1 (構築體 100) 進行正規化，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。利用標準差誤差條顯示每個樣本之四個重複轉染之平均強度。(B)顯示培養基中之 PPT1 表現 / PPT1 分泌，相對於野生型正規化，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。

【0117】 圖 6 8 顯示相對於野生型、未標記之 TPP1 正規化之 TPP1 構築體的表現，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。

【0118】 圖 6 9 顯示 TPP1 構築體之 CIMPR 結合。

【0119】 圖 7 0 顯示如藉由 RT-qPCR 偵測之人類 CLN1 轉殖基因表現。

【0120】 圖 7 1 - 7 2 顯示腦自體螢光存儲材料 (ASM) 積累，其為溶酶體功能障礙之相關因素。

【0121】 圖 7 3 顯示神經膠質原纖維酸性蛋白 (GFAP)，其為星形膠質細胞增生及神經炎症之相關因素。

【實施方式】

【0122】 本文提供新穎、工程改造之IGF2肽，其具有增強之特性，包括增強之表現、分泌及CIMPR結合。本文進一步提供融合蛋白及編碼融合蛋白之核酸，該等融合蛋白包含具有增強之特性，諸如增加之CIMPR結合以及改良之表現及分泌的新穎IGF2肽及溶酶體酶。本文提供之融合蛋白及核酸構築體可用於酶替代療法及用於治療溶酶體貯積症之基因療法。

【0123】 單一基因遺傳病症之基因治療呈現對於疾病及病症之可能單次治療，該等疾病及病症中的一些具有可能在生命早期出現且有時導致長期能力喪失之破壞性症狀。遺傳病症，諸如神經系統病症或溶酶體貯積症，通常用酶替代療法治療，其向患者投與在疾病或病症狀態中缺陷或缺乏之活性蛋白質形式之治療蛋白。然而，目前療法存在難題，包括頻繁治療、產生對治療蛋白之免疫反應及難以將治療蛋白靶向感染組織、細胞或亞細胞區室。基因治療提供包括降低治療次數及持久功效之優點。

【0124】 本文提供融合蛋白，其作為酶替代療法投與，或由基因治療載體之載體編碼，該等載體提供酶替代療法或基因療法之改良，諸如在需要之處提供更多治療蛋白，從而提高治療功效。藉由改良治療蛋白之表現及細胞吸收或遞送及胞內或亞細胞靶向，本文解決此類難題。本文提供之特定工具或組分包括(但不限於)：用於增加分泌之信號

肽(例如,結合免疫球蛋白蛋白(BiP)及Gaussia信號肽);及增加治療蛋白之內吞作用之肽(例如,以高親和力與CI-MPR結合之肽,以增加細胞吸收及溶酶體遞送)。此類肽與由基因治療載體編碼之治療蛋白融合。在一些實施例中,肽為IGF2(胰島素樣生長因子2)肽或其變體。在一些實施例中,預期本文提供之基因治療載體包含編碼治療蛋白之核酸,該治療蛋白與以高親和力同CI-MPR結合之肽融合以優化基因療法之功效。

【0125】 設計用於酶替代療法之基因治療構築體。轉譯起始序列包括(但不限於)位於構築體之5'端處之Kozak序列或IRES序列,諸如CrPV IRES;接著為編碼選自GAA信號肽中之一或多者之信號肽之核酸,編碼抗胰蛋白酶抑制劑之核酸,及編碼BiP序列之核酸。在此等之後為編碼細胞靶向結構域之核酸,該細胞靶向結構域可為vIGF-2、HIRMab或TfRMab或其他細胞靶向肽或蛋白質。基因治療構築體進一步包含編碼連接子之核酸及編碼校正性酶或其酶活性片段之核酸,其中該連接子將細胞靶向結構域連接至該校正性酶或其酶活性片段。合適之校正性酶包括(但不限於) α -葡糖苷酶(GAA)、 α -半乳糖苷酶(GLA)、艾杜糖醛酸酶(IDUA)、艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶(IDS)、PPT1、TPP1、NAGLU或其酶活性片段,及發現在個體中缺乏之其他酶。

治療蛋白之胞內靶向

【0126】 大多數溶酶體蛋白之 N - 連接碳水化合物經修飾以含有稱為甘露糖 6 - 磷酸 (M 6 P) 之特定碳水化合物結構。M 6 P 為使得能夠經由膜結合 M 6 P 受體將溶酶體蛋白轉運至溶酶體之生物學信號。溶酶體貯積症之酶替代療法利用 M 6 P 受體來將治療蛋白吸收及遞送至溶酶體。某些治療劑並不利用 M 6 P 受體，包括 C e r e z y m e® 及其他重組人類 G C a s e 形式，而利用能夠結合蛋白質聚糖上之末端甘露糖且遞送至溶酶體之甘露糖受體。某些酶替代治療劑面臨之問題為：少量之 M 6 P 存在於酶治療劑上，而其需要較高劑量來達到治療功效。此導致實質上較長之輸注時間、較高之發展對於治療劑之免疫反應之機率及較高之藥物需求，從而需要增加蛋白質製造，導致成本增加。

【0127】 C I - M P R 自循環捕獲含 M 6 P 之溶酶體酶。受體具有針對 M 6 P 及胰島素樣生長因子之不同的結合域 (結構域 1 - 3 及 7 - 9，參見圖 2)，且因此亦稱為 I G F 2 / 甘露糖 - 6 - 磷酸受體或 I G F 2 / C I - M P R。可利用此受體來靶向含 M 6 P 或 I G F 2 或 I G F 2 變體之酶替代治療劑。此受體針對此等配體 (包括胰島素樣生長因子) 之結合親和力提供於表 1 中。值得注意的是，I G F 2 肽針對 C I - M P R 比單磷酸化或雙磷酸化寡醣具有更高結合親和力。

表 1：CI-MPR 之配體	
配體	結合親和力(表觀 Kd；nM)
IGF2	0.03-0.2
[Leu27]IGF2	0.05
雙-M6P	2
β-半乳糖苷酶	20
五甘露糖-M6P	6,000
游離 M6P	7,000

【0128】 因此，在一些實施例中，期望設計改良之變體 IGF2 (vIGF2) 肽，以製備具有增加之穩定性、CI-MPR 結合、細胞吸收及溶酶體定位的治療性融合蛋白，例如在治療諸如溶酶體貯積症之疾病中。

【0129】 在一些實施例中，變體 vIGF2 具有改良之與 CI-MPR 之結合，CI-MPR 負責將 IGF2 細胞吸收及遞送至溶酶體以進行降解。一些變體 IGF2 肽對胰島素樣生長因子受體 1 (IGF1R) 之親和力降低。在一些實施例中，IGF2 對整聯蛋白具有降低之親和力或無親和力。在一些實施例中，IGF2 對至少一種胰島素樣生長因子結合蛋白 (IGFBP1-6) 亦具有降低之親和力或無親和力。在一些實施例中，IGF2 變體與肝素之結合降低或無結合。在一些實施例中，IGF2 變體

【0130】 設計 vIGF2 肽之目標為改良 vIGF2 之生物物理特性，並增強與 CI-MPR 之結合/細胞吸收及溶酶體遞送，同時使其他功能最小化。因此，vIGF2 肽可 (1) 改良 vIGF2 之穩定性/溶解性；(2) 減弱對 IR/IGF1R/整聯蛋白之結合親和力；及 (3) 改良對 CI-MPR 之結合親和力。在一些實施例中，使用結構指導之合理設計來設計 vIGF2 肽，從而鑑定關鍵殘基與不必要殘基、點突變及截短。在一些實施例中，使用包括系統突變研究之電腦模擬計算實驗來設計 vIGF2 肽，以確定給定之突變是否影響穩定性及對各種結合搭配物之親和力、丙胺酸掃描誘變 (NAMD) 及/或改良 IGF2 溶解性、生物利用度及/或降低免疫原性。在一些

實施例中，基於分裂 GFP 分析經由定向進化來設計 vIGF2 肽。在一些實施例中，經由基於噬菌體展示之定向進化來設計 vIGF2 肽。

【0131】 在一些實施例中，使用包括系統突變研究之電腦模擬計算實驗來設計 vIGF2 肽，以確定給定之突變是否影響 IGF2 肽之穩定性。在一些實施例中，具有突變之肽之穩定性與野生型 IGF2 相同或增加。

【0132】 在一些實施例中，vIGF2 肽經設計成減少與整聯蛋白之結合。在一些實施例中，與整聯蛋白之結合減少之 vIGF2 肽包含突變 R24E/R34E、R24E/R37E/R38E、R34E/R37E/R38E、R24E/R37E、R24E/R38E 或 R24E/R34E/R37E/R38E。在一些實施例中，vIGF2 肽與整聯蛋白及肝素之結合降低，例如殘基 R37、R38 或 R40 之突變。

【0133】 在一些實施例中，突變 T16I、T16V、T16L、T16F、T16Y 或 T16W 增加 vIGF2 與 CI-MPR 之結合。在一些實施例中，突變 T16V 或 T16Y 增加 vIGF2 與 CI-MPR 之結合。在一些實施例中，在 D23 處之突變，例如 D23K 或 D23R，增加 vIGF2 與 CI-MPR 之結合。在一些實施例中，在 F19 處之突變，例如 F19W，增加 vIGF2 與 CI-MPR 之結合。在一些實施例中，在 S50 處之突變，例如 S50D 或 S50E，增加 vIGF2 與 CI-MPR 之結合。在一些實施例中，具有突變 D23K 及 S50E 之 vIGF2 具有增加之與 CI-MPR 之結合。在一些實施例中，具有突變 Δ1-4、

E 6 R、Y 2 7 L 及 K 6 5 R 之 v I G F 2 具有增加之與 C I - M P R 之結合。在一些實施例中，具有突變 Δ 3 3 - 4 0、D 2 3 R、F 2 6 E 及 S 5 0 E 之 v I G F 2 具有增加之與 C I - M P R 之結合。

【0134】 在一些實施例中，v I G F 2 肽經設計為具有降低之 I G F R 1 結合。在一些實施例中，與影響 C I - M P R 結合之突變相比，影響 I G F 1 R 結合之突變在 I G F 2 之不同面上。在一些實施例中，F 2 6、Y 2 7 及 V 4 3 對於結合 I G F 1 R 很重要。在一些實施例中，具有 S 2 9 N、R 3 4 _ G S、S 3 9 _ P Q、R 3 4 _ G S / S 3 9 _ P Q、S 2 9 N / S 3 9 _ P Q 或 S 2 9 N / S 3 9 P Q、R 4 3 _ G S 之突變之 v I G F 2 肽與胰島素受體及 I G F 1 R 之結合降低。在一些實施例中，具有 S 3 9 _ P Q 突變(S 3 9 後之 P Q 插入)之 v I G F 2 肽與胰島素受體及 I G F 1 R 之結合降低。在一些實施例中，在 G 1 1、V 1 4、L 1 7、G 2 5、F 2 6、Y 2 7、F 2 8、S 2 9、R 3 0、P 3 1、A 3 2、S 3 3、V 3 5、S 3 6、R 3 7、S 3 9、G 4 1、I 4 2、V 4 3、E 4 4、F 4 8、T 5 3、Y 5 9、C 6 0 或 A 6 1 處具有突變之 v I G F 2 肽具有降低之與 I G F 1 R 之結合。在一些實施例中，在 G 1 0、L 1 3、V 1 4、L 1 7、F 2 6、Y 2 7、F 2 8、S 2 9、R 3 0、P 3 1、A 3 2、S 3 3、V 3 5、G 4 1、I 4 2、V 4 3、T 5 8 或 Y 5 9 處具有突變之 v I G F 2 肽具有降低之與 I G F 1 R 之結合。在一些實施例中，具有突變 V 1 4 D / F 2 6 A / F 2 8 R / V 4 3 D 之 v I G F 2 肽具有降低之與 I G F 1 R 之結合。在一些實施例中，具有突變 F 2 6 S、Y 2 7 L 或 V 4 3 L 之 v I G F 2 肽具有降低之與 I G F 1 R 及 / 或胰島素受體之結合。

【0135】 在一些實施例中，vIGF2肽在C結構域中具有缺失(例如，殘基32-41，SRVSRRSR)，導致vIGF2肽與IGF1R、胰島素受體、肝素及整聯蛋白之結合降低。在一些實施例中，vIGF2肽具有突變 Δ 1-4、E6R、 Δ 30-39。在一些實施例中，vIGF2肽具有突變 Δ 1-4、E6R、 Δ 33-40。

【0136】 在一些實施例中，vIGF2肽具有突變以降低其不穩定性指數。在一些實施例中，具有增加之穩定性之IGF2肽的突變包括R38G、R38G/E45W、R38G/E45W/S50G、P31G/R38G/E45W/S50G或L17N/P31G/R38G/E45W/S50G。在一些實施例中，具有增加之穩定性之IGF2肽的突變包括R38G、R38G/E45W、R38G/E45W/S50G、P31G/R38G/E45W/S50G、L17N/P31G/R38G/E45W/S50G、L17N/P31G/R38G/E45W/S50G/S66G、L17N/P31G/R38G/E45W/S50G/A64M/S66G或S5L/L17N/P31G/R38G/E45W/S50G/A64M/S66G。

【0137】 在一些實施例中，vIGF2肽經突變以減少聚集。在一些實施例中，易於聚集之殘基包括殘基17-21(LQFVC)、41-49(GIVEECFR)或53-62(LALLETYCAT)。在一些實施例中，vIGF2肽在F26、Y59、Y27、V14、A1或L8處突變以減少聚集。

【0138】 在一些實施例中，vIGF2肽經設計為具有降低之與IGFBP之結合。在一些實施例中，vIGF2肽具有突變L8A、V20A或L56A。在一些實施例中，在E6、L8、R24、G25、F26、Y27或F28處具有突變之vIGF2肽具有降低之與IGFBP4之結合。在一些實施例中，在T7、G10、V14、V43、E44、C47或F48處具有突變之vIGF2肽具有降低之與IGFBP4之結合。在一些實施例中，在E6或L8處具有突變之vIGF2肽與IGFBP4之結合降低。在一些實施例中，具有突變E6Q或T7A之vIGF2肽與人類血清結合蛋白之結合降低。在一些實施例中，具有突變Q18Y或F19L之vIGF2肽與人類血清結合蛋白之結合降低。在一些實施例中，在E6Q、T7A、Q18Y或F19L處具有突變之vIGF2肽與人類血清結合蛋白之結合降低。

【0139】 在一些實施例中，vIGF2肽已經修飾以用GGGG替代殘基31-38 (vIGF2 Δ 31-38GGGG)，且該等vIGF2肽中之一些進一步含有V43L及S50E或S50D突變。(SEQ ID NO: 120-121)。在一些實施例中，與SEQ ID NO: 120-121具有至少95%一致性之vIGF2肽增強治療蛋白之表現及/或分泌。在一些實施例中，治療蛋白為PPT1或TPP1或其酶活性片段。

用於基因療法之治療性融合蛋白

【0140】 本文提供由基因治療載體產生之治療性融合蛋白。在一些實施例中，融合蛋白由用編碼融合蛋白之基因治療載體轉導之細胞分泌。在一些實施例中，經轉導的細

胞係在組織或器官(例如,肝)內。一旦自細胞分泌,融合蛋白即經由患者之血管系統轉運且到達相關組織。在一些實施例中,治療性融合蛋白經工程改造以具有改良之分泌。在一些實施例中,融合蛋白包含用於相較於對應治療蛋白或包含僅具有原生信號肽之治療蛋白改良分泌量的信號肽。

【0141】 在一些實施例中,所提供之基因治療載體經工程改造以改良治療蛋白之遞送。舉例而言,在一些情況下,藉由僅僅在患者體內產生足夠量之治療蛋白,若歸因於例如阻礙治療蛋白分配至有需要之位點之物理及/或生物學障壁,不充分量之治療蛋白經遞送至需要治療蛋白之細胞中,則基因療法可能不會達成預期治療。因此,即使基因療法能夠用高濃度之治療蛋白浸沒血液或組織至飽和點,該基因療法亦可能並非充分治療性的。另外,非產生性清除路徑可移除絕大部分的治療蛋白。即使將治療蛋白自脈管組織中轉運至組織(例如,肌纖維)內之間隙空間,亦不能保證充足的治療效果。為了有效治療溶酶體貯積症,治療有效量之治療蛋白必須經歷細胞內吞作用及溶酶體遞送以產生有意義的功效。本發明藉由提供編碼融合蛋白之基因治療載體解決此等問題,該等融合蛋白包含使得能夠將治療蛋白內吞至治療靶細胞中從而產生有效治療的肽。在一些實施例中,使得能夠進行內吞作用之肽為結合CI-MPR之肽。在一些實施例中,結合CI-MPR之肽為vIGF2肽。已知重組表現之GLA充分磷酸化,因此與

CIMPR 結合，但令人驚訝的是，小鼠中表現之 GLA 磷酸化不足且與 CIMPR 結合不佳。因此，用於基因療法中之 GLA 出乎意料地需要額外的工程改造以增強 CIMPR 結合（諸如 IGF2 標籤）。

【0142】 本文提供編碼融合蛋白之基因治療載體，該等融合蛋白包含使得能夠將治療蛋白內吞至治療靶細胞中之肽。在一些實施例中，基因治療載體編碼包含治療蛋白及結合 CI-MPR 之肽的融合蛋白。此類融合蛋白當由基因治療載體表現時，將治療蛋白（諸如酶替代治療劑）靶向至需要其之細胞，增加至此類細胞中之遞送或由此類細胞之細胞吸收，且將治療蛋白靶向至亞細胞位置（例如，溶酶體）。在一些實施例中，肽為 IGF2 肽或其變體，其可將治療蛋白靶向至溶酶體。此外，在一些實施例中，本文中之融合蛋白進一步包含增加分泌之信號肽，諸如 BiP 信號肽或 Gaussia 信號肽。在一些實施例中，融合蛋白包含連接子序列。在一些實施例中，編碼本文中之融合蛋白之核酸包含內部核糖體進入序列。 Uh

用於酶替代療法之治療性融合蛋白

【0143】 本文提供用於酶替代療法而生產之治療性融合蛋白。在一些實施例中，所提供之融合蛋白經工程改造以改良治療蛋白之遞送。例如，在一些情況下，若歸因於例如阻礙治療蛋白分配至有需要之位點之物理及/或生物學障壁，不充分量之治療性融合蛋白經遞送至需要治療蛋白之細胞中，則融合蛋白可能不會達成預期治療。即使將治療

蛋白自脈管組織中轉運至組織(例如，肌纖維)內之間隙空間，亦不能保證充足的治療效果。為了有效治療溶酶體貯積症，治療有效量之治療蛋白必須經歷細胞內吞作用及溶酶體遞送以產生有意義的功效。本發明藉由提供包含肽之融合蛋白解決此等問題，該肽使得能夠將治療蛋白內吞至治療靶細胞中，從而導致有效治療。在一些實施例中，實現內吞作用之肽為與CI-MPR結合之肽。在一些實施例中，與CI-MPR結合之肽為vIGF2肽。

【0144】 本文提供融合蛋白，其包含使治療蛋白能夠內吞至治療靶細胞中的肽。在一些實施例中，融合蛋白包含與CI-MPR結合之肽。此類融合蛋白用作酶替代治療劑，增加遞送至需要該等蛋白質之細胞或由需要該等蛋白質之細胞進行細胞吸收，且將治療蛋白靶向亞細胞位置(例如，溶酶體)。在一些實施例中，該肽為IGF2肽或其變體，其可將治療蛋白靶向溶酶體。

【0145】 本文提供包含vIGF2肽之用於酶替代療法或基因療法的治療蛋白。例示性蛋白質提供於下表2中。

表 2：胺基酸序列		SEQ ID NO
天然 hGAA	MGVRHPPCSHRL LAVCALVSLATAALLGHILLHDFLLVPRELSGS SPVLEETHPAHQQGASRPGRDAQAH PGRPRAVPTQCDVPPNSR FDCAPDKAITQE QCEARGCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSY PSYKLENLSSEMGYTATLTRTPTFFPKDILTLRLDVMMETENR LHFTIKDPANRRYEVPLETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRR QLDGRVLLNTTVAPLFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLML STSWTRITLWNRDLAPTPGANLYGSHPFYLALEDGGS AHGVFLL NSNAMDVVLQPSALSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDV VGYPFMPPYWGLGFHL CRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDV QWNDLDYMDSRRDFTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIV DPAISSSGPAGSYRPYDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFP DFTNPTALAWWEDMVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSED GCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNL Y	1

	GLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGGRYAGHWTGDVWS SWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQ LGAFYPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLP HLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEAL LITPVLQAGKAEVTGYFPLGTWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPRE PAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPM ALAVALTKGGEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTI VNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTY SPDTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC	
工 程 改 造 hGAA (BiP-vIGF2- GAA)	MKLSLVAAMLLLLSAARASRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR PASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSEGSGGGSGGG GSRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQC EARGCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSEMGE YTATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYE VPLETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAP LFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDL APTPGANLYGSHPFYLALEDGGSAGHVFLLSNAMDVVLQPSPA LSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPYPWGLGF HLCRWGYSSTAIRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRD FTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRP YDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDTNPTALAWWED MVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVP GVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVK ARGTRPFVISRSTFAGHGGRYAGHWTGDVWSWEQLASSVPEILQ FNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNS LLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVT GYFPLGTWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLP PLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEAR GELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAG LQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLL MGEQFLVSWC	2
hGAA Δ1-60	SRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCAPDKAITQEQCE ARGCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSEMGE TATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYE VPLETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAP LFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDL TPGANLYGSHPFYLALEDGGSAGHVFLLSNAMDVVLQPSPAL SWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPYPWGLGF HLCRWGYSSTAIRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFT FNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPY DEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDTNPTALAWWEDM VAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVP GVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLGLTEAIAASHRALVK ARGTRPFVISRSTFAGHGGRYAGHWTGDVWSWEQLASSVPEILQ FNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNS LLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVT GYFPLGTWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLP PLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTKGGEAR GELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAG LQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLL MGEQFLVSWC	3

	FLVSWC	
wt- 棕櫚醯 蛋白硫酯酶 1 (PPT1)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPS PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	4
PPT1-2 (vIGF2-PPT 1)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLSRTLCCGGELVDTLQFV CGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARS EGGGGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSM GAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTVC QALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISV GQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAE YWHDPKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMV KFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKE MDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	5
PPT1-29 (BiP2aa-vIG F2-PPT1)	MKLSLVAAMLLLLWVALLLSAARAAASRTLCCGGELVDTLQFV CGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARS EGGGGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSM GAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTVC QALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISV GQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAE YWHDPKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMV KFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKE MDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	6
PPT1 工程 改造	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPS PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLGRPR AVPTQGGSGSGSTSSSRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPAS VSRRSRGIVEECCFRECDLALLETYCATPARSE	7
TPP1 野生 型	MGLQACLLGLFALILSGKCSYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEE ELSLTFALRQQNVERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLENVADLV RPSPLTLHTVQKWLLAAGA QKCHSVITQDFLTCWLSIRQAELL P GAEFHHYVGGPTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGG LHRFP P TSSLRQRPEPQVTGTVGLHLGVTPSVIRKRYNLTSQDVGSGTSNN SQACAQFLEQYFHDSDLAQFMRLF GGNFAHQASVARVVGQQGR GRAGIEASLDVQYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLM LLSNESALPHVHTVSYGDDDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLT LLFASGDSGAGCWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFL ITNEIVDYISGGGFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPSSYFNAS GRAYPDVAALSDGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINE HRILSGRPPLGFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQ GFCSGPGWDPVTGWGTPNFPALLKTLLNP	8
TPP1 工程 改造	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR PASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSEGGGGSGGG GSRPRAVPTQSYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEEELSLTFALR QQNVERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLENVADLV RPSPLTLHT	9

	VQKWLLAAGAQKCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLPGAEFHHYV GGPTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGGHLHRFPPTSSLRQRPE PQVTGTVGLHLGVTPSVIRKRYNLTSDVGSSTNSQACAQFL EQYFHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEAS LDVQYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESALP HVHTVSYGDDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSG AGCWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYIS GGGFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPPSSYFNASGRAYPDVA ALSDGYWVVSNRVPIPVWSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPP LGFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGW DPVTGWGTPNFPALLKTLLNP	
AGA 野生型	MARKSNLPVLLVPFLLCQALVRCSSPLPLVVNTWPFKNATEAAW RALASGGSALDAVESGCAMCEREQCDGSVGFGGSPDELGETTLD AMIMDGTMDVGAVGDLRRIKNAIGVARKVLEHTTHTLLVGES ATTFAQSMGFINEDLSTTASQALHSDWLARNCPNYWRNVIPDP SKYCGPYKPPGILKQDIPHKETEDDRGHDTIGMVVIHKTGHIAA GTSTNGIKFKIHGRVGDSPGAGAYADDTAGAAAATGNGDILM RFLPSYQAVEYMRRGEDPTIACQKVISRIQKHFPEFFGAVICANV TGSYGAAACNKLSTFTQFSFMVYNSEKNQPTTEEKVDCI	10
AGA 工程改造(N末端融合體)	MARKSNLPVLLVPFLLCQALVRCSTLCGGELVDTLQFVCGDRG FLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSEGGGG SGGGGSRPRAVPTQSSPLPLVVNTWPFKNATEAAWRALASGGS ALDAVESGCAMCEREQCDGSVGFGGSPDELGETTLDAMIMDGT MDVGAVGDLRRIKNAIGVARKVLEHTTHTLLVGESATTFAQSM GFINEDLSTTASQALHSDWLARNCPNYWRNVIPDPSKYCGPYK PPGILKQDIPHKETEDDRGHDTIGMVVIHKTGHIAAGTSTNGIKF KIHGRVGDSPGAGAYADDTAGAAAATGNGDILMRFLPSYQAV EYMRRGEDPTIACQKVISRIQKHFPEFFGAVICANVTGSYGAAACN KLSTFTQFSFMVYNSEKNQPTTEEKVDCI	11
GLA野生型	MQLRNPELHLGCALALRFLALVSWDIPGARALDNGLARTPTMG WLHWERFMCNLDCQEEDSCISEKLFMEMAELMVSEGWKDAG YEYLCIDDCWMA PQRDSEGR LQADPQRFPHGIRQLANYVHSGK LKLGIYADVGNKTCAGFPGSFGYYDIDAQTFADWGVDLLKFDG CYCDSLENLADGYKHMSLALNRTGRSIVYSCEWPLYMWPFQKP NYTEIRQYCNHWRNFADIDDSWKSILSDWTSFNQERIVDVAGP GGWNDPDMLVIGNFGLSWNQQTQMALWAIMAAPLFMSNDLR HISPQAKALLQDKDVIAINQDPLGKQGYQLRQGDNFEVWERPLS GLAWAVAMINRQEIGGPRSYTIAVASLGKGVACNPACFITQLLP VKRKLGFYEWT SRLRSHINPTGT VLLQLENTMQMSLKDLL	12
GLA工程改造	MQLRNPELHLGCALALRFLALVSWDIPGARALDNGLARTPTMG WLHWERFMCNLDCQEEDSCISEKLFMEMAELMVSEGWKDAG YEYLCIDDCWMA PQRDSEGR LQADPQRFPHGIRQLANYVHSGK LKLGIYADVGNKTCAGFPGSFGYYDIDAQTFADWGVDLLKFDG CYCDSLENLADGYKHMSLALNRTGRSIVYSCEWPLYMWPFQKP NYTEIRQYCNHWRNFADIDDSWKSILSDWTSFNQERIVDVAGP GGWNDPDMLVIGNFGLSWNQQTQMALWAIMAAPLFMSNDLR HISPQAKALLQDKDVIAINQDPLGKQGYQLRQGDNFEVWERPLS GLAWAVAMINRQEIGGPRSYTIAVASLGKGVACNPACFITQLLP VKRKLGFYEWT SRLRSHINPTGT VLLQLENTMQMSLKDLL YIPA KQGLQGAQMGP GGGGGSGGGGSRTL CCGGELVDTLQFVCGDRG FLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSE	13
BiP-vIGF2-	MKLSLVAAMLLLLSAARASRTL CCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR	14

17-2GS-GA A	PASRVSRRSRGIVEECCFRECDLALLETYCATPARSEG GGGGSGGG GSRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCA PDKAITQEQC EARGCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSEM G YTATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYE VPLETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAP LFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDL APTPGANLYGSHPFYLALEDGGS AHGVFLLNSNAMDVVLQPSPA LSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGF HLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSR RD FTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRP YDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFP DFTNPTALAWWED MVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVP GVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIA SHRALVK ARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQ FNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNS LLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQA HVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVT GYFPLGTWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPA PLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALT KGGEAR GELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAG LQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICV SLL MGEQFLVSWC	
BiP- ν IGF2- 20-2GS-GA A	MKLSLVAAMLLLLSAARASRTL CGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR PASRVSRRSRGILEECCFRSCDLALLETYCATPARSEG GGGGSGGG GSRPGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCA PDKAITQEQC EARGCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSEM G YTATLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYE VPLETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAP LFFADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDL APTPGANLYGSHPFYLALEDGGS AHGVFLLNSNAMDVVLQPSPA LSWRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGF HLCRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSR RD FTFNKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRP YDEGLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFP DFTNPTALAWWED MVAEFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVP GVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLYGLTEAIA SHRALVK ARGTRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQ FNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNS LLSLPQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQA HVAG ETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVT GYFPLGTWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPA PLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALT KGGEAR GELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAG LQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICV SLL MGEQFLVSWC	15
BiP- ν IGF2- 22-2GS-GA A	MKLSLVAAMLLLLSAARASRTL CGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR GGGSGRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSEG GGGGSGGGGSR PGPRDAQAHPGRPRAVPTQCDVPPNSRFDCA PDKAITQEQCEAR GCCYIPAKQGLQGAQMGPWCFFPPSYPSYKLENLSSEM GYTA TLTRTTPTFFPKDILTLRLDVMMETENRLHFTIKDPANRRYE VPL ETPHVHSRAPSPLYSVEFSEEPFGVIVRRQLDGRVLLNTTVAP LFF ADQFLQLSTSLPSQYITGLAEHLSPLMLSTSWTRITLWNRDLAPT	16

	PGANLYGSHPFYLALEDGGS AHGVFLLSNAMDVVLQPSALS WRSTGGILDVYIFLGPEPKSVVQQYLDVVGYPFMPPYWGLGFHL CRWGYSSTAITRQVVENMTRAHFPLDVQWNDLDYMDSRRDFTF NKDGFRDFPAMVQELHQGGRRYMMIVDPAISSSGPAGSYRPHYDE GLRRGVFITNETGQPLIGKVWPGSTAFPDTNPTALAWWEDMVA EFHDQVPFDGMWIDMNEPSNFIRGSEDGCPNNELENPPYVPGVV GGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNL YGLTEAIAASHRALVKARG TRPFVISRSTFAGHGRYAGHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNL LGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPFMRNHNSLLSL PQEPYSFSEPAQQAMRKALTRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVA RPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFP LGTWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDT INVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALTGGGEARGELF WDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQLQ KVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSPDTKVLDICVSLLMGEQ FLVSWC	
PPT1-3 (BiP-PPT1)	MKLSLVAAMLLLLSAARADPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSMG AIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTVCQ ALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISVGG QHQQVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAEY WHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMVK FLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKEM DNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIPFLG	17
PPT1-4 (BiP-vIGF2- PPT1)	MKLSLVAAMLLLLSAARASRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR PASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSEGGGGSGGG GSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSMGAIKKMVEKK IPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTVCQALAKDPKLQ QQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISVGGQHQQVFGLP RCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAEYWHDPIKEDV YRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMVKFLNDSIVDP VDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKEMDNAGQLVF LATEGDHLQLSEEWFYAHIPFLG	18
PPT1-5 (wt-PPT1-vI GF2)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSP PMINLISVGGQHQQVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIPFLGRPR AVPTQGGGGSGGGGSRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASR VSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSE	19
PPT1-9 (wt-PPT1)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSP PMINLISVGGQHQQVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIPFLG	20
PPT1-10 (wt-PPT1-vI GF2_2)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSP PMINLISVGGQHQQVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV	21

	QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLGRPR AVPTQGGSGSGSTSSRTLTCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRV SRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSE	
PPT1-11 (BiP-PPT1_2)	MKLSLVAAMLLLLSAARASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGDSC CNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNS QVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPM INLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQE RLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMAL KKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQ DRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	22
PPT1-12 (BiPaa-PPT1_2)	MKLSLVAAMLLLLSAARASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGDSC CNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNS QVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPM INLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQE RLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMAL KKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQ DRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	23
PPT1-13 (BiPaa-PPT1)	MKLSLVAAMLLLLSAARAAADPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLS MGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTV CQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISV GGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQA EYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVM VKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLK EMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	24
PPT1-14 (BiP1-vIGF2-PPT1)	MKLSLVAAMLLLLSLVAAMLLLLSAARASRTLTCGGELVDTLQF VCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPA RSEGGGGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLS MGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTV CQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISV GGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQA EYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVM VKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLK EMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	25
PPT1-15 (BiP1aa-vIGF2-PPT1)	MKLSLVAAMLLLLSLVAAMLLLLSAARAAASRTLTCGGELVDTL QFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCAT PARSEGGGGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNP LSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVT TVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLI SVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLV QAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKF VMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRL GLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPFLG	26
PPT1-16 (BiP1aa-PPT1_2)	MKLSLVAAMLLLLSLVAAMLLLLSAARAAASRALQHLDPPAPLP LVIWHGMGDSCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLME DVENSFFLNVNSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFL RAVAQRCPSPPMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTL NAGAYSKVVQERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGI NESYKKNLMALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKE TIPLQETSLYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFY AHIIPFLG	27

PPT1-17(wt -PPT1-C6S)	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLN NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPS PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHII PFLG	28
PPT1-18 (BiP2aa-PP T1)	MKLSLVAAML LLLWVALLLLSAARAAASRALQHLDPPAPLPLVI WHGMGDSCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVE NSFFLN NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAV AQRCPSPPMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAG AYSKVVQERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINES YKKNLMALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPL QETSLYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHII PFLG	29
PPT1-19 (GaussiaAA -PPT1_2)	MGVKVLFALICIAVAEAAAASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGDSC CNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLN NS QVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPM INLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQE RLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMAL KKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQ DRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHII PFLG	30
PPT1-20 (GaussiaAA -vIGF2-PPT 1)	MGVKVLFALICIAVAEAAAASRTL CGGELVDTLQFVCGDRGFLFS RPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLE TYCATPARSEGGGGSGG GGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSMGAIKKMVEK KIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLN NSQVTTVCQALAKDPKL QQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISVGGQHQQGVFG LPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAEYWHDPIKED VYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMVKFLNDSIVD PVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKEMDNAGQLV FLATEGDHLQLSEEWFYAHII PFLG	31
PPT1-21 (ppt2ss-PPT 1)	MLGLWGQRLPAAWVLLLLPFLPLLLLADPPAPLPLVIWHGMGDS CCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLN VN SQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPP MINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQ ERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMA LKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQ DRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHII PFLG	32
PPT1-22 (ppt2ss-PPT 1_2)	MLGLWGQRLPAAWVLLLLPFLPLLLLASRALQHLDPPAPLPLVI WHGMGDSCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVE NSFFLN NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAV AQRCPSPPMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAG AYSKVVQERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINES YKKNLMALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPL QETSLYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHII PFLG	33
PPT1-23 (共 同 SS-PPT1)	MASPSCLWLLAVALLPWSCAARALGHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLN NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPS PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT	34

	QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIIPFLG	
PPT1-24 (共同-PPT1)	MASPSCLWLLAVALLPWSCAARALGHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQILAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPP MINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKAVQ ERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGVNESYKKNLMA LKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETTLYT QDRLGLKEMDKAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIIPFLE	35
PPT1-25 (wt-PPT1 L283C H300C)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPP PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFCATEGDHLQLSEEWFYACIIPFLG	36
PPT1-26 (wt-PPT1 G113C L121C)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMCFSQGGQFCRAVAQRCPSPP PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIIPFLG	37
PPT1-27 (wt-PPT1 A171C A183C)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPP PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGCYSKVV QERLVQCEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIIPFLG	38
PPT1-28 (BiP2aa-PP T1)	MKLSLVAAML LLLWVALLLLSAARAAASRALQHLDPPAPLPLVI WHGMGDSCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVE NSFFLNVNSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAV AQRCPSPPMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAG AYSKVVQERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINES YKKNLMALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPL QETSLYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHII PFLG	39
PPT1-31 (BiP1-vIGF 2-PPT1)	MKLSLVAAML LLLSLVAAML LLLSAARASRTL CGGELVDTLQF VCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVECCFRSCDLALLE TYCATPA RSEGGGGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLS MGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTV CQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISV GGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQA EYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVM VKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLK EMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIIPFLG	40
PPT1-32 (wt-PPT1-vI GF2-32)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPP PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT	41

	QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPLGRPR AVPTQGGSGSGSTSSSRTLCCGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGGG GSRGILEECCFRECDLALLETYCATPARSE	
PPT1-33 (wt-PPT1-vI GF2-8Q)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSP PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPLGRPR AVPTQGGSGSGSTSSSRTLCCGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASR VSRRSRGIVEECCFRECDLALLETYCATPARSE	42
PPT1-34 (wt-PPT1-vI GF2-8Q)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSP PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPLGRPR AVPTQGGSGSGSTSSSRTLCCGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASR VSRRSRGIVEECCFRECDLALLETYCATPARSE	43
PPT1-35 (wt-PPT1-vI GF2-8Q)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSP PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPLGRPR AVPTQGGSGSGSTSSSRTLCCGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASR VSRRSRGIVEECCFRECDLALLETYCATPARSE	44
人類 TPP1 前肽	SYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFALRQQNVERLSEL VQAVSDPSSPQYGKYLTLENVADLVRPSPLTLHTVQKWLLAAG AQKCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGAEFHHYVGGPTETHVV RSPHPYQLPQALAPHVDFVGGHLRFPPTSSLRQRPEPQVTGTVG	45
人類 TPP1 成熟肽	LHLGVTPSVIRKRYNLTSQDVGSGTSNNSQACAQFLEQYFHDS LAQFMRLFEGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEASLDVQYLMS AGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESALPHVHTVSYG DDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSGAGCWSVSG RHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYISGGGFSNVFP RPSYQEEAVTKFLSSSPHLPSSYFNASGRAYPDVAALSDGYWV VSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPPLGFLNPRLY QQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGWDPVTGWGTP NFPALLKTLLNP	46
pSvelte001- 原生 TPP1 信號肽 – vIGF2 – GS 連接子– 溶 酶體裂解– TPP1 前肽– TPP1 成熟	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTLCCGELVDTLQFVCGDRGFLFSR PASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSEGGS GSRPRAVPTQSYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFALR QQNVERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLENVADLVRPSPLTLHT VQKWLLAAGAQAQKCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGAEFHHYV GGPTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGGHLRFPPTSSLRQRPE PQVTGTVGLHLGVTPSVIRKRYNLTSQDVGSGTSNNSQACAQFL EQYFHDSDLAQFMRLFEGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEAS LDVQYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESALP	47

肽	HVHTVSYGDDDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSG AGCWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYIS GGGFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPPSSYFNASGRAYPDVA ALSDGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPP LGFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGW DPVTGWGTPNFPALLKTLLNPG	
Svelte057 – 原生 TPP1 信號肽 – vIGF2v17 – GS 連接子– 溶酶體裂解 – TPP1 前肽 – TPP1 成熟 肽	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTLCTGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR PASRVSRRSRGIVEECCFRECDLALLETYCATPARSEGSGGGSGGG GSRPRAVPTQASYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFAL RQQNVERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLNVADLVRPSPLTLH TVQKWLLAAGAQAQCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGAEFHHY VGGPTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGGGLHRFPPTSSLRQRP EPQVTGTVGLHLGVTPSVIRKRYNLTSQDVGSGTSNNSQACAQF LEQYFHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEA SLDVQYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESAL PHVHTVSYGDDDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDS GAGCWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYI SGGGFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPPSSYFNASGRAYPDV AALSDGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRP PLGFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGW DPVTGWGTPNFPALLKTLLNPG	48
pSvelte059 –原生 TPP1 信號肽 – vIGF2v22 – GS 連接子– 溶酶體裂解 – TPP1 前肽 – TPP1 成熟 肽	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTLCTGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR GGGSGRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPARSEGSGGGSGGGGSR PRAVPTQASYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFALRQQ NVERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLNVADLVRPSPLTLHTVQ KWLLAAGAQAQCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGAEFHHYVGG PTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGGGLHRFPPTSSLRQRP VTGTVGLHLGVTPSVIRKRYNLTSQDVGSGTSNNSQACAQFLEQ YFHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEASLD VQYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESALPH VHTVSYGDDDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSGA GCWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYISG GGFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPPSSYFNASGRAYPDVAA LSDGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPPL GFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGWD PVTGWGTPNFPALLKTLLNPG	49
pSvelte060 –原生 TPP1 信號肽 – vIGF2v24– GS 連接子– 溶酶體裂解 – TPP1 前肽 – TPP1 成熟 肽	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTLCTGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR GGGSGRGILEECCFRSCDLALLETYCATPARSEGSGGGSGGGGSRP RAVPTQASYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFALRQQN VERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLNVADLVRPSPLTLHTVQK WLLAAGAQAQCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGAEFHHYVGGP TETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGGGLHRFPPTSSLRQRP TGTVGLHLGVTPSVIRKRYNLTSQDVGSGTSNNSQACAQFLEQY FHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEASLDV QYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESALPHV HTVSYGDDDEDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSGAG CWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYISGG GFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPPSSYFNASGRAYPDVAALS DGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPPLGF LNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGWDPV TGWGTNFPNFPALLKTLLNPG	50
pSvelte061-	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTLCTGGELVDVLQFVCGRRGFLFS	51

原生 TPP1 信號肽 – vIGF2v30 – GS 連接子– 溶酶體裂解 – TPP1 前肽 – TPP1 成熟 肽	RPASRVSRRSRGIVECCFRDCDLALLETYCATPARSEG GGGGSGG GGSRPRAVPTQASYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFA LRQQNVERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLENVADLVRPSPLTL HTVQKWLLAAGA QKCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGA EFHH YVGGPTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGG LHRFPPTSSLRQ RPEPQVTGT VGLHLGVTPSVIRKRYNLT SQDVGSGTSNNSQACA QFLEQYFHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGI EASLDVQYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNES ALPHVHTVSYGDD EDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASG DSGAGCWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVD YISGGGFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPSSYFNASGRAYPD VAALSDGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSG RPPLGFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGP GWDPVTGWGTPNFPALLKTLLNPG*	
pSvelte062- 原生 TPP1 信號肽 – vIGF2v31 – GS 連接子– 溶酶體裂解 – TPP1 前肽 – TPP1 成熟 肽	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTL CGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR GGGSGRGILEECCFRDCDLALLETYCATPARSEG GGGGSGGGGSR PRAVPTQASYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFALRQQ NVERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLENVADLVRPSPLTLHTVQ KWLLAAGA QKCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGA EFHHYVGG PTETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGG LHRFPPTSSLRQRPEPQ VTGT VGLHLGVTPSVIRKRYNLT SQDVGSGTSNNSQACAQFLEQ YFHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEASLD VQYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESALPH VHTVSYGDD EDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSGA GCWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYISG GGFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPSSYFNASGRAYPDVAA LSDGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPPL GFLNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGWD PVTGWGTPNFPALLKTLLNPG	52
pSvelte063- 原生 TPP1 信號肽 – vIGF2v32 – GS 連接子– 溶酶體裂解 – TPP1 前肽 – TPP1 成熟 肽	MGLQACLLGLFALILSGKCSRTL CGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR GGGSGRGILEECCFRECDLALLETYCATPARSEG GGGGSGGGGSRP RAVPTQASYSPEPDQRRTLPPGWVSLGRADPEEELSLTFALRQQN VERLSELVQAVSDPSSPQYGKYLTLENVADLVRPSPLTLHTVQK WLLAAGA QKCHSVITQDFLTCWLSIRQAELLPLGA EFHHYVGGP TETHVVRSPHPYQLPQALAPHVDFVGG LHRFPPTSSLRQRPEPQV TGT VGLHLGVTPSVIRKRYNLT SQDVGSGTSNNSQACAQFLEQY FHDSDLAQFMRLFGGNFAHQASVARVVGQQGRGRAGIEASLDV QYLMSAGANISTWVYSSPGRHEGQEPFLQWLMLLSNESALPHV HTVSYGDD EDSLSSAYIQRVNTELMKAAARGLTLLFASGDSGAG CWSVSGRHQFRPTFPASSPYVTTVGGTSFQEPFLITNEIVDYISGG GFSNVFPRPSYQEEAVTKFLSSSPHLPSSYFNASGRAYPDVAAALS DGYWVVSNRVPIPWVSGTSASTPVFGGILSLINEHRILSGRPPLGF LNPRLYQQHGAGLFDVTRGCHESCLDEEVEGQGFCSGPGWDPV TGWGTPNFPALLKTLLNPG	53
Wt-NAGL U	MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDEAREAAAVRALVARLLGP GPAADFSVSVERALAAKPGLDTYSLGGGGAARVRVRGSTGVAA AAGLHRYLRDFCGCHVAWSGSQLRLPRPLPAVP GELTEATPNRY RYYQNVCTQSYSFVWWDWARWEREIDWMALNGINLALAWSG QEAIWQRVYLALGLTQAEINEFFTGPAFLAWGRMGNLHTWDGP LPPSWHIKQLYLQHRVLDQMR SFGMTPVLP AFAGHVPEAVTRVF PQVNVTKMGSWG HFNCSYSCSFL LAPEDPIFPIIGSLFLRELIKEFG TDHIYGADTFNEMQPPSSEPSYLA AATTAVYEAMTAVDTEAVW	54

	LLQGWLFFQHQPQFWGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPV YTRTASFQGGQPFIFWCMLHNFGGNHGLFGALEAVNGGPEAARLFP NSTMVGTTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVT SFAARRYGVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPLVR RPSLQMNTSIWYNRSDVFEAWRLLLTSAPSLATSPAIFYDLDDLT RQAVQELVSLYYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLAYELLPALDE VLASDSRFLGWSWLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGP EGNILDYANKQLAGLVANYYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIFFQQH QFDKNVFQLEQAFVLSKQRYPSQPRGDTVDLAKKIFLKYYPRWV AGSW	
Wt NAGLU-H PC4	MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDEAREAAAVRALVARLLGP GPAADFSVSVERALAAKPGLDTYSLGGGGAARVRVRGSTGVAA AAGLHRYLRDFCGCHVAWSGSQRLRPLPAVPGELTEATPNRY RYYQNVCTQSYSFVWWDWARWEREIDWMALNGINLALAWSG QEAIWQRVYLALGLTQAEINEFFTGAFLAWGRMGNLHTWDGP LPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRSGMTPLVPAFAGHVPEAVTRVF PQVNVTKMGSWGHFNCSYSCSFLLAPEDPIFPIIGSLFLRELIKEFG TDHIYGADTFNEMQPPSSEPSYLAATTAVYEAMTAVDTEAVW LLQGWLFFQHQPQFWGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPV YTRTASFQGGQPFIFWCMLHNFGGNHGLFGALEAVNGGPEAARLFP NSTMVGTTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVT SFAARRYGVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPLVR RPSLQMNTSIWYNRSDVFEAWRLLLTSAPSLATSPAIFYDLDDLT RQAVQELVSLYYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLAYELLPALDE VLASDSRFLGWSWLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGP EGNILDYANKQLAGLVANYYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIFFQQH QFDKNVFQLEQAFVLSKQRYPSQPRGDTVDLAKKIFLKYYPRWV AGSWGLEVLFQGPEDQVDPRLIDGK	55
vIGF2-NA GLU-HPC4	MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDASRTLCCGGELVDTLQFVC GDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVECCFRSCDLALLETCATPARSE GGGGSGGGGSRPRAVPTQAEAREAAAVRALVARLLGPGPAADF SVSVERALAAKPGLDTYSLGGGGAARVRVRGSTGVAAAAGLHR YLRDFCGCHVAWSGSQRLRPLPAVPGELTEATPNRYRYYQNV CTQSYSFVWWDWARWEREIDWMALNGINLALAWSGQEAIWQR VYLALGLTQAEINEFFTGAFLAWGRMGNLHTWDGPLPPSWHIK QLYLQHRVLDQMRSGMTPLVPAFAGHVPEAVTRVFPPQVNVTK MGSWGHFNCSYSCSFLLAPEDPIFPIIGSLFLRELIKEFGTDHIYGA DTFNEMQPPSSEPSYLAATTAVYEAMTAVDTEAVWLLQGWLFF QHQPQFWGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQ GQPFIFWCMLHNFGGNHGLFGALEAVNGGPEAARLFPNSTMVGTT GMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVTSFAARRY GVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPLVRRPSLQMN TSIWYNRSDVFEAWRLLLTSAPSLATSPAIFYDLDDLTTRQAVQEL VSLYYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLAYELLPALDEVLASDSR FLLGSWLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGPEGNILDY ANKQLAGLVANYYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIFFQQHQQFDKNV FQLEQAFVLSKQRYPSQPRGDTVDLAKKIFLKYYPRWVAGSWG LEVLFQGPEDQVDPRLIDGK	56
vIGF2-17- NAGLU	MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDASRTLCCGGELVDTLQFVC GDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVECCFRECDLALLETCATPARSE GGGGSGGGGSRPRAVPTQAEAREAAAVRALVARLLGPGPAADF SVSVERALAAKPGLDTYSLGGGGAARVRVRGSTGVAAAAGLHR	57

	YLRDFCGCHVAWSGSQLRLPRPLPAVPGELTEATPNRYRYYYQNVCTQSYSFVWWDWARWEREIDWMALNGINLALAWSGQEAIWQRVYLALGLTQAEINEFFTGPAFLAWGRMGNLHTWDGPLPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRSFGMTPVLPFAFAGHVPEAVTRVFPQVNVTKMGSWGHHFNCSYSCSFLLAPEDPIFPIIGSLFLRELIKEFGTDHIYGADTFNEMQPPSSEPSYLA AATTAVYEAMTAVDTEAVWLLQGWL FQHQPQFWGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQGPFIWCMLHNFNGGNGHGLFGALEAVNGGPEAARLFPNSTMVGTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVTSFAARRYGVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPVRRPSLQMN TSIWYNRSDVFEAWRLLLTSAPSLATSPA FRYD LLDLTRQAVQELVSLYYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLA YELLPALDEVLASDSR FLLGSWLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGPEGNILDYANKQLAGLVANYYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIPFQQHQFDKNV FQLEQAFVLSKQRYPSPQPRGDTVDLAKKIFLKYYPRWVAGSWG LEVLFQGPEDQVDPRLIDGK	
vIGF2-31-NAGLU-H PC4	MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDASRTL CGGELVDTLQFVC GDRGFLFSRGGGSGRGILECCFRDCDLALLE TYCATPARSEGGG GSGGGGSRPRAVPTQAEAREAAAVRALVARLLGPGPAADFSVSVERALAAKPGLDTYSLGGGGAARVRVRGSTGVAAAAGLHRYLRDFCGCHVAWSGSQLRLPRPLPAVPGELTEATPNRYRYYYQNVCTQSYSFVWWDWARWEREIDWMALNGINLALAWSGQEAIWQRVYLALGLTQAEINEFFTGPAFLAWGRMGNLHTWDGPLPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRSFGMTPVLPFAFAGHVPEAVTRVFPQVNVTKMGSWGHHFNCSYSCSFLLAPEDPIFPIIGSLFLRELIKEFGTDHIYGADTFNEMQPPSSEPSYLA AATTAVYEAMTAVDTEAVWLLQGWL FQHQPQFWGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQGPFIWCMLHNFNGGNGHGLFGALEAVNGGPEAARLFPNSTMVGTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVTSFAARRYGVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPVRRPSLQMN TSIWYNRSDVFEAWRLLLTSAPSLATSPA FRYD LLDLTRQAVQELVSLYYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLA YELLPALDEVLASDSR FLLGSWLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGPEGNILDYANKQLAGLVANYYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIPFQQHQFDKNV FQLEQAFVLSKQRYPSPQPRGDTVDLAKKIFLKYYPRWVAGSWG LEVLFQGPEDQVDPRLIDGK	58
vIGF2-32-NAGLU	MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGDASRTL CGGELVDTLQFVC GDRGFLFSRGGGSGRGILECCFRECDLALLE TYCATPARSEGGG GSGGGGSRPRAVPTQAEAREAAAVRALVARLLGPGPAADFSVSVERALAAKPGLDTYSLGGGGAARVRVRGSTGVAAAAGLHRYLRDFCGCHVAWSGSQLRLPRPLPAVPGELTEATPNRYRYYYQNVCTQSYSFVWWDWARWEREIDWMALNGINLALAWSGQEAIWQRVYLALGLTQAEINEFFTGPAFLAWGRMGNLHTWDGPLPPSWHIKQLYLQHRVLDQMRSFGMTPVLPFAFAGHVPEAVTRVFPQVNVTKMGSWGHHFNCSYSCSFLLAPEDPIFPIIGSLFLRELIKEFGTDHIYGADTFNEMQPPSSEPSYLA AATTAVYEAMTAVDTEAVWLLQGWL FQHQPQFWGPAQIRAVLGAVPRGRLLVLDLFAESQPVYTRTASFQGPFIWCMLHNFNGGNGHGLFGALEAVNGGPEAARLFPNSTMVGTGMAPEGISQNEVVYSLMAELGWRKDPVPDLAAWVTSFAARRYGVSHPDAGAAWRLLLRSVYNCSGEACRGHNRSPVRRPSLQMN TSIWYNRSDVFEAWRLLLTSAPSLATSPA FRYD LLDLTRQAVQELVSLYYEEARSAYLSKELASLLRAGGVLA YELLPALDEVLASDSR	59

	FLLGSWLEQARAAAVSEAEADFYEQNSRYQLTLWGPEGNILDY ANKQLAGLVANYYTTPRWRLFLEALVDSVAQGIPFQQHQFDKNV FQLEQAFVLSKQRYPSPQPRGDTVDLAKKIFLKYYPRWVAGSWG LEVLFFQGPEDQVDPRLIDGK	
PPT1-101	MKLSLVAAML LLLWVALLLLSAARAAASRTL CGGELVDTLQFV CGDRGFLFSRGGGGSRGILEECCFRDCDLALLE TYCATPARSEGG GGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSMGAIK KMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTVCQALA KDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISVGGQH QGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAEYWH DPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMVKFL NDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKEMD NAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAH IIPFLG	60
PPT1-104	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNV NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSP PMINLISVGGQH QGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVV QERLVQAEYWH DPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYT QDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAH IIPFLGRPR AVPTQGGSGSGSTSSSRTL CGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGGG GSRGILEECCFRECDLALLE TYCATPARSE	61
PPT1-112	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQH LAASRTL CGGELVDTLQ FVCGDRGFLFSRGGGGSRGILEECCFRDCDLALLE TYCATPARSE GGGGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSMG AIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTVCQ ALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISVGG QH QGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAEY WH DPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMVK FLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKEM DNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAH IIPFLG	62
PPT1-114	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQH LAASRTL CGGELVDTLQ FVCGDRGFLFSRGGGGSRGILEECCFRECDLALLE TYCATPARSE GGGGSGGGGSRPRAVPTQDPPAPLPLVIWHGMGDSCCNPLSMG AIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLNVNSQVTTVCQ ALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPSPPMINLISVGG QH QGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKVVQERLVQAEY WH DPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLMALKKFVMVK FLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETSLYTQDRLGLKEM DNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAH IIPFLG	63
PPT1-115	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQH LAADPPAPLPLVIWHGM GDSCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFL NVNSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRC PSPPMINLISVGGQH QGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSK VVQERLVQAEYWH DPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKN LMALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETS LYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAH IIPFLG RPRAVPTQGGSGSGSTSSSRTL CGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRG GGGSRGILEECCFRECDLALLE TYCATPARSE	64
PPT1-116	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQH LAADPPAPLPLVIWHGM GDSCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFL NVNSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRC	65

	PSPPMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSK VVQERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKN LMALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETS LYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPLG RPRAVPTQGGGGSGSGGGSSRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLF SRGGGSRGILEECCFRECDLALLETYCATPARSE	
PPT1-117	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQHLDPPAPLPLVIWHGMGD SCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFFLN NSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRCPS PMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAYSKV QERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYKKNLM ALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQETS LYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHIIPLGR PRPRAVPTQGGGGSGSGGGSSRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLF SRGGGSRGILEECCFRECDLALLETYCATPARSE	66
PPT1-118	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQHAAADPPAPLPLVIWHGM GDSCCNPLSMGAIKKMVEKKIPGIYVLSLEIGKTLMEDVENSFF LVNSQVTTVCQALAKDPKLQQGYNAMGFSQGGQFLRAVAQRC PSPPMINLISVGGQHQQGVFGLPRCPGESSHICDFIRKTLNAGAY SKVVQERLVQAEYWHDPIKEDVYRNHSIFLADINQERGINESYK KNLMALKKFVMVKFLNDSIVDPVDSEWFGFYRSGQAKETIPLQ ETS LYTQDRLGLKEMDNAGQLVFLATEGDHLQLSEEWFYAHII PLGRPRPRAVPTQGGGGSGSGGGSSRTLCCGGELVDTLQFVCG DRGFLFSRGGGSRGILEECCFRECDLALLETYCATPARSE	67

【0146】 下文進一步描述本文提供之融合蛋白之組分。

結合 C I - M P R 之肽 (例如 v I G F 2 肽)

【0147】 本文提供結合 C I - M P R 之肽。包含此類肽及治療蛋白之融合蛋白當由基因治療載體表現時，將治療蛋白靶向至需要其之細胞，增加由此類細胞之細胞吸收，且將治療蛋白靶向至亞細胞位置 (例如，溶酶體)。在一些實施例中，肽與治療性肽之 N 末端融合。在一些實施例中，肽與治療蛋白之 C 末端融合。在一些實施例中，肽為 v I G F 2 肽。一些 v I G F 2 肽維持與 C I - M P R 之高親和力結合，而其針對 I G F 1 受體、胰島素受體及 I G F 結合蛋白 (I G F B P) 之親和力降低或消除。一些 v I G F 2 肽增加與 C I - M P R 結合之親和力。因此，相較於 w t I G F 2，一些變體 I G F 2 肽實質上更具選擇性且具有降低的安全性風險。本文中之 v I G F 2 肽包

括具有SEQ ID NO: 31、120及121之胺基酸序列之彼等肽。變體IGF2肽進一步包括在位置6、26、27、31-38、43、48、49、50、54、55或65處相較於wt IGF2 (SEQ ID NO: 68)具有變體胺基酸的彼等肽。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有來自由以下組成之群之一或多個取代的序列：E6R、F26S、Y27L、V43L、F48T、R49S、S50E、S50I、A54R、L55R及K65R。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有E6R取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有F26S取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有Y27L取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有V43L取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有F48T取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有R49S取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有S50I取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有S50E取代之序列。在一些實施例中，擁有具有S50E取代之序列之vIGF2肽與CI-MPR之結合增加。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有A54R取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有L55R取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有K65R取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽擁有具有E6R、F26S、Y27L、V43L、F48T、R49S、S50I、A54R及L55R取代之序列。在一些實施例中，vIGF2肽具有N末端缺失。在一些實施例中，vIGF2肽具有一個胺基酸之N末端缺失。在一些實施例中，vIGF2肽具有兩個胺基酸之N末端缺失。在一些實施

例中，vIGF2 肽具有三個胺基酸之 N 末端缺失。在一些實施例中，vIGF2 肽具有四個胺基酸之 N 末端缺失。在一些實施例中，vIGF2 肽具有四個胺基酸之 N 末端缺失及 E 6 R、Y 2 7 L 與 K 6 5 R 取代。在一些實施例中，vIGF2 肽具有四個胺基酸之 N 末端缺失及 E 6 R 與 Y 2 7 L 取代。在一些實施例中，vIGF2 肽具有五個胺基酸之 N 末端缺失。在一些實施例中，vIGF2 肽具有六個胺基酸之 N 末端缺失。在一些實施例中，vIGF2 肽具有七個胺基酸之 N 末端缺失。在一些實施例中，vIGF2 肽具有七個胺基酸之 N 末端缺失及 Y 2 7 L 與 K 6 5 R 取代。在一些實施例中，SEQ ID NO: 83 之 CIMPR 結合之 Bmax 相比於 SEQ ID NO: 80 有所增強。

表 3：IGF2 胺基酸序列(變體殘基加底線)		
肽	序列	SEQ ID NO
野生型	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSR RR SGIV EECCFRSCDLALLE TY CATPAKSE	68
F26S	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRG <u>S</u> YFSRPASRVSR RR SGIV EECCFRSCDLALLE TY CATPAKSE	69
Y27L	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRG <u>FL</u> FSRPASRVSR RR SGIV EECCFRSCDLALLE TY CATPAKSE	70
V43L	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSR RR SGI <u>L</u> EECCFRSCDLALLE TY CATPAKSE	71
F48T	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSR RR SGIV EECC <u>TR</u> SCDLALLE TY CATPAKSE	72
R49S	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSR RR SGIV EECCF <u>S</u> SCDLALLE TY CATPAKSE	73
S50I	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSR RR SGIV EECCFR <u>I</u> CDLALLE TY CATPAKSE	74
A54R	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSR RR SGIV EECCFRSCDL <u>R</u> LLE TY CATPAKSE	75
L55R	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSR RR SGIV EECCFRSCDL <u>R</u> LE TY CATPAKSE	76
F26S、Y27L、 V43L、F48T、 R49S、S50I、 A54R、L55R	AYRPSETLCGGELVDTLQFVCGDRG <u>SL</u> FSRPASRVSR RR SGI <u>L</u> EECC <u>TSICDLRR</u> LE TY CATPAKSE	77
Δ1-6、Y27L、 K65R	TLCGGELVDTLQFVCGDRG <u>FL</u> FSRPASRVSR RR SGIVEECCFR SCDLALLE TY CATPA <u>R</u> SE	78

Δ1-7 、 Y27L 、 K65R	LCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRS CDLALLETYCATPARSE	79
Δ1-4 、 E6R 、 Y27L 、 K65R	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	80
Δ1-4 、 E6R 、 Y27L	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPAKSE	81
E6R	AYRPSRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFYFSRPASRVSRRSRGIV EECCFRSCDLALLETYCATPAKSE	82
Δ1-4 、 E6R 、 Y27L 、 S50E 、 K65R	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRECDLALLETYCATPARSE	83
可裂解之 IGF2 變體-N 末端	GGGGSGGGGSRPRAVPTQ	84
可裂解之 IGF2 變體-C 末端	YIPAKQGLQGAQMGQPGGGGSGGGG	85
可裂解之 IGF2 變體-C 末端	RPRAVPTQGGSGSGSTSS	86
可裂解之 IGF2 變體-N 末端	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSEGGGGSGGGGSRPRAVPTQ	87
可裂解之 IGF2 變體-C 末端	YIPAKQGLQGAQMGQPGGGGSGGGGSRTLCCGGELVDTLQFV CGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECCFRSCDLALLETYCATPA RSE	88
可裂解之 IGF2 變體-C 末端	RPRAVPTQGGSGSGSTSSSRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFS RPASRVSRRSRGIVEECCFRECDLALLETYCATPARSE	89
vIGF2-1 (vIGF2_1_NGG WGMG)	SRTLCCGGELVDTNQFVCGDRGFLFSRGASRVSRGSRGIVEWC CFRGCDLALLETYCATPMRGE	90
vIGF2-2 (vIGF2_2_GGW GMG)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGASRVSRGSRGIVEWC CFRGCDLALLETYCATPMRGE	91
vIGF2-3 (vIGF2_3_NGG GMG)	SRTLCCGGELVDTNQFVCGDRGFLFSRGASRVSRGSRGIVEECC FRGCDLALLETYCATPMRGE	92
vIGF2-4 (vIGF2_4_Δ32-4 1 , 53aa)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPIVEECCFRSCDLALLE TYCATPARSE	93
vIGF2-5 (vIGF2 Δ 30-39 , 53aa)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGIVEECCFRSCDLALLE TYCATPARSE	94
vIGF2-6 (vIGF2 Δ 33-40 , 55aa)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPAGIVEECCFRSCDLAL LETYCATPARSE	95
vIGF2-7 (vIGF2 Δ 30-39/V14D/F28 R/V43D/F26A)	SRTLCCGGELDDTLQFVCGDRGALRSRGIDEECCFRSCDLALLE TYCATPARSE	96
vIGF2-8 (vIGF2_8_REE)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGRRGELFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRECDLALLETYCATPARSE	97
vIGF2-9 (vIGF2_9_Δ 30-39-REE ;	SRTLCCGGELVDTLQFVCGRRGELFSRPAGIVEECCFRECDLAL LETYCATPARSE	98

vIGF2)		
vIGF2-10 (vIGF2_1Q ; vIGF2 D23R)	SRTLCCGGELVDTLQFVCG <u>R</u> RGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	99
vIGF2-11 (vIGF2_2Q ; vIGF2 F19W)	SRTLCCGGELVDTLQ <u>W</u> VCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	100
vIGF2-12 (vIGF2_3Q ; vIGF2 T16W)	SRTLCCGGELVD <u>W</u> LQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	101
vIGF2-13 (vIGF2_4Q ; vIGF2 D23K)	SRTLCCGGELVDTLQFVCG <u>K</u> RGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	102
vIGF2-14 (vIGF2_5Q ; vIGF2 T16Y)	SRTLCCGGELVD <u>Y</u> LQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	103
vIGF2-15 (vIGF2_6Q ; vIGF2 F26E)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRG <u>E</u> LFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	104
vIGF2-16 (vIGF2_7Q ; vIGF2 T16V)	SRTLCCGGELVD <u>V</u> LQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	105
vIGF2-17 (vIGF2_8Q ; vIGF2 S50E)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FR <u>E</u> CDLALLETYCATPARSE	106
vIGF2-18 (vIGF2_9Q ; vIGF2 S50D)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FR <u>D</u> CDLALLETYCATPARSE	107
vIGF2-19 (vIGF2 F26S V43L)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGSLFSRPASRVSRRSRGILEECCF RSCDLALLETYCATPARSE	108
vIGF2-20 (vIGF2 V43L)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGILEECCF RSCDLALLETYCATPARSE	109
vIGF2-21 (vIGF2_ESRE ; vIGF2 V14E F26S F28R V43E)	SRTLCCGGELEDTLQFVCGDRGSLRSPASRVSRRSRGIEEECCF RSCDLALLETYCATPARSE	110
vIGF2-22 (vIGF2 Δ 31-38GGGG)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGGGGSRGIVEECCFRSC DLALLETYCATPARSE	111
vIGF2-23 (vIGF2 Δ 30-40GGGG)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSGGGGSGIVEECCFRSCDLA LLETYCATPARSE	112
vIGF2-24 (vIGF2 Δ 31-38GGGG V43L)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGGGGSRGILEECCFRSC DLALLETYCATPARSE	113
vIGF2-25 (vIGF2 L8A)	SRTACGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	114

vIGF2-26 (vIGF2 R6Q T7A L8A)	SQAACGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	115
vIGF2-27 (vIGF2 R24E R34E R37E R38E)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDEGFLFSRPASEVSEESRGIVEECCF RSCDLALLETYCATPARSE	116
vIGF2-28 (vIGF2 R24E R34E)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDEGFLFSRPASEVSRRSRGIVEECCF RSCDLALLETYCATPARSE	117
vIGF2-29 (vIGF2 D23R S40D)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGRRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECCF RDCDLALLETYCATPARSE	118
vIGF2-30 (vIGF2 T16V D23R S50D)	SRTLCCGGELVDVLQFVCGRRGFLFSRPASRVSRRSRGIVEECC FRDCDLALLETYCATPARSE	119
vIGF2-31 (vIGF2 Δ 31-38GGGG V43L S50D)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGGGGSRGILEECCFRDC DLALLETYCATPARSE	120
vIGF2-32 (vIGF2 Δ 31-38GGGG V43L S50E)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRGGGGSRGILEECCFREC DLALLETYCATPARSE	121
vIGF2-33 (vIGF2-N1)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFRLPSRPVSRHSHRRSRGIV EECCFQRCNLALLETYCATPARSE	122
vIGF2-34 (vIGF2-N1 V43L S50E)	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFRLPSRPVSRHSHRRSRGILE ECCFQECNLALLETYCATPARSE	123
vIGF2-1 R38G	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSR <u>G</u> SRGIVEECC FRSCDLALLETYCATPARSE	124
vIGF2-2 R38G 、E45W	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSR <u>G</u> SRGIVE <u>W</u> CC FRSCDLALLETYCATPARSE	125
vIGF2-3 R38G 、E45W 、S50G	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSR <u>G</u> SRGIVE <u>W</u> CC FR <u>G</u> CDLALLETYCATPARSE	126
vIGF2-4 P31G 、 R38G 、E45W 、 S50G	SRTLCCGGELVDTLQFVCGDRGFLFSR <u>G</u> ASRVSR <u>G</u> SRGIVE <u>W</u> C CFR <u>G</u> CDLALLETYCATPARSE	127
vIGF2-5 L17N 、P31G 、R38G 、E45W 、S50G	SRTLCCGGELVDTN <u>Q</u> FVCGDRGFLFSR <u>G</u> ASRVSR <u>G</u> SRGIVE <u>W</u> C CFR <u>G</u> CDLALLETYCATPARSE	128
vIGF2-6 L17N 、P31G 、R38G 、E45W 、S50G 、S66G	SRTLCCGGELVDTN <u>Q</u> FVCGDRGFLFSR <u>G</u> ASRVSR <u>G</u> SRGIVE <u>W</u> C CFR <u>G</u> CDLALLETYCATPAR <u>G</u> E	129
vIGF2-7 L17N 、P31G 、R38G 、E45W 、S50G 、A64M 、S66G	SRTLCCGGELVDTN <u>Q</u> FVCGDRGFLFSR <u>G</u> ASRVSR <u>G</u> SRGIVE <u>W</u> C CFR <u>G</u> CDLALLETYCATPM <u>R</u> <u>G</u> <u>E</u>	130
vIGF2-8 S5L 、	<u>L</u> RTLCCGGELVDTN <u>Q</u> FVCGDRGFLFSR <u>G</u> ASRVSR <u>G</u> SRGIVE <u>W</u> C	131

L17N、P31G、 R38G、E45W、 S50G、A64M、 S66G	CFR <u>G</u> CDLALLETYCATP <u>MRGE</u>	
--	--	--

表 4：IGF2 DNA 編碼序列		
肽	DNA 序列	SEQ ID NO
成熟 WT IGF2	GCTTACCGCCCCAGTGAGACCCTGTGCGGCGGGGAGCTGGT GGACACCCTCCAGTTCGTCTGTGGGGACCGCGGCTTCTACTT CAGCAGGCCCGCAAGCCGTGTGAGCCGTCGCAGCCGTGGCA TCGTTGAGGAGTGCTGTTTCCGCAGCTGTGACCTGGCCCTCC TGGAGACGTACTGTGCTACCCCCGCCAAGTCCGAG	132
vIGF2 Δ1-4、 E6R、 Y27L、 K65R	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	133
vIGF2 Δ1-4、 E6R、 Y27L、 S50E、K65R	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGGAGTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	134
vIGF2-1 (vIGF2_1_ NGGWGM G)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTAACCA GTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGCGC TTCCAGAGTTTCACGGGGCTCTAGGGGTATAGTAGAGTGGTG TTGTTTCAGGGGCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTG CGCGACGCCAATGAGGGGCGAA	135
vIGF2-2 (vIGF2_2_ GGWGMG)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGCGCTT CCAGAGTTTCACGGGGCTCTAGGGGTATAGTAGAGTGGTGTT GTTTCAGGGGCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCG CGACGCCAATGAGGGGCGAA	136
vIGF2-3 (vIGF2_3_ NGGGMG)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTAACCA GTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGCGC TTCCAGAGTTTCACGGGGCTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGT GTTGTTTCAGGGGCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATT GCGCGACGCCAATGAGGGGCGAA	137
vIGF2-4 (vIGF2_4_ Δ 32-41，53aa)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCATA GTAGAGGAGTGTTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTC GAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	138
vIGF2-5 (vIGF2 Δ 30-39，53aa)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTAGGGGTATA GTAGAGGAGTGTTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTC GAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	139
vIGF2-6 (vIGF2 Δ 33-40，55aa)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTG GTATAGTAGAGGAGTGTTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGC	140

	TCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	
vIGF2-7 (vIGF2 Δ 30-39/V14D /F28R/V43 D/F26A)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGACGACACTCTTCA GTTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGGCCCTCAGATCTAGGGGTAT AGACGAGGAGTGTGTTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCT CGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	141
vIGF2-8 (vIGF2_8_R EE)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAAGACGCGGGGAGCTCTTCTCTCGCCCCGCT TCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTG TTGTTTCAGGGAGTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTG CGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	142
vIGF2-9 (vIGF2_9_Δ 30-39-REE ; vIGF2 Homerun)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAAGACGCGGGGAGCTCTTCTCTCGCCCCGCT GGTATAGTAGAGGAGTGTGTTTTCAGGGAGTGTGACTTGGCG CTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	143
vIGF2-10 (vIGF2_1Q ; vIGF2 D23R)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGACGTCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	144
vIGF2-11 (vIGF2_2Q ; vIGF2 F19W)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TGGGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCT TCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTG TTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	145
vIGF2-12 (vIGF2_3Q ; vIGF2 T16W)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACTGGCTTCA GTTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCT TCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTG TTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	146
vIGF2-13 (vIGF2_4Q ; vIGF2 D23K)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAAGACGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	147
vIGF2-14 (vIGF2_5Q ; vIGF2 T16Y)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACTATCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	148
vIGF2-15 (vIGF2_6Q ; vIGF2 F26E)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGGAGCTCTTCTCTCGCCCCGCT TCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTG TTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	149
vIGF2-16 (vIGF2_7Q ; vIGF2 T16V)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACGTTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	150

vIGF2-17 (vIGF2_8Q ； vIGF2 S50E)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGGAGTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	151
vIGF2-18 (vIGF2_9Q ； vIGF2 S50D)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGGACTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	152
vIGF2-19 (vIGF2 F26S V43L)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGAGCCTCTTCTCTCGCCCCGCT TCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTG TTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	153
vIGF2-20 (vIGF2 V43L)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	154
vIGF2-21 (vIGF2_ES RE ； vIGF2 V14E F26S F28R V43E)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCA GTTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGAGCCTCAGATCTCGCCCCGC TTCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGAGGAGGAGT GTTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATT GCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	155
vIGF2-22 (vIGF2 Δ 31-38GGG G)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGT GGAGGTTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTGTTTCAGGTCC TGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCC AGGTCCGAA	156
vIGF2-23 (vIGF2 Δ 30-40GGG G)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTGGTGGAGGT TCTGGTATAGTAGAGGAGTGTGTTTCAGGTCCTGTGACTTG GCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGA A	157
vIGF2-24 (vIGF2 Δ 31-38GGG G V43L)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGT GGAGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTGTTTCAGGTCC TGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCC AGGTCCGAA	158
vIGF2-25 (vIGF2 L8A)	TCTCAGGCCGCGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	159
vIGF2-26 (vIGF2 R6Q T7A L8A)	TCTCAGGCCGCGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	160
vIGF2-27 (vIGF2)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATGAGGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT	161

R24E R34E R37E R38E)	CCGAGGTTTCAGAGGAATCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	
vIGF2-28 (vIGF2 R24E R34E)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATGAGGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCGAGGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	162
vIGF2-29 (vIGF2 D23R S40D)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAAGACGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGT TGTTTCAGGGACTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGC GCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	163
vIGF2-30 (vIGF2 T16V D23R S50D)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACGTGCTTCA GTTTCGTGTGTGGAAGACGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGC TTCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGT GTTGTTTCAGGGACTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATT GCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	164
vIGF2-31 (vIGF2 Δ 31-38GGG G V43L S50D)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGT GGAGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTTGTTTCAGGGA CTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGC CAGGTCCGAA	165
vIGF2-32 (vIGF2 Δ 31-38GGG G V43L S50E)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGT GGAGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTTGTTTCAGGGA GTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGC CAGGTCCGAA	166
vIGF2-33 (vIGF2-N1)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTGTTTCGATTGCCGTCC AGGCCCCGTGTCCCGGCACAGTCACCGCAGGTCAAGGGGGAT AGTTGAAGAATGTTGCTTTCAGAGGTGTAATTTGGCGCTCCT CGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	167
vIGF2-34 (vIGF2-N1 V43L S50E)	TCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGAACTCTTCAG TTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTGTTTCGATTGCCGTCC AGGCCCCGTGTCCCGGCACAGTCACCGCAGGTCAAGGGGGAT ACTGGAAGAATGTTGCTTTCAGGAGTGTAATTTGGCGCTCCT CGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA	168

內部核糖體進入序列

【0148】 本文提供可用於治療病症之基因治療構築體，其進一步包含用於藉由繞過轉譯起始之瓶頸而增加基因表現之內部核糖體進入序列(IRES)。適用於優化基因治療表現之內部核糖體進入序列包括(但不限於)蟋蟀麻痹病毒(cricket paralysis virus；CrPV) IRES、小核糖核

酸病毒 IRES、口蹄疫病毒 IRES、卡堡氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma) 相關疱疹病毒 IRES、A 型肝炎 IRES、C 型肝炎 IRES、瘟病毒 IRES、蟋蟀麻痹病毒屬 (Cripavirus) IRES、禾谷縊管蚜 (Rhopalosiphum padi) 病毒 IRES、梅雷克氏病 (Merek's disease) 病毒 IRES 及其他合適的 IRES 序列。在一些實施例中，基因治療構築體包含 CrPV IRES。在一些實施例中，CrPV IRES 具有 AAAAATGTGATCTTGCTTGTAATAACAATTTTGAGAGGTTAATAAATTACAAGTAGTGCTATTTTTGTATTTAGGTTAGCTATTTAGCTTTACGTTCCAGGATGCCTAGTGGCAGCCCCACAATATCCAGGAAGCCCTCTCTGCGGTTTTTCAGATTAGGTAGTCGAAAAACCTAAGAAATTTACCTGCT (SEQ ID NO: 191) 之核酸序列。在一些實施例中，CrPV IRES 序列與 SEQ ID NO: 191 具有至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98% 或至少 99% 一致性。

信號肽

【0149】 在一些實施例中，本文提供之基因治療構築體進一步包含信號肽，該信號肽改良自用基因治療構築體轉導之細胞分泌治療蛋白。在一些實施例中，信號肽改良治療蛋白之蛋白質加工，且有助於初生多肽-核糖體複合物易位至 ER，且確保恰當共轉譯及轉譯後修飾。在一些實施例中，信號肽位於 (i) 轉譯起始序列與治療蛋白之間，或 (ii)

治療蛋白之下游位置。可用於基因治療構築體之信號肽包括(但不限於)來自HSP70蛋白家族(例如，HSPA5，熱休克蛋白家族A成員5)之結合免疫球蛋白蛋白(BiP)信號肽及Gaussia信號肽，以及其變體。此等信號肽對於信號識別粒子具有超高親和力。BiP及Gaussia胺基酸序列之實例提供於下表5中。在一些實施例中，信號肽具有與選自由SEQ ID No: 169-180組成之群之序列具有至少90%、95%、96%、97%、98%或99%一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，信號肽與選自由SEQ ID No: 169-180組成之群之序列相差5個或更少、4個或更少、3個或更少、2個或更少或1個胺基酸。在一些實施例中，使用原生信號肽，在本文中可互換地稱為溶酶體蛋白之「內源信號肽」。

表 5：信號肽序列		
信號肽	胺基酸序列	SEQ ID NO:
原生人類 BiP	MKLSLVAAML LLLSAARA	169
經修飾之 BiP-1	MKLSLVAAML LLLSLVAAML LLLSAARA	170
經修飾之 BiP-2	MKLSLVAAML LLLWVALL LLLSAARA	171
經修飾之 BiP-3	MKLSLVAAML LLLSLVALL LLLSAARA	172
經修飾之 BiP-4	MKLSLVAAML LLLALVALL LLLSAARA	173
Gaussia	MGVKVLFALICIAVAEA	174
原生 PPT1 信號肽(eSP)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQHL	175
原生 PPT1 信號肽(eSP AA)	MASPGCLWLLAVALLPWTCASRALQH LAA	176
原生 PPT1 信號肽 C6S (eSP C6S)	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQHL	177
原生 PPT1 信號肽 C6S (eSP C6S AA)	MASPGSLWLLAVALLPWTCASRALQH LAA	178
原生 TPPI 信號肽	MGLQACLLGLFALILSGKC	179
原生 NAGLU 信號肽	MEAVAVAAAVGVLLLAGAGGAAGD	180

【0150】 BiP 信號肽 - 信號識別粒子 (SRP) 相互作用有助於易位至 ER。此相互作用在圖 20 中說明。

【0151】 *G a u s s i a* 信號肽來源於海洋橈腳類動物 (*G a u s s i a p r i n c e p s*) 螢光素酶，且引導與此信號肽融合之治療蛋白之蛋白質合成及分泌增加。在一些實施例中，*G a u s s i a* 信號肽具有與 SEQ ID NO: 174 具有至少 90 %、95 %、96 %、97 %、98 % 或 99 % 一致性的胺基酸序列。在一些實施例中，信號肽與 SEQ ID NO: 174 相差 5 個或更少、4 個或更少、3 個或更少、2 個或更少或 1 個胺基酸。

【0152】 連接子

【0153】 在一些實施例中，本文提供之基因治療構築體包含在靶向肽與治療蛋白之間的連接子。在一些實施例中，此類連接子維持恰當間距，且減少 v I G F 2 肽與治療蛋白之間的空間對撞。在一些實施例中，連接子包含重複甘胺酸殘基、重複甘胺酸-絲胺酸殘基，及其組合。在一些實施例中，連接子由 5 - 20 個胺基酸、5 - 15 個胺基酸、5 - 10 個胺基酸、8 - 12 個胺基酸、或約 5、6、7、8、9、10、11、12 或 13 個胺基酸組成。本文中之基因療法及酶替代療法構築體之合適的連接子包括(但不限於)下表 6 中提供之彼等。

表 6：連接子序列		
GS 連接子	序列	SEQ ID NO:
	GGGSGGGG	181
	GGGS	182
	GGSGGGGS	183
	GGGSGGGS	184
	GGSGSGSTS	185
	GGGSGGGGS	186
	GGGSGSGGGGS	187
溶酶體裂解連接子	RPRVPTQA	188

轉譯起始序列

【0154】 本文提供之基因治療構築體包含具有轉譯起始序列(諸如Kozak序列,其有助於起始mRNA之轉譯)之核酸。本文中涵蓋之Kozak序列具有(gcc)RccATGG之共同序列,其中小寫字母表示在該位置處之最常見鹼基且該等鹼基變化,大寫字母指示僅極少變化之高度保守鹼基。R指示在彼位置處始終觀測到嘌呤((腺嘌呤或鳥嘌呤)。圓括號中之序列(gcc)具有不明意義。在一些實施例中,Kozak序列包含序列AX₁X₂ATGA,其中X₁及X₂中之每一者為任何核苷酸。在一些實施例中,X₁包含A。在一些實施例中,X₂包含G。在一些實施例中,Kozak序列包含與AAGATGA具有至少85%一致性之核酸序列。在一些實施例中,Kozak序列與AAGATGA之序列相差一個或兩個核苷酸。在一些實施例中,本文提供之Kozak序列具有AAGATGA之序列。在一些實施例中,Kozak序列包含與GCAAGATG具有至少85%一致性之核酸序列。在一些實施例中,Kozak序列與GCAAGATG之序列相差一個或兩個核苷酸。在一些實施例中,Kozak序列包含GCAAGATG。在一些實施例中,Kozak序列包含與CACCATG具有至少85%一致性之核酸序列。在一些實施例中,Kozak序列與CACCATG之序列相差一個或兩個核苷酸。在一些實施例中,Kozak序列包含CACCATG。

治療蛋白

【0155】 本文提供之基因治療構築體包含編碼治療蛋白之核酸,該治療蛋白係用於治療因個體中之遺傳缺陷造成不

存在或缺陷蛋白質所致的遺傳病症。用基因治療構築體所表現之治療蛋白替代不存在或缺陷蛋白質。因此，基於個體中需要治療之遺傳缺陷選擇治療蛋白。在一些實施例中，治療蛋白為結構蛋白。在一些實施例中，治療蛋白為酶。在一些實施例中，治療蛋白為調節蛋白。在一些實施例中，治療蛋白為受體。在一些實施例中，治療蛋白為肽激素。在一些實施例中，治療蛋白為細胞介素或趨化細胞素。

【0156】 在一些實施例中，本文中之基因治療構築體編碼酶，諸如在具有溶酶體貯積症之個體中具有遺傳缺陷之酶。在一些實施例中，基因治療構築體編碼溶酶體酶，諸如糖苷酶、蛋白酶或硫酸酯酶。在一些實施例中，由本文提供之基因治療構築體編碼之酶包括(但不限於)： α -D-甘露糖苷酶；N-天冬胺醯基- β -胺基葡萄糖苷酶； β -半乳糖苷酶；神經醯胺酶；岩藻糖苷酶；半乳糖腦苷脂酶；芳基硫酸酯酶A；N-乙醯葡萄糖胺-1-磷酸轉移酶；艾杜糖醛酸硫酸酯酶；N-乙醯基胺基葡萄糖苷酶；乙醯基-CoA： α -胺基葡萄糖苷乙醯基轉移酶；N-乙醯葡萄糖胺6-硫酸酯酶； β -葡萄糖醛酸酶；玻尿酸酶；唾液酸酶；硫酸酯酶；神經鞘磷脂酶；酸性 β -甘露糖苷酶；組織蛋白酶K；3-己糖苷酶A； β -己糖苷酶B； α -N-乙醯基半乳糖胺酶；sialin；己糖胺酶A； β -葡萄糖苷酶； α -艾杜糖醛酸酶； α -半乳糖苷酶A； β -葡萄糖腦苷脂酶；溶酶體酸性脂肪酶；葡萄糖胺聚糖 α -L-艾杜糖醛水解酶；艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶；N-乙醯基

半乳糖胺-6-硫酸酯酶；葡糖胺聚糖N-乙醯基半乳糖胺4-硫酸酯酶； α -葡糖苷酶；乙醯肝素硫酸醯胺酶；NADPH氧化酶之gp-91次單元；腺苷去胺酶；細胞週期素依賴性激酶樣5；及棕櫚醯蛋白硫酯酶1。在一些實施例中，由本文提供之基因治療構築體編碼之酶包含 α -葡糖苷酶。在一些實施例中，治療蛋白與選自由以下組成之群之遺傳病症相關聯：囊腫性纖維化、 α -地中海型貧血及 β -地中海型貧血、鐮狀細胞貧血、馬凡氏症候群(Marfan syndrome)、X脆折症候群、亨廷頓氏病(Huntington's disease)、血色沉著病、先天性耳聾(非綜合型)、泰-薩克斯病、家族性高膽固醇血症、杜興氏肌肉失養症(Duchenne muscular dystrophy)、斯特格氏病(Stargardt disease)、尤塞氏症候群(Usher syndrome)、無脈絡膜症、色盲、X性聯視網膜劈裂症、血友病、韋-奧氏症候群(Wiskott-Aldrich syndrome)、X性聯慢性肉芽腫病、芳族L-胺基酸去羧酶缺乏症、隱性營養不良大疱性表皮鬆懈、 α 1抗胰蛋白酶缺乏症、哈-吉氏早老症症候群(Hutchinson-Gilford progeria syndrome, HGPS)、努南氏症候群(N Noonan syndrome)、X性聯嚴重合併性免疫缺陷(X-SCID)。

【0157】 基因治療載體實例

【0158】 基因治療載體及組合物

【0159】 本文提供基因治療載體，其中編碼治療性融合蛋白(諸如vIGF2融合體)之核酸(諸如DNA)視情況具有信

號肽。基因治療載體視情況包含內部核糖體進入序列。來源於反轉錄病毒(諸如慢病毒)之載體為達成長期基因轉移之合適工具，此係因為其允許長期穩定整合轉殖基因及其在子細胞中之傳播。慢病毒及腺相關病毒載體具有優於衍生自致癌反轉錄病毒之載體的額外優點，該等致癌反轉錄病毒諸如鼠類白血病毒，原因在於其能夠轉導非增生細胞，諸如肝細胞及神經元。其亦具有低免疫原性之額外優點。

【0160】 本文中之例示性基因治療載體編碼治療蛋白及包含vIGF2肽之治療性融合蛋白。編碼例示性融合蛋白胺基酸序列之核酸提供於下表7中。

【0161】

表 7：DNA 序列		
構築體	DNA 序列	SEQ ID NO
Kozak-hGAA (天然GAA)	GCAAGATGGGAGTGAGGCACCCGCCCTGCTCCCACCGGCTCCTGGC CGTCTGCGCCCTCGTGTCTTGGCAACCGCTGCACTCCTGGGGCAC ATCCTACTCCATGATTTCTGCTGGTTCCCCGAGAGCTGAGTGGCTC CTCCCCAGTCCTGGAGGAGACTACCCAGCTACCCAGCAGGGAGCC AGTAGACCAGGGCCCCGGGATGCCAGGCACACCCCGGCCGTCCTCC AGAGCAGTGCCACACAGTGCGACGTCCCCCAACAGCCGCTTCG ATTGCGCCCCTGACAAGGCCATCACCCAGGAACAGTGCGAGGCCCG CGGCTGTTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAG ATGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCACCCAGCTACCCAGCTACA AGCTGGAGAACCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTACACGGCCACCCT GACCCGTACCACCCCACTTCTTCCCAAGGACATCCTGACCCTGC GGCTGGACGTGATGATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGAT CAAAGATCCAGCTAACAGGCGCTACGAGGTGCCCTTGAGACCCCG CATGTCCACAGCCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCT CCGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTGCGCCGGCAGCTGGACGGCCG CGTGCTGCTGAACACGACGGTGGCGCCCCTGTTCTTTGCGGACCAG TTCCTTCAGCTGTCCACCTCGCTGCCCTCGCAGTATATCACAGGCCT CGCCGAGCACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCACCCAGCTGGACCAGG ATCACCTGTGGAACCGGGACCTTGCGCCACGCCCCGGTGCGAACC TCTACGGGTCTCACCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGGTC GGCACACGGGGTGTTCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTC CTGCAGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTGACAGGTGGGATCC TGGATGTCTACATCTTCTGGGCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCA	189

	GCAGTACCTGGACGTTGTGGGATACCCGTTTCATGCCGCCATACTGG GGCCTGGGCTTCCACCTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTAT CACCCGCCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGGCCACTTCCCCCTG GACGTCCAGTGGAAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACT TCACGTTCAACAAGGATGGCTTCCGGGACTTCCCGGCCATGGTGCA GGAGCTGCACCAGGGCGGCCGGCGCTACATGATGATCGTGGATCCT GCCATCAGCAGCTCGGGCCCTGCCGGGAGCTACAGGCCCTACGACG AGGGTCTGCGGAGGGGGGTTTTCATACCAACGAGACCGGCCAGCC GCTGATTGGGAAGGTATGGCCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTC ACCAACCCACAGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGT TCCATGACCAGGTGCCCTTCGACGGCATGTGGATTGACATGAACGA GCCTTCCAACCTTCATCAGGGGCTCTGAGGACGGCTGCCCCAACAAT GAGCTGGAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCC TCCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCTCCACA CACTACAACCTGCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCT CCCACAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGAT CTCCCGCTCGACCTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGG ACGGGGGACGTGTGGAGCTCCTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGC CAGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGC CGACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTG CGCTGGACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACACA ACAGCCTGCTCAGTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCC GGCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCTGCGCTACGCACTC CTCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCACGTCGCGGGGG AGACCGTGGCCCCGGCCCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAG CACCTGGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTC ATCACCCCAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGAAGTGGCTACT TCCCCTTGGGCACATGGTACGACCTGCAGACGGTGCCAGTAGAGGC CCTTGGCAGCCTCCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCC ATCCACAGCGAGGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTGGAC ACCATCAACGTCCACCTCCGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGG GCCCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCT GGCTGTGGCCCTGACCAAGGGTGGGGAGGCCCGAGGGGAGCTTTTC TGGGACGATGGAGAGAGCCTGGAAGTGCTGGAGCGAGGGGCCTAC ACACAGGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGC TGGTACGTGTGACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGT GACTGTCTTGGGCGTGGCCACGGCGCCCCAGCAGGTCTCTCCAAC GGTGTCCCTGTCTCCAACCTTCACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCT GGACATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCT GGTGTTAG	
Kozak BiP-vI GF2-G AA (「工程 改造 hGAA」)	GCAAGATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAG CGCGGCGCGGGCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGA CACTCTTCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCTCTCTCGCC CCGCTTCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTG TTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGA CGCCAGCCAGGTCCGAAGGGGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGAGGTA GCAGACCAGGGCCCCGGGATGCCAGGCACACCCCGGCCGTCCCA GAGCAGTGCCACACAGTGCGACGTCCCCCCCCAACAGCCGCTTCGA TTGCGCCCCCTGACAAGGCCATCACCCAGGAACAGTGCGAGGGCCCGC GGCTGTTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCGAGA TGGGGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCAGCTACAA GCTGGAGAACCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTACACGGCCACCCTG	190

ACCCGTACCACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCG GCTGGACGTGATGATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATC AAAGATCCAGCTAACAGGGCGCTACGAGGTGCCCTTGGAGACCCCGC ATGTCCACAGCCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTC CGAGGAGCCCTTCGGGGTGATCGTGCGCCGGCAGCTGGACGGCCGC GTGCTGCTGAACACGACGGTGGCGCCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGT TCCTTCAGCTGTCCACCTCGCTGCCCTCGCAGTATATCACNNGGCCTC GCCGAGCACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCACCACTGACCTGGACAGGA TCACCCTGTGGAACCGGGACCTTGCGCCACGCCCCGGTGCGAACCT CTACGGGTCTCACCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGGTTCG GCACACGGGGTGTTCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCC TGCAGCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCT GGATGTCTACATCTTCTGCGCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAG CAGTACCTGGACGTTGTGGGATACCCGTTTCATGCCGCCATACTGGG GCCTGGGCTTCCACCTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTATC ACCCGCCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGCCCCACTTCCCCCTGG ACGTCCAGTGGAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGGACTT CACGTTCAACAAGGATGGCTTCCGGGACTTCCCGGCCATGGTGCAG GAGCTGCACCAGGGCGGCCGGCGCTACATGATGATCGTGGATCCTG CCATCAGCAGCTCGGGCCCTGCCGGGAGCTACAGGCCCTACGACGA GGGTCTGCGGAGGGGGGTTTTCATCACCAACGAGACCGGCCAGCCG CTGATTGGGAAGGTATGGCCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCA CCAACCCACAGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTT CCATGACCAGGTGCCCTTCGACGGCATGTGGATTGACATGAACGAG CCTTCCAACCTTCATCAGGGGCTCTGAGGACGGCTGCCCCAACAAATG AGCTGGAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCT CCAGGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCTCCACAC ACTACAACCTGCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCTC CCACAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGATC TCCCGCTCGACCTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGGA CGGGGGACGTGTGGAGCTCCTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGCC AGAAATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCC GACGTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTGC GCTGGACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCACAA CAGCCTGCTCAGTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCG GCCCAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCTGCGCTACGCACTCC TCCCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCACGTCGCGGGGGA GACCGTGGCCCCGGCCCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGC ACCTGGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTCA TCACCCAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGACTGGCTACTT CCCCTTGGGCACATGGTACGACCTGCAGACGGTGCCAGTAGAGGCC CTTGGCAGCCTCCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCA TCCACAGCGAGGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTGGACAC CATCAACGTCCACCTCCGGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGC CCTGGCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGG CTGTGGCCCTGACCAAGGGTGGGGAGGCCCGAGGGGAGCTGTTCTG GGACGATGGAGAGAGCCTGGAAGTGCTGGAGCGAGGGGCCTACAC ACAGGTCATCTTCTGCGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGCTG GTACGTGTGACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTG ACTGTCCTGGGCGTGGCCACGGCGCCCCAGCAGGTCCTCTCCAACG GTGTCCCTGTCTCCAACCTTACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTG GACATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTG	
---	--

	GTGTTAG	
蟋蟀麻 痺病毒 IRES (底線))-BiP-v IGF2-G AA	<u>AAAAATGTGATCTTGCTTGTAATAACAATTTTGAGAGGTTAATAAATTACA</u> <u>AGTAGTGCTATTTTTGTATTTAGGTTAGCTATTTAGCTTTACGTTCCAGGA</u> <u>TGCCTAGTGGCAGCCCCACAATATCCAGGAAGCCCTCTCTGCGGTTTT</u> <u>CAGATTAGGTAGTCGAAAAACCTAAGAAATTTACCTGCTATGAAGCTCT</u> CCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGGCGCGGGCCTC TAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAGTTCGTG TGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTTCCAGAGTTTC ACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTGTTTTCAGGTCCTGT GACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCG AAGGGGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGAGGTAGCAGACCAGGGCCCC GGGATGCCCAGGCACACCCCGGCCGTCCCAGAGCAGTGCCACAC AGTGCGACGTCCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCGCCCCCTGACAA GGCCATCACCCAGGAACAGTGCGAGGGCCCGCGGGCTGTTGCTACATC CCTGCAAAGCAGGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGG TGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCAGCTACAAGCTGGAGAACCTGA GCTCCTCTGAAATGGGCTACACGGCCACCCTGACCCGTACCACCCC CACCTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGCTGGACGTGATG ATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCAGCTA ACAGGCGCTACGAGGTGCCCTTGGAGACCCCGCATGTCCACAGCCG GGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTC GGGGTGATCGTGCGCCGGCAGCTGGACGGCCGCGTGCTGCTGAACA CGACGGTGGCGCCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGTTCCTTCAGCTGTCC ACCTCGCTGCCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGAGCACCTCA GTCCCCTGATGCTCAGCACCCAGCTGGACCAGGATCACCTGTGGAA CCGGGACCTTGCGCCACGCCCGGTGCGAACCTCTACGGGTCTCAC CCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGGTTCGGCACACGGGGTGT TCCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCCTGCAGCCGAGCCC TGCCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCTGGATGTCTACATC TTCCTGGGCCCAGAGCCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTACCTGGACG TTGTGGGATACCCGTTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGGGCTTCCA CCTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCCGCCAGGTG GTGGAGAACATGACCAGGGGCCACTTCCCCCTGGACGTCCAGTGGA ACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACTTCACGTTCAACAA GGATGGCTTCCGGGACTTCCCGGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCAG GGCGGCCGGCGCTACATGATGATCGTGGATCCTGCCATCAGCAGCT CGGGCCCTGCCGGGAGCTACAGGCCCTACGACGAGGGTCTGCGGA GGGGGGTTTTTCATCACCAACGAGACCGGCCAGCCGCTGATTGGGAA GGTATGGCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCACCAACCCCA GCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGG TGCCCTTCGACGGCATGTGGATTGACATGAACGAGCCTTCCAACCT CATCAGGGGCTCTGAGGACGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAA CCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCTCCAGGCGGCC ACCATCTGTGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCTCCACACACTACAACCT GCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCTCCCACAGGGCG CTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCCGCTCGA CCTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGGACGGGGGACGT GTGGAGCTCCTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGCCAGAAATCCTG CAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGCCGACGTCTGCG GCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTGCGCTGGACCA GCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCACAACAGCCTGCTC AGTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCGGCCCAGCAGG	191

	CCATGAGGAAGGCCCTCACCCTGCGCTACGCACTCCTCCCCACCT CTACACACTGTTCCACCAGGCCACGTCGCGGGGAGACCGTGGCC CGGCCCTCTTCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACTGT GGACCACCAGCTCCTGTGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCAGTG CTCCAGGCCGGAAGGCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCCTTGGGCA CATGGTACGACCTGCAGACGGTGCCAGTAGAGGCCCTTGGCAGCCT CCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACAGCGAG GGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCTGGACACCATCAACGTCC ACCTCCGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCAC AACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTG ACCAAGGGTGGGGAGGCCCGAGGGGAGCTGTTCTGGGACGATGGA GAGAGCCTGGAAGTGCTGGAGCGAGGGGCCTACACACAGGTCATC TTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGCTGGTACGTGTGA CCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCCTGGG CGTGGCCACGGCGCCCCAGCAGGTCCTCTCCAACGGTGTCCCTGTC TCCAACCTTACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTGGACATCTGTG TCTCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTAG	
wt-PPT 1 IDT 密 碼子優 化	ATGGCATCACCGGGTTGCCTCTGGTTGTTGGCCGTTGCGTTGCTTCC GTGGACATGTGCATCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCAGCT CCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTTCATGTTGTA ACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGA TTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGAT GGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTC ACTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAAACTTCAGCAGG GGTACAATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGC CGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCCGATGATTAACCTTATATCTG TCGGGGGACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGT GAAAGCTCCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAG GAGCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTA TTGGCATGACCCAATAAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATC TTCTTGGCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACA AAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTT AATGACTCTATAGTAGATCCTGTGCTGATTCAGAAATGGTTCGGGTTCTA CAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCT CTCTATACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCG GGCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTC CGAAGAGTGGTTCTATGCCCATATAATCCCGTTTCCTGGGCTAA	192
PPT1-2 (wt-vIG F2-PPT 1；藉由 IDT 密 碼子優 化工具 優化之 密碼子)	ATGGCATCCCCCGGATGTTTGTGGCTGCTGGCGGTTGCGCTTCTGCC ATGGACGTGCGCCTCCCGAGCCCTCCAACACCTGTCCAGGACACTT TGCGGCGGAGAGTTGGTCGATACGCTTCAATTCGTGTGTGGGGATA GAGGCTTCCTTTTTTCTCGGCCCGCTAGCCGCGTGTCCCGAAGGTCC CGGGGTATCGTTGAGGAATGCTGTTTCCGGTCCTGCGATCTTGCCT GTTGGAGACATACTGTGCTACGCCTGCGAGAAGCGAGGGTGGAGG GGGTCTGGAGGTGGAGGGAGCCGGCCTCGGGCGGTTCCCAACCCAG GATCCTCCAGCTCCTCTGCCTCTGGTCATCTGGCATGGGATGGGGG ACTCATGTTGTAACCCGCTGAGTATGGGGGCAATTAAAAAAATGGT TGAAAAGAAAATTCCAGGTATTTATGTCTCTCTCTTGAATTCGGTA AGACACTTATGGAGGATGTGGAAAACCTTTTTCTTAAATGTCAAT TCTCAGGTCACAACAGTTTGTGAGGCTCTGGCGAAGGATCCTAAGC TGCAGCAAGGCTACAACGCCATGGGTTTTTCCCAGGGAGGCCAATT TCTCAGAGCGGTAGCTCAGCGATGTCCATCACCACCGATGATAAAT CTGATCAGTGTGCGCGGACAACACCAGGGAGTTTTTCGGGCTGCCCA	193

	GGTGTCCGGGGGAATCTAGTCACATATGTGACTTCATTCGCAAGAC CCTTAACGCCGGCGCTTACTCAAAGGTGGTTCAAGAACGGCTTGTG CAGGCTGAATACTGGCACGATCCCATCAAGGAAGATGTATATAGGA ACCACAGTATCTTTCTGGCAGACATAAATCAGGAAAGGGGTATTAA CGAAAGCTACAAGAAAAATCTCATGGCCCTGAAGAAATTTGTAATG GTAAAGTTTTTGAACGATTCTATAGTAGATCCTGTTGACTCCGAGTG GTTCCGGGTTCTATCGATCTGGTCAAGCCAAGGAGACGATTCCGCTT CAGGAAACTTCACTGTACACACAGGATCGGCTGGGACTCAAGGAG ATGGACAATGCGGGCCAGTTGGTGTCTTCTGGCTACAGAGGGAGACC ATCTCCAGTTGAGTGAAGAATGGTTCTATGCACATATTATCCCATT CTCGGCTAA	
PPT1-2 9 (BiP2aa -vIGF2- PPT1 ; 原生人 類序列)	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCTGGGTGG CACTGCTGCTGCTCAGCGCGGCGAGGGCCGCGGAGTCGCACGTT GTGTGGAGGTGAACTCGTCGACACCCTTCAGTTCGTATGTGGAGAT CGCGGTTTCCTCTTCTCACGCCAGCTTCCAGAGTTTCCCGAAGATC ACGAGGAATAGTTGAGGAGTGCTGTTTTTCGGTCTTGTGATCTGGCT CTCCTCGAGACTTATTGTGCTACGCCGGCCCCGCTCTGAAGGAGGTG GTGGCAGTGGAGGAGGAGGGAGTCGGCCTAGGGCAGTCCCAACCC AGGACCCGCGCGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGG AGACAGCTGTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATG GTGGAGAAGAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTG GGAAGACCCTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGT CAATTCCCAAGTAACAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCT AAATTGCAGCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCC AATTCTGAGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTACCTCCCATGAT CAATCTGATCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTC CCTCGATGCCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAA AAACACTGAATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTCAAGAACGCCT CGTGCAAGCCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTAT CGCAACCACAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTA TCAATGAGTCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGT GATGGTGAAATTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTG GAGTGGTTTGGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTC CCTTACAGGAGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAA GGAAATGGACAATGCAGGACAGCTAGTGTCTTCTGGCTACAGAAGG GGACCATCTTCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATAC CATTCCTTGGATGA	194
PPT1 工程改 造	ATGGCGTCGCCCCGGCTGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGACCCGCGGGCG CCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGTTGCA ATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATAATGGTGGAGAAGAAAAT ACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCTGATG GAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAAGTAA CAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGCAAGG CTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTCTGAGGGCA GTGGCTCAGAGATGCCCTTACCTCCCATGATCAATCTGATCTCGGT TGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCCCAGGA GAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAATGCTG GGGCGTACTCCAAAGTTGTTCAAGAACGCCTCGTGCAAGCCGAATA CTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACAGCATC TTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTCCTACA AGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCT	195

	CAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGGATTTT ACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTTACAGGAGACCT CCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGACAATG CAGGACAGCTAGTGTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTCAGTT GTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCATTCCTTGGAAGA CCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGAGTGGGAGTGGATCCACT TCATCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTC AGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTTCC AGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTTGTTTCA GGGAGTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGC CAGGTCCGAATGA	
TPP1 野生型	ATGGGACTCCAAGCCTGCCTCCTAGGGCTCTTTGCCCTCATCCTCTC TGGCAAATGCAGTTACAGCCCCGAGCCCCGACCAGCGGAGGACGCT GCCCCCAGGCTGGGTGTCCCTGGGGCCGTGCGGACCCTGAGGAAGAG CTGAGTCTCACCTTTGCCCTGAGACAGCAGAATGTGGAAAGACTCT CGGAGCTGGTGCAGGCTGTGTGCGGATCCCAGCTCTCCTCAATACGG AAAATACCTGACCCTAGAGAATGTGGCTGATCTGGTGAGGCCATCC CCACTGACCCTCCACACGGTGCAAAAATGGCTCTTGGCAGCCGGAG CCCAGAAAGTGCCATTCTGTGATCACACAGGACTTTCTGACTTGCTG GCTGAGCATCCGACAAGCAGAGCTGCTGCTCCCTGGGGCTGAGTTT CATCACTATGTGGGAGGACCTACGGAAACCCATGTTGTAAGGTCCC CACATCCCTACCAGCTTCCACAGGCCTTGGCCCCCATGTGGACTTT GTGGGGGGGACTGCACCGTTTTCCCCCAACATCATCCCTGAGGCAAC GTCCTGAGCCGCAGGTGACAGGGACTGTAGGCCTGCATCTGGGGGT AACCCCTCTGTGATCCGTAAGCGATACAACTTGACCTCACAAGAC GTGGGCTCTGGCACCAGCAATAACAGCCAAGCCTGTGCCCAGTTCC TGGAGCAGTATTTCCATGACTCAGACCTGGCTCAGTTCATGCGCCTC TTCGGTGGCAACTTTGCACATCAGGCATCAGTAGCCCGTGTGGTTG GACAACAGGGCCGGGGCCGGGCGGGATTGAGGCCAGTCTAGATG TGCAGTACCTGATGAGTGCTGGTGCCAACATCTCCACCTGGGTCTA CAGTAGCCCTGGCCGGCATGAGGGACAGGAGCCCTTCCTGCAGTGG CTCATGCTGCTCAGTAATGAGTCAGCCCTGCCACATGTGCATACTGT GAGCTATGGAGATGATGAGGACTCCCTCAGCAGCGCCTACATCCAG CGGGTCAACACTGAGCTCATGAAGGCTGCCGCTCGGGGTCTCACCC TGCTCTTCGCCTCAGGTGACAGTGGGGCCGGGTGTTGGTCTGTCTCT GGAAGACACCAGTTCCGCCCTACCTTCCTGCCTCCAGCCCCTATGT CACCACAGTGGGAGGCACATCCTTCCAGGAACCTTTCCTCATCACA AATGAAATTGTTGACTATATCAGTGGTGGTGGCTTCAGCAATGTGT TCCCACGGCCTTCATACCAGGAGGAAGCTGTAACGAAGTTCCTGAG CTCTAGCCCCACCTGCCACCATCCAGTTACTTCAATGCCAGTGGCC GTGCCTACCCAGATGTGGCTGCACTTTCTGATGGCTACTGGGTGGTC AGCAACAGAGTGCCCATTCATGGGTGTCCGGAACCTCGGCCTCTA CTCCAGTGTTTGGGGGGATCCTATCCTTGATCAATGAGCACAGGAT CCTTAGTGGCCGCCCCCTCTTGGCTTTCTCAACCCAAGGCTCTACC AGCAGCATGGGGCAGGACTCTTTGATGTAACCCGTGGCTGCCATGA GTCCTGTCTGGATGAAGAGGTAGAGGGCCAGGGTTTCTGCTCTGGT CCTGGCTGGGATCCTGTAACAGGCTGGGGAACACCCAACCTCCCAG CTTTGCTGAAGACTCTACTCAACCCCTGA	196
TPP1 工程改 造	ATGGGACTCCAAGCCTGCCTCCTAGGGCTCTTTGCCCTCATCCTCTC TGGCAAATGCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACT CTTCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGC TTCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTTGT	197

	<p>TTCAGGTCCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCC AGCCAGGTCCGAAGGAGGTGGTGGCAGTGGAGGAGGAGGGAGTAG ACCTAGAGCAGTGCCTACGCAGAGTTACAGCCCGGAGCCCGACCA GCGGAGGACGCTGCCCCCAGGCTGGGTGTCCCTGGGCGGTGCGGAC CCTGAGGAAGAGCTGAGTCTCACCTTTGCCCTGAGACAGCAGAATG TGGAAGACTCTCGGAGCTGGTGCAGGCTGTGTCGGATCCCAGCTC TCCTCAATACGGAAAATACCTGACCCTAGAGAATGTGGCTGATCTG GTGAGGCCATCCCCACTGACCCTCCACACGGTGCAAAAATGGCTCT TGGCAGCCGGAGCCCAGAAGTGCCATTCTGTGATCACACAGGACTT TCTGACTTGCTGGCTGAGCATCCGACAAGCAGAGCTGCTGCTCCCT GGGGCTGAGTTTCATCACTATGTGGGAGGACCTACGGAAACCCATG TTGTAAGGTCCCCACATCCCTACCAGCTTCCACAGGCCTTGCCCCC CATGTGGACTTTGTGGGGGGACTGCACCGTTTTCCCCAACATCATC CCTGAGGCAACGTCTTGAGCCGCAGGTGACAGGGACTGTAGGCCTG CATCTGGGGGTAAACCCCTCTGTGATCCGTAAGCGATACAACCTTGA CCTCACAAGACGTGGGCTCTGGCACCAGCAATAACAGCCAAGCCTG TGCCCAGTTCCTGGAGCAGTATTTCCATGACTCAGACCTGGCTCAGT TCATGCGCCTCTTCGGTGGCAACTTTGCACATCAGGCATCAGTAGC CCGTGTGGTTGGACAACAGGGCCGGGGCCGGGCCGGGATTGAGGC CAGTCTAGATGTGCAGTACCTGATGAGTGCTGGTGCCAACATCTCC ACCTGGGTCTACAGTAGCCCTGGCCGGCATGAGGGACAGGAGCCCT TCCTGCAGTGGCTCATGCTGCTCAGTAATGAGTCAGCCCTGCCACA TGTGCATACTGTGAGCTATGGAGATGATGAGGACTCCCTCAGCAGC GCCTACATCCAGCGGGTCAACACTGAGCTCATGAAGGCTGCCGCTC GGGGTCTCACCTGCTCTTCGCCTCAGGTGACAGTGGGGCCGGGTG TTGGTCTGTCTCTGGAAGACACCAAGTTCCGCCCTACCTTCCCTGCCT CCAGCCCCTATGTCACCACAGTGGGAGGCACATCCTTCCAGGAACC TTTCTCATCACAAATGAAATTGTTGACTATATCAGTGGTGGTGGCT TCAGCAATGTGTTCCACGGCCTTCATACCAGGAGGAAGCTGTAAC GAAGTTCCTGAGCTCTAGCCCCACCTGCCACCATCCAGTTACTTCA ATGCCAGTGGCCGTGCCTACCCAGATGTGGCTGCACTTTCTGATGG CTACTGGGTGGTCAGCAACAGAGTGCCCATTCATGGGTGTCCGGA ACCTCGGCCTCTACTCCAGTGTTTGGGGGGATCCTATCCTTGATCAA TGAGCACAGGATCCTTAGTGCCGCCCCCTCTTGCTTTCTCAACC CAAGGCTCTACCAGCAGCATGGGGCAGGACTCTTTGATGTAACCCG TGGCTGCCATGAGTCCTGTCTGGATGAAGAGGTAGAGGGCCAGGGT TTCTGCTCTGGTCCTGGCTGGGATCCTGTAACAGGCTGGGGAACAC CCAACCTCCCAGCTTTGCTGAAGACTCTACTCAACCCCTGA</p>	
AGA 野生型	<p>ATGGCGCGGAAGTCGAACTTGCCTGTGCTTCTCGTGCCGTTTCTGCT CTGCCAGGCCCTAGTGCGCTGCTCCAGCCCTCTGCCCTGGTTCGTCA ACACTTGGCCCTTTAAGAATGCAACCGAAGCAGCGTGGAGGGCATT AGCATCTGGAGGCTCTGCCCTGGATGCAGTGGAGAGCGGCTGTGCC ATGTGTGAGAGAGAGCAGTGTGACGGCTCTGTAGGCTTTGGAGGAA GTCCTGATGAACTTGGAGAAACCACACTAGATGCCATGATCATGGA TGGCACTACTATGGATGTAGGAGCAGTAGGAGATCTCAGACGAATT AAAAATGCTATTGGTGTGGCACGGAAAGTACTGGAACATACAACA CACACACTTTTAGTAGGAGAGTCAGCCACCACATTTGCTCAAAGTA TGGGGTTTATCAATGAAGACTTATCTACCACTGCTTCTCAAGCTCTT CATTGAGATTGGCTTGCTCGGAATTGCCAGCCAAATTATTGGAGGA ATGTTATAACCAGATCCCTCAAATACTGCGGACCCTACAAACCACC TGGTATCTTAAAGCAGGATATTCCTATCCATAAAGAAACAGAAGAT GATCGTGGTCATGACACTATTGGCATGGTTGTAATCCATAAGACAG</p>	198

	GACATATTGCTGCTGGTACATCTACAAATGGTATAAAAATTCAAAAT ACATGGCCGTGTAGGAGACTCACCAATACCTGGAGCTGGAGCCTAT GCTGACGATACTGCAGGGGCAGCCGCAGCCACTGGGAATGGTGAT ATATTGATGCGCTTCCTGCCAAGCTACCAAGCTGTAGAATACATGA GAAGAGGAGAAGATCCAACCATAGCTTGCCAAAAAGTGATTTCAA GAATCCAGAAGCATTTTCCAGAATTCTTTGGGGCTGTTATATGTGCC AATGTGACTGGAAGTTACGGTGCTGCTTGCAATAAACTTTCAACAT TTACTCAGTTTAGTTTCATGGTTTATAATTCCGAAAAAATCAGCCA ACTGAGGAAAAAGTGGACTGCATCTAA	
AGA 工 程 改 造 (N 末 端 融 合 體)	ATGGCGCGGAAGTCGAACCTTGCCCTGTGCTTCTCGTGCCGTTTCTGCT CTGCCAGGCCCTAGTGCGCTGCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAG CTTGTAGACACTCTTCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTT CTCTCGCCCCGCTTCCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTA GAGGAGTGTTGTTTCAGGTCTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCT ATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAAGGAGGTGGTGGCAGTGGAG GAGGAGGGAGTAGACCTAGAGCAGTGCCTACGCAGTCCAGCCCTCT GCCCCCTGGTCGTCAACACTTGGCCCTTTAAGAATGCAACCGAAGCA GCGTGGAGGGCATTAGCATCTGGAGGCTCTGCCCTGGATGCAGTGG AGAGCGGCTGTGCCATGTGTGAGAGAGAGCAGTGTGACGGCTCTGT AGGCTTTGGAGGAAGTCCTGATGAACTTGGAGAAACCACACTAGAT GCCATGATCATGGATGGCACTACTATGGATGTAGGAGCAGTAGGAG ATCTCAGACGAATTAAAAATGCTATTGGTGTGGCACGGAAAGTACT GGAACATACAACACACACACTTTTAGTAGGAGAGTCAGCCACCACA TTTGCTCAAAGTATGGGGTTTATCAATGAAGACTTATCTACCACTGC TTCTCAAGCTCTTCATTAGATTGGCTTGCTCGGAATTGCCAGCCAA ATTATTGGAGGAATGTTATACCAGATCCCTCAAAATACTGCGGACC CTACAAACCACCTGGTATCTTAAAGCAGGATATTCCTATCCATAAA GAAACAGAAGATGATCGTGGTCATGACACTATTGGCATGGTTGTAA TCCATAAGACAGGACATATTGCTGCTGGTACATCTACAAATGGTAT AAAATTCAAAATACATGGCCGTGTAGGAGACTACCAATACCTGGA GCTGGAGCCTATGCTGACGATACTGCAGGGGCAGCCGCAGCCACTG GGAATGGTGATATATTGATGCGCTTCCTGCCAAGCTACCAAGCTGT AGAATACATGAGAAGAGGAGAAGATCCAACCATAGCTTGCCAAAA AGTGATTTCAGAATCCAGAAGCATTTTCCAGAATTCTTTGGGGCT GTTATATGTGCCAATGTGACTGGAAGTTACGGTGCTGCTTGCAATA AACTTTCAACATTTACTCAGTTTAGTTTCATGGTTTATAATTCCGAA AAAAATCAGCCAACCTGAGGAAAAAGTGGACTGCATCTAA	199
GLA 野 生 型	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGG CGCGGGCCCTGGACAATGGATTGGCAAGGACGCCTACCATGGGCTG GCTGCACTGGGAGCGCTTCATGTGCAACCTTGACTGCCAGGAAGAG CCAGATTCCCTGCATCAGTGAGAAGCTCTTCATGGAGATGGCAGAGC TCATGGTCTCAGAAGGCTGGAAGGATGCAGGTTATGAGTACCTCTG CATTGATGACTGTTGGATGGCTCCCCAAAGAGATTCAGAAGGCAGA CTTCAGGCAGACCCTCAGCGCTTTCCTCATGGGATTCCGCCAGCTAG CTAATTATGTTACAGCAAAGGACTGAAGCTAGGGATTTATGCAGA TGTTGGAAATAAAACCTGCGCAGGCTTCCCTGGGAGTTTGGATAC TACGACATTGATGCCCAGACCTTTGCTGACTGGGGAGTAGATCTGC TAAAATTTGATGGTTGTTACTGTGACAGTTTGGAAAATTTGGCAGA TGGTTATAAGCACATGTCCTTGCCCTGAATAGGACTGGCAGAAGC ATTGTGTA CTCTGTGAGTGGCCTCTTTATATGTGGCCCTTTCAAAA GCCCAATTATACAGAAATCCGACAGTACTGCAATCACTGGCGAAAT TTTGCTGACATTGATGATTCCTGGAAAAGTATAAAGAGTATCTTGG	200

	ACTGGACATCTTTTAACCAGGAGAGAATTGTTGATGTTGCTGGACC AGGGGGTTGGAATGACCCAGATATGTTAGTGATTGGCAACTTTGGC CTCAGCTGGAATCAGCAAGTAACTCAGATGGCCCTCTGGGCTATCA TGGCTGCTCCTTTATTCATGTCTAATGACCTCCGACACATCAGCCCT CAAGCCAAAGCTCTCCTTCAGGATAAGGACGTAATTGCCATCAATC AGGACCCCTTGGGCAAGCAAGGGTACCAGCTTAGACAGGGAGACA ACTTTGAAGTGTGGGAACGACCTCTCTCAGGCTTAGCCTGGGCTGT AGCTATGATAAAACCGGCAGGAGATTGGTGGACCTCGCTCTTATACC ATCGCAGTTGCTTCCCTGGGTAAAGGAGTGGCCTGTAATCCTGCCT GCTTCATCACACAGCTCCTCCCTGTGAAAAGGAAGCTAGGGTTCTA TGAATGGACTTCAAGGTTAAGAAGTCACATAAATCCCACAGGCACT GTTTTGCTTCAGCTAGAAAATACAATGCAGATGTCATTAAGACT TACTTTAA	
GLA 工 程改造	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGG CGCGGGCCCTGGACAATGGATTGGCAAGGACGCCTACCATGGGCTG GCTGCACTGGGAGCGCTTCATGTGCAACCTTGACTGCCAGGAAGAG CCAGATTCCTGCATCAGTGAGAAGCTCTTCATGGAGATGGCAGAGC TCATGGTCTCAGAAGGCTGGAAGGATGCAGGTTATGAGTACCTCTG CATTGATGACTGTTGGATGGCTCCCCAAAGAGATTCAGAAGGCAGA CTTCAGGCAGACCCTCAGCGCTTTCCTCATGGGATTCGCCAGCTAG CTAATTATGTTACAGCAAAGGACTGAAGCTAGGGATTTATGCAGA TGTTGGAAATAAAACCTGCGCAGGCTTCCCTGGGAGTTTTGGATAC TACGACATTGATGCCCAGACCTTTGCTGACTGGGGAGTAGATCTGC TAAAATTTGATGGTTGTTACTGTGACAGTTTGGAATAATTTGGCAGA TGGTTATAAGCACATGTCCTTGGCCCTGAATAGGACTGGCAGAAGC ATTGTGTACTCCTGTGAGTGGCCTCTTTATATGTGGCCCTTTCAAAA GCCCAATTATACAGAAATCCGACAGTACTGCAATCACTGGCGAAAT TTTGCTGACATTGATGATTCCCTGGAAAAGTATAAAGAGTATCTTGG ACTGGACATCTTTTAACCAGGAGAGAATTGTTGATGTTGCTGGACC AGGGGGTTGGAATGACCCAGATATGTTAGTGATTGGCAACTTTGGC CTCAGCTGGAATCAGCAAGTAACTCAGATGGCCCTCTGGGCTATCA TGGCTGCTCCTTTATTCATGTCTAATGACCTCCGACACATCAGCCCT CAAGCCAAAGCTCTCCTTCAGGATAAGGACGTAATTGCCATCAATC AGGACCCCTTGGGCAAGCAAGGGTACCAGCTTAGACAGGGAGACA ACTTTGAAGTGTGGGAACGACCTCTCTCAGGCTTAGCCTGGGCTGT AGCTATGATAAAACCGGCAGGAGATTGGTGGACCTCGCTCTTATACC ATCGCAGTTGCTTCCCTGGGTAAAGGAGTGGCCTGTAATCCTGCCT GCTTCATCACACAGCTCCTCCCTGTGAAAAGGAAGCTAGGGTTCTA TGAATGGACTTCAAGGTTAAGAAGTCACATAAATCCCACAGGCACT GTTTTGCTTCAGCTAGAAAATACAATGCAGATGTCATTAAGACT TACTTTACATCCCTGCAAAGCAGGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGG GCAGCCCGGGGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGAGGTTCAAGAACT GTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAGTTCGTGTGTGGAGAT CGCGGGTTCTCTCTCGCCCCGCTTCCAGAGTTTCACGGAGGTC TAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTTGTTTCAGGTCCTGTGACTTGGCG CTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAATAA	201
BiP-vI GF2-17 -2GS-G AA	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGG CGCGGGCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCT TCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTTGTTT CAGGGAGTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCA GCCAGGTCCGAAGGGGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGAGGTAGCAGA	202

CCAGGGCCCCGGGATGCCCAGGCACACCCCGGCCGTCCCAGAGCA GTGCCCACACAGTGCGACGTCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCG CCCCTGACAAGGCCATCACCCAGGAACAGTGCGAGGCCCGCGGCT GTTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGG GGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCAGCTACAAGCT GGAGAACCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTACACGGCCACCCTGACC CGTACCACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGCT GGACGTGATGATGGAGACTGAGAACC GCCTCCACTTCACGATCAAA GATCCAGCTAACAGGGCGCTACGAGGTGCCCTTGGAGACCCCGCATG TCCACAGCCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGA GGAGCCCTTCGGGGTGATCGTGCGCCGGCAGCTGGACGGCCGCGTG CTGCTGAACACGACGGTGGCGCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGTTCCT TCAGCTGTCCACCTCGCTGCCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCC AGCACCTCAGTCCCCTGATGCTCAGCACCAGCTGGACCAGGATCAC CCTGTGGAACCGGGACCTTGCGCCACGCCCCGGTGCGAACCTCTAC GGGTCTCACCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGGTTCGGCAC ACGGGGTGTTCTTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTTCCTGCA GCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCTGGAT GTCTACATCTTCCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGT ACCTGGACGTTGTGGGATACCCGTTTCATGCCGCCATACTGGGGCCT GGGCTTCCACCTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCC GCCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGGCCACTTCCCCCTGGACGT CCAGTGGAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACTTCACG TTCAACAAGGATGGCTTCCGGGACTTCCCGGCCATGGTGCAGGAGC TGCACCAGGGCGGCCGGCGCTACATGATGATCGTGGATCCTGCCAT CAGCAGCTCGGGCCCTGCCGGGAGCTACAGGCCCTACGACGAGGG TCTGCGGAGGGGGGTTTTTCATACCAACGAGACCGGCCAGCCGCTG ATTGGGAAGGTATGGCCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCACCA ACCCACAGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTTCCA TGACCAGGTGCCCTTCGACGGCATGTGGATTGACATGAACGAGCCT TCCAACCTTCATCAGGGGCTCTGAGGACGGCTGCCCCAACAATGAGC TGGAGAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCTCCA GGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCTCCACACACT ACAACCTGCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCTCCCA CAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCC CGCTCGACCTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGGACGG GGGACGTGTGGAGCTCCTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGCCAGA AATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTTCGGGGCCGAC GTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTGCGCT GGACCCAGCTGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCACAACAG CCTGCTCAGTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCGGCC CAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCTGCGCTACGCACTCCTCC CCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCACGTCGCGGGGGAGAC CGTGCCCCGGCCCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCT GGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTCATCAC CCCAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCC TTGGGCACATGGTACGACCTGCAGACGGTGCCAGTAGAGGCCCTTG GCAGCCTCCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCA CAGCGAGGGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTGGACACCATC AACGTCCACCTCCGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGGCCCTG GCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGT GGCCCTGACCAAGGGTGGGGAGGCCCGAGGGGAGCTGTTCTGGGA	
---	--

	CGATGGAGAGAGCCTGGAAGTGCTGGAGCGAGGGGCTACACACA GGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGCTGGTA CGTGTGACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACT GTCCTGGGCGTGGCCACGGCGCCCCAGCAGGTCCTCTCCAACGGTG TCCCTGTCTCCAACCTTACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTGGA CATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGT GTTAG	
BiP-vI GF2-20 -2GS-G AA	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGG CGCGGGCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCT TCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCCTCTTCTCTCGCCCCGCTT CCAGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTTGTTT CAGGTCCTGTGACTTGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCA GCCAGGTCCGAAGGGGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGAGGTAGCAGA CCAGGGCCCCGGGATGCCCAGGCACACCCCGGCCGTCCCAGAGCA GTGCCACACAGTGCGACGTCCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCG CCCCTGACAAGGCCATCACCCAGGAACAGTGCGAGGCCCGCGGCT GTTGCTACATCCCTGCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGG GGCAGCCCTGGTGCTTCTTCCCACCCAGCTACCCAGCTACAAGCT GGAGAACCTGAGCTCCTCTGAAATGGGCTACACGGCCACCCTGACC CGTACCACCCCCACCTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGCT GGACGTGATGATGGAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCAAA GATCCAGCTAACAGGCGCTACGAGGTGCCCTTGGAGACCCCGCATG TCCACAGCCGGGCACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGA GGAGCCCTTCGGGGTGATCGTGCGCCGGCAGCTGGACGGCCGCGTG CTGCTGAACACGACGGTGGCGCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGTTCCT TCAGCTGTCCACCTCGCTGCCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCG AGCACCTCAGTCCCCCTGATGCTCAGCACCAGCTGGACCAGGATCAC CCTGTGGAACCGGGACCTTGCGCCACGCCCCGGTGCGAACCTCTAC GGGTCTCACCTTTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGGTTCGGCAC ACGGGGTGTTCTCTGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCCTGCA GCCGAGCCCTGCCCTTAGCTGGAGGTCGACAGGTGGGATCCTGGAT GTCTACATCTTCCTGGGCCCAGAGCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGT ACCTGGACGTTGTGGGATACCCGTTTCATGCCGCCATACTGGGGCCT GGGCTTCCACCTGTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTATCACCC GCCAGGTGGTGGAGAACATGACCAGGGGCCACTTCCCCCTGGACGT CCAGTGGAACGACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACTTCACG TTCAACAAGGATGGCTTCCGGGACTTCCCGGCCATGGTGCAGGAGC TGCACCAGGGCGGCCGGCGCTACATGATGATCGTGGATCCTGCCAT CAGCAGCTCGGGCCCTGCCGGGAGCTACAGGCCCTACGACGAGGG TCTGCGGAGGGGGGTTTTTCATACCAACGAGACCGGCCAGCCGCTG ATTGGGAAGGTATGGCCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCACCA ACCCACAGCCCTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTTCCA TGACCAGGTGCCCTTCGACGGCATGTGGATTGACATGAACGAGCCT TCCAACCTTCATCAGGGGCTCTGAGGACGGCTGCCCCAACAATGAGC TGAGAAACCCACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCTCCA GGCGGCCACCATCTGTGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCTCCACACACT ACAACCTGCACAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCTCCCA CAGGGCGCTGGTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCC CGCTCGACCTTTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGGACGG GGGACGTGTGGAGCTCCTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGCCAGA AATCCTGCAGTTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTTCGGGGCCGAC GTCTGCGGCTTCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTGCGCT	203

	GGACCCAGCTGGGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCACAACAG CCTGCTCAGTCTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCGGCC CAGCAGGCCATGAGGAAGGCCCTCACCCTGCGCTACGCACTCCTCC CCCACCTCTACACACTGTTCCACCAGGCCCACGTCGCGGGGGAGAC CGTGGCCCCGGCCCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCT GGACTGTGGACCACCAGCTCCTGTGGGGGGAGGCCCTGCTCATCAC CCCAGTGCTCCAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCC TTGGGCACATGGTACGACCTGCAGACGGTGCCAGTAGAGGCCCTTG GCAGCCTCCCACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCA CAGCGAGGGGCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTGGACACCATC AACGTCCACCTCCGGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGGCCCTG GCCTCACAACCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGT GGCCCTGACCAAGGGTGGGGAGGCCCGAGGGGAGCTGTTCTGGGA CGATGGAGAGAGCCTGGAAGTGCTGGAGCGAGGGGCCTACACACA GGTCATCTTCCTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGCTGGTA CGTGTGACCAGTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACT GTCCTGGGCGTGGCCACGGCGCCCCAGCAGGTCCTCTCCAACGGTG TCCCTGTCTCCAACCTTACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTGGA CATCTGTGTCTCGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGT GTTAG	
BiP-vI GF2-22 -2GS-G AA	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGG CGCGGGCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCT TCAGTTCTGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCCTCTTCTCTCGCGGAGGTG GAGGTTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTTGTTTCAGGTCCTGTGA CTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAA GGGGGCGGTGGCTCAGGTGGTGGAGGTAGCAGACCAGGGCCCCCG GATGCCCAGGCACACCCCGGCCGTCCAGAGCAGTGCCCACACAGT GCGACGTCCCCCCCCAACAGCCGCTTCGATTGCGCCCCCTGACAAGGC CATCACCAGGAACAGTGCGAGGCCCGCGGCTGTTGCTACATCCCT GCAAAGCAGGGGCTGCAGGGAGCCCAGATGGGGCAGCCCTGGTGC TTCTTCCCACCCAGCTACCCAGCTACAAGCTGGAGAACCTGAGCT CCTCTGAAATGGGCTACACGGCCACCCTGACCCGTACCACCCCCAC CTTCTTCCCCAAGGACATCCTGACCCTGCGGCTGGACGTGATGATG GAGACTGAGAACCGCCTCCACTTCACGATCAAAGATCCAGCTAACA GGCGCTACGAGGTGCCCTTGAGAGCCCCGCATGTCCACAGCCGGGC ACCGTCCCCACTCTACAGCGTGGAGTTCTCCGAGGAGCCCTTCGGG GTGATCGTGCGCCGGCAGCTGGACGGCCGCGTGCTGCTGAACACGA CGGTGGCGCCCCCTGTTCTTTGCGGACCAGTTCCTTCAGCTGTCCACC TCGCTGCCCTCGCAGTATATCACAGGCCTCGCCGAGCACCTCAGTC CCCTGATGCTCAGCACCAAGCTGGACCAGGATCACCTGTGGAACCG GGACCTTGCGCCCACGCCCCGGTGCGAACCTCTACGGGTCTCACCT TTCTACCTGGCGCTGGAGGACGGCGGGTCGGCACACGGGGTGTTC TGCTAAACAGCAATGCCATGGATGTGGTCCTGCAGCCGAGCCCTGC CCTTAGCTGGAGGTGACAGGTGGGATCCTGGATGTCTACATCTTC CTGGGCCCAGAGCCCCAAGAGCGTGGTGCAGCAGTACCTGGACGTTG TGGGATACCCGTTTCATGCCGCCATACTGGGGCCTGGGCTTCCACCT GTGCCGCTGGGGCTACTCCTCCACCGCTATACCCGCCAGGTGGTG GAGAACATGACCAGGGGCCACTTCCCCCTGGACGTCCAGTGGAACG ACCTGGACTACATGGACTCCCGGAGGGACTTCACGTTCAACAAGGA TGGCTTCCGGGACTTCCCGGCCATGGTGCAGGAGCTGCACCAGGGC GGCCGGCGCTACATGATGATCGTGGATCCTGCCATCAGCAGCTCGG GCCCTGCCGGGAGCTACAGGCCCTACGACGAGGGTCTGCGGAGGG	204

	GGGTTTTTCATCACCAACGAGACCGGCCAGCCGCTGATTGGGAAGGT ATGGCCCGGGTCCACTGCCTTCCCCGACTTCACCAACCCACAGCC CTGGCCTGGTGGGAGGACATGGTGGCTGAGTTCCATGACCAGGTGC CCTTCGACGGCATGTGGATTGACATGAACGAGCCTTCCAACCTTCAT CAGGGGCTCTGAGGACGGCTGCCCCAACAATGAGCTGGAGAACCC ACCCTACGTGCCTGGGGTGGTTGGGGGGACCCTCCAGGCGGCCACC ATCTGTGCCTCCAGCCACCAGTTTCTCTCCACACACTACAACCTGCA CAACCTCTACGGCCTGACCGAAGCCATCGCCTCCCACAGGGCGCTG GTGAAGGCTCGGGGGACACGCCCATTTGTGATCTCCCGCTCGACCT TTGCTGGCCACGGCCGATACGCCGGCCACTGGACGGGGGACGTGTG GAGCTCCTGGGAGCAGCTCGCCTCCTCCGTGCCAGAAATCCTGCAG TTTAACCTGCTGGGGGTGCCTCTGGTCGGGGGCCGACGTCTGCGGCT TCCTGGGCAACACCTCAGAGGAGCTGTGTGTGCGCTGGACCCAGCT GGGGGCCTTCTACCCCTTCATGCGGAACCACAACAGCCTGCTCAGT CTGCCCCAGGAGCCGTACAGCTTCAGCGAGCCGGCCAGCAGGCCA TGAGGAAGGCCCTCACCTGCGCTACGCACTCCTCCCCACCTCTA CACACTGTTCCACCAGGCCACGTGCGGGGGGAGACCGTGGCCCCGG CCCCTCTTCCTGGAGTTCCCCAAGGACTCTAGCACCTGGACTGTGG ACCACCAGCTCCTGTGGGGGGGAGGCCCTGCTCATCACCCAGTGCT CCAGGCCGGGAAGGCCGAAGTGACTGGCTACTTCCCCTTGGGCACA TGGTACGACCTGCAGACGGTGCCAGTAGAGGCCCTTGGCAGCCTCC CACCCCCACCTGCAGCTCCCCGTGAGCCAGCCATCCACAGCGAGGG GCAGTGGGTGACGCTGCCGGCCCCCCTGGACACCATCAACGTCCAC CTCCGGGCTGGGTACATCATCCCCCTGCAGGGCCCTGGCCTCACAA CCACAGAGTCCCGCCAGCAGCCCATGGCCCTGGCTGTGGCCCTGAC CAAGGGTGGGGAGGCCCGAGGGGAGCTGTTCTGGGACGATGGAGA GAGCCTGGAAGTGCTGGAGCGAGGGGCCTACACACAGGTCATCTTC CTGGCCAGGAATAACACGATCGTGAATGAGCTGGTACGTGTGACCA GTGAGGGAGCTGGCCTGCAGCTGCAGAAGGTGACTGTCCTGGGCGT GGCCACGGCGCCCCAGCAGGTCCTCTCCAACGGTGTCCCTGTCTCC AACTTCACCTACAGCCCCGACACCAAGGTCCTGGACATCTGTGTCT CGCTGTTGATGGGAGAGCAGTTTCTCGTCAGCTGGTGTTAG	
PPT1-3 (BiP-PP T1；密 碼子優 化之 IDT)	ATGAAACTGTCTCTGGTTGCAGCAATGCTCTTGCTGTTGAGTGCGGC CCGCGCGGATCCACCTGCTCCCCTGCCCTCGTTATATGGCATGGCA TGGGAGATTCTGTGTGTAATCCCCTCAGCATGGGGGCCATCAAAAA AATGGTGGAAAAAAAATACTGGCATATATGTACTCTCACTTGAA ATCGGTAAGACCCTTATGGAAGACGTGAAAATTCTTCTTTTTGA ACGTGAACTCACAAGTTACGACCGTCTGTCAAGCTCTCGCGAAAGA CCCTAAGCTCCAGCAAGGTTATAATGCAATGGGCTTCTCACAGGGA GGTCAGTTCTTGCGAGCGGTAGCCCAGAGGTGTCCGTCTCCGCCAA TGATCAACTTGATCTCAGTGGGGGGTTCAGCACCAAGGCGTTTTTGG ACTCCCTAGATGCCCTGGAGAGAGCTCTCACATTTGCGATTTTATAC GGAAGACGCTGAATGCCGGCGCGTATTCAAAGGTCGTTCAAGAGC GACTCGTCCAGGCTGAATACTGGCACGATCCGATTAAGGAAGACGT GTATCGAAACCATTCTATCTTTCTTGCCGACATTAACCAGGAGCGA GGGATCAACGAAAGTTATAAAAAAACCTGATGGCACTCAAGAAA TTTGTAATGGTTAAATTCCTGAACGATTCAATAGTTGATCCGGTGGA TTCCGAGTGGTTTCGGCTTCTACCGGTCCGGTCAGGCCAAGGAAACA ATCCCATTGCAAGAAACCAGTCTCTATACTCAGGACCGCCTGGGTC TGAAAGAAATGGACAACGCTGGCCAACCTTGTTTTTCTGGCAACGGA GGGTGATCACTTGACGCTCTCTGAAGAATGGTTTTTACGCACACATC ATTCCTTTCCTTGGTTAA	205

PPT1-4 (BiP-vI GF2-PP T1；密 碼子優 化之 IDT)	ATGAAGTTGTCCCTCGTAGCTGCAATGTTGCTGCTCCTCAGTGCAGC GCGGGCAAGTCGCACGTTGTGTGGAGGTGAACTCGTCGACACCCTT CAGTTCGTATGTGGAGATCGCGGTTTCCTCTTCTCACGCCCAGCTTC CAGAGTTTCCCCGAAGATCACGAGGAATAGTTGAGGAGTGCTGTTTT CGGTCTTGTGATCTGGCTCTCCTCGAGACTTATTGTGCTACGCCGGC CCGCTCTGAAGGAGGTGGTGGCAGTGGAGGAGGAGGGAGTCGGCC TAGGGCAGTCCCAACCCAGGATCCCCCAGCACCCCTCCCCCTGGTA ATTTGGCATGGAATGGGTGATTCTCTGCTGTAACCCACTCTCAATGG GGGCAATTAAGAAAATGGTAGAGAAAAAGATCCCTGGCATTATGT TCTGTCACTCGAAATCGGTAACGCTCATGGAGGACGTAGAAAAC AGCTTTTTTCTGAATGTTAATTCACAGGTTACCACGGTCTGCCAAGC ATTGGCAAAGGACCCGAAATTGCAACAAGGCTATAACGCGATGGG GTTCAGCCAAGGCGGGCAGTTTCTTCGAGCTGTGGCTCAGCGCTGC CCTTCCCCACCGATGATAAATTTGATTAGCGTAGGGGGACAACATC AAGGGGTTTTTCGGTTTGCCAAGGTGTCCTGGCGAATCTTCACATATT TGCGACTTTATACGGAAGACCTTGAATGCGGGGGCGTATAGTAAAG TCGTCCAGGAACGGCTTGTCCAAGCTGAATACTGGCACGATCCCAT CAAAGAAGATGTCTATCGGAATCACAGCATTTTTCTCGCCGACATA AACCAAGAACGCGGAATTAATGAGTCATACAAGAAGAACTTGATG GCACTTAAAAAATTTGTGATGGTTAAGTTTTTGAATGATAGTATCGT AGATCCCGTAGATAGTGAATGGTTTGGTTTCTATCGATCCGGACAG GCTAAAGAAACGATACCATTGCAGGAAACCTCTTTGTATACTCAAG ATAGGTTGGGCCTCAAGGAGATGGATAATGCGGGGCAACTTGTCTT CCTCGCGACTGAGGGTGACCACCTCCAGCTCAGCGAGGAATGGTTT TACGCCACATCATTCCTTTCCTTGGTTAA	206
PPT1-5 (wt-PP T1-vIG F2；密 碼子優 化之 IDT)	ATGGCAAGTCCAGGGTGTCTTTGGTTGCTCGCGGTTGCCTTGCTCCC TTGGACGTGCGCGTCCCGAGCCCTTCAACACCTCGATCCACCAGCC CCGCTTCCTCTCGTGATATGGCACGGCATGGGCGACAGTTGCTGCA ATCCCTTGTCTATGGGCGCAATTAAGAAAGATGGTGGAAAAGAAAAT CCCTGGTATCTACGTTTTTGAGCCTCGAAATTGGGAAAACGCTCATG GAGGATGTCGAGAACAGCTTCTTTCTTAACGTCAATTCCCAAGTTA CCACGGTTTGTCAAGCCTTGGCGAAAGATCCCAAGCTTCAGCAAGG GTATAACGCTATGGGATTTAGCCAGGGCGGACAGTTCCTGAGGGCG GTAGCACAGAGGTGTCCTAGTCCACCAATGATAAATCTCATCTCAG TCGGGGGCCAGCACAGGGCGTCTTCGGGGCTTCCTCGATGCCCCGG CGAATCCAGCCACATATGTGACTTCATTAGAAAACTTTGAATGCA GGGGCCTACAGTAAAGTGGTTCAAGAACGCCTGGTACAAGCAGAG TATTGGCATGACCCGATTAAGGAAGATGTCTACAGAAATCACTCTA TTTTTTTGGCGGACATCAATCAGGAACGAGGCATTAACGAGTCTTA CAAGAAGAACCTGATGGCGCTGAAAAAGTTTCGTATGGTCAAGTTC TTGAATGACTCCATTGTTCGATCCTGTAGACAGCGAGTGGTTTGGCTT CTACAGGTCTGGTCAAGCAAAGGAGACAATAACCACTTCAGGAAAC CAGTCTCTATACACAAGACAGACTGGGTTTGAAGGAAATGGACAAT GCAGGCCAACTGGTATTCCTGGCTACAGAGGGAGATCATCTTCAAC TGAGCGAAGAGTGGTTTTATGCCACATAATCCCCTTTCTGGGAAG ACCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGTGGTGGTGGCTCTGGAGGAGG AGGCTCCAGGACTCTGTGTGGGGGCGAGCTGGTGGACACCTTGCAA TTCGTGTGTGGCGACCGAGGATTTCTGTTCAGTCGACCTGCCTCAAG AGTAAGCCGGAGGAGTCGGGGGATCGTTGAAGAATGCTGTTTCCGG AGCTGCGACTTGGCGTTGCTCGAGACTTATTGTGCCACACCTGCAA GGAGTGAGTGA	207
PPT1-9	ATGGCGTCGCCCGGCTGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC	208

(wt-PP T1；原 生人類 序列)	ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGACCCGCCGGCG CCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGTTGCA ATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAAATGGTGGAGAAGAAAAT ACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCTGATG GAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAAGTAA CAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGCAAGG CTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAGGGCA GTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATCTCGGT TGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCCCAGGA GAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAATGCTG GGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCCGAATA CTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACAGCATC TTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTCCTACA AGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCT CAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGGATTTT ACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTTACAGGAGACCT CCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGACAATG CAGGACAGCTAGTGTCTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTCAGTT GTCTGAAGAATGGTTTTATGCCACATCATACCATTTCCTTGGATGA	
PPT1-1 0 (wt-PP T1-vIG F2_2； 密碼子 優化之 IDT)	ATGGCATCACCGGGTTGCCTCTGGTTGTTGGCCGTTGCGTTGCTTCC GTGGACATGTGCATCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCT CCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTTCATGTTGTA ACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGA TTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGAT GGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTC ACTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAACTTCAGCAGG GGTACAATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGC CGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACCTTATATCTG TCGGGGGACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGT GAAAGCTCCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAG GAGCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTA TTGGCATGACCCAATAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATC TTCTTGGCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACA AAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTT AATGACTCTATAGTAGATCCTGTTCGATTTCAGAATGGTTCGGGTTCTA CAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCT CTCTATACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCG GGCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTC CGAAGAGTGGTTCTATGCCCATATAATCCCGTTCCTGGGCAGACCT AGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGAGTGGGAGTGGATCCACTTCA TCCAGGACTCTGTGTGGGGGCGAGCTGGTGGACACCTTGCAATTCG TGTGTGGCGACCGAGGATTTCTGTTCAGTCGACCTGCCTCAAGAGT AAGCCGGAGGAGTCGGGGGATCGTTGAAGAATGCTGTTTCCGGAG CTGCGACTTGGCGTTGCTCGAGACTTATTGTGCCACACCTGCAAGG AGTGA	209
PPT1-1 1 (BiP-PP T1_2； 密碼子 優化之 IDT)	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGG CGCGGGCCTCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCTCCCCT GCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTTCATGTTGTAACCCG TTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGATTCCA GGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGATGGAAG ACGTGGAGAACTCCTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTCACTACC GTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAACTTCAGCAGGGGTACA	210

	ATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGCCGTCGC ACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACCTTATATCTGTCGGGG GACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGTGAAAGC TCCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAGGAGCTT ATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTATTGGCA TGACCCAATAAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATCTTCTTG GCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACAAAAAG AATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTTAATGA CTCTATAGTAGATCCTGTTCGATTTCAGAATGGTTCGGGTTCTACAGGT CTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCTCTCTA TACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCGGGCCA GTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTCCGAA GAGTGGTTCTATGCCCATATAATCCCGTTTCTGGGCTAA	
PPT1-1 2 (BiPaa- PPT1_2 ；密碼 子優化 之 IDT)	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCAGCGCGG CGCGGGCCTCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCTCCCCT GCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTCATGTTGTAACCCG TTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGATTCCA GGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGATGGAAG ACGTGGAGAACTCCTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTCCTACC GTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAAACTTCAGCAGGGGTACA ATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGCCGTCGC ACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACCTTATATCTGTCGGGG GACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGTGAAAGC TCCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAGGAGCTT ATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTATTGGCA TGACCCAATAAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATCTTCTTG GCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACAAAAAG AATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTTAATGA CTCTATAGTAGATCCTGTTCGATTTCAGAATGGTTCGGGTTCTACAGGT CTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCTCTCTA TACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCGGGCCA GTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTCCGAA GAGTGGTTCTATGCCCATATAATCCCGTTTCTGGGCTAA	211
PPT1-1 3 (BiPaa- PPT1； 密碼子 優化之 IDT)	ATGAAACTGTCTCTGGTTGCAGCAATGCTCTTGCTGTTGAGTGCGGC CCGCGCGGCGGCCGATCCACCTGCTCCCCTGCCCTCGTTATATGGC ATGGCATGGGAGATTCTGTTGTAATCCCCTCAGCATGGGGGCCAT CAAAAAAATGGTGGAATAAAAAAATACCTGGCATATATGTACTCTCA CTTGAAATCGGTAAGACCCTTATGGAAGACGTCGAAAATTCCTTCT TTTTGAACGTGAACTCACAAGTTACGACCGTCTGTCAAGCTCTCGC GAAAGACCCTAAGCTCCAGCAAGGTTATAATGCAATGGGCTTCTCA CAGGGAGGTCAGTTCTTGCGAGCGGTAGCCCAGAGGTGTCCGTCTC CGCCAATGATCAACTTGATCTCAGTGGGGGGTCAGCACCAGGCGT TTTTGGACTCCCTAGATGCCCTGGAGAGAGCTCTCACATTTGCGATT TTATACGGAAGACGCTGAATGCCGGCGCGTATTCAAAGGTCGTTCA AGAGCGACTCGTCCAGGCTGAATACTGGCACGATCCGATTAAGGAA GACGTGTATCGAAACCATTCTATCTTTCTTGCCGACATTAACCAGGA GCGAGGGATCAACGAAAGTTATAAAAAAACCTGATGGCACTCAA GAAATTTGTAATGGTTAAATTCCTGAACGATTCAATAGTTGATCCG GTGGATTCCGAGTGGTTCGGCTTCTACCGGTCCGGTCAGGCCAAGG AAACAATCCCATTGCAAGAAACCAGTCTCTATACTCAGGACCGCCT GGGTCTGAAAGAAATGGACAACGCTGGCCAACCTTGTTTTTCTGGCA ACGGAGGGTGATCACTTGCAGCTCTCTGAAGAATGGTTTTACGCAC	212

	ACATCATTCCTTTTCCTTGGTTAA	
PPT1-1 4 (BiP1-v IGF2-P PT1；密 碼子優 化之 IDT)	ATGAAGCTCAGTCTCGTGGCAGCTATGCTCCTCCTGCTGTCCCTGGT TGCGGCAATGTTGCTCTTGCTGAGCGCCGCGAGAGCAAGTCGCACG TTGTGTGGAGGTGAACTCGTCGACACCCTTCAGTTCGTATGTGGAG ATCGCGGTTTCCTCTTCTCACGCCCAGCTTCCAGAGTTTCCCGAAGA TCACGAGGAATAGTTGAGGAGTGCTGTTTTTCGGTCTTGTGATCTGG CTCTCCTCGAGACTTATTGTGCTACGCCGGCCCGCTCTGAAGGAGG TGGTGGCAGTGGAGGAGGAGGGAGTTCGGCCTAGGGCAGTCCCAAC CCAGGATCCCCCAGCACCCCTCCCCCTGGTAATTTGGCATGGAATG GGTGATTTCCTGCTGTAACCCACTCTCAATGGGGGCAATTAAGAAAA TGGTAGAGAAAAAGATCCCTGGCATTATGTTCTGTCACTCGAAAT CGGTAAAACGCTCATGGAGGACGTAGAAAACAGCTTTTTTCTGAAT GTTAATTCACAGGTTACCACGGTCTGCCAAGCATTGGCAAAGGACC CGAAATTGCAACAAGGCTATAACGCGATGGGGTTCAGCCAAGGCG GGCAGTTTCTTCGAGCTGTGGCTCAGCGCTGCCCTTCCCCACCGATG ATAAATTTGATTAGCGTAGGGGGACAACATCAAGGGGTTTTTCGGTT TGCCAAGGTGTCCTGGCGAATCTTCACATATTTGCGACTTTATACGG AAGACCTTGAATGCGGGGGCGTATAGTAAAGTCGTCCAGGAACGG CTTGTCCAAGCTGAATACTGGCACGATCCCATCAAAGAAGATGTCT ATCGGAATCACAGCATTTTTCTCGCCGACATAAACCAAGAACGCGG AATTAATGAGTCATACAAGAAGAACTTGATGGCACTTAAAAAATTT GTGATGGTTAAGTTTTTTGAATGATAGTATCGTAGATCCCGTAGATA GTGAATGGTTTGGTTTCTATCGATCCGGACAGGCTAAAGAAACGAT ACCATTGCAGGAAACCTCTTTGTATACTCAAGATAGGTTGGGCCTC AAGGAGATGGATAATGCGGGGCAACTTGTCTTCCTCGCGACTGAGG GTGACCACCTCCAGCTCAGCGAGGAATGGTTTTACGCCCACATCAT TCCTTTTCCTTGGTTAA	213
PPT1-1 5 (BiP1aa -vIGF2- PPT1； 密碼子 優化之 IDT)	ATGAAGCTCAGTCTCGTGGCAGCTATGCTCCTCCTGCTGTCCCTGGT TGCGGCAATGTTGCTCTTGCTGAGCGCCGCGAGAGCAGCAGCTAGT CGCACGTTGTGTGGAGGTGAACTCGTCGACACCCTTCAGTTCGTAT GTGGAGATCGCGGTTTCCTCTTCTCACGCCCAGCTTCCAGAGTTTCC CGAAGATCACGAGGAATAGTTGAGGAGTGCTGTTTTTCGGTCTTGTG ATCTGGCTCTCCTCGAGACTTATTGTGCTACGCCGGCCCGCTCTGAA GGAGGTGGTGGCAGTGGAGGAGGAGGGAGTTCGGCCTAGGGCAGTC CCAACCCAGGATCCCCCAGCACCCCTCCCCCTGGTAATTTGGCATG GAATGGGTGATTTCCTGCTGTAACCCACTCTCAATGGGGGCAATTA GAAAATGGTAGAGAAAAAGATCCCTGGCATTATGTTCTGTCACTC GAAATCGGTAAAACGCTCATGGAGGACGTAGAAAACAGCTTTTTTC TGAATGTTAATTCACAGGTTACCACGGTCTGCCAAGCATTGGCAAA GGACCCGAAATTGCAACAAGGCTATAACGCGATGGGGTTCAGCCA AGGCGGGCAGTTTCTTCGAGCTGTGGCTCAGCGCTGCCCTTCCCCA CCGATGATAAATTTGATTAGCGTAGGGGGACAACATCAAGGGGTTT TCGGTTTGCCAAGGTGTCCTGGCGAATCTTCACATATTTGCGACTTT ATACGGAAGACCTTGAATGCGGGGGCGTATAGTAAAGTCGTCCAG GAACGGCTTGTCCAAGCTGAATACTGGCACGATCCCATCAAAGAAG ATGTCTATCGGAATCACAGCATTTTTCTCGCCGACATAAACCAAGA ACGCGGAATTAATGAGTCATACAAGAAGAACTTGATGGCACTTAAA AAATTTGTGATGGTTAAGTTTTTTGAATGATAGTATCGTAGATCCCGT AGATAGTGAATGGTTTGGTTTCTATCGATCCGGACAGGCTAAAGAA ACGATACCATTGCAGGAAACCTCTTTGTATACTCAAGATAGGTTGG GCCTCAAGGAGATGGATAATGCGGGGCAACTTGTCTTCCTCGCGAC TGAGGGTGACCACCTCCAGCTCAGCGAGGAATGGTTTTACGCCCAC	214

	ATCATTCCTTTTCCTTGGTTAA	
PPT1-1 6 (BiP1aa -PPT1_2 ; 密碼 子優化 之 IDT)	ATGAAGCTCAGTCTCGTGGCAGCTATGCTCCTCCTGCTGTCCCTGGT TGCGGCAATGTTGCTCTTGCTGAGCGCCGCGAGAGCAGCCGCGTCA AGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCTCCCCTGCCGCTCGTAAT CTGGCACGGGATGGGGGATTTCATGTTGTAACCCGTTGTCAATGGGC GCGATAAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGATTCCAGGCATCTACGTTT TGTCCTGGAATCGGTAAGACACTGATGGAAGACGTGGAGAACTC CTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTCCTACCGTCTGTCAAGCAT TGGCAAAGGACCCTAAACTTCAGCAGGGGTACAATGCGATGGGGTT TAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGCCGTCGCACAGCGCTGTCCA TCTCCCCCGATGATTAACCTTATATCTGTCTGGGGGACAACACCAGG GTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCTGGTGAAAGCTCCCACATCTGT GATTCATACGCAAAACGTTGAACGCAGGAGCTTATAGTAAAGTCG TCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTATTGGCATGACCCAATAAA AGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATCTTCTTGGCCGATATCAAC CAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACAAAAAGAATCTTATGGCT CTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTTAATGACTCTATAGTAGA TCCTGTCGATTCAGAATGGTTCGGGTCTACAGGTCTGGCCAGGCG AAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCTCTCTATACACAAGACA GACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCGGGCCAGTTGGTCTTCTT GGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTCCGAAGAGTGGTTCTAT GCCCATATAATCCCGTTCCTGGGCTAA	215
PPT1-1 7 (wt-PP T1-C6S ; 天然 人類序 列)	ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGACCCGCCGGCG CCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGTTGCA ATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAAAAAAATGGTGGAGAAGAAAAT ACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCTGATG GAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAAGTAA CAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGCAAGG CTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAGGGCA GTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATCTCGGT TGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCCCAGGA GAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAATGCTG GGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCCGAATA CTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACAGCATC TTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTCCTACA AGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCT CAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTCGGAGTGGTTTGGATTTT ACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTTACAGGAGACCT CCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGACAATG CAGGACAGCTAGTGTCTTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTCAGTT GTCTGAAGAATGGTTTTATGCCACATCATACCATTCCTTGGATGA	216
PPT1-1 8 (BiP2aa -PPT1 ; 密碼 子優化 之 IDT)	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCTGGGTGG CACTGCTGCTGCTCAGCGCGGCGAGGGCCGCGCGTCAAGAGCTCT TCAACATCTGGATCCCCCAGCTCCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACG GGATGGGGGATTTCATGTTGTAACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAA AAAGATGGTTGAAAAGAAGATTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTG GAAATCGGTAAGACACTGATGGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTTC TCAACGTCAATAGTCAGGTCCTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAA GGACCCTAAACTTCAGCAGGGGTACAATGCGATGGGGTTTAGCCAG GGCGGACAGTTTCTTAGAGCCGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCC CGATGATTAACCTTATATCTGTCTGGGGGACAACACCAGGGTGT	217

	TGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGTGAAAGCTCCACATCTGTGATTTCA TACGCAAAACGTTGAACGCAGGAGCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGA ACGGCTTGTTCAAGCGGAGTATTGGCATGACCCAATAAAAGAAGAC GTTTATAGGAATCACTCTATCTTCTTGGCCGATATCAACCAAGAAC GCGGAATCAACGAAAGCTACAAAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGA AATTTGTTATGGTGAAATTCCTTAATGACTCTATAGTAGATCCTGTC GATTCAGAATGGTTCGGGTTCTACAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGA CTATTCCCCTCCAAGAAACGTCTCTCTATACACAAGACAGACTCGG ACTGAAAGAGATGGATAATGCGGGGCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACG GAAGGCGATCATCTCCAACCTCTCCGAAGAGTGGTTCTATGCCCATA TAATCCCGTTTCCTGGGCTAA	
PPT1-1 9 (Gaussi aAA-P PT1_2 ；密碼 子優化 之 IDT)	ATGGGTGTAAAGGTGTTGTTTCGCTCTTATCTGCATTGCCGTTGCAGA AGCTGCCGCGTCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCTCCC CTGCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTTCATGTTGTAACC CGTTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGATTC CAGGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAAGACACTGATGGA AGACGTGGAGAACTCCTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTCACT ACCGTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAACTTCAGCAGGGGT ACAATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGCCGT CGCACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACCTTATATCTGTGC GGGGACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGTGA AAGCTCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAGGA GCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTATT GGCATGACCCAATAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATCTT CTTGGCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACAA AAAGAATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTTA ATGACTCTATAGTAGATCCTGTCTGATTGAGAATGGTTCGGGTCTAC AGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCTCCCAAGAAACGTCTC TCTATACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCGG GCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTCC GAAGAGTGGTTCTATGCCCATAAATCCCGTTTCCTGGGCTAA	218
PPT1-2 0 (Gaussi aAA-vI GF2-PP T1；密 碼子優 化 之 IDT)	ATGGGTGTAAAGGTGTTGTTTCGCTCTTATCTGCATTGCCGTTGCAGA AGCTGCAGCTAGTCGCACGTTGTGTGGAGGTGAACTCGTCGACACC CTTCAGTTCGTATGTGGAGATCGCGGTTTCCTCTTCTCACGCCACG TTCCAGAGTTTCCCGAAGATCACGAGGAATAGTTGAGGAGTGCTGT TTTCGGTCTTGTGATCTGGCTCTCCTCGAGACTTATTGTGCTACGCC GGCCCGCTCTGAAGGAGGTGGTGGCAGTGGAGGAGGAGGGAGTCG GCCTAGGGCAGTCCCAACCCAGGATCCCCCAGCACCCCTCCCCCTG GTAATTTGGCATGGAATGGGTGATTCTGTCTGTAACCCACTCTCAAT GGGGGCAATTAAGAAAATGGTAGAGAAAAAGATCCCTGGCATTTA TGTTCTGTCACTCGAAATCGGTAAAACGCTCATGGAGGACGTAGAA AACAGCTTTTTTCTGAATGTTAATTCACAGGTTACCACGGTCTGCCA AGCATTGGCAAAGGACCCGAAATTGCAACAAGGCTATAACGCGAT GGGGTTCAGCCAAGGCGGGCAGTTTCTTCGAGCTGTGGCTCAGCGC TGCCCTTCCCCACCGATGATAAATTTGATTAGCGTAGGGGGACAAC ATCAAGGGGTTTTTCGGTTTGCCAAGGTGTCCTGGCGAATCTTCACAT ATTTGCGACTTTATACGGAAGACCTTGAATGCGGGGGCGTATAGTA AAGTCGTCCAGGAACGGCTTGTCCAAGCTGAATACTGGCACGATCC CATCAAAGAAGATGTCTATCGGAATCACAGCATTTTTTCTCGCCGAC ATAAACCAAGAACGCGGAATTAATGAGTCATACAAGAAGAACTTG ATGGCACTTAAAAAATTTGTGATGGTTAAGTTTTTGAATGATAGTAT CGTAGATCCCGTAGATAGTGAATGGTTTGGTTTCTATCGATCCGGA	219

	CAGGCTAAAGAAACGATACCATTGCAGGAAACCTCTTTGTATACTC AAGATAGGTTGGGCCTCAAGGAGATGGATAATGCGGGGCAACTTG TCTTCCTCGCGACTGAGGGTGACCACCTCCAGCTCAGCGAGGAATG GTTTTACGCCACATCATTCCTTTCCTTGGTTAA	
PPT1-2 1 (ppt2ss- PPT1 ; 密碼子 優化之 IDT)	ATGCTGGGGCTCTGGGGGCAGCGGCTCCCCGCGGCGTGGGTCCTGC TTCTGTTGCCTTTCCTGCCGCTGCTGCTGCTTGCAGATCCCCAGCT CCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTTCATGTTGTA ACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGA TTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGAT GGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTC ACTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAAACTTCAGCAGG GGTACAATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGC CGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACCTTATATCTG TCGGGGGACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGT GAAAGCTCCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAG GAGCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTA TTGGCATGACCCAATAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATC TTCTTGGCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACA AAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTT AATGACTCTATAGTAGATCCTGTGCGATTCAGAATGGTTCGGGTTCTA CAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCT CTCTATACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCG GGCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTC CGAAGAGTGGTTCTATGCCCATATAATCCCGTTCCTGGGCTAA	220
PPT1-2 2 (ppt2ss- PPT1_2 ; 密碼 子優化 之 IDT)	ATGCTGGGGCTCTGGGGGCAGCGGCTCCCCGCGGCGTGGGTCCTGC TTCTGTTGCCTTTCCTGCCGCTGCTGCTGCTTGCATCAAGAGCTCTT CAACATCTGGATCCCCAGCTCCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACG GGATGGGGGATTTCATGTTGTAACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAA AAAGATGGTTGAAAAGAAGATTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTG GAAATCGGTAAGACACTGATGGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTTC TCAACGTCAATAGTCAGGTCACCTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAA GGACCCTAAACTTCAGCAGGGGTACAATGCGATGGGGTTTAGCCAG GGCGGACAGTTTCTTAGAGCCGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCC CGATGATTAACCTTATATCTGTGCGGGGACAACACCAGGGTGTTTT TGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGTGAAAGCTCCCACATCTGTGATTTCA TACGCAAAACGTTGAACGCAGGAGCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGA ACGGCTTGTTCAAGCGGAGTATTGGCATGACCCAATAAAAGAAGAC GTTTATAGGAATCACTCTATCTTCTTGGCCGATATCAACCAAGAAC GCGGAATCAACGAAAGCTACAAAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGA AATTTGTTATGGTGAAATTCCTTAATGACTCTATAGTAGATCCTGTC GATTCAGAATGGTTCGGGTTCTACAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGA CTATTCCCCTCCAAGAAACGTCTCTCTATACACAAGACAGACTCGG ACTGAAAGAGATGGATAATGCGGGCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACG GAAGGCGATCATCTCCAACCTCTCCGAAGAGTGGTTCTATGCCCAT TAATCCCGTTCCTGGGCTAA	221
PPT1-2 3 (共同 SS-PPT 1 ; 密碼 子優化 之 IDT)	ATGGCAAGTCCTTCTGTCTTTGGCTGCTGGCTGTTGCCTTGCTTCC TTGGTCTTGTGCGGCGCGGGCACTCGGCCATTTGGACCCACCAGCC CCACTGCCCTTGGTTATATGGCATGGAATGGGAGATAGTTGCTGTA ATCCACTGAGCATGGGAGCCATAAAGAAAATGGTTGAGAAAAAAA TACCGGGAATATATGTTCTGAGCCTGGAGATAGGTAAGACACTCAT GGAAGACGTTGAAAACCTCATTTTTTTTTGAACGTGAATAGTCAAGTC ACAACGGTCTGTCAAGCTCTGGCTAAAGATCCTAAGTTGCAACAGG	222

	GTTACAATGCGATGGGATTTAGTCAAGGTGGACAGTTCCTGCGGGC CGTCGCACAGAGGTGCCCCGAGTCCGCCAATGATAAATCTCATTTCA GTAGGCGGACAACATCAGGGCGTGTTCGGTCTTCCTCGCTGCCCCG GTGAGTCTTCTCACATTTGCGATTTTCATACGCAAAACACTTAACGCG GGGGCTTACTCCAAGGTAGTTCAAGAAAGGCTCGTGCAGGCCGAAT ACTGGCATGATCCAATCAAAGAAGACGTCTATAGAAATCACTCTAT ATTCTTGGCCGACATCAACCAAGAGCGAGGTATAAATGAAAGTTAC AAGAAAAACCTCATGGCTCTTAAAAAATTTGTTATGGTAAAATTTT TTAATGACTCTATCGTTGACCCGGTCGATAGTGAGTGGTTTGGGTTT TATAGGAGCGGACAGGCCAAAGAGACAATTCCGTTGCAGGAGACA AGTTTGTACACGCAGGATAGGCTTGGTCTTAAGGAGATGGACAACG CGGGCCAAC TTGTATTTTTGGCTACTGAAGGTGATCACCTCCAATTG TCTGAAGAGTGGTTTTATGCGCATATTATTCCTTTCCTCGGCTAA	
PPT1-2 4 (共同 -PPT1 ；密碼 子優化 之 IDT)	ATGGCAAGCCCTTCCTGCCTCTGGTTGCTTGCTGTTGCTTTGCTTCCT TGGTCTTGTGCTGCAAGAGCACTTGGCCACCTTGATCCTCCTGCACC TCTCCCGCTCGTTATATGGCACGGCATGGGGGATAGCTGTTGTAAT CCACTGTCAATGGGGGCTATTAAGAAAATGGTGGAGAAGAAAATT CCGGGAATTTATGTGCTCTCCCTGGAGATAGGCAAAACGCTTATGG AAGACGTGGAGAACAGTTTTTTTCTTAACGTAAATTCACAGGTTAC CACCGTCTGTCAAATTTTGGCCAAAGATCCCAAAC TGCAACAAGG TATAACGCTATGGGCTTCAGTCAAGGGGGTCAATTTTTTGAGGGCGG TTGCGCAACGCTGCCCTAGTCCGCCCATGATAAACTTGATCAGTGTT GGGGGACAGCACCAGGGAGTATTTGGTCTGCCGAGGTGTCCAGGC GAGTCTTCACACATCTGTGACTTTATTCGCAAGACCTTGAACGCGG GCGCTTATTCCAAGGCTGTGCAGGAAAGGCTTGTGCAAGCGGAATA TTGGCACGATCCTATAAAGGAAGATGTGTATCGCAACCACTCTATC TTCCTGGCGGATATCAATCAAGAACGAGGAGTCAATGAGTCCTACA AGAAAAATCTGATGGCGCTTAAAAAGTTCGTAATGGTCAAGTTCCT GAATGACAGCATAGTAGATCCGGTGGATTCTGAATGGTTCGGATTCT TACCGGTCAGGACAGGCCAAGGAGACAATCCCCCTTCAAGAGACG ACCCTGTACACACAAGATAGATTGGGACTGAAAGAAATGGATAAG GCCGGTCAATTGGTCTTCTTGGCCACAGAAGGGGACCATCTCCAAC TGAGTGAAGAATGGTTTTATGCACATATAATTCCCTTCCTGGAGTA A	223
PPT1-2 5 (wt-PP T1 L283C H300C ；密碼 子優化 之 IDT)	ATGGCATCACCGGGTTGCCTCTGGTTGTTGGCCGTTGCGTTGCTTCC GTGGACATGTGCATCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCT CCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTCATGTTGTA ACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGA TTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGAT GGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTC ACTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAAACTTCAGCAGG GGTACAATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGC CGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACCTTATATCTG TCGGGGGACAACACCAGGGTGTTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGT GAAAGCTCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAG GAGCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTC AAGCGGAGTA TTGGCATGACCCAATAAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATC TTCTTGGCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACA AAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTT AATGACTCTATAGTAGATCCTGTGATTTCAGAAATGGTTCGGGTTCTA CAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCT CTCTATACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCG	224

	GGCCAGTTGGTCTTCTGCGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCT CCGAAGAGTGGTTCTATGCCTGCATAATCCCGTTCCTGGGCTAA	
PPT1-2 6 (wt-PP T1 G113C L121C ；密碼 子優化 之 IDT)	ATGGCATCACCGGGTTGCCTCTGGTTGTTGGCCGTTGCGTTGCTTCC GTGGACATGTGCATCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCT CCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTCATGTTGTA ACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGA TTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGAT GGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTC ACTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAAACTTCAGCAGG GGTACAATGCGATGTGCTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTTCAGAGC CGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACTTATATCTG TCGGGGGACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGT GAAAGCTCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAG GAGCTTATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAAGCGGAGTA TTGGCATGACCCAATAAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATC TTCTTGCCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACA AAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTT AATGACTCTATAGTAGATCCTGTTCGATTCAGAATGGTTCGGGTTCTA CAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCT CTCTATACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCG GGCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTC CGAAGAGTGGTTCTATGCCCATAATAATCCCGTTCCTGGGCTAA	225
PPT1-2 7 (wt-PP T1 A171C A183C ；密碼 子優化 之 IDT)	ATGGCATCACCGGGTTGCCTCTGGTTGTTGGCCGTTGCGTTGCTTCC GTGGACATGTGCATCAAGAGCTCTTCAACATCTGGATCCCCCAGCT CCCCTGCCGCTCGTAATCTGGCACGGGATGGGGGATTCATGTTGTA ACCCGTTGTCAATGGGCGCGATAAAAAAGATGGTTGAAAAGAAGA TTCCAGGCATCTACGTTCTGTCCCTGGAAATCGGTAAGACACTGAT GGAAGACGTGGAGAACTCCTTCTTTCTCAACGTCAATAGTCAGGTC ACTACCGTCTGTCAAGCATTGGCAAAGGACCCTAAACTTCAGCAGG GGTACAATGCGATGGGGTTTAGCCAGGGCGGACAGTTTCTTAGAGC CGTCGCACAGCGCTGTCCATCTCCCCCGATGATTAACTTATATCTG TCGGGGGACAACACCAGGGTGTTTTTGGTCTTCCTCGCTGTCCTGGT GAAAGCTCCACATCTGTGATTTTCATACGCAAAACGTTGAACGCAG GATGCTATAGTAAAGTCGTCCAAGAACGGCTTGTTCAATGCGAGTA TTGGCATGACCCAATAAAAAGAAGACGTTTATAGGAATCACTCTATC TTCTTGCCCGATATCAACCAAGAACGCGGAATCAACGAAAGCTACA AAAAGAATCTTATGGCTCTCAAGAAATTTGTTATGGTGAAATTCCTT AATGACTCTATAGTAGATCCTGTTCGATTCAGAATGGTTCGGGTTCTA CAGGTCTGGCCAGGCGAAGGAGACTATTCCCCTCCAAGAAACGTCT CTCTATACACAAGACAGACTCGGACTGAAAGAGATGGATAATGCG GGCCAGTTGGTCTTCTTGGCTACGGAAGGCGATCATCTCCAACCTCTC CGAAGAGTGGTTCTATGCCCATAATAATCCCGTTCCTGGGCTAA	226
PPT1-2 8 (BiP2aa -PPT1 ；原生 人類序 列)	ATGAAACTTAGTCTCGTCGCAGCAATGTTGCTTCTCCTGTGGGTGCG CCTCCTGTTGCTCAGCGCAGCTAGGGCTGCTGCGTCTCGGGCGCTG CAGCATCTGGACCCGCCGGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATG GGATGGGAGACAGCTGTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAA AAAAATGGTGGAGAAGAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTA GAGATTGGGAAGACCCTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCT TGAATGTCAATTCCCAAGTAACAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAA GGATCCTAAATTGCAGCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAG GGAGGCCAATTTCTGAGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTC CCATGATCAATCTGATCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTT	227

	TGGACTCCCTCGATGCCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTC ATCCGAAAAACACTGAATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTCAGG AACGCCTCGTGCAAGCCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGG ATGTGTATCGCAACCACAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGA GCGGGGTATCAATGAGTCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAA GAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTG TAGATTCGGAGTGGTTTGGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGA AACCATTCCCTTACAGGAGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTG GGGCTAAAGGAAATGGACAATGCAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTA CAGAAGGGGACCATCTTCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCA CATCATACCATTCCCTTGGATGA	
PPT1-1 01	<u>ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCTGGGTGG</u> <u>CACTGCTGCTGCTCAGCGCGGCGAGGGCCGCGCTCTAGAACACT</u> GTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAGTTCGTGTGTGGAGAT CGCGGGTTCTCTTCTCTCGCGGAGGTGGAGGTTCTAGGGGTATAC TGGAGGAGTGTTGTTTCAGGGACTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGAC CTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAAGGAGGTGGTGGCAGTGG AGGAGGAGGGAGTCGGCCTAGGGCAGTCCCAACCCAGGACCCGCC GGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGT TGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATAATGGTGGAGAAGA AAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCT GATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAA GTAACAACAGTGTTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGC AAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAG GGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATC TCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCC CAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAA TGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCC GAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACA GCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTC CTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAA TTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGG ATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTTACAGGAG ACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGAC AATGCAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTC AGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCACATCATACCATTCCCTTGA TGA	228
PPT1-3 1 (BiP1-v IGF2-P PT1;原 生人類 序列)	ATGAAGCTCAGTCTCGTGGCAGCTATGCTCCTCCTGCTGTCCCTGGT TGCGGCAATGTTGCTCTTGCTGAGCGCCGCGAGAGCAAGTCGCACG TTGTGTGGAGGTGAACTCGTCGACACCCTTCAGTTCGTATGTGGAG ATCGCGGTTTCTCTTCTCACGCCAGCTTCCAGAGTTTCCCGAAGA TCACGAGGAATAGTTGAGGAGTGCTGTTTTCGGTCTTGTGATCTGG CTCTCCTCGAGACTTATTGTGCTACGCCGGCCCGCTCTGAAGGAGG TGGTGGCAGTGGAGGAGGAGGGAGTCGGCCTAGGGCAGTCCCAAC CCAGGACCCGCCGGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATG GGAGACAGCTGTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATA TGGTGGAGAAGAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGAT TGGGAAGACCCTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAAT GTCAATTCCCAAGTAACAACAGTGTTGTCAGGCACTTGCTAAGGATC CTAAATTGCAGCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGG CCAATTTCTGAGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATG	229

	ATCAATCTGATCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGAC TCCCTCGATGCCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCG AAAAACACTGAATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGC CTCGTGCAAGCCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGT ATCGCAACCACAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGG TATCAATGAGTCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTT GTGATGGTGAAATTCCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATT GGAGTGGTTTGGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATT CCCTTACAGGAGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAA AGGAAATGGACAATGCAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAG GGGACCATCTTCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATA CCATTCCCTGGATGA	
PPT1-3 2 (wt-PP T1-vIG F2-32 ；原生 人類序 列)	ATGGCGTCGCCCCGGCTGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGACCCGCCGGCG CCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGTTGCA ATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAAAAAAATGGTGGAGAAGAAAAT ACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCTGATG GAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAAGTAA CAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGCAAGG CTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAGGGCA GTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATCTCGGT TGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCCCAGGA GAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAATGCTG GGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCCGAATA CTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACAGCATC TTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTCCTACA AGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCT CAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGGATTTT ACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCCTTACAGGAGACCT CCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGACAATG CAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTCAGTT GTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCATTCCTTGGAAGA CCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGAGTGGGAGTGGATCCACT TCATCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTC AGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGTGG AGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTGTTTTCAGGGAGTGTGAC TTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAAT GA	230
PPT1-3 3 (wt-PP T1-vIG F2-8Q ；原生 人類序 列)	ATGGCGTCGCCCCGGCTGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGACCCGCCGGCG CCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGTTGCA ATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAAAAAAATGGTGGAGAAGAAAAT ACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCTGATG GAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAAGTAA CAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGCAAGG CTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAGGGCA GTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATCTCGGT TGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCCCAGGA GAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAATGCTG GGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCCGAATA CTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACAGCATC TTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTCCTACA	231

	AGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCT CAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGGATTTT ACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTTACAGGAGACCT CCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGACAATG CAGGACAGCTAGTGTCTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTCAGTT GTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCATTCCTTGGAAGA CCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGAGTGGGAGTGGATCCACT TCATCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTC AGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCCCCGCTTCC AGAGTTTCACGGAGGTCTAGGGGTATAGTAGAGGAGTGTTGTTTCA GGGAGTGTGACTTGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGC CAGGTCCGAATGA	
PPT1-3 4 (wt-PP T1-vIG F2-8Q ；密碼 子優化 之 GENEi us)	ATGGCCTCCCCAGGCTGCTTATGGTTGCTGGCCGTAGCACTTTTACC ATGGACATGTGCTAGTCGAGCTTTACAACACTTAGACCCGCCAGCG CCTCTTCCTTTAGTTATCTGGCACGGCATGGGCGACTCGTGTTGTAA CCCGCTCAGTATGGGTGCCATAAAGAAGATGGTGGAGAAGAAAAT TCCCGGAATCTATGTGCTTAGCCTCGAAATCGGCAAAACACTTATG GAGGACGTAGAGAACTCATTCTTCCTGAATGTAAATAGCCAAGTCA CCACGGTATGTCAAGCTCTAGCGAAGGACCCTAAACTCCAGCAGGG GTATAACGCAATGGGATTTTCTCAGGGCGGCCAGTTTCTGCGTGCT GTGCGACAGCGTTGCCCTTCTCCGCCTATGATAAACTTAATTTCCGT AGGAGGGGCAACACCAAGGGGTATTCGGCTTACCGAGGTGTCCAGG CGAATCTTCACATATATGCGACTTCATCCGAAAGACCCTTAATGCC GGGGCCTATTCCAAGGTGGTACAGGAACGGTTGGTGCAAGCTGAGT ATTGGCACGACCCTATAAAGGAAGATGTGTATCGGAATCACTCAAT CTTTCTTGCGGATATAAATCAAGAGCGCGGCATTAACGAGAGCTAC AAGAAGAACCTCATGGCTCTTAAGAAATTCGTCATGGTCAAATTCC TCAACGACAGTATAGTTGATCCCGTCGATTTCGGAGTGGTTTGGATT CTACCGCTCTGGGCAAGCCAAAGAGACCATACCACTACAGGAAAC ATCGCTATATAACCAAGATCGCTTGGGTTTGAAAGAAATGGATAAC GCCGGTCAGCTTGTGTTCTTAGCGACAGAGGGTGATCATCTCCAGC TGTCGGAAGAATGGTTCTATGCCACATAATACCTTTCCTTGACG ACCCCGTGCGGTCCCAACGCAGGGTGGATCAGGTAGCGGCTCAACT AGTTCCAGCCGTACGTTGTGCGGCGGAGAACTAGTAGACACTCTTC AATTCGTTTGTGGGGATCGGGGCTTCCTCTTCAGCAGGCCAGCGTC ACGCGTGTGCGTTCGGAGCCGAGGTATAGTGGAAGAATGCTGCTTC CGCGAATGTGATCTAGCACTCCTTGAAACCTACTGCGCGACGCCTG CCCGAAGTGAATGA	232
PPT1-3 5 (wt-PP T1-vIG F2-8Q ；密碼 子優化 之 COOL)	ATGGCTTCCCCTGGCTGCCTGTGGCTGCTCGCTGTGGCCCTCCTGCC CTGGACCTGTGCTTCTCGGGCCCTTCAGCATCTGGACCTCCAGCCC CCCTCCCCTTGGTCATCTGGCACGGCATGGGCGACAGCTGCTGCAA CCCTCTGTCCATGGGGGCCATCAAGAAAATGGTTGAGAAGAAGATC CCAGGCATCTACGTGCTGAGCCTGGAAATTGGCAAGACACTGATGG AGGATGTGGAACACAGCTTCTTCCTGAATGTGAACTCCCAGGTGAC CACCGTGTGCCAGGCTCTGGCCAAAGATCCCAAGCTGCAGCAGGGC TACAATGCCATGGGATTCAGCCAGGGGGGCCAGTTTCTGCGGGCTG TTGCCCAGAGGTGCCCCAGCCCCCATGATCAATCTCATCTCTGTG GGCGGGCAGCACCAAGGTGTGTTTGGCCTGCCTCGCTGCCCTGGAG AAAGCAGCCACATTTGTGATTTTCATCAGGAAGACCTTAAATGCTGG AGCCTACAGCAAGGTGGTCCAGGAAAGGCTGGTGCAGGCAGAGTA CTGGCATGACCCCATCAAAGAGGACGTGTACAGAAACCACAGCAT CTTCCTGGCTGACATCAACCAGGAGAGAGGAATTAATGAGAGCTAC	233

	AAGAAGAACCTCATGGCCTTGAAAAAGTTTGTGATGGTGAAGTTCT TGAATGACTCCATCGTGGATCCTGTGGACAGTGAATGGTTTGGGT CTACCGCTCTGGACAGGCCAAGGAAACCATCCCCCTGCAAGAAACA TCCCTGTACACCCAGGACCGCCTGGGGCTGAAGGAGATGGACAAC GCCGGCCAACTGGTCTTCCTTGCCACAGAAGGAGACCACCTGCAGC TGTCTGAGGAGTGGTTCTATGCCACATCATCCCCTTCCTGGGCCGG CCCAGGGCCGTGCCCACACAGGGAGGCAGTGGCAGCGGCTCCACC AGCTCCAGCAGGACCCTGTGTGGCGGCGAGCTGGTTGACACCCTCC AGTTCGTGTGTGGGGACAGAGGCTTCCTCTTCTCCAGGCCCGCCAG CCGGGTGAGCCGCCGCTCCCGGGGCATTGTGGAGGAATGTTGCTTC CGGGAGTGTGACCTGGCCCTGCTGGAGACCTACTGTGCCACCCCTG CCCGGAGTGAGTGA	
PPT1-1 01 (編 碼信號 肽之序 列加底 線)	<u>ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCTGGGTGG</u> <u>CACTGCTGCTGCTCAGCGCGGCGAGGGCCCGCCGCGTCTAGAACACT</u> GTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAGTTCGTGTGTGGAGAT CGCGGGTTCTCTTCTCTCGCGGAGGTGGAGGTTCTAGGGGTATAC TGGAGGAGTGTTGTTTCAGGGACTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGAC CTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAAGGAGGTGGTGGCAGTGG AGGAGGAGGGAGTCGGCCTAGGGCAGTCCCAACCCAGGACCCGCC GGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGT TGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAAAAATGGTGGAGAAGA AAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCT GATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAA GTAACAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGC AAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAG GGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATC TCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCC CAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAA TGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCC GAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACA GCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTC CTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAA TTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGG ATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTTACAGGAG ACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGAC AATGCAGGACAGCTAGTGTTCCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTC AGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCACATCATACCATTCCCTTGGA TGA	234
PPT1-1 04 (編碼 信號肽 之序列 加底線)	<u>ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC</u> <u>ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGACCCGCCGGCG</u> CCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGTTGCA ATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAAAAATGGTGGAGAAGAAAAT ACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCTGATG GAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAAGTAA CAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGCAAGG CTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAGGGCA GTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATCTCGGT TGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCCCAGGA GAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAATGCTG GGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCCGAATA CTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACAGCATC TTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTCCTACA	235

	AGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCT CAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGGATTTT ACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTTACAGGAGACCT CCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGACAATG CAGGACAGCTAGTGTCTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTCAGTT GTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCATTCCTTGGAAGA CCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGAGTGGGAGTGGATCCACT TCATCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTC AGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGTGG AGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTGTTTTCAGGGAGTGTGAC TTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAAT GA	
PPT-11 2 (編碼 信號肽 之序列 加底線)	<u>ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC</u> <u>ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGCCGCGTCTAGA</u> ACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAGTTCGTGTGTG GAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGTGGAGGTTCTAGGGG TATACTGGAGGAGTGTGTTTTCAGGGACTGTGACTTGGCGCTCCTC GAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAAGGAGGTGGTGGC AGTGGAGGAGGAGGGAGTCGGCCTAGGGCAGTCCCAACCCAGGAC CCGCCGGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACA GCTGTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATAATGGTGGA GAAGAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAG ACCCTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATT CCCAAGTAACAACAGTGTGTCAGGCACCTTGCTAAGGATCCTAAATT GCAGCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTT CTGAGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATC TGATCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCG ATGCCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACA CTGAATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGC AAGCCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCA ACCACAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAA TGAGTCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATG GTGAAATTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTCGGAGT GGTTTGGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCTT ACAGGAGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGA AATGGACAATGCAGGACAGCTAGTGTCTTCTGGCTACAGAAGGGGA CCATCTTCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCAT TCCTTGGATGA	236
PPT-11 4 (編碼 信號肽 之序列 加底線)	<u>ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC</u> <u>ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGCCGCGTCTAGA</u> ACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACACTCTTCAGTTCGTGTGTG GAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAGGTGGAGGTTCTAGGGG TATACTGGAGGAGTGTGTTTTCAGGGAGTGTGACTTGGCGCTCCTC GAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCCGAAGGAGGTGGTGGC AGTGGAGGAGGAGGGAGTCGGCCTAGGGCAGTCCCAACCCAGGAC CCGCCGGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACA GCTGTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATAATGGTGGA GAAGAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAG ACCCTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATT CCCAAGTAACAACAGTGTGTCAGGCACCTTGCTAAGGATCCTAAATT GCAGCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTT CTGAGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATC	237

	TGATCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCG ATGCCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACA CTGAATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGC AAGCCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCA ACCACAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAA TGAGTCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATG GTGAAATTCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTCTGGAGT GGTTTGGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCCTT ACAGGAGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGA AATGGACAATGCAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAGGGGA CCATCTTCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCAT TCCTTGGATGA	
PPT1-1 15 (編碼 信號肽之序 列加底線)	<u>ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC</u> <u>ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGCTGCCGACCCG</u> CCGGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCT GTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAAAAAAATGGTGGAGAA GAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACC CTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCC AAGTAACAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCA GCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTG AGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGA TCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATG CCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTG AATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAG CCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCA CAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAG TCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGA AATTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTCTGGAGTGGTTT GGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCCTTACAGG AGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGG ACAATGCAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCT TCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCATTCCTTG GAAGACCTAGAGCAGTGCCCTACGCAGGGAGGGAGTGGGAGTGGAT CCACTTCATCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACAC TCTTCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAG GTGGAGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTTGTTTCAGGGAGTG TGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCC GAATGA	238
PPT-11 6 (編碼 信號肽之序 列加底線)	<u>ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC</u> <u>ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGCTGCCGACCCG</u> CCGGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCT GTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAAAAAAATGGTGGAGAA GAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACC CTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCC AAGTAACAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCA GCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTG AGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGA TCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATG CCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTG AATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAG CCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCA CAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAG	239

	TCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGA AATTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTCGGAGTGGTTT GGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCCTTACAGG AGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGG ACAATGCAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCT TCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCATTCCTTG GAAGACCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGGGTGGCAGTGGCA GTGGAGGCGGCGGTTCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGT AGACACTCTTCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTC GCGGAGGTGGAGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTTGTTTCAG GGAGTGTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCC AGGTCCGAATGA	
PPT1-1 17 (編 碼 信號肽 之序列 加底線)	<u>ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC</u> <u>ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGACCCGCCGGCG</u> CCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCTGTTGCA ATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATGGTGGAGAAGAAAAT ACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACCCTGATG GAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCCAAGTAA CAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCAGCAAGG CTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTGAGGGCA GTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGATCTCGGT TGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATGCCCAGGA GAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTGAATGCTG GGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAGCCGAATA CTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCACAGCATC TTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAGTCCTACA AGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGAAATTCCT CAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTTCGGAGTGGTTTGGATTTT ACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCCTTACAGGAGACCT CCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGCTAAAGGAAATGGACAATG CAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCTTCAGTT GTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATACCATTCCTTGGAAGA CCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGGGTGGCAGTGGCAGTGGA GGCGGCGGTTCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACA CTCTTCAGTTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGA GGTGGAGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTTGTTTCAGGGAGT GTGACTTGGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTC CGAATGA	240
PPT-11 8 (編 碼 信號肽 之序列 加底線)	<u>ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC</u> <u>ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGCTGCCGACCCG</u> CCGGCGCCGCTGCCGTTGGTGATCTGGCATGGGATGGGAGACAGCT GTTGCAATCCCTTAAGCATGGGTGCTATTAATAAATGGTGGAGAA GAAAATACCTGGAATTTACGTCTTATCTTTAGAGATTGGGAAGACC CTGATGGAGGACGTGGAGAACAGCTTCTTCTTGAATGTCAATTCCC AAGTAACAACAGTGTGTCAGGCACTTGCTAAGGATCCTAAATTGCA GCAAGGCTACAATGCTATGGGATTCTCCCAGGGAGGCCAATTTCTG AGGGCAGTGGCTCAGAGATGCCCTTCACCTCCCATGATCAATCTGA TCTCGGTTGGGGGACAACATCAAGGTGTTTTTGGACTCCCTCGATG CCCAGGAGAGAGCTCTCACATCTGTGACTTCATCCGAAAAACACTG AATGCTGGGGCGTACTCCAAAGTTGTTTCAGGAACGCCTCGTGCAAG CCGAATACTGGCATGACCCCATAAAGGAGGATGTGTATCGCAACCA CAGCATCTTCTTGGCAGATATAAATCAGGAGCGGGGTATCAATGAG	241

	TCCTACAAGAAAAACCTGATGGCCCTGAAGAAGTTTGTGATGGTGA AATTCCTCAATGATTCCATTGTGGACCCTGTAGATTCGGAGTGGTTT GGATTTTACAGAAGTGGCCAAGCCAAGGAAACCATTCCCTTACAGG AGACCTCCCTGTACACACAGGACCGCCTGGGGGCTAAAGGAAATGG ACAATGCAGGACAGCTAGTGTTTCTGGCTACAGAAGGGGACCATCT TCAGTTGTCTGAAGAATGGTTTTATGCCCACATCATAACCATTCCTTG GAAGACCTAGAGCAGTGCCTACGCAGGGAGGGGGTGGCAGTGGAG GCGGCGGTTCCCTCTAGAACACTGTGCGGAGGGGAGCTTGTAGACAC TCTTCAGTTCGTGTGTGGAGATCGCGGGTTCCTCTTCTCTCGCGGAG GTGGAGGTTCTAGGGGTATACTGGAGGAGTGTTGTTTCAGGGAGTG TGACTTGCGCTCCTCGAGACCTATTGCGCGACGCCAGCCAGGTCC GAATGA	
BiP2A A	ATGAAGCTCTCCCTGGTGGCCGCGATGCTGCTGCTGCTCTGGGTGG CACTGCTGCTGCTCAGCGCGGCGAGGGCCCGCCGCG	242
eSP C6S	ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTG	243
eSP C6S AA (用 於 PPT1-1 12 及 PPT1-1 14 中)	ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGCCGCG	244
eSP C6S AA (用 於 PPT1-1 15 、 PPT1-1 16 及 PPT1-1 18 中) – AA 部 分使用 不同密 碼子	ATGGCGTCGCCCCGGCAGCCTGTGGCTCTTGGCTGTGGCTCTCCTGCC ATGGACCTGCGCTTCTCGGGCGCTGCAGCATCTGGCTGCC	245
WT NAGL U-HPC 4 (編碼 HPC4 之序列 為大寫)	ATGgaggccgtggccgtggccgccgccgtgggctgctgctgctggccggcgccggcgccgcccgcgacgagggccggaggccgccgccgtgcggggccctggtggcccgctgctgggccccggccccgccgcgacttcagcgttagcgtggagcgggcccctggcgcccaagcccgccctggacacctacagcctgggcggcgcgccggcgccgcccgggtgcgggtgcggggcagcaccggcgtggccgccgccggccctgcaccggtatctgcgggacttctgcggctgccacgtggcctggagcggcagccagctgcggctgccccggccccctgccccgcgtgccccggcgagctgaccgaggccacccccaaaccggtatcggtactaccagaacgtgtgcaccagagctacagcttgcgtggtgggactgggccccgtggggagcgggagatcgactggatggccctgaacggcatcaacctggccctggcctggagcggccaggaggccatctggcagcgggtgtacctggccctgggcctgacctaggccagatcaacagagttcttaccggccccgccttctggcctggggccggatgggcaacctgcacacctgggacggcccttgcctccaagctggcacatcaagcagctgtacctgcagcaccgggtgctggaccagatgcggagcttcggcatgacccccgtgctgcccgccttcgccggccacgtgcccgaggccgtgacccgggtgtcccccaagttaac	246

	<p>gtgaccaagatgggcagctggggccacttcaactgcagctacagctgcagcttctgctggccccgaggacc ccatcttcccccatcggcagcctgttctcgggagctgatcaaggagttcggcaccgaccacatctacggc gcccacaccttcaacgagatgcagcctccaagcagcagcccagctacctggccgccaccaccgccgt gtacgaggccatgaccgccgtggacaccgaggccgtgtggctgctgcagggtggtgttccagcaccagcc ccagttctggggacctgccagatccgggcccgtgtggcgccgtgcctagaggacggctgctggtgctgga cctgttcgccgagagccagcccgtgtacaccggaccgccagcttccaggggccagcccttcatctggtgcatg ctgcacaacttcggcggaaccacggcctgttcggcgccctggaggccgtgaacggcgccccgaggccgc ccggctgttcccaacagaccatggtgggcaccggcatggccccgaggcatcagccagaacgaggtgg tgtacagcctgatggccgagctgggctggcggaaggaccccggtgccgacctggccgctgggtgaccagct tcgccccccggcggtacggcgtgagccaccccgacggcgccgcctggcggtgctgctgcggagcgt gtacaactgcagcgcgagggcctgccggggccacaaccggagccccctggtgcggcgccagcctgcag atgaacaccagcatctgttacaaccggagcgacgtgttcgaggcctggcggtgctgctgaccagcgcccc agcctggccaccagccccgccttcagatacgacctgctggacctgaccggcaggccgtgcaggagctggtg agcctgtactacgaggaggcccggagcgccctacctgagcaaggagctggccagcctgctgcgggccggcg gcgtgctggcctacgagctgctgccgcccctggacgaggtgctggccagcgacagccggttctgctgggca gctggctggagcaggccccggcgccgcccgtgagcgaggccgaggccgacttctacgagcagaacagccg gtatcagctgacctgtggggacctgagggcaacatcctggactacgccaacaagcagctggccggcctggt ggccaactactacacccaagggtggcggtgttctggaggccctggtggacagcgtggcccagggcacccc cttcagcagcaccagttcgacaagaacgtgttcagctggagcaggccttcgtgctgagcaagcagcggtatc ccagccagcctagaggagacaccgtggacctggccaagaagatcttctgaagtactacccccggtgggtgg ccggcagctggggaCTTGAGGTA CTGTTCCAAGGGCCCGAGGACCAGGTA GACCCACGACTCATTGATGGAAAATAG</p>	
vIGF2- NAGL U-HPC 4	<p>ATGGAGGCTGTGGCTGTGGCAGCTGCGGTGGGGGTCCTTCTCCTGG CCGGGGCCGGGGGCGCGGCAGGCGACGcTTCTAGGACGTTGTGTGG TGGGGA ACTTGTGACACACTGCAGTTTGTCTGCGGCGACCGAGGA TTTCTTTTTTCCAGGCCTGCCTCAAGAGTATCTAGGAGGTCCCGCGG TATTGTTGAAGAGTGCTGTTTTAGGTCATGCGACCTTGCGTTGTTGG AGACATATTGTGCTACCCCTGCACGCTCTGAAGGTGGAGGTGGTTC AGGTGGTGGAGGTTCCAGGCCAAGGGCGGTCCCTACTCAGGCCgagg cccgaggaggcccgccgtgcgggccctggtggccccggtgctgggccccggccccgcccgcgacttcag cgttagcgtggagcgggccctggccgccaagcccggcctggacacctacagcctggggcgccggcgccg gccccgggtgcgggtgcggggcagcaccggcgtggccgcccggcctgcaccggtatctgcgggact tctgcggctgccacgtggcctggagcggcagccagctgcggctgccccggccccctgcccgcctgcccggc gagctgaccgaggccaccccaaccggtatcggtactaccagaacgtgtgcaccagagctacagcttcgtgt ggtgggactgggcccgggtgggagcgggagatcgactggatggccctgaacggcatcaacctggccctggcc tggagcgccaggaggccatctggcagcggtgtacctggccctgggctgacctaggccgagatcaacga gtttctaccggccccgccttctggcctggggccggatgggcaacctgcacacctgggacggccccctgcct ccaagctggcacatcaagcagctgtacctgcagcaccgggtgctggaccagatcgcgagcttcggcatgacc cccgtgctgcccgccttcgccggccacgtcccgaggcctgacccgggtgttccccaagttaacgtgacca agatgggcagctggggccacttcaactgcagctacagctgcagcttctgctggccccgaggaccccatcttc cccatcatcggcagcctgttctcgggagctgatcaaggagttcggcaccgaccacatctacggcgccgaca ccttcaacgagatgcagcctccaagcagcgagcccagctacctggccgccgccaccaccgccgtgtacagg ccatgaccgcccgtggacaccgaggccgtgtggctgctgcagggtggtgttccagcaccagccccagttctg gggacctgccagatccgggcccgtgctgggcgccgtgcctagaggacggctgctggtgctggacctgttcgc cgagagccagcccgtgtacaccggaccgccagcttccaggccagcccttcatctggtgcatgtgcacaac ttcgcgcggaaccacggcctgttcggcgccctggaggccgtgaacggcgccccgaggccgccccggtgtt ccccaacagcaccatggtgggcaccggcatggccccgagggcacagccagaacgaggtggtgtacagcc tgatggccgagctgggctggcggaaggaccccggtgccgacctggccgctgggtgaccagcttcgccgcc cgggcggtacggcgtgagccaccccgacccggcgccgctggcggtgctgctgcggagcgtgtacaactg cagcggcgaggcctgccggggccacaaccggagccccctggtgcggcgggccagcctgcagatgaacacc agcatctggtacaaccggagcgacgtgttcgaggcctggcggtgctgctgaccagcgccccagcctggcc accagccccgccttcagatacgacctgctggacctgaccggcaggccgtgcaggagctggtgagcctgtact</p>	247

	acgaggaggccccggagcgcctacctgagcaaggagctggccagcctgctgcggggccggcggtgctggc ctacgagctgctccccccctggacgaggtgctggccagcgacagccggttctgctgggcagctggctgga gcaggccccggccgccgctgagcgaggccgaggccgacttctacgagcagaacagccggtatcagctg accctgtggggacctgagggcaacatcctggaactacccaacaagcagctggccggcctggtggccaactac tacaccccaaggtggcggtgttctgagggcctggtggacagcgtggcccagggcacccctccagcag caccagttcgacaagaacgtgtccagctggagcaggccttcgtgctgagcaagcagcggtatcccagccagc ctagaggagacaccgtggacctggccaagaagatcttctgaagtactacccccgggtgggtggccggcagct ggggaCTTGAGGTACTGTTCCAAGGGCCCCGAGGACCAGGTAGACCCA CGACTCATTGATGGAATAAG	
vIGF2- 17-NA GLU-H PC4	ATGGAGGCTGTGGCTGTGGCAGCTGCGGTGGGGGTCCTTCTCCTGG CCGGGGCCGGGGGGCGCGGCAGGCGACGcTagcagaacactttgtggcgagagct ggtggacaccctgcagtttgtgtggcgacagaggcttctgttcagcagacctgcatccagagttagcaggc ggtccagagggaatcgtggaagagtgtgctgcttcagaGAAtgcgatctggccctgctggaaacctactgtgcca caccagccagatctgaaGGTGGAGGTGGTTCAGGTGGTGGAGGTTCCAGGCC AAGGGCGGTCCCTACTCAGGCCgagggcccgaggccgcccgcctgctggggccctggtg gccccgtgctgggccccggccccgccgacttcagcgttagcgtggagcgggcccctggccccaagcc cgccctggacacctacagcctgggcggcgggcgccgcccgggtgcgggtgcggggcagcaccggcgt ggccgccgcccggcctgcaccggtatctgcgggacttctgcggctgccacgtggcctggagcggcagcc agctgcgggtgccccggccccctccccgcctgccccggcgagctgaccgagggcaccaccaaccggtatcgg tactaccagaacgtgtgcacccagagctacagcttcgtgtggtgggactgggcccgggtgggagcgggagatc gactggatggccctgaacggcatcaacctggccctggcctggagcggccaggaggccatctggcagcgggt gtacctggccctgggctgacctaggccgagatcaacgagttcttcaccggccccgccttctgacctggggc cggatgggcaacctgcacacctgggacggccccctgcctccaagctggcacatcaagcagctgtacctgcag caccgggtgctggaccagatgcggagcttcggcatgacccccgtgctgcccgccttcgccggccacgtgcc gaggccgtgaccgggtgttccccaaagttaacgtgaccaagatgggcagctggggccacttcaactgcagct acagctgcagcttctgctggccccgaggaccccatcttccccatcgcgcagcctgttctgcccggagctg atcaaggagttcggcaccgaccacatctacggcgccgacaccttcaacgagatgcagcctccaagcagcgag cccagctacctggccgccgccaccaccgccgtgtacgaggccatgaccgccgtggacaccgagggcgtgtg gctgctgcaggggtggtgttccagcaccagccccagttctggggacctgcccagatccggggcctgctgggc gccgtgcctagaggacggctgctggtgctggacctgttcgccgagagccagcccgtgtacacccggaccgcc agcttcaggggccagcccttcacgtgtgcatgctgcacaacttcggcggaaccacggcctgttcggcgccct ggaggccgtgaacggcgccccgaggccgcccggctgttccccaacagcaccatggtgggcaccggcatg gccccgagggcatcagccagaacgaggtggtgtacagcctgatggccgagctgggctggcggaaggacc ccgtgcccagcttggccgctgggtgaccagcttcgccgcccggcggtacggcgtgagccaccccagcgc ggcgccgctggcggtgctgctgcggagcgtgtacaactgcagcggcgaggcctgccggggccacaacc ggagccccctggtgcggggccagcctgcagatgaacaccagcatctggtacaaccggagcgacgtgttcg aggcctggcggtgctgctgaccagcggccccagcctggccaccagccccgccttcagatacagctgctgg acctgaccggcaggccgtgcaggagctggtgagcctgtactacgaggaggccccggagcgcctacctgagc aaggagctggccagcctgctgcggcgccggcggtgctggcctacgagctgctgcccgcctggacgaggt gctggccagcgacagccggttctgctgggcagctggctggagcaggccccggcgccgcccgtgagcgag gccgaggccgacttctacgagcagaacagccggtatcagctgacctgtggggacctgaggggcaacatcctg gactacgccaacaagcagctggccggcctggtggccaactactacaccccaaggtggcggtgttctggag gcccgtggtggacagcgtggcccagggcacccctccagcagcaccagttcgacaagaacgtgttcagctgg agcaggcccttcgtgctgagcaagcagcgggtatcccagccagcctagaggagacaccgtggacctggccaag aagatcttctgaagtactacccccgggtgggtggccggcagctggggaCTTGAGGTACTGTTCC AAGGGCCCCGAGGACCAGGTAGACCCACGACTCATTGATGGAATAAG	248
vIGF2- 31-NA GLU-H PC4	ATGGAGGCTGTGGCTGTGGCAGCTGCGGTGGGGGTCCTTCTCCTGG CCGGGGCCGGGGGGCGCGGCAGGCGACGcTagcagaacactttgtggcgagagct ggtggacaccctgcagtttgtgtggcgacagaggcttctgttcagcagaGGTGGAGGTGGAAtc agagggaatcCTGgaagagtgtgcttcagaGATtgcgatctggccctgctggaaacctactgtgccacac cagccagatctgaaGGTGGAGGTGGTTCAGGTGGTGGAGGTTCCAGGCCAA	249

	GGGCGGTCCCTACTCAGGCCgaggccccggaggccgccgcccgtgcggggccctggtggcc cggctgctgggccccgccccgccgccgacttcagcgtagcgtggagcgggccctggccccaagccccg cctggacacctacagcctggcgggcgggcgccgccgggtgcgggtgcggggcagcaccggcgtggc cgccgcccgccgctgcaccggtatctgcgggacttctgcggctgccacgtggcctggagcggcagccagct gcggctgccccggccccctgccccgctgccccggcagctgaccgaggccacccccaaaccggtatcggtact accagaacgtgtgcacccagagctacagcttcgtgtggtgggactgggccccggtgggagcgggagatcgact ggatggccctgaacggcatcaacctggccctggcctggagcggccaggaggccatctggcagcgggtgtac ctggccctgggctgacctaggccgagatcaacgagttcttcaccggccccgccttctggcctggggccgga tgggcaacctgcacacctgggacggccccctgcctcaagctggcacatcaagcagctgtacctgcagcacc gggtgctggaccagatgcggagcttcggcatgacccccgtgctgcccgccttcgccggccacgtgccccagg ccgtgacccgggtgttccccaaagttaacgtgaccaagatgggcagctggggccacttcaactgcagctacag ctgcagcttctgctggccccgaggacccccatcttccccatcatcggcagcctgttctgcgggagctgatcaa ggagtgcggcaccgaccacatctacggcgccgacaccttcaacgagatgcagcctccaagcagcgagccccag ctacctggccgccgccaccaccgccgtgtacgaggccatgaccgccgtggacaccgaggccgtgtggctgct gcagggtgctgttccagcaccagccccagttctggggacctgccagatccgggccgtgctgggcgccgt gcctagaggacggctgctggtgctggacctgttcgccgagagccagccccgtgtacaccggaccgccagctt ccaggggcagccccctcatctggtgcatgctgcacaacttcggcggaaccacggcctgttcggcgccctggag gccgtgaacggcgccccgaggccgccggctgttccccaacagcaccatggtgggcaccggcatggcccc cgagggcacagccagaacgaggtggtgtacagcctgatggccgagctgggctggcggaaggacccccgtgc ccgacctggcgccctgggtgaccagcttcgccgccggcggtacggcgtgagccacccccagccggcgcc cgctggcggtgctgctgcggagcgtgtacaactgcagcgcgaggcctgccggggccacaaccggagc ccccgtgtgcggcgccccagcctgcagatgaacaccagcatctggtacaaccggagcgacgtgttcgaggcc tggcggtgctgctgaccagcgccccagcctggccaccagccccgccttcagatacagacctgtggacctga ccccggcaggccgtgcaggagctggtgagcctgtactacgaggaggccccggagcgcctacctgagcaaggga gctggccagcctgctgcggggccggcggtgctggcctacgagctgctgcccgcctggacgaggtgctgg ccagcgacagccggcttctgctgggcagctggctggagcagggccggcgcccgccgtgagcgaggccga ggccgacttctacgagcagaacagccgggtatcagctgacctgtggggacctgagggcaacatcctggactac gccaacaagcagctggccggcctggtggccaactactacaccccaagggtggcggtgttcttgaggccctg gtggacagcgtggcccaggcatccccctccagcagcaccagttcgacaagaacgtgttcagctggagcag gccttcgtgctgagcaagcagcggtatccagccagcctagaggagacaccgtggacctggccaagaagatc ttcctgaagtactacccccgggtgggtggccggcagctggggaCTTGAGGTACTGTTCCAAG GGCCCGAGGACCAGGTAGACCCACGACTCATTGATGGAAAATAG	
vIGF2- 32-NA GLU-H PC4	ATGGAGGCTGTGGCTGTGGCAGCTGCGGTGGGGGTCCTTCTCCTGG CCGGGGCCGGGGGCGCGGCAGGCGACGcTagcagaacactttgtggcggagagct ggtggacacctgcagtttgtgtggtggcgacagaggttctgttcagcagaGGTGGAGGTGGAAtct agaggaatcCTGgaagagtgtgcttcagaGAAtgcgatctggccctgctgaaacctactgtccacac cagccagatctgaaGGTGGAGGTGGTTTCAGGTGGTGGAGGTTCCAGGCCAA GGGCGGTCCCTACTCAGGCCgaggccccggaggccgccgcccgtgcggggccctggtggcc cggctgctgggccccgccccgccgccgacttcagcgtagcgtggagcgggccctggccccaagccccg cctggacacctacagcctggcgggcgggcgccgccgggtgcgggtgcggggcagcaccggcgtggc cgccgcccgccgctgcaccggtatctgcgggacttctgcggctgccacgtggcctggagcggcagccagct gcggctgccccggccccctgccccgctgccccggcagctgaccgaggccacccccaaaccggtatcggtact accagaacgtgtgcacccagagctacagcttcgtgtggtgggactgggccccggtgggagcgggagatcgact ggatggccctgaacggcatcaacctggccctggcctggagcggccaggaggccatctggcagcgggtgtac ctggccctgggctgacctaggccgagatcaacgagttcttcaccggccccgccttctggcctggggccgga tgggcaacctgcacacctgggacggccccctgcctcaagctggcacatcaagcagctgtacctgcagcacc gggtgctggaccagatgcggagcttcggcatgacccccgtgctgcccgccttcgccggccacgtgccccagg ccgtgacccgggtgttccccaaagttaacgtgaccaagatgggcagctggggccacttcaactgcagctacag ctgcagcttctgctggccccgaggacccccatcttccccatcatcggcagcctgttctgcgggagctgatcaa ggagtgcggcaccgaccacatctacggcgccgacaccttcaacgagatgcagcctccaagcagcgagccccag ctacctggccgccgccaccaccgccgtgtacgaggccatgaccgccgtggacaccgaggccgtgtggctgct gcagggtgctgttccagcaccagccccagttctggggacctgccagatccgggccgtgctgggcgccgt	250

<p>gcctagaggacggctgctggtgctggacctgttcgccgagagccagcccgtgtacacceggaccgccagctt ccagggccagcccttcctgtggtgcatgctgcacaacttcggcggcaaccacggcctgttcggcgccctggag gccgtgaacggcgccccgaggccgcccggctgttcccaacagcaccatggtgggcaccggcatggcccc cgagggcatcagccagaacgaggtggtgtacagcctgatggccgagctgggctggcggaaggaccccggtgc ccgacctggccgctgggtgaccagcttcgccgcccggcggtacggcgtgagccacccgacgccggcgcc cgcttggcggtgctgctgcggagcgtgtacaactgcagcggcgagggcctgccggggccacaaccggagc ccccgtgtgcggcgccccagcctgcagatgaacaccagcatctggtacaaccggagcgacgtgttcgagggc tggcggtgctgctgaccagcggccccagcctggccaccagccccgccttcagatacgacctgctggacctga cccgagcggcgtgcaggagctggtgagcctgtactacgaggaggcccgagcgcctacctgagcaagga gctggccagcctgctgcggggccggcggtgctggcctacgagctgctgccgcccctggacgaggtgctgg ccagcgacagccgggtctgctgggcagctggctggagcaggccccggcgccgcccgtgagcgaggccga ggccgacttctacgagcagaacagccggtatcagctgacctgtggggacctgagggcaacatcctggactac gccaacaagcagctggccggcctggtggccaactactacaccccaaggtggcggtgttcttggaggccctg gtggacagcgtggcccaggcctccctccagcagcaccagttcgacaagaacgtgttccagctggagcag gccttcgtgctgagcaagcagcggtatcccagccagcctagaggagacaccgtggacctggccaagaagatc ttctgaagtactacccccggtgggtggccggcagctggggaCTTGAGGTACTGTTCCAAG GCCCCGAGGACCAGGTAGACCCACGACTCATTGATGGAAAATAG</p>	
---	--

【0162】 在一些實施例中，本文提供之包含編碼所需治療性融合蛋白（諸如 v I G F 2 融合體或信號肽融合體）且視情況具有內部核糖體進入序列之核酸的載體為腺相關病毒載體（A 5 / 3 5）。

【0163】 在一些實施例中，編碼治療性融合蛋白（諸如 v I G F 2 融合體）之核酸視情況具有內部核糖體進入序列且可選殖至多種類型之載體中。舉例而言，在一些實施例中，將核酸選殖至載體中，該載體包括（但不限於）質體、噬菌質體、噬菌體衍生物、動物病毒及黏質體。相關載體包括表現載體、複製載體、探針產生載體及定序載體。

【0164】 此外，在一些實施例中，將編碼所需治療性融合蛋白（諸如 v I G F 2 融合體或信號肽融合體）且視情況具有內部核糖體進入序列之表現載體以病毒載體形式提供至細胞。病毒載體技術描述於例如 S a m b r o o k 等人，2012，M o l e c u l a r C l o n i n g : A L a b o r a t o r y M a n u a l ，第 1 - 4 卷，C o l d S p r i n g H a r b o r P r e s s ， N Y ）及其他病毒學與

分子生物學手冊中。適用作載體之病毒包括(但不限於)反轉錄病毒、腺病毒、腺相關病毒、疱疹病毒及慢病毒。一般而言，合適載體含有在至少一種生物體中起作用之複製起點、啟動子序列、適宜的限制性核酸內切酶位點，及一或多種可選標記物(例如 WO 01/96584；WO 01/29058；及美國專利第6,326,193號)。

【0165】 本文亦提供用於基因轉移之組合物及系統。已針對基因轉移至哺乳動物細胞中開發出多個基於病毒之系統。舉例而言，反轉錄病毒提供基因傳遞系統之適宜平台。在一些實施例中，使用合適技術，將所選擇基因插入至載體中且封裝在反轉錄病毒顆粒中。隨後，分離重組病毒且活體內或離體遞送至個體之細胞中。多種反轉錄病毒系統適合於基因療法。在一些實施例中，使用腺病毒載體。多種腺病毒載體適合於基因療法。在一些實施例中，使用腺相關病毒載體。多種腺相關病毒適合於基因療法。在一個實施例中，使用慢病毒載體。

【0166】 本文提供之基因治療構築體包含載體(或基因治療表現載體)，其中將相關基因選殖至該載體中，或者該載體以使得載體之核苷酸序列允許表現(組成性表現或者以某種方式調節)相關基因的方式包括相關基因。本文提供之載體構築體包括能夠遞送至相關組織且將在所選擇之相關組織中提供表現相關基因之任何合適的基因表現載體。

【0167】 在一些實施例中，載體為腺相關病毒(AAV)載體，此係因為AAV載體跨越血腦障壁及轉導神經元組織之

能力。在本文提供之方法中，考慮使用任何血清型之 A A V。在某些實施例中，所使用之病毒載體之血清型係選自由以下組成之群：A A V 1 載體、A A V 2 載體、A A V 3 載體、A A V 4 載體、A A V 5 載體、A A V 6 載體、A A V 7 載體、A A V 8 載體、A A V 9 載體、A A V r h S 載體、A A V r h 1 0 載體、A A V r h 3 3 載體、A A V r h 3 4 載體、A A V r h 7 4 載體、A A V A n c 8 0 載體、A A V P H P . B 載體、A A V h u 6 8 載體、A A V - D J 載體及適合於基因療法之其他載體。

【0168】 A A V 載體為對於哺乳動物具非病原性之 D N A 細小病毒。簡言之，基於 A A V 之載體具有 r e p 及 c a p 病毒基因，考慮移除病毒基因組之 9 6 %，留下用於起始病毒 D N A 複製、封裝及整合之兩個側接 1 4 5 鹼基對反向末端重複序列 (I T R)。

【0169】 其他實施例包括使用其他血清型衣殼以產生 A A V 1 載體、A A V 2 載體、A A V 3 載體、A A V 4 載體、A A V 5 載體、A A V 6 載體、A A V 7 載體、A A V 8 載體、A A V 9 載體、A A V r h S 載體、A A V r h 1 0 載體、A A V r h 3 3 載體、A A V r h 3 4 載體、A A V r h 7 4 載體、A A V A n c 8 0 載體、A A V P H P . B 載體、A A V - D J 載體及適合於基因療法之其他載體。視情況，A A V 病毒衣殼為 A A V 2 / 9、A A V 9、A A V r h S、A A V r h 1 0、A A V A n c 8 0 或 A A V P H P . B。

【0170】 額外啟動子元件(例如，強化子)調節轉錄起始頻率。通常，此等位於起始位點上游 3 0 - 1 1 0 b p 區中，儘管已顯示許多啟動子亦在起始位點下游含有功能元件。啟動

子元件之間的時間距通常為可撓性的，使得當元件倒置或相對於彼此移動時保留啟動子功能。在胸苷激酶(tk)啟動子中，啟動子元件之間的時間距在活性開始下降之前通常增加至相隔50 bp。視啟動子而定，個別元件看起來合作地或獨立地起活化轉錄功能。

【0171】 能夠表現治療性融合蛋白(諸如vIGF2融合體或信號肽融合體)且視情況具有內部核糖體進入序列、哺乳動物T細胞中之轉殖基因之啟動子的實例為EF1a啟動子。原生EF1a啟動子驅動延長因子-1複合物之 α 次單元的表現，該複合物負責將胺基醯基tRNA酶促傳遞至核糖體。EF1a啟動子已在哺乳動物表現中廣泛使用，且已顯示在驅動自選殖至慢病毒載體中之轉殖基因表現中有效(參見例如Milone等人，Mol. Ther. 17(8): 1453-1464 (2009))。啟動子之另一實例為即刻早期巨細胞病毒(CMV)啟動子序列。此啟動子序列為強組成型啟動子序列，其能夠驅動與其可操作地連接之任何聚核苷酸序列之高水準表現。然而，有時亦使用其他組成型啟動子序列，包括(但不限於)雞 β 肌動蛋白啟動子、P546啟動子、猿病毒40(SV40)早期啟動子、小鼠乳腺腫瘤病毒(MMTV)、人類免疫缺乏病毒(HIV)長末端重複(LTR)啟動子、MoMuLV啟動子、禽類白血病毒啟動子、愛潑斯坦-巴爾病毒(Epstein-Barr virus)即刻早期啟動子、勞斯肉瘤(Rous sarcoma)病毒啟動子，以及人類基因啟動子，諸如(但不限於)肌動蛋白啟動子、肌凝蛋白啟動子、延長

因子-1a 啟動子、血紅素啟動子及肌酸激酶啟動子。此外，預期基因治療載體不限於使用組成型啟動子。此處亦涵蓋誘導性啟動子。誘導性啟動子提供分子開關，該分子開關能夠在需要此類表現時打開其可操作地連接之聚核苷酸序列之表現，且在不需要表現時關閉表現。誘導性啟動子之實例包括(但不限於)金屬硫蛋白啟動子、糖皮質激素啟動子、孕酮啟動子及四環素調節啟動子。

【0172】 為了評定視情況具有內部核糖體進入序列或其部分之治療性融合蛋白(諸如vIGF融合體或信號肽融合體)之表現，待引入至細胞中之表現載體通常含有可選標記基因或報導基因或兩者，以便於自設法經由病毒載體轉染或感染之細胞群體鑑別及選擇表現細胞。在其他態樣中，可選標記物通常攜載於獨立DNA段上且用於共轉染程序。可選標記物與報導基因有時側接適當的調節序列以實現在宿主細胞中的表現。適用可選標記物包括例如耐抗生素基因，諸如neo及其類似物。

【0173】 用於引入至細胞中及表現基因之方法及組合物適合於本文中之方法。在表現載體之情形下，載體藉由此項技術中之任何方法容易地引入至宿主細胞(例如哺乳動物、細菌、酵母菌或昆蟲細胞)中。舉例而言，藉由物理、化學或生物方式，將表現載體轉移至宿主細胞中。

【0174】 用於將聚核苷酸引入宿主細胞中之物理方法及組合物包括磷酸鈣沈澱、脂質體轉染、粒子轟擊、顯微注射、基因槍、電穿孔及類似方法。用於製造包含載體及/或外源

性核酸之細胞之方法適合於本文中之方法(參見例如 Sambrook 等人, 2012, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 第1-4卷, Cold Spring Harbor Press, NY)。將聚核苷酸引入宿主細胞中之一種方法為磷酸鈣轉染。

【0175】 將聚核苷酸引入宿主細胞中之化學方式及組合物包括膠態分散系統, 諸如大分子複合物、奈米膠囊、微球、珠粒及基於脂質之系統, 包括水包油乳液、微胞、混合微胞、核酸-脂質顆粒及脂質體。用作活體外及活體內遞送媒劑之例示性膠態系統為脂質體(例如人工膜泡)。可獲得目前先進技術中靶向遞送核酸之其他方法, 諸如用靶向奈米粒子或其他適合之亞微米大小的遞送系統遞送聚核苷酸。

【0176】 在利用非病毒遞送系統之情況下, 例示性遞送媒劑為脂質體。涵蓋脂質調配物之使用, 以用於將核酸引入至宿主細胞(活體外、離體或活體內)中。在另一態樣中, 核酸與脂質締合。在一些實施例中, 與脂質締合之核酸囊封於脂質體之水性內部中, 穿插於脂質體之脂質雙層內, 經由與脂質體及寡核苷酸締合之連接分子與脂質體連接, 包覆於脂質體中, 與脂質體複合, 分散於含有脂質之溶液中, 與脂質混合, 與脂質合併, 以懸浮液形式含於脂質中, 含有微胞或與微胞複合, 或以其他方式與脂質締合。與脂質、脂質/DNA或脂質/表現載體締合之組合物不限於溶液中之任何特定結構。舉例而言, 在一些實施例中, 其存在於雙層結構中, 以微胞形式存在或具有「塌陷」結構。替

代地，其可簡單地穿插於溶液中，可能形成大小或形狀上不均勻的聚集物。脂質為脂肪物質，其在一些實施例中為天然存在或合成脂質。舉例而言，脂質包括細胞質中天然存在之脂肪滴以及含有長鏈脂族烴及其衍生物之化合物類別，諸如脂肪酸、醇、胺、胺基醇及醛。

【0177】 適合使用之脂質係獲自商業來源。舉例而言，在一些實施例中，二肉豆蔻基磷脂醯膽鹼(「DMPC」)係獲自Sigma, St. Louis, Mo.; 在一些實施例中，磷酸三十二烷基酯(「DCP」)係獲自K & K Laboratories (Plainview, N.Y.); 在一些實施例中，膽固醇(「Choi」)係獲自Calbiochem-Behring; 二肉豆蔻基磷脂醯甘油(「DMPG」)及其他脂質通常係獲自Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, Ala.)。脂質於氯仿或氯仿/甲醇中之儲備溶液通常儲存在約-20℃下。氯仿用作唯一溶劑，因為其比甲醇更容易蒸發。「脂質體」為通用術語，其涵蓋藉由產生經圍封之脂質雙層或聚集物而形成的多種單層及多層脂質媒劑。脂質體之特徵通常為具有囊泡結構，其具有磷脂雙層膜及內部水性介質。多層脂質體具有藉由水性介質分隔開之多個脂質層。其在磷脂懸浮於過量水溶液中時自發地形成。脂質組分在形成封閉結構之前進行自身重排，且在脂質雙層之間捕獲水及溶解之溶解物(Ghosh等人, 1991 Glycobiology 5: 505-10)。然而，亦涵蓋在溶液中具有與正常囊泡結構不同之結構的組合物。舉例而言，在一些實施例中，脂質呈現微胞結構或

僅以脂質分子之非均勻聚集物形式存在。亦涵蓋脂染胺-核酸複合物。

【0178】 不管用於將外源性核酸引入宿主細胞中或者將細胞暴露於本文提供之視情況具有內部核糖體進入序列之治療性融合蛋白(諸如vIGF2融合體或信號肽融合體)的方法如何,為了確認宿主細胞中重組DNA序列的存在,考慮進行各種分析。此類分析包括例如適合於本文中之方法之「分子生物學」分析,諸如南方及北方墨點法、RT-PCR及PCR;「生物化學」分析,諸如偵測特定肽之存在或不存在,例如藉由免疫學方式(ELISA及西方墨點法)或藉由本文所描述之分析來鑑別在本文之範疇內的試劑。

【0179】 本發明進一步提供一種載體,其包含治療性融合蛋白(諸如vIGF2融合體或信號肽融合體),視情況具有內部核糖體進入序列,編碼核酸分子。在一個態樣中,治療性融合蛋白載體能夠直接轉導至細胞中。在一個態樣中,載體為選殖或表現載體,例如包括(但不限於)以下之載體:一或多種質體(例如,表現質體、選殖載體、微環、微載體、雙微染色體)、反轉錄病毒及慢病毒載體構築體。在一個態樣中,載體可用於在哺乳動物細胞中表現vIGF2-治療性融合蛋白構築體。在一個態樣中,哺乳動物細胞為人類細胞。

用途及治療方法

【0180】 本文亦提供使用基因療法來治療遺傳病症之方法,其包括向個體投與本文所揭示之編碼治療性融合蛋白

(諸如 v I G F 2 融合體或信號肽融合體或信號肽 - v I G F 2 融合體) ，視情況具有內部核糖體進入序列的核酸。適合於使用本文方法進行治療之遺傳病症包括個體中由基因組中之一或多個突變引起的病症，該一或多個突變引起缺乏表現蛋白質或由突變型基因表現功能異常蛋白質。

【0181】 本文進一步提供醫藥組合物，其包含基因治療載體，諸如包含本文所揭示之編碼治療性融合蛋白(諸如 v I G F 2 融合體或信號肽融合體或信號肽 - v I G F 2 融合體) 且視情況具有內部核糖體進入序列之核酸的基因治療載體，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑，該醫藥組合物用於製備用於治療遺傳病症的藥物。

【0182】 在一些實施例中，適合於使用本文提供之方法治療之遺傳病症為溶酶體貯積症。在一些實施例中，本文中使用基因療法遞送缺失或缺陷酶至患者來治療溶酶體貯積症。在一些實施例中，本文中之方法將與 v I G F 2 融合或與信號肽融合之酶遞送至患者，以便將酶遞送至需要其之細胞中。在一些實施例中，溶酶體貯積症係選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、B a t t e n 病、胱胺酸病、法布里病、I 型戈謝病、II 型戈謝病、III 型戈謝病、龐培氏病、泰 - 薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I 型黏脂貯積症、II 型黏脂貯積症、III 型黏脂貯積症、IV 型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A 型聖菲利波病、B 型聖菲利波病、C 型聖菲利波病、D 型聖菲利波病、A 型莫奎病、B 型莫奎病、馬羅托 - 拉米病、斯利病、A 型尼曼 - 匹克病、

B 型尼曼 - 匹克病、C 1 型尼曼 - 匹克病、C 2 型尼曼 - 匹克病、I 型辛德勒病及 II 型辛德勒病。在一些實施例中，溶酶體貯積症係選自由以下組成之群：活化因子缺乏症、GM 2 - 神經節苷脂貯積病；AB 變型 GM 2 - 神經節苷脂貯積病； α - 甘露糖苷貯積病 (2 型，中度形式；3 型，新生兒，重度)； β - 甘露糖苷貯積病；天冬胺醯葡萄糖胺尿症；溶酶體酸性脂肪酶缺乏症；胱胺酸症 (晚發作幼年型或青年腎病類型；嬰兒型腎病)；錢林 - 朵爾夫曼症候群 (Chanarin - Dorfman syndrome)；伴隨肌病之中性脂貯積病；NLSDM；達農病 (Danon disease)；法布里病；晚期發作 II 型法布里病；法伯病；法伯脂肪肉芽腫病；岩藻糖苷貯積症；半乳糖唾液酸貯積症 (合併神經胺酸苷酶及 β - 半乳糖苷酶缺乏症)；戈謝病；II 型戈謝病；III 型戈謝病；IIIC 型戈謝病；因鞘脂激活蛋白 C 缺乏所致之非典型戈謝病；GM 1 - 神經節苷脂貯積病 (晚發 - 嬰兒型 / 幼年型 GM 1 - 神經節苷脂貯積病；成人 / 慢性 GM 1 - 神經節苷脂貯積病)；球狀細胞腦白質營養不良、克拉培病 (嬰兒型晚發作；幼年發作；成年發作)；因鞘脂激活蛋白 A 缺乏所致之非典型克拉培病；異染性腦白質營養不良 (幼年型；成人)；部分硫酸腦甘脂缺乏症；假芳基硫酸酯酶 A 缺乏症；因鞘脂激活蛋白 B 缺乏所致之異染性腦白質營養不良；黏多醣貯積症：MPS I、賀勒症候群；MPS I、賀勒 - 沙伊症候群 (Hurler - Scheie syndrome)；MPS I、沙伊症候群；MPS II、亨特症候群；MPS II、亨特症候群；A 型聖菲利波症候群 / MPS

IIIA ; B 型聖菲利波症候群 / MPS IIIB ; C 型聖菲利波症候群 / MPS IIIC ; D 型聖菲利波症候群 / MPS IIID ; A 型莫奎症候群 / MPS IVA ; B 型莫奎症候群 / MPS IVB ; MPS IX 玻尿酸酶缺乏症 ; MPS VI 馬洛特 - 拉米症候群 (Maroteaux - Lamy syndrome) ; MPS VII 斯利症候群 ; 黏脂貯積症 I , II 型唾液腺病 ; I - 細胞病、勒羅伊病、黏脂貯積症 II ; 假賀勒多營養不良 / III 型黏脂貯積症 ; 黏脂貯積症 IIIC / ML III GAMMA ; IV 型黏脂貯積症 ; 多硫酸酯酶缺乏症 ; 尼曼 - 匹克病 (B 型 ; C1 型 / 慢性神經疾病形式 ; C2 型 ; D 型 / 諾瓦司考田 (Nova Scotian) 型) ; 神經元蠟樣質脂褐質沈積症 : CLN6 病 , 非典型晚嬰兒型、晚發作變型、早幼年型 ; 巴斯沃三氏 (Batten - Spielmeier - Vogt) / 幼年型 NCL / CLN3 病 ; 芬蘭變型晚嬰兒型 CLN5 ; 詹斯基 - 比爾朔夫斯基病 (Jansky - Bielschowsky disease) / 晚嬰兒型 CLN2 / TPP1 病 ; Kufs / 成年發作型 NCL / CLN4 病 (B 型) ; 北方癲癇症 / 變型晚嬰兒型 CLN8 ; 桑塔沃里 - 哈爾蒂亞 (Santavuori - Haltia) / 嬰兒型 CLN1 / PPT 病 ; 龐培氏病 (II 型肝醣貯積病) ; 晚發作型龐培氏病 ; 密骨發育障礙 ; 桑多霍夫病 / GM2 神經節苷脂貯積病 ; 桑多霍夫病 / GM2 神經節苷脂貯積病 ; 桑多霍夫病 / GM2 神經節苷脂貯積病 ; 辛德勒病 (III 型 / 中度 , 可變) ; 神琦病 (Kanzaki disease) ; 薩拉病 (Salla disease) ; 嬰兒型無唾液酸貯積病 (ISSD) ; 伴隨進展性肌痙攣癲癇症之脊髓性肌萎縮

(SMA PME)；泰-薩克斯病/GM2神經節苷脂貯積病；幼年發作型泰-薩克斯病；晚發作型泰-薩克斯病；克里斯蒂安症候群(Christianson syndrome)；洛氏眼-腦-腎症候群；4J型恰克-馬里-杜斯病(Charcot-Marie-Tooth)，CMT4J；尤里斯-凡倫症候群(Yunis-Varon syndrome)；雙側顳枕多小腦回(BTOP)；X性聯高鈣性腎石病、登特-1；及登特病2。在一些實施例中，治療蛋白與溶酶體貯積症相關聯，且治療蛋白係選自由以下組成之群：GM2-活化因子蛋白質； α -甘露糖苷酶；MAN2B1；溶酶體 β -甘露糖苷酶；糖基天冬醯胺酶；溶酶體酸性脂肪酶；胱胺酸轉運蛋白(cystinosin)；CTNS；PNPLA2；溶酶體相關膜蛋白-2； α -半乳糖苷酶A；GLA；酸性神經醯胺酶； α -L-岩藻糖苷酶；保護性蛋白質/組織蛋白酶A；酸性 β -葡糖苷酶；GBA；PSAP； β -半乳糖苷酶-1；GLB1；半乳糖苷基神經醯胺 β -半乳糖苷酶；GALC；PSAP；芳基硫酸酯酶A；ARSA； α -L-艾杜糖醛酸酶；艾杜糖醛酸2-硫酸酯酶；乙醯肝素N-硫酸酯酶；N- α -乙醯基胺基葡糖苷酶；乙醯肝素乙醯CoA： α -胺基葡糖苷乙醯基轉移酶；N-乙醯葡萄糖胺6-硫酸酯酶；半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶； β -半乳糖苷酶；玻尿酸酶；芳基硫酸酯酶B； β -葡糖醛酸酶；神經胺酸苷酶；NEU1；N-乙醯葡萄糖胺-1-磷酸轉移酶之 γ 次單元；mucolipin-1；硫酸酯酶修飾因子-1；酸性神經磷脂酶；SMPD1；NPC1；及NPC2。

【0183】 在一些實施例中，經由本文中之方法之治療將編碼治療蛋白之基因遞送至需要治療蛋白的細胞中。在一些實施例中，治療將基因遞送至個體中之所有體細胞中。在一些實施例中，治療替代靶向細胞中之缺陷基因。在一些實施例中，將離體處理以表現治療蛋白之細胞遞送至個體。

【0184】 用於本文所揭示之病症之基因療法提供優於習知治療(包括酶替代療法)之治療結果，此係因為其不需要長期輸注治療。

定義

【0185】 如本文所用，「離體基因療法」係指其中患者細胞在個體外部經基因修飾以例如表現治療性基因的方法。隨後，具有新遺傳資訊之細胞返回至其來源的個體。

【0186】 如本文所用，「活體內基因療法」係指其中直接向個體投與攜帶治療性基因之載體的方法。

【0187】 如本文所用，「融合蛋白」及「治療性融合蛋白」在本文中可互換使用，且係指具有與其連接之至少一個額外蛋白質、肽或多肽的治療蛋白。在一些情況下，融合蛋白為含有兩個或更多個蛋白質或其片段之單一蛋白質分子，該兩個或更多個蛋白質或其片段經由其各別肽鏈內之肽鍵而無化學連接子共價連接。在一些實施例中，融合蛋白包含治療蛋白及信號肽(一種增加融合蛋白之內吞作用之肽)或兩者。在一些實施例中，增加內吞作用之肽為結合 C I - M P R 之肽。

【0188】 如本文所用，在本文中可互換使用之「載體」或「基因治療載體」係指將治療性基因遞送至細胞之基因治療遞送媒劑或載劑。基因治療載體為適用於基因療法之任何載體，例如適合於將核酸聚合物(編碼多肽或其變體)治療性遞送至患者之靶細胞(例如，感覺神經元)中之任何載體。在一些實施例中，基因治療載體將編碼治療蛋白或治療性融合蛋白之核酸遞送至表現治療蛋白或融合體且自細胞分泌之細胞。載體可具有任何類型，例如其可為質體載體或小環DNA。通常，載體為病毒載體。此等包括基因失能病毒(諸如腺病毒)載體及非病毒載體(諸如脂質體)兩者。病毒載體可例如衍生自腺相關病毒(AAV)、反轉錄病毒、慢病毒、單純疱疹病毒或腺病毒。AAV源性載體。載體可包含AAV基因組或其衍生物。

【0189】 如本文所用，「構築體」係指編碼治療蛋白或融合蛋白且視情況包含額外序列(諸如轉譯起始序列或IRES序列)之核酸分子或序列。

【0190】 如本文所用，「質體」係指在細胞內獨立於染色體DNA進行複製之環狀雙股DNA單元。

【0191】 如本文所用，「啟動子」係指DNA上與酶RNA聚合酶結合且起始DNA轉錄為RNA之位點。

【0192】 如本文所用，「體細胞療法」係指其中操縱將對於患者為校正性而非遺傳至下一代之細胞中之基因表現的方法。體細胞包括人體中之所有非生殖細胞。

【0193】 如本文所用，「體細胞」係指除生殖細胞外之所有身體細胞。

【0194】 如本文所用，「趨向性」係指載體(諸如病毒)對於某一細胞或組織類型之偏好。各種因素決定載體感染特定細胞之能力。病毒例如必須與特定細胞表面受體結合以進入細胞。若細胞不表現必需受體，則病毒通常不能感染細胞。

【0195】 術語「轉導」用於指經由本發明之複製缺陷型 r A A V，向靶細胞活體內或活體外投與/遞送編碼治療蛋白之核酸，從而引起接受者細胞表現功能性多肽。用本發明之基因治療載體(諸如 r A A V)轉導細胞，引起由 r A A V 編碼之多肽或 R N A 之持久表現。因此，本發明提供藉由鞘內、視網膜內、眼內、玻璃體內、腦室內、腦實質內或靜脈內途徑或其任何組合，向個體投與/遞送編碼治療蛋白之基因治療載體(諸如 r A A V)的方法。「鞘內」遞送係指遞送至腦或脊髓之蜘蛛膜下之空間中。在一些實施例中，鞘內投與係經由腦池內投與。本發明亦提供藉由鞘內、視網膜內、眼內、玻璃體內、腦室內、腦實質內或靜脈內途徑或其任何組合用基因治療載體(諸如編碼治療蛋白之 r A A V 載體)離體轉導之細胞的投與/遞送方法。

【0196】 術語「接受者」、「個體(individual/subject)」、「宿主」及「患者」在本文中可互換使用，且在一些情況下，係指需要診斷、治療或療法之任何哺乳動物個體，特定言之人類。出於治療目的

之「哺乳動物」係指歸類為哺乳動物之任何動物，包括人類、家養動物及農畜、及實驗室、動物園、體育或寵物動物，諸如狗、馬、貓、牛、綿羊、山羊、豬、小鼠、大鼠、兔、天竺鼠、猴等。在一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0197】 如本文所用，在一些情況下，術語「治療 (treatment/treating)」、「改善症狀」及其類似者，係指出於以統計學上顯著方式或以臨床上顯著方式獲得治療效果(包括抑制、緩解、降低、預防或改變病症之至少一個態樣或標記)之目的，投與藥劑或進程序。術語「改善」或「治療」不表明或暗示治癒潛在疾患。如本文所用，「治療」或「改善」(及類似者)可包括治療哺乳動物，特定言之人類，且包括：(a)預防病症或病症之症狀在可能易患該病症但尚未診斷患病(例如，包括可能與原發性病症相關聯或由其引起之病症)之個體中發生；(b)抑制病症，亦即遏制其發展；(c)減輕病症，亦即引起病症消退；及(d)改良病症之至少一個症狀。治療可指在治療或改善或預防病症中之任何成功標誌，包括任何客觀或主觀參數，諸如消除；緩解；減弱症狀或使病症狀況對於患者為更可容忍的；減緩變性或衰退之速率；或使變性之最終點較低衰弱。治療或改善症狀係基於一或多個客觀或主觀參數；包括由醫師檢查之結果。因此，術語「治療」包括投與本發明之化合物或藥劑以預防與病症相關之症狀或病狀，或延遲、減輕或遏制或抑制與病症相關之症狀或病狀之發展。術語「治

療效果」係指減少、消除或預防個體之病症、病症之症狀或病症之副作用。

【0198】術語「親和力」係指分子與其結合搭配物或受體之間的結合強度。

【0199】如本文所用，短語「高親和力」係指例如含有結合CI-MPR之此種肽之治療性融合體，該治療性融合體與CI-MPR之親和力為無該肽之治療蛋白之約100至1,000倍或500至1,000倍。在一些實施例中，親和力為無該肽之治療蛋白之至少100、至少500或至少1000倍。舉例而言，當將治療蛋白及CI-MPR以相對相等濃度組合時，具有高親和力之肽將與可獲得的CI-MPR結合以便使平衡朝向高濃度之所得複合物偏移。

【0200】如本文所用，「分泌」係指蛋白質自細胞釋放至例如待運載至相關組織或治療蛋白作用部位之血流中。當基因治療產物分泌至器官之間隙空間中時，分泌可允許鄰近細胞之交叉校正。

【0201】如本文所用，「遞送」意謂藥物遞送。在一些實施例中，遞送過程意謂將藥物物質(例如，由用基因治療載體轉導之細胞產生的治療蛋白或融合蛋白)自細胞外部(例如，血液、組織或間隙空間)轉運至藥物物質之治療活性的靶細胞中。

【0202】如本文所用，「工程改造」或「蛋白質工程改造」係指藉由提供編碼蛋白質之適當核酸序列來操縱蛋白質之結構以便產生所需特性或具有特定結構之蛋白質的合成。

【0203】 在一些情況下，「治療有效量」意謂當向個體投與以用於治療病症時，足以實現對彼病症之治療的量。

【0204】 如本文所用，術語「約」某數目係指跨越小於該數目之10%至大於該數目之10%，且包括該範圍內之值(諸如數目本身)的範圍。

【0205】 如本文所用，術語「包含」技術方案之一或多個要素係指彼等要素但不排除包括額外一或多個要素。

實例

【0206】 以下實例係出於說明本發明之各種實施例之目的給出且不意欲以任何方式限制本發明。該等實例連同本文中所描述之方法當前為較佳實施例之代表，為例示性的且不意欲作為對本發明範疇之限制。熟習此項技術者將想到涵蓋在本發明之精神範圍內、如由申請專利範圍之範疇所限定的其中之變化及其他用途。

實例1：變體IGF2肽與CI-MPR受體之結合

【0207】 使用Biacore進行表面電漿共振(SPR)實驗以量測野生型及變體IGF2(vIGF2)與CI-MPR受體之結合。野生型人類成熟IGF2肽(wt IGF2)具有以SEQ ID NO: 68所示之序列。vIGF2序列與wt IGF2之不同之處在於其缺乏殘基1-4且含有以下突變：E6R、Y27L及K65R。其具有胺基酸序列
SRTLGGELVDTLQFVCGDRGFLFSRPASRVSR
SRGIVEECFRSCDLALLE TYCATPARSE (SEQ
ID NO: 80)。vIGF2亦具有N末端連接子，該N末端連接

子具有序列 G G G G S G G G G (SEQ ID NO: 181)。組合
序 列 為
G G G G S G G G G S R T L C G G E L V D T L Q F V C G D R G F L F
S R P A S R V S R R S R G I V E E C C F R S C D L A L L E T Y C A T
P A R S E。圖 4 顯示，如所預期，野生型 I G F 2 肽以高親和力
(0.2 nM) 與 C I - M P R 受體結合。圖 5 顯示，變體 I G F 2 肽
(v I G F 2) 亦以高親和力 (0.5 nM) 與 C I - M P R 受體結合。
此等資料指示，v I G F 2 肽針對預期 C I - M P R 受體具有高親
和力以用於將治療劑靶向溶酶體。

【0208】 利用 S P R 量測與胰島素受體結合之肽，以評定潛
在副作用。胰島素以高親和力 (~8 nM；資料未示出) 結合
胰島素受體。測試野生型 I G F 2 及 v I G F 2，其中 v I G F 2 具
有 帶 有 N 末 端 連 接 子 之 序 列
S R T L C G G E L V D T L Q F V C G D R G F L F S R P A S R V S R R
S R G I V E E C C F R S C D L A L L E T Y C A T P A R S E (SEQ
ID NO: 80)，該 N 末端連接子具有序列 G G G G S G G G G
(SEQ ID NO: 181)。圖 8 顯示，野生型 I G F 2 亦以相對
較高親和力 (~100 nM) 結合胰島素受體。來自
B i o m a r i n / Z y s t o r I G F 2 - G A A 融合蛋白 (B M N - 7 0 1)
之 I G F 2 肽亦以高親和力結合胰島素受體，且顯示在臨床試
驗中引起低血糖症。圖 9 顯示 v I G F 2 肽與胰島素受體之可
量測結合。此等資料表明，v I G F 2 肽相較於 w t I G F 2 肽融
合體賦予優良安全概況。

【0209】 利用相同 S P R 結合分析來表徵 v I G F 2 肽與 I G F 1 受體之相互作用。圖 1 0 顯示，野生型 I G F 2 肽以相對較高親和力 (~ 1 0 0 n M) 結合 I G F 1 受體。圖 1 1 顯示 v I G F 2 肽與 I G F 1 受體無可量測結合，表明相較於 w t I G F 2 之經改良的安全概況。

表 8：SPR 親和力結果		
受體	wt IGF2 Kd (nM)	vIGF2 Kd (nM)
CI-MPR	0.2	0.5
胰島素受體	100	未偵測到結合
IGF1 受體	100	未偵測到結合

實例 2：v I G F 2 將 C I - M P R 之低親和力配體轉化為高親和力 E R T

【0210】 將具有 N 末端連接子 (S E Q I D N O： 1 8 1) 之 v I G F 2 肽 (S E Q I D N O： 8 0) 與阿葡糖苷酶 - α 化學偶合，在本文中稱為 v I G F 2 - 阿葡糖苷酶 - α ，以確定 v I G F 2 肽是否可改良針對 C I - M P R 之親和力。如圖 6 中所示，在塗覆有 C I - M P R 之 9 6 孔盤中使用 C I - M P R 盤結合分析，直接比較阿葡糖苷酶 - α 及 v I G F 2 - 阿葡糖苷酶 - α 之結合親和力。在量測結合酶活性之前，洗滌掉未結合酶。將變化濃度之兩種酶製劑與或不與游離 W T I G F 2 肽一起使用。v I G F 2 實質上改良針對 C I - M P R 之親和力。此外，v I G F 2 - 阿葡糖苷酶 - α 之結合由游離 W T I G F 2 阻斷，指示結合為 I G F 2 依賴性的。(資料未示出。) v I G F 2 肽之偶合不損害 G A A 酶活性。

【0211】 將 v I G F 2 與重組人類 N - 乙醯基 - α - D - 胺基葡糖苷酶 (r h N A G L U) 偶合。測定肽是否可將非配體轉化為

CI-MPR 之高親和力配體的 RrhNAGLU (缺乏 M6P 之溶酶體酶)。在此實驗中，使用 CI-MPR 盤結合分析，利用塗覆 CI-MPR 之培養盤，直接比較 rhNAGLU 及 vIGF2-rhNAGLU。在量測結合酶活性之前，洗滌掉未結合酶。將變化濃度之兩種酶製劑與或不與游離 vIGF2 肽一起使用。如圖 7 中所示，vIGF2-rhNAGLU 比缺乏 vIGF2 之 rhNAGLU 針對 CI-MPR 具有顯著較高的親和力。此外，vIGF2-rhNAGLU 結合由游離 vIGF2 肽阻斷，指示受體結合對 IGF2 肽具有特異性。此等結果表明，可利用 vIGF2 肽來改良至溶酶體之藥物靶向。

實例 3：vIGF2-GAA 融合蛋白之肌母細胞吸收

【0212】 投與 vIGF2-GAA 融合蛋白 (與實例 1-2 中相同之順序)，且量測酶之 L6 肌母細胞吸收。圖 6 顯示相較於 rhGAA 及 M6P-GAA，vIGF2-rhGAA 之優良吸收。因此，vIGF2 在將 GAA 靶向細胞上有效。

實例 4：藉由基因療法遞送之 ERT 之構築體

【0213】 在圖 12 中說明兩種不同構築體。上圖為編碼「天然 hGAA」(SEQ ID NO: 189)之構築體，該構築體含有 Kozak 序列及編碼帶有原生信號肽之重組人類 GAA 之核酸。中間圖為編碼「工程改造 hGAA」(SEQ ID NO: 190)之構築體 Kozak-BiP-vIGF2-2GS-GAA。此構築體之特徵在於 Kozak 序列、編碼 BiP 信號肽之核酸、編碼 vIGF2 肽 (其具有以 SEQ ID NO: 80 所示之序列) 之核酸及編碼 2GS 連接子 (SEQ ID NO: 181) 之核酸，接著為

編碼重組人類GAA (SEQ ID NO:1)之核酸，其中移除N末端60個胺基酸以預防過早加工及vIGF2移除。「工程改造hGAA」之胺基酸序列以SEQ ID NO:2示出。

實例5：基因治療構築體之增強分泌

工程改造hGAA具有較高分泌且能夠與適合於細胞吸收及溶酶體靶向之細胞表面受體相互作用

【0214】 培養表現工程改造hGAA (下文更詳細地描述)或天然hGAA之CHO，且收集條件培養基以用於量測GAA活性。圖15顯示工程改造及天然hGAA之相對活性，表明工程改造hGAA相較於天然hGAA具有增加的活性，指示工程改造hGAA之更有效分泌。

實例6：條件培養基中之PPT1之分析

PPT1 構築體之選殖

【0215】 將PPT1構築體選殖至含有CMV啟動子之pcDNA3.1表現載體(ThermoFisher目錄號V79020)中。所測試構築體包括PPT1-1 (WT-PPT1) (SEQ ID NO: 4)；PPT1-2 (WT-vIGF2-PPT1) (SEQ ID NO: 5)；PPT1-29 (BiP2aa-vIGF2-PPT1) (SEQ ID NO: 6)。

PPT1 分泌及結合

【0216】 在HEK293T細胞中暫時表現PPT1構築體持續3天，且PPT1分泌至培養基中。藉由西方墨點法定量所分泌之PPT1，且使用已建立方法分析CI-MPR結合。分泌之PPT1示於圖13中。CI-MPR結合示於圖14中。

【0217】 實例 7：在龐培氏病動物模型中測試基因治療載體

【0218】 龐培氏基因療法：臨床前概念驗證研究設計

【0219】 在 G A A 基因敲除 (G A A K O) 小鼠中，使用高劑量進行臨床前研究，以用於構築體之初始比較。構築體示於圖 1 2 中。小鼠用媒劑或兩個構築體 (天然 h G A A 或工程改造 h G A A) 中之一者處理。向小鼠投與 5×10^{11} g c / 小鼠 (大致 2.5×10^{13} g c / k g) 。使用 2 月齡之 G A A 敲除小鼠。正常 (野生型) 小鼠用作對照。研究設計概述於圖 1 6 中。

【0220】 龐培氏基因療法：血漿

【0221】 如所指示自野生型 (正常) 小鼠或用媒劑或基因治療載體處理之 G A A K O 小鼠收集血漿，且量測 G A A 活性及細胞表面結合。資料概述於圖 1 7 、圖 2 7 及圖 1 9 中。在用基因治療載體處理之小鼠中可見類似高 G A A 水準 (圖 1 7 、圖 1 8) 。然而，工程改造構築體觀測到較高細胞靶向受體結合 (圖 1 9) 。

【0222】 龐培氏基因療法：四頭肌

【0223】 在正常 (野生型) 小鼠及經處理 G A A K O 小鼠中評定 G A A 活性及肝醣儲存 / 細胞質空泡化 (圖 2 8) 。四頭肌中之 G A A 活性為野生型的約 2 0 倍。亦評定肝醣 P A S (圖 2 9) 及免疫組織化學 (圖 3 0) 。免疫組織化學顯示相較於野生型，工程改造 h G A A 具有更高溶酶體靶向。藉由 P A S 染色，工程改造 h G A A 之肝醣降低更恆定。

【0224】 龐培氏基因療法：三頭肌

【0225】 在正常(野生型)小鼠及經處理 G A A K O 小鼠中評定 G A A 活性及肝醣儲存/細胞質空泡化(圖 3 1)。G A A 活性為野生型的約 1 0 - 1 5 倍。亦評定免疫組織化學及肝醣 P A S (圖 3 2 及圖 3 3)。免疫組織化學說明相較於野生型 G A A，工程改造 h G A A 具有更高溶酶體靶向。如藉由 P A S 染色所量測，工程改造 h G A A 之肝醣降低更恆定。

【0226】 龐培氏基因療法：脛前肌(T A)

【0227】 在正常(野生型)小鼠及經處理 G A A K O 小鼠中評定 G A A 活性及肝醣儲存/細胞質空泡化(圖 2 0)。T A 中之 G A A 活性為野生型的約 1 5 - 2 0 倍。亦評定免疫組織化學及肝醣 P A S (圖 2 1 及圖 2 2)。免疫組織化學說明相較於野生型 G A A，工程改造 h G A A 具有更高溶酶體靶向。肝醣水準接近於野生型水準。藉由 P A S 染色，工程改造 h G A A 之肝醣降低更恆定。

【0228】 龐培氏基因療法：腦及脊髓

【0229】 在正常(野生型)小鼠及經處理 G A A K O 小鼠中評定 G A A 活性、肝醣含量及肝醣儲存/細胞質空泡化(圖 2 3)。腦中之 G A A 活性低於野生型約 5 倍。亦評定免疫組織化學及肝醣 P A S (圖 2 4、圖 2 5、圖 2 6、圖 2 7)。免疫組織化學指示，可存在一些細胞的直接轉導。然而，天然構築體獲得極少至無肝醣清除。工程改造構築體之肝醣水準接近於野生型水準，即使活性僅為野生型之 2 0 %。脊髓中之 P A S 染色顯示天然構築體極少至無肝醣清除。在包括運動神經元之腹角中，觀測到工程改造構築體接近於野生型之

肝醣水準。免疫組織化學表明脊髓神經元中之直接轉導。由脈絡叢及神經元細胞產生之工程改造 h G A A 能夠藉由脊髓中之交叉校正而降低肝醣，而對於天然 h G A A 觀測到極少肝醣降低。

【0230】 結 論

【0231】 總而言之，此實例中之資料表明，工程改造基因治療構築體比習知治療中使用之野生型 G A A 具有顯著更佳之吸收至組織中的吸收及肝醣降低，包括腦及脊髓中之效果。

實例 8：動物研究方案

【0232】 如所描述，藉由 Penn Vector Core 產生並滴定 A A V h u 6 8 載體。(Lock, Alvira 等人, 2010, "Rapid, simple, and versatile manufacturing of recombinant adeno-associated viral vectors at scale." Hum Gene Ther 21(10): 1259-1271)。

【0233】 在 C 5 7 B L / 6 / 1 2 9 背景創建者中敲除 G a a 的小家鼠(龐培氏小鼠)在 Jackson Labs 購得(庫存 # 0 0 4 1 5 4，亦稱為 6 n e o 小鼠)。

【0234】 將經由側尾靜脈接受 0.1 mL 中之 5×10^{11} 個 G C (約 2.5×10^{13} G C / k g) 的 A A V h u 6 8 . C A G . h G A A (包含天然 h G A A (S E Q I D N O : 1 8 9) 或工程改造 h G A A (S E Q I D N O : 1 9 0)) 的小鼠在載體給藥後第 7 天及第 2 1 天放血以進行血清分離，且在注射後 2 8 天進行最終放血(用於血漿分離)且通過放血實施安樂死。迅速收集組織，自腦開始。

G A A 活性

【0235】 將血漿與 5.6 mM 4-MU- α -吡喃葡萄糖苷 pH 4.0 混合，且在 37 °C 下溫育三小時。用 0.4 M 碳酸鈉 pH 11.5 終止反應。使用 Victor 3 螢光計 (355 nm 激發及 460 nm 發射) 來量測相對螢光單位 RFU。藉由內插法根據 4-MU 之標準曲線，計算以 nmol/mL/hr 為單位計之活性。基於勻漿中之總蛋白含量，將個體組織樣本中之活性進一步正規化。

根據 LC/MS 之 G A A 標籤肽

【0236】 在 100 % 甲醇中沈澱血漿且離心。棄去上清液。向集結粒中摻入 h G A A 獨有之穩定同位素標記之肽作為內標，且將其與胰蛋白酶一起重懸且在 37 °C 下溫育一小時。用 10 % 甲酸終止消化。藉由 C-18 反相層析分離胰蛋白酶肽，且藉由 ESI-質譜法鑑別及定量。根據標籤肽濃度計算血漿中之總 G A A 濃度。

細胞表面受體結合分析

【0237】 96 孔盤用受體塗覆，洗滌且用 BSA 封閉。將來自 A A V 處理小鼠之 28 天血漿連續稀釋，得到一系列降低濃度，且與偶合受體一起溫育。在溫育後，將培養盤洗滌以除去任何未結合之 h G A A，且在 37 °C 下添加 4-MU- α -吡喃葡萄糖苷持續一小時。用 1.0 M 甘胺酸 pH 10.5 終止反應，且通過 Spectramax 螢光計 (激發 370、發射 460) 讀取 RFU。藉由內插法，根據 4-MU 之標準曲線，將每一樣本

之 R F U 轉 化 為 活 性 (n m o l / m L / h r) 。 使 用 G r a p h P a d P r i s m 進 行 非 線 性 回 歸 。

組 織 學

【0238】 對組織進行福爾馬林固定及石蠟包埋。肌肉切片用 P A S 染 色 ； C N S 切 片 用 l u x o l f a s t b l u e / 高 碘 酸 - S c h i f f (P A S) 染 色 。 經 董 事 會 認 證 之 獸 醫 學 病 理 學 家 (J H) 盲 式 審 查 了 組 織 學 切 片 。 在 掃 描 切 片 上 進 行 具 有 肝 醣 儲 存 及 細 胞 質 空 泡 化 之 細 胞 之 總 百 分 比 的 半 定 量 估 算 。 如 下 表 所 述 列 出 0 至 4 之 評 分 。

表 9：組織學評分	
	儲存/空泡化
0	0
1	1%至 9%
2	10%至 49%
3	50%至 74%
4	75%至 100%

免 疫 - 組 織 化 學 (I H C)

吾 人 自 使 用 抗 人 類 G A A 抗 體 (S i g m a H P A 0 2 9 1 2 6) 免 疫 染 色 之 切 片 來 研 究 轉 殖 基 因 表 現 及 細 胞 定 位 。

【0239】 實 施 例 9：組 織 學 - 組 織 加 工 方 案 及 龐 培 氏 病 動 物 模 型 中 之 結 果

【0240】 將 所 有 組 織 固 定 於 1 0 % N B F (中 性 緩 衝 之 福 爾 馬 林) 中 。 此 項 技 術 中 常 規 使 用 分 析 (P A S 及 I H C) 。

【0241】 四 頭 肌 及 三 頭 肌 之 P A S 染 色 (圖 2 9 及 圖 3 2) - 將 組 織 固 定 於 1 0 % N B F 中 且 包 埋 於 石 蠟 中 。 將 切 片 後 固 定 於 1 % 高 碘 酸 中 且 用 S c h i f f 試 劑 染 色 。 其 後 ， 切 片 用 蘇 木 精 複 染 。 肝 醣 呈 現 為 洋 紅 色 聚 集 物 (溶 酶 體 結 合) 或 擴 散 性 粉

紅色(胞漿)；核為藍色。根據圖像且假設每個圖像代表一組，關於肝醣清除率之排名順序為：工程改造 h G A A > 天然 h G A A。在整個圖像中，工程改造 h G A A 構建體相較於其餘產生更多染色，表明經由 v I G F 2 與 C I - M P R 之結合所介導之 G A A 蛋白的內吞作用得以改良。

【0242】 脊髓(圖 2 6)之 P A S 染色 - 將組織固定於 1 0 % N B F 中。1 % 高碘酸中之後固定可於石蠟包埋之前或之後進行。切片用 S c h i f f 試劑染色，且可能用亞甲基藍複染。肝醣呈現為洋紅色聚集物(溶酶體結合)；神經纖維呈現藍色。圖像聚焦於脊髓之腹角及運動神經元中之肝醣積累。在構築體中，工程改造 h G A A 在肝醣降低中看起來最有效。

【0243】 G A A I H C (圖 2 2、圖 2 5、圖 2 7、圖 3 0 及圖 3 5) - 將組織固定於 1 0 % N B F 中且包埋於石蠟中。將切片與抗 G A A 一級抗體一起溫育，接著與識別一級抗體且攜帶酶標籤 H R P 之二級抗體一起溫育。隨後，進行酶促反應且形成棕色沈澱產物。隨後，切片用蘇木精複染。構築體顯示 G A A 吸收至肌纖維中(圖 3 1)。工程改造 h G A A > 天然 h G A A。在整個圖像中，B i P - v I G F 2 構築體相較於其餘具有更多的擴散染色。

【0244】 相較於其他載體，工程改造 h G A A 產生更多 G A A I H C 信號，在肌纖維內部具有斑點樣外觀，表明遠遠更有效之溶酶體靶向(圖 2 2)。

【0245】 總之，在構築體中，工程改造 h G A A 始終表明在各種組織中之組織吸收、溶酶體靶向及肝醣降低中之優越性。

實例 10：融合蛋白與 C I M P R 之結合

【0246】 在該實例中，將治療性酶工程改造為靶向 C I - M P R。該實例中之資料表明，當融合蛋白含有 v I G F 2 標籤時，其與 C I M P R 之結合更好。即使對於已知經充分磷酸化之酶（諸如 P P T 1）亦顯示此情況。

【0247】 將每個轉殖基因選殖至 p I R E S h y g 3 質體中，且使用 P E I 轉染試劑將 D N A 轉染至懸浮 H E K 293 K 細胞中。細胞在 F r e e S t y l e 293 表現培養基中生長。轉染後三至四天自細胞中收穫條件培養基。藉由活性分析或藉由標籤肽分析來確定條件培養基中分泌之酶的量。此等濃度用於建立 C I M P R 結合分析。

【0248】 在結合分析中，首先用 C I - M P R 塗覆培養盤。接著，將含有相關酶之樣本在培養盤上溫育。將培養盤洗滌，使得僅結合 C I - M P R 之物質保留在培養盤上。藉由酶分析或藉由質譜確定結合至培養盤上之相關酶的量。為獲得結合曲線，在一定範圍之相關酶濃度下進行結合分析。

【0249】 確定結合至培養盤上之標記及未標記之酶的量，以便構建結合曲線。在 A G A 及 T P P 1 之情況下，進行酶活性分析來進行該測定。在其他情況下，進行標籤肽分析以確定結合酶量。

【0250】 TPP1 活性分析描述於 www.rndsystems.com/products/recombinant-human-tripeptidyl-peptidase-i-tppl-protein-cf_2237-se#product-details。

【0251】 AGA 活性分析描述於 YaV 等人, Applications of a new fluorometric enzyme assay for the diagnosis of aspartylglucosaminuria. *J Inherit Metab Disease* 1993 ; 及 Banning 等人, Identification of Small Molecule Compounds for Pharmacological Chaperone Therapy of Aspartylglucosaminuria. *Sci Rep* 2016。

【0252】 圖 34 顯示與野生型 PPT1 相比, 工程改造 PPT1 之結合增加。圖 35 顯示與野生型 TPP1 相比, 工程改造 TPP1 之結合增加。圖 36 顯示與野生型 AGA 相比, 工程改造 AGA 之結合增加。圖 37 顯示與野生型 GLA 相比, 工程改造 GLA 之結合增加。

實例 11：PPT1 融合體之選殖

【0253】 使用來自 Takara Bio 之 In-Fusion 選殖套組將所有 PPT1 構築體組裝至 pcDNA3.1 表現載體中。

【0254】 線性化之 pcDNA3.1 載體及各 PPT1 基因片段經由 InFusion 反應重組, 以產生帶有所述 PPT1 構築體之最終 pcDNA3.1 載體。

實例 12：選殖 vIGF2 突變體

【0255】 使用來自 Takara 之 In-Fusion 選殖套組，將所有 vIGF2 突變體交換至 pcDNA3.1-BiP-vIGF2-2GS-GAA 表現載體中。

【0256】 經由 InFusion 反應對有序之 vIGF2 片段及線性化之 pcDNA3.1-GAA 載體進行重組，得到最終的 pcDNA3.1-BiP-vIGF2*-2GS-GAA 環狀表現載體。

實例 13：vIGF2-GAA 構築體之表徵

【0257】 用 pcDNA3.1-vIGF2-GAA 質體瞬時轉染 HEK293T 細胞

【0258】 使用 Eugene HD 轉染試劑用 1 µg DNA 瞬時轉染 HEK293T 細胞。將培養物在補充有 5% CO₂ 之 37℃ 下再溫育 2-5 天，然後收穫條件培養基及細胞集結粒。

【0259】 條件培養基中 vIGF2-GAA 之西方墨點法分析

【0260】 使用 Licor Odyssey 偵測系統，使用常見標準方法進行西方墨點法。用於 vIGF2-GAA 偵測之一級抗體為室內兔抗 GAA 抗體 (FL059)。用於 GAA 之二級抗體為山羊抗兔 DyLight 800 (ThermoFisher 目錄號 SA5-35571)。

【0261】 GAA 活性分析

【0262】 如上所述量測 GAA 活性。

【0263】 CI-MPR 結合分析

【0264】 如上所述量測 CI-MPR 結合。

【0265】 細胞吸收分析

【0266】 產生 30+ IGF2-GAA 構築體之結果如下。

【0267】 表現出分泌 / 表現水準不低於原始 v I G F 2 之 80 % 的 v I G F 2 - G A A 構築體為 v I G F 2 - 4 、 5 、 10 、 11 、 14 、 16 、 17 、 31 及 32 (圖 38 及 圖 39) 。

【0268】 表現出分泌 / 表現水準不低於原始 v I G F 2 之 50 % 的 v I G F 2 - G A A 構築體為 v I G F 2 - 4 、 5 、 6 、 9 - 14 、 16 - 23 、 25 、 27 及 29 - 34 (圖 38 及 圖 39) 。

【0269】 所有 v I G F 2 - G A A 構築體似乎均在細胞內適當加工，其中觀測到 70 / 76 K D a 成熟 G A A 肽片段 (圖 38) 。

【0270】 v I G F 2 - 17 始終提供之 C I - M P R 結合 B m a x 顯著高於原始 v I G F 2 (圖 40 、 圖 41 、 圖 44 及 圖 45) 。

【0271】 v I G F 2 - 24 與 C I - M P R 之結合顯著優於原始 v I G F 2 (圖 42 及 圖 43) 。具有與原始 v I G F 2 相當或更好之 P M 25 細胞吸收特性之 v I G F 2 - G A A 構築體包括 v I G F 2 - 7 、 v I G F 2 - 10 、 v I G F - 17 、 v I G F 2 - 18 、 v I G F 2 - 20 、 v I G F 2 - 22 及 v I G F 2 - 23 (圖 46 及 圖 47) 。

實例 14 : P P T 1 構築體之測試

【0272】 如本文其他地方所討論，設計 v I G F 2 肽。根據與 C I - M P R 之選擇性結合增加及蛋白質表現提高來選擇變體。在圖 48 中提供例示性肽及其結構。

【0273】 用 *p c D N A 3 . 1 - P P T 1* 質體瞬時轉染 *H E K 2 9 3 T* 細胞

【0274】 使用 *F u g e n e H D* 轉染試劑用 1 μ g D N A 瞬時轉染在 12 孔培養物中在補充有 5 % F B S 之 1 m L *O p t i M E M* 培養基中生長至約 80 % 匯合的 *H E K 2 9 3 T* 細胞。將培養物

在補充有 5 % CO_2 之 37 °C 下再溫育 2 - 5 天，然後收穫條件培養基及細胞集結粒。

【0275】 條件培養基中 *PPT1* 之西方墨點法分析

【0276】 使用 *Licor Odyssey* 偵測系統，使用常見標準方法進行西方墨點法。用於 *PPT1* 偵測之一級抗體為來自 *Abcam* 之小鼠多株抗體 (目錄 # *ab89022*)。用於 *PPT1* 之二級抗體為山羊抗小鼠 *DyLight 800* (*ThermoFisher* 目錄 # *SA5-35521*)。

【0277】 *PPT1* 表現之西方墨點法及顯示條帶強度之圖示於圖 49 中。顯示藉由通過西方墨點法定量之條件培養基中之 *PPT1* 的圖示於圖 50 中。

【0278】 *PPT1* 活性分析

【0279】 所用之 *PPT1* 活性分析基本上如 *Van Diggelen* 等人 (*Mol Genet Metab.* 66:240-244, 1999) 所描述。簡言之，在典型 *PPT1* 活性分析中，將 10 μl 含有分泌之 *PPT1* 之條件培養基與 90 μl 反應緩衝液混合於 96 孔黑色透明底培養盤 (*Corning* 目錄 # 3631) 中，該反應緩衝液含有 75 μM *MU-6S-Palm- β Glc* (4-甲基傘形酮-6-硫代-棕櫚酸酯- β -D-呷喃葡萄糖苷, *Cayman Chemical*; CAS 229644-17-1)，2 U/mL β -葡萄糖苷酶 (*Sigma Chemicals*; CAS 9001-22-3; G4511)，20 mM 檸檬酸鹽 pH 4.0，5 mM *DTT*，0.02% *Triton X-100* 及 50 mM *NaCl*。使用 330 nm 之激發波長及 450 nm 之發射波長，使用 *SpectraMax M2* 在 1 小時時期內於 25 °C

下以 30 秒之間隔監測螢光。藉由將時程螢光資料與線性回歸擬合來求取 PPT1 反應速率。

【0280】 圖 5 1 顯示藉由活性定量之條件培養基中之 PPT1 的圖。發現活性與西方墨點法結果具有強相關性。圖 5 2 顯示活性與西方墨點法定量之間的相關性。

【0281】 PPT1 穩定性分析

【0282】 簡言之，在典型的穩定性分析中，將含有 PPT1 之 180 μ L 條件培養基用 20 μ L pH 7.4 之 10X PBS 稀釋且在 37 $^{\circ}$ C 下溫育。在不同的時間點取出等分試樣 15 μ L，且在用乾冰冷卻之乙醇中閃凍。在時程實驗結束時，將冷凍樣本解凍，且使用 PPT1 活性分析量測 PPT1 活性。

【0283】 CI-MPR 結合分析

【0284】 如前所述進行 CI-MPR 盤結合分析，然後藉由 PPT1 活性分析確定結合量。

【0285】 下表中在 M6P 存在下 PPT1 構築體與 CI-MPR 之結合。結合曲線示於圖 5 3 中。

【0286】 表 1 0：在 M6P 存在下 PPT1 構築體與 CI-MPR 之結合

	Bmax	相對Kd
PPT1-9		ND
PPT1-27		ND
PPT1-28		ND
PPT1-29	8.98	0.107
PPT1-30	4.88	0.056
PPT1-32	6.05	0.121
PPT1-33	9.19	0.143
PPT1-2		ND

【0287】 選擇六個 PPT1 構築體用於進一步分析。該六個構築體示於圖 54 中。對於該六個構築體，確定 PPT1 分泌至培養基中(圖 55)、細胞內 PPT1 加工(圖 56)、藉由西方墨點法(圖 57)及活性(圖 58)定量之 PPT1。

實例 15 額外 PPT1 IGF2 融合構築體之工程改造及測試

【0288】 如圖 62 所示，設計並選殖額外 PPT1 構築體。該等構築體含有具有 C6S 突變之內源信號序列 (SEQ ID NO:177)，視情況具有兩個丙胺酸延伸物以改良裂解 (SEQ ID NO:178)，或經修飾之 BiP 信號肽 BiP-2 (SEQ ID NO: 171)，包含野生型人類 PPT1 之胺基酸殘基 21-306 或 28-306 的 PPT1 序列 (SEQ ID NO: 4)，GS 連接子 (SEQ ID NO:181-187) 及變體 IGF2-31 或 32 (SEQ ID NO:120 或 121)，由溶酶體裂解位點 RPRAVPTQA (SEQ ID NO: 188) 隔開。

所有 PPT1 構築體(圖 62)在 FreeStyle 293 懸浮細胞中瞬時表現。簡言之，使用聚乙炔亞胺 (PEI) 作為轉染試劑，用 pcDNA3.1 骨架中之各 PPT1 構築體轉染 FreeStyle 293 細胞。在 FreeStyle 293 表現培養基中表現四天後，收集各轉染之條件培養基且使用抗 PPT1 一級抗體進行西方墨點法。自此等西方墨點法上之條帶密度定量培養基中之相對 PPT1 水準。圖 63 示出所測試之若干構築體具有比 WT PPT1 更高之分泌至培養基中的水準。條件培養基中較高之 PPT1 水準反映來自細胞之良好表現及有效分泌。儘管 vIGF2-31 (SEQ ID NO:120) 及 vIGF2-32 (SEQ ID

NO:32)經設計為改良CIMPR結合，但與早期IGF2變體(SEQ ID NO:80)相比，出乎意料地增強PPT1之表現及分泌。

用純化之蛋白質構築體PPT1-101及PPT1-104進行之神經元吸收實驗表明，兩種蛋白質皆成功吸收，吸收之PPT1-104約為PPT1-101之兩倍(圖64 A)。對於該實驗，將大鼠皮質神經元在NeuroCult培養基中培養且接種於聚L-離胺酸塗覆之蓋玻片上。用5 ug/ml純化之PPT1-101或PPT1-104處理神經元，其已用Alexa Fluor 680螢光染料標記。溫育一小時後，將細胞固定，通透且使用Leica SP8共焦顯微鏡成像。

如上所述，使用自FreeStyle 293細胞轉染獲得之條件培養基進行條件培養基之神經元吸收實驗。首先使用利用已知濃度之PPT1樣本生成的標準曲線，經由西方墨點法確定培養基中各PPT1構築體蛋白之濃度。在處理神經元之前，將條件培養基之各樣本濃縮。大鼠皮質神經元在原代神經元生長培養基中培養且接種於聚L-離胺酸塗覆之蓋玻片上。在培養基中用以下濃度之PPT1蛋白處理神經元：

WT	PPT1-101	PPT1-104	PPT1-112	PPT1-114	PPT1-117
5.6 ug/ml	6.8 ug/ml	12.8 ug/ml	14.8 ug/ml	15.4 ug/ml	17.8 ug/ml

溫育一小時後，將細胞固定，通透且使用Leica SP8共焦顯微鏡成像。所有PPT1變體之吸收均高於WT PPT1；PPT1-104及PPT1-117顯示最高吸收水準(圖64 B)。

實例16 NAGLU構築體之分析

【0289】 如圖 6 5 所示，設計包含在信號肽與 N A G L U 蛋白之間插入 N 末端 v I G F 2 標籤之重組人類 N A G L U 蛋白的突變融合蛋白。製備若干變體，包括包含 v I G F 2 (S E Q I D N O : 8 0)、v I G F 2 - 1 7 (S E Q I D N O : 1 0 6)、v I G F 2 - 3 1 (S E Q I D N O : 1 2 0) 及 v I G F 2 - 3 2 (S E Q I D N O : 1 2 1) 之融合蛋白。融合蛋白在 H E K 2 9 3 F 細胞中表現。如藉由 a b 2 1 4 6 7 1 (R & D s y s t e m s) 之西方墨點法確定之 N A G L U 含量顯示於所測試之各融合蛋白之裂解物及培養基級分中。(圖 6 6 A - B) 藉由 4 - M U 分析確定各融合蛋白在條件培養基中之酶活性。(圖 6 6 C) 未對條件培養基中之蛋白質質量進行正規化/均一化，且活性資料代表構築體向條件培養基中之相對分泌，而非等量蛋白質之相對比活性。如圖 6 6 所示，與未標記之 N A G L U 相比，變體 I G F 2 之存在導致表現及分泌減少。然而，與未標記之 N A G L U 相比，I G F 2 標記之 N A G L U 的 C I M P R 結合顯著改良。(圖 6 7) 值得注意的是，與 W T 相比，相較於 W T 少約 2.5 倍之 I G F 2 標記之 N A G L U 用作結合分析之輸入，而相較於與固定化受體結合之 W T 標記更多。

實例 17 T P P 1 構築體之分析

【0290】 設計一系列用於表現與 I G F 2 變體連接之 T P P 1 融合蛋白之核酸構築體，且對其測試表現、分泌及 C I M P R 結合。融合蛋白包含信號肽 (S E Q I D N O : 1 7 9)，變體 I G F 2 序列 (S E Q I D N O : 8 0、1 0 6、1 1 1、1 3 3、1 1 9 - 1 2 1)，G S 連接子 (G G G G S G G G G S，S E Q I D

NO:186)，溶酶體裂解位點(RPRAVPTQA，SEQ ID NO:188)，TPP1前肽(SEQ ID NO:45)及TPP1成熟肽(SEQ ID NO:46)。產生且測試N末端及C末端vIGF2標記之構築體。所設計及測試之PPT1融合蛋白之實例示於表11中。

【0291】 表 1 1 . TPP1 融合構築體

PPT1 構築體	SEQ ID
pSvelte001- 原生 TPP1 信號肽- vIGF2 – GS 連接子- 溶酶體裂解- TPP1 前肽- TPP1 成熟肽	47
pSvelte057 - 原生 TPP1 信號肽- vIGF2v17 – GS 連接子- 溶酶體裂解- TPP1 前肽- TPP1 成熟肽	48
pSvelte059 - 原生 TPP1 信號肽- vIGF2v22 – GS 連接子- 溶酶體裂解- TPP1 前肽- TPP1 成熟肽	49
pSvelte060 - 原生 TPP1 信號肽- vIGF2v24– GS 連接子- 溶酶體裂解- TPP1 前肽- TPP1 成熟肽	50
pSvelte061 - 原生 TPP1 信號肽- vIGF2v30 – GS 連接子- 溶酶體裂解- TPP1 前肽- TPP1 成熟肽	51
pSvelte062 - 原生 TPP1 信號肽- vIGF2v31 – GS 連接子- 溶酶體裂解- TPP1 前肽- TPP1 成熟肽	52
pSvelte063- 原生 TPP1 信號肽- vIGF2v32 – GS 連接子- 溶酶體裂解- TPP1 前肽- TPP1 成熟肽	53

表現及分泌

【0292】 對於各構築體，用 9 u l 之 1 m g / m l P E I 及 3 u g D N A 轉 染 F r e e s t y l e 2 9 3 細 胞 (於 1 . 5 m l F r e e s t y l e 2 9 3 培 養 基 中 有 3 7 0 萬 個 細 胞) ， 且 在 搖 動 條 件 下 (3 7 ℃ ， 5 % C O 2 ， 8 0 % R H ， 2 5 0 R P M) 下 在 2 4 孔 深 孔 盤 中 生 長 。 轉 染 後 約 2 4 小 時 ， 添 加 丙 戊 酸 (終 濃 度 2 . 2 m M) 及 另 外 1 . 5 m l f r e e s t y l e 培 養 基 至 轉 染 。 轉 染 後 3 天 收 穫 培 養 物 ， 且 離 心 以 分 離 細 胞 及 條 件 培 養 基 。 在 S D S - P A G E 凝 膠 上 分 離 條 件 培 養 基 中 之 蛋 白 質 ， 且 將 其 轉 移 至 硝 酸 纖 維 素 膜

上。用5%乳封閉膜且用抗TPP1 (abcam EPR16537) 及Licor抗兔800CW (926-32213) 進行探測。將墨點成像且用Licor Odyssey CLX定量條帶，如圖68所示。

CIMPR 結合

【0293】基本上如實例10中所述量測CIMPR結合。結果示於圖69中。包括rhTPP1 (R&D system #2237-SE-010，於小鼠骨髓瘤NS0細胞中表現)及WT TPP1 (SEQ ID NO:8)作為對照。如圖69所示，與rhTPP1相比，新穎TPP1構築體均顯示出改良之結合。

實例18 新穎PPT1變體CLN1小鼠模型之測試

【0294】在CLN1^{R151X}小鼠模型中測試PPT1-101 (SEQ ID NO:60)及PPT1-104 (SEQ ID NO:61)構築體。(Miller, 2014, Human Molecular Genetics, 24(1)185-196)。製備包含PPT1-101 (SEQ ID NO:228)及PPT1-104 (SEQ ID NO:235)之編碼序列之基因治療構築體。對出生後第1天(P1)小鼠腦室內注射病毒構築體(或PBS對照)，劑量為 5×10^{10} 、 1×10^{10} 或 1×10^9 vg/動物。包括野生型PPT1 (p546)作為對照。使用AAV9載體引入轉殖基因。在2月齡時評定結果。

轉殖基因表現

【0295】藉由RT-qPCR偵測人類CLN1轉殖基因表現。如圖70所示，腦及脊髓提取物在各種構築體之間顯示相似的基因表現，在皮質中表現更高。

自體螢光存儲材料之減少

【0296】 圖 7 1 - 7 2 顯示各構築體對腦自體螢光存儲材料 (A S M) 積累之影響，後者為溶酶體功能障礙之相關因素。與 W T p 5 4 6 構築體相比，在皮質中 5×10^{10} 及 1×10^{10} 劑量下以及丘腦中 1×10^{10} 及 1×10^9 劑量下，101 及 104 構築體之 A S M 降低趨勢更大。。

神經膠質原纖維酸性蛋白 (G F A P) 之減少

【0297】 圖 7 3 顯示各構築體對神經膠質原纖維酸性蛋白 (G F A P) 之作用，神經膠質原纖維酸性蛋白為星形膠質細胞增生及神經炎症之相關因素。在皮質中 1×10^9 劑量下，104 構築體趨向於更大程度地降低 G F A P。在丘腦中 1×10^{10} 劑量下，101 構築體趨向於進一步降低 G F A P。G F A P 陽性細胞在形態上與反應性星形膠質細胞表型一致。

【0298】 因此，與 C L N 1 小鼠模型中之野生型 P P T 1 相比，新穎 P P T 1 101 及 104 基因治療構築體顯示出改良之交叉校正，從而導致皮質及丘腦中 A S M 及 G F A P 的更大減少。

【0299】 雖然本文已顯示及描述本發明之較佳實例，但熟習此項技術者將明白，此等實例僅藉助於實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現將想到諸多變化、變更及取代。應理解，可採用本文所描述之實例的各種替代方案。預期以下申請專利範圍界定本發明之範疇，且由此覆蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內之方法及結構。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊(請依寄存機構、日期、號碼順序註記)

無

國外寄存資訊(請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記)

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種核酸構築體，其包含：

(a) 編碼治療蛋白之核酸序列，及

(b) 編碼變體 IGF2 (vIGF2) 肽之核酸序列，其與選自 SEQ ID NO: 90-103 之至少一個序列具有至少 95% 一致性。

【請求項2】 如請求項1之核酸構築體，其中該 vIGF2 肽具有與選自 SEQ ID NO: 106、109、111、119、120、121 之 IGF2 變體肽具至少 98% 一致性的胺基酸序列。

【請求項3】 如請求項1之核酸構築體，其中該 vIGF2 肽包含與選自由 SEQ ID NO: 120 及 SEQ ID NO: 121 組成之群之 IGF2 變體肽具至少 98% 一致性的胺基酸序列。

【請求項4】 如請求項1至3中任一項之核酸構築體，其進一步包含編碼連接子之序列，該連接子具有與選自由 SEQ ID NO: 181-188 組成之群之序列具至少 98% 一致性的序列。

【請求項5】 如請求項1至4中任一項之核酸構築體，其中該 vIGF2 肽相較於具有 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列之 vIGF2 肽能夠增加治療蛋白之表現及/或分泌。

【請求項6】 如請求項1至4中任一項之核酸構築體，其中該 vIGF2 肽相較於具有 SEQ ID NO: 80 之胺基酸序列之 vIGF2 肽具有增加的對於該 CI-MPR 之親和

力。

【請求項 7】 如請求項 1 至 4 之核酸構築體，其中該 vIGF2 肽能夠改良該治療蛋白在細胞中之吸收。

【請求項 8】 如請求項 1 至 7 中任一項之核酸構築體，其中該治療蛋白能夠在具有遺傳病症之個體中替代與該遺傳病症相關之缺陷或缺乏之蛋白質。

【請求項 9】 如請求項 8 之核酸構築體，其中遺傳病症為溶酶體貯積症。

【請求項 10】 如請求項 8 之核酸構築體，其中該遺傳病症係選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、神經元蠟樣質脂褐質沈積症、CLN1/PPT1 疾病、CLN2/PPT1 疾病、胱胺酸病、法布里病、I 型戈謝病、II 型戈謝病、III 型戈謝病、龐培氏病、泰-薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I 型黏脂貯積症、II 型黏脂貯積症、III 型黏脂貯積症、IV 型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A 型聖菲利波病、B 型聖菲利波病、C 型聖菲利波病、D 型聖菲利波病、A 型莫奎病、B 型莫奎病、馬羅托-拉米病、斯利病、A 型尼曼-匹克病、B 型尼曼-匹克病、C1 型尼曼-匹克病、C2 型尼曼-匹克病、I 型辛德勒病、II 型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷(ADA-SCID)及神經元蠟樣質脂褐質沈積症。

【請求項 11】 如請求項 8 或請求項 9 之核酸構築體，其中該遺傳病症係選自由 CLN1/PPT1 疾病、CLN2/PPT1

疾病、龐培氏病及 MPS IIIB 疾病組成之群。

【請求項 12】如請求項 11 之核酸構築體，其中該遺傳病症為 CLN1/PPT1 疾病或 CLN2/PPT1 疾病。

【請求項 13】如請求項 1 至 12 中任一項之核酸構築體，其中該治療蛋白包含選自由以下組成之群之人類酶： α -半乳糖苷酶(A 或 B)、 β -半乳糖苷酶、 β -己糖胺酶(A 或 B)、半乳糖神經醯胺酶、芳基硫酸酯酶(A 或 B)、 β -葡萄糖腦苷脂酶、葡萄糖腦苷脂酶、溶酶體酸性脂肪酶、溶酶體酶酸性神經鞘磷脂酶、甲醯基甘胺酸生成酶、艾杜糖醛酸酶(例如， α -L)、乙醯基-CoA: α -胺基葡萄糖苷 N-乙醯基轉移酶、葡萄糖胺聚糖 α -L-艾杜糖醛水解酶、乙醯肝素 N-硫酸酯酶、N-乙醯基- α -D-胺基葡萄糖苷酶(NAGLU)、艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶、半乳糖胺-6-硫酸硫酸酯酶、N-乙醯基半乳糖胺-6-硫酸酯酶、N-磺基葡萄糖胺磺基水解酶、葡萄糖胺聚糖 N-乙醯基半乳糖胺 4-硫酸酯酶、 β -葡萄糖醛酸酶、玻尿酸酶、 α -N-乙醯基神經胺酸苷酶(唾液酸酶)、神經節苷脂唾液酸酶、磷酸轉移酶、 α -葡萄糖苷酶、 α -D-甘露糖苷酶、 β -D-甘露糖苷酶、天冬胺醯胺基葡萄糖苷酶、 α -L-海藻糖苷酶、battenin、PPT1、TPP1 及其他 Batten 相關蛋白(例如，蠟樣質-脂褐質沈積症神經元蛋白 6)，或其酶活性片段。

【請求項 14】如請求項 13 之核酸構築體，其中該治療蛋白為 α -葡萄糖苷酶或其酶活性片段。

【請求項15】如請求項13之核酸構築體，其中該治療蛋白為人類PPT1。

【請求項16】如請求項13之核酸構築體，其中該治療蛋白為人類TPP1。

【請求項17】如請求項13之核酸構築體，其中該治療蛋白為人類NAGLU。

【請求項18】如請求項1之核酸構築體，其中該核酸構築體進一步包含編碼信號肽之序列。

【請求項19】如請求項18之核酸構築體，其中該信號肽為選自由SEQ ID NO:169-180組成之群之序列之一。

【請求項20】如請求項1至19中任一項之核酸構築體，其中該編碼vIGF2之核酸序列在編碼治療蛋白之核酸序列的5'處。

【請求項21】如請求項1至19中任一項之核酸構築體，其中該編碼vIGF2之核酸序列在編碼治療蛋白之核酸序列的3'處。

【請求項22】一種基因治療載體，其包含如請求項1至21中任一項之核酸構築體。

【請求項23】如請求項22之基因治療載體，其中該基因治療載體為病毒載體。

【請求項24】如請求項23之基因治療載體，其中該病毒載體為腺病毒載體、腺相關病毒(AAV)載體、反轉錄病毒載體、慢病毒載體、痘病毒載體、牛痘病毒載體、腺

病毒載體或疱疹病毒載體。

【請求項 25】如請求項 1 至 21 中任一項之核酸構築體，其中該核酸構築體為質體。

【請求項 26】一種醫藥組合物，其包含治療有效量之如請求項 1 至 23 中任一項之核酸構築體或如請求項 22 至 24 中任一項之基因治療載體，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項 27】如請求項 25 之醫藥組合物，其中該賦形劑包含非離子型低滲化合物、緩衝劑、聚合物、鹽或其組合。

【請求項 28】一種用於治療遺傳病症之方法，其包括向有需要之個體投與如請求項 1 至 23 中任一項之核酸構築體或如請求項 25 或請求項 26 之醫藥組合物。

【請求項 29】如請求項 27 之方法，其中該遺傳病症為溶酶體貯積症。

【請求項 30】如請求項 27 或請求項 28 之方法，其中該遺傳病症係選自由以下組成之群：天冬胺醯葡萄糖胺尿症、神經元蠟樣質脂褐質沈積症、CLN1/PPT1 疾病、CLN2/PPT1 疾病、胱胺酸病、法布里病、I 型戈謝病、II 型戈謝病、III 型戈謝病、龐培氏病、泰-薩克斯病、桑多霍夫病、異染性腦白質營養不良、I 型黏脂貯積症、II 型黏脂貯積症、III 型黏脂貯積症、IV 型黏脂貯積症、賀勒病、亨特病、A 型聖菲利波病、B 型聖菲利波病、C 型聖菲利波病、D 型聖菲利波病、A 型莫奎病、B 型莫

奎病、馬羅托-拉米病、斯利病、A 型尼曼-匹克病、B 型尼曼-匹克病、C1 型尼曼-匹克病、C2 型尼曼-匹克病、I 型辛德勒病、II 型辛德勒病、腺苷去胺酶嚴重合併性免疫缺陷(ADA-SCID)及慢性肉芽腫病(CGD)。

【請求項 31】如請求項 29 之方法，其中該遺傳病症為 CLN1/PPT1 疾病。

【請求項 32】如請求項 29 之方法，其中該遺傳病症為 CLN2/TPP1 疾病。

【請求項 33】如請求項 29 之方法，其中該遺傳病症為 B 型聖菲利波病。

【請求項 34】如請求項 27 至 32 中任一項之方法，其中該投與係以鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內、腦室內、腦實質內、皮下或其組合方式進行。

【請求項 35】如請求項 31 之方法，其中投與該核酸、基因治療載體或醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(ASM)在腦中之積累。

【請求項 36】如請求項 31 之方法，其中投與該核酸、基因治療載體或醫藥組合物預防/減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)在腦中之升高。

【請求項 37】如請求項 35 之方法，其中投與該核酸、基因治療載體或醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(ASM)在皮質或丘腦中之積累。

【請求項 38】如請求項 36 之方法，其中投與該核酸、基

因治療載體或醫藥組合物預防/減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)腦皮質或丘腦之升高。

【請求項39】如請求項31、35至38中任一項之方法，其中該核酸編碼融合蛋白，該融合蛋白具有與選自由SEQ ID NO:60-67組成之群之序列具至少98%一致性的序列。

【請求項40】如請求項32之方法，其中該核酸編碼融合蛋白，該融合蛋白具有與選自由SEQ ID NO:47-53組成之群之序列具至少98%一致性的序列。

【請求項41】如請求項1至13中任一項之核酸，其中該核酸編碼融合蛋白，該融合蛋白包含：

a. 與選自由SEQ ID NO:106、109、111、119、120及121組成之群之序列具有至少98%一致性的胺基酸序列；及

b. 與選自由SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:4之殘基21-306、SEQ ID NO:4之殘基28-306、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:54-59、SEQ ID NO:54之殘基24-743及SEQ ID NO:46組成之群之序列具有至少95%一致性的胺基酸序列。

【請求項42】如請求項41之核酸，其包含編碼融合蛋白之序列，該融合蛋白包含選自由SEQ ID NO:120及121組成之群之胺基酸序列。

【請求項43】如請求項41至42之核酸，其進一步包含編碼溶酶體裂解肽之序列。

【請求項44】如請求項43至45之核酸，其中該融合蛋白具有與選自由 SEQ ID NO:60-67 及 SEQ ID NO:47-53 組成之群之序列具至少95%一致性的序列。

【請求項45】如請求項44之核酸，其中該融合蛋白具有與選自由 SEQ ID NO:60-67 及 SEQ ID NO:47-53 組成之群之序列具至少98%一致性的序列。

【請求項46】一種醫藥組合物，其包含如請求項41至44中任一項之核酸及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項47】一種變體 IGF2 (vIGF2) 肽，其與選自由 SEQ ID NO:90-103 組成之群之至少一個序列具有至少98%一致性。

【請求項48】如請求項47之變體 IGF2 (vIGF2) 肽，其中該 vIGF2 與選自 SEQ ID NO:106、109、111、119、120、121 之至少一個序列具有至少98%一致性。

【請求項49】一種融合蛋白，其包含如請求項47或48之變體 vIGF2 肽，其進一步包含治療蛋白，該治療蛋白具有與選自由 SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 21-306、SEQ ID NO:4 之胺基酸殘基 28-306、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:46、SEQ ID NO:54 及 SEQ ID NO:54 之胺基酸殘基 24-743 組成之群之序列具至少95%一致性的胺基酸序列。

【請求項50】如請求項49之融合蛋白，其具有與選自由 SEQ ID NO:60-67、SEQ ID NO:47-53 及 SEQ ID

NO: 54 - 59 組成之群之序列具至少 95% 一致性的胺基酸序列。

【請求項 51】如請求項 49 至 50 中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白進一步包含溶酶體裂解肽。

【請求項 52】如請求項 49 至 51 中任一項之融合蛋白，其中該 vIGF2 肽在該治療蛋白之 N 末端。

【請求項 53】如請求項 49 至 51 中任一項之融合蛋白，其中該 vIGF2 肽在該治療蛋白之 C 末端。

【請求項 54】如請求項 49 至 51 中任一項之融合蛋白，其中該融合蛋白包含信號序列。

【請求項 55】如請求項 54 之融合蛋白，該信號序列具有與選自由 SEQ ID NO: 169 - 180 組成之群之序列具至少 95% 一致性的胺基酸序列。

【請求項 56】如請求項 56 之融合蛋白，其中該 vIGF2 肽與 SEQ ID NO: 120 或 121 具有至少 98% 一致性。

【請求項 57】如請求項 57 之融合蛋白，其中該治療蛋白係選自由以下組成之群：PPT1 或其酶活性片段、TPP1 或其酶活性片段、及 NAGLU 或其酶活性片段。

【請求項 58】如請求項 57 之融合蛋白，其中該融合蛋白相較於缺乏該 vIGF2 肽之相應蛋白更有效地由靶細胞吸收。

【請求項 59】一種醫藥組合物，其包含如請求項 49 至 58 中任一項之融合蛋白，及醫藥學上可接受之載劑或賦形劑。

【請求項60】一種治療溶酶體貯積症之方法，其包括向有需要之個體投與如請求項59之醫藥組合物。

【請求項61】如請求項60之方法，其中該溶酶體貯積症係選自由CLN1/PPT1疾病、CLN2/TPP1疾病及B型聖菲利波病組成之群。

【請求項62】如請求項60至61中任一項之方法，其中該投與係以鞘內、眼內、玻璃體內、經視網膜、靜脈內、肌肉內、心室內、大腦內、小腦內、腦室內、腦實質內、皮下或其組合方式進行。

【請求項63】如請求項61或62之方法，其中投與該醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(ASM)在腦中之積累。

【請求項64】如請求項61或62之方法，其中投與該醫藥組合物預防/減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)在腦中之升高。

【請求項65】如請求項63之方法，其中投與該醫藥組合物預防/減少或逆轉自體螢光存儲材料(ASM)在皮質或丘腦中之積累。

【請求項66】如請求項64之方法，其中投與該醫藥組合物預防/減少或逆轉神經膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)腦皮質或丘腦之升高。

【請求項67】一種編碼包含vIGF2及治療蛋白之融合蛋白之核酸，其中該核酸與選自由SEQ ID NO:189-250組成之群之序列具有至少85%一致性。

【發明圖式】

M6P 受體層析

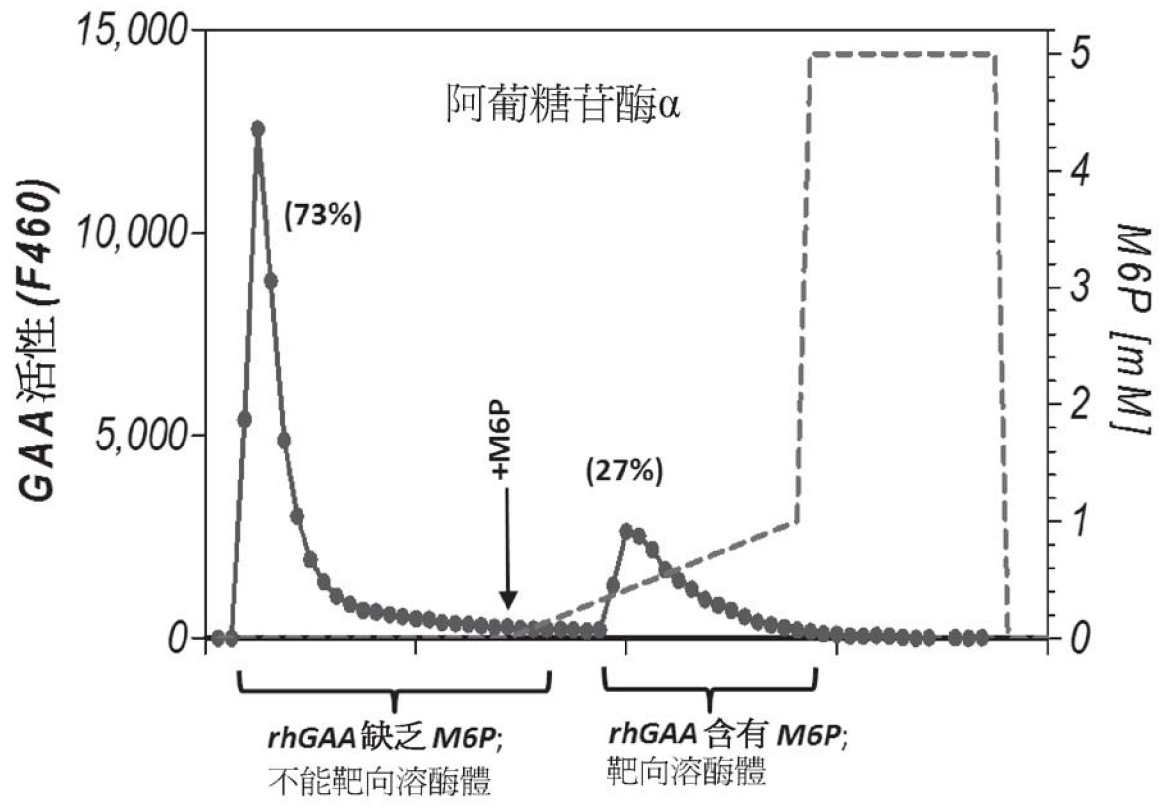


圖 1

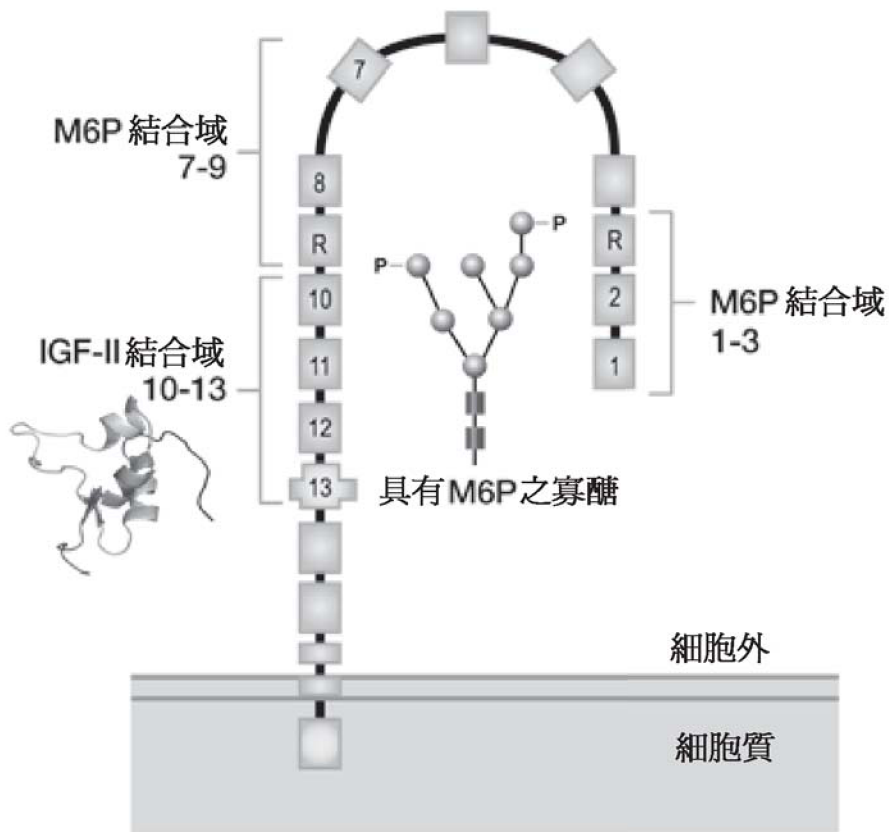


圖 2

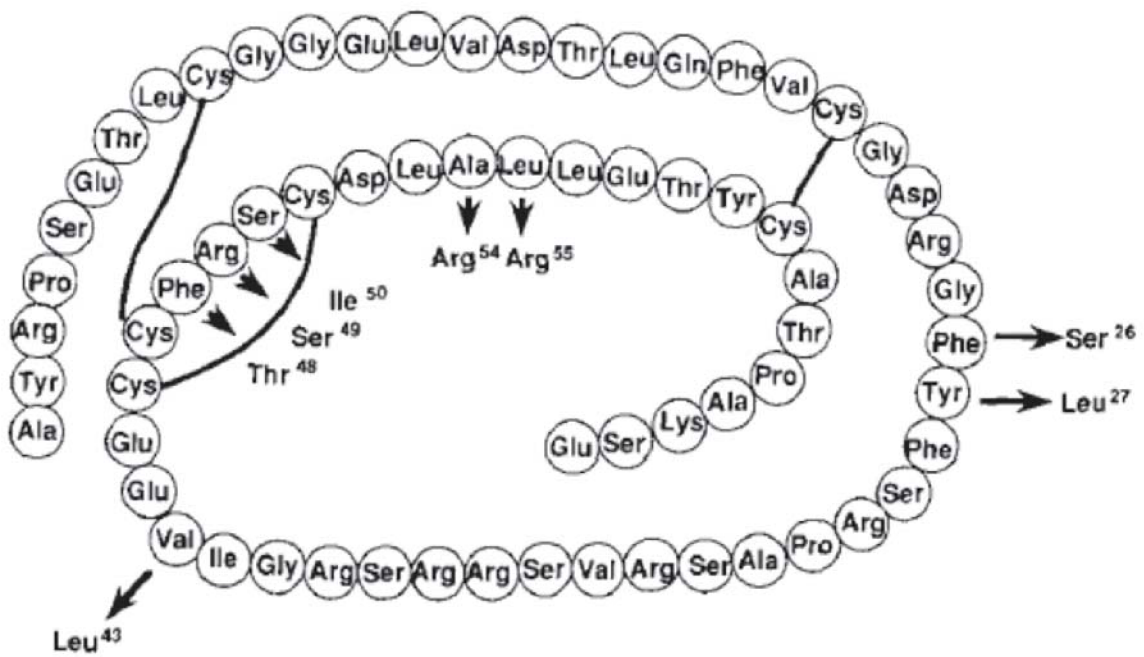


圖 3

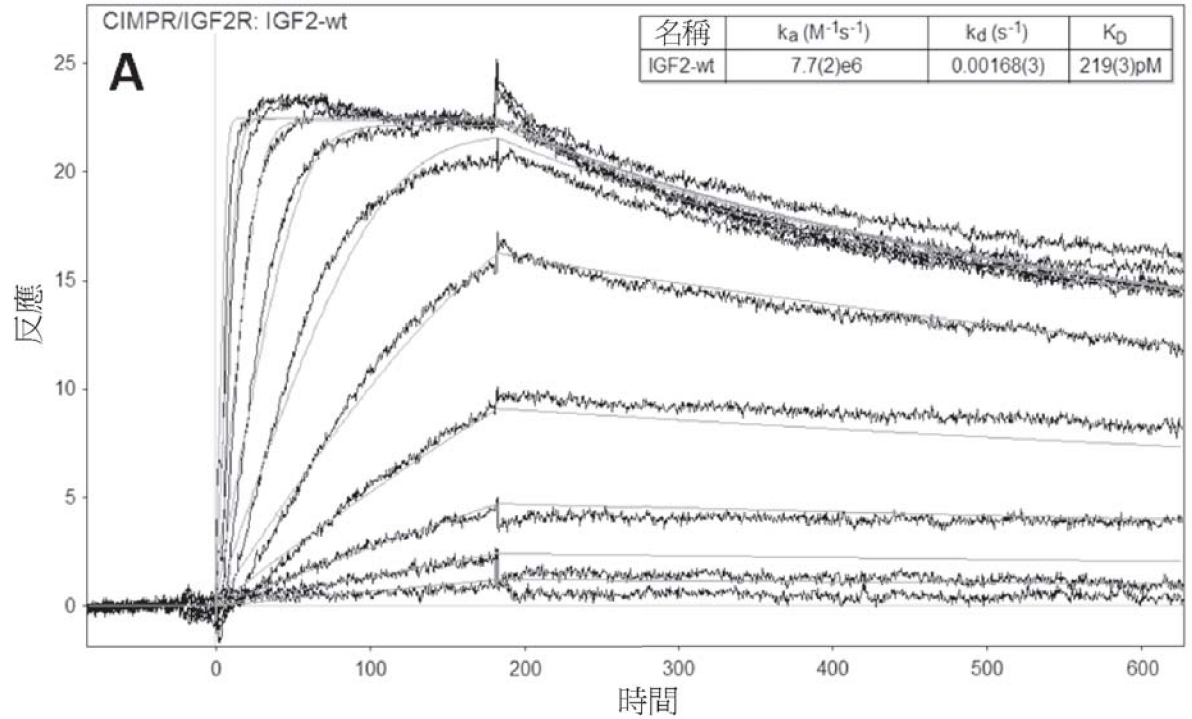


圖 4

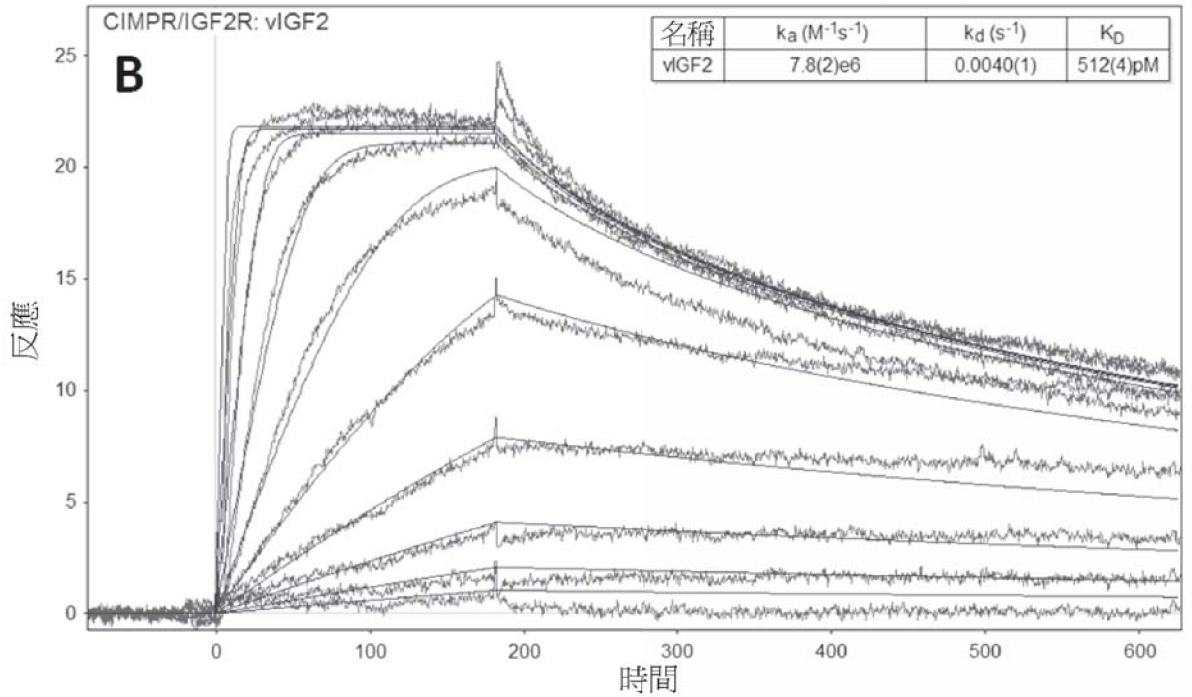


圖 5

IGF2/CI-MPR 受體結合

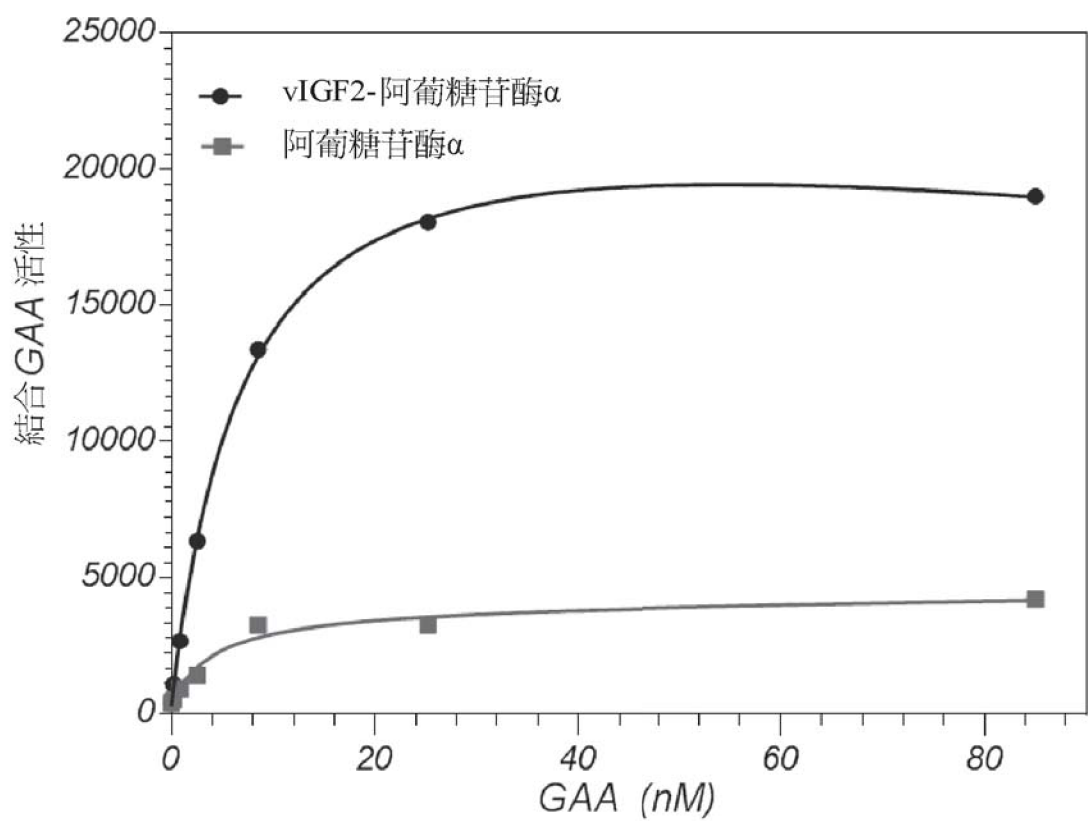


圖 6

IGF2/CI-MPR 受體結合

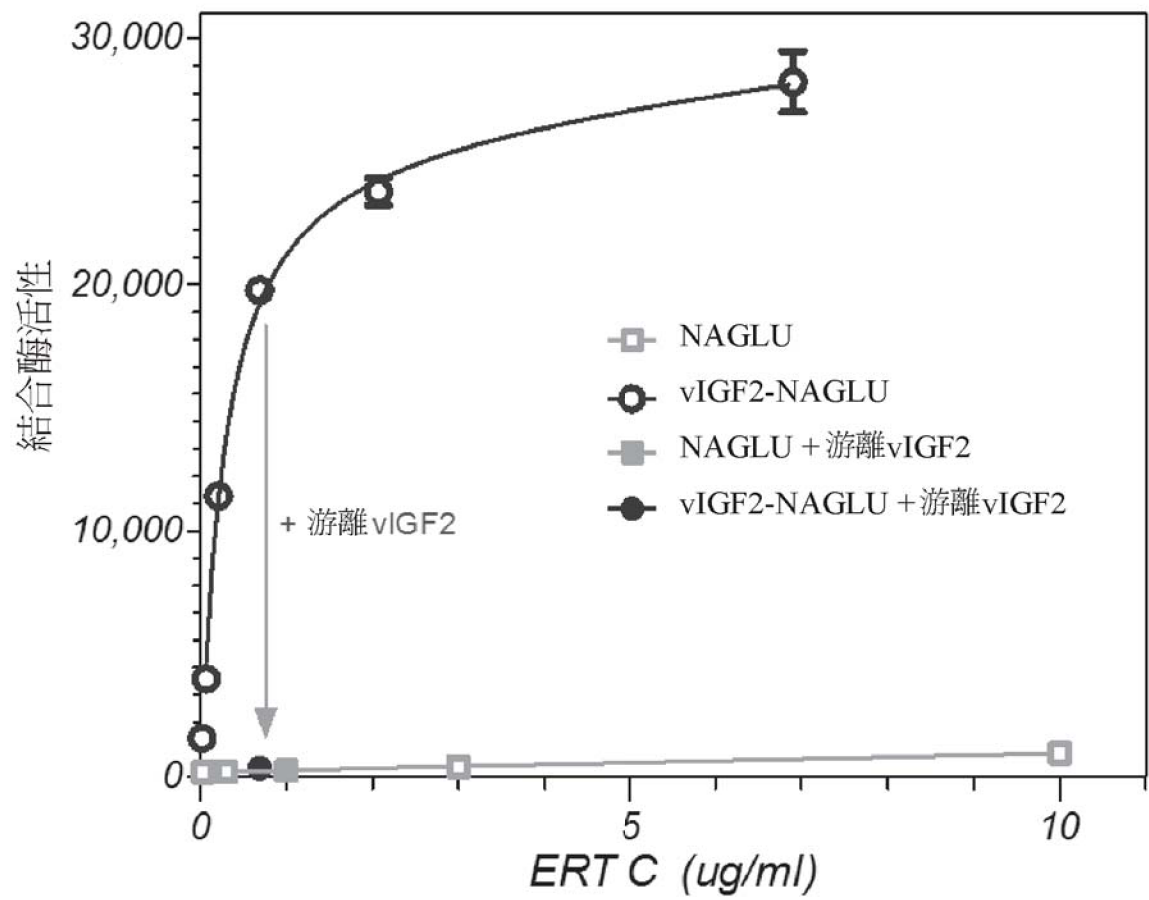


圖 7

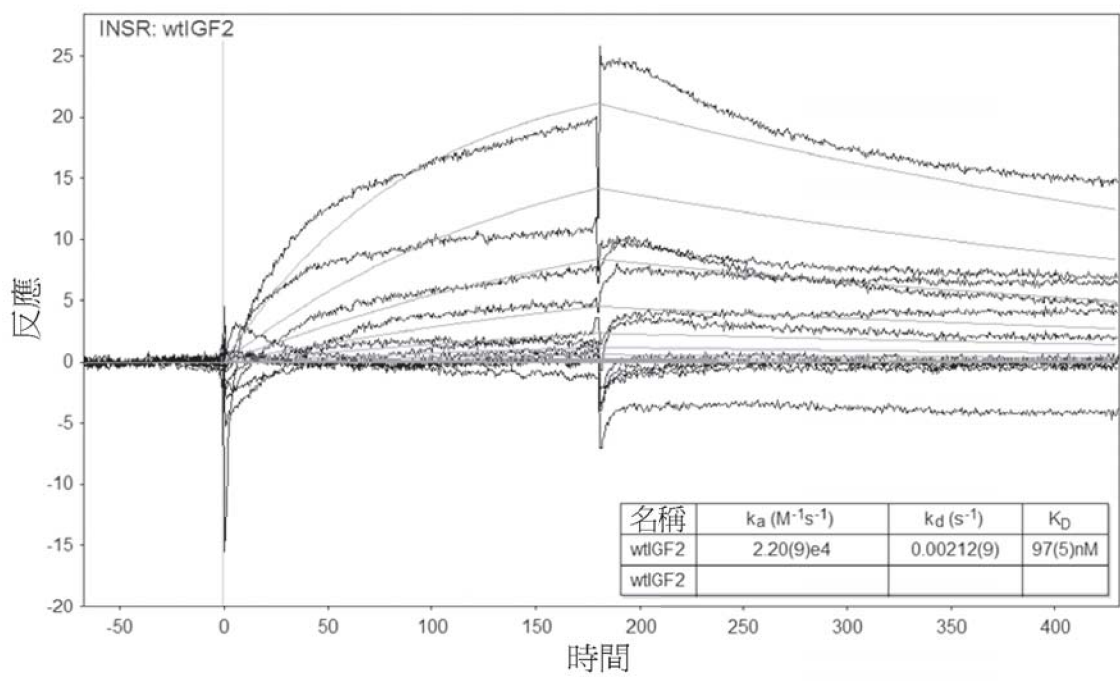


圖 8

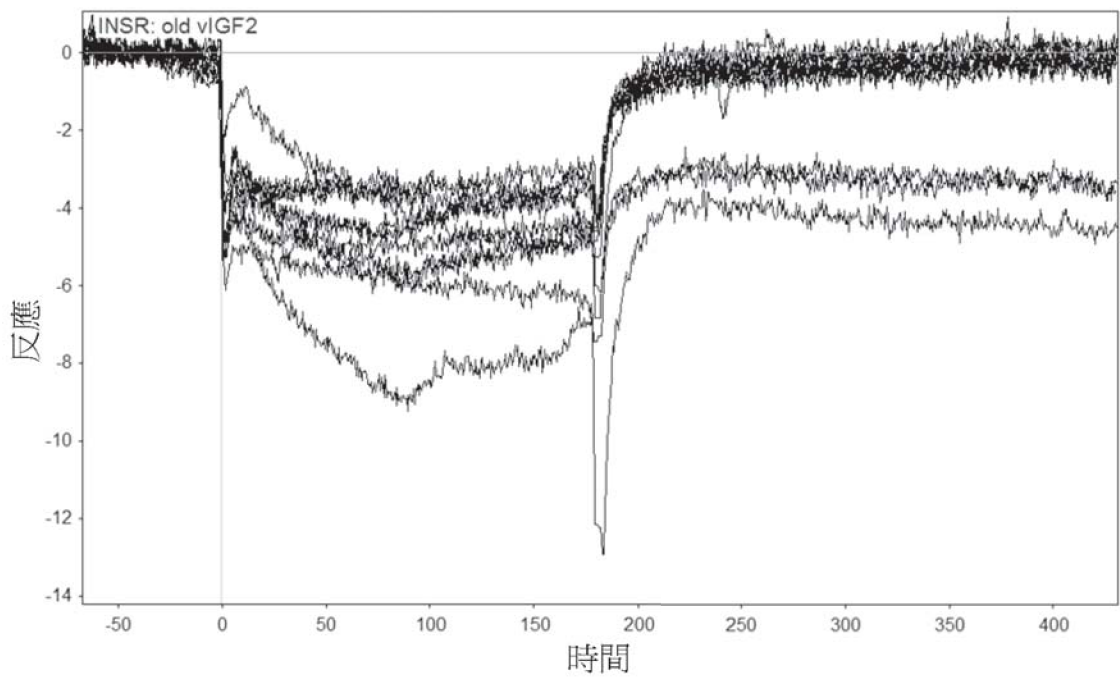


圖 9

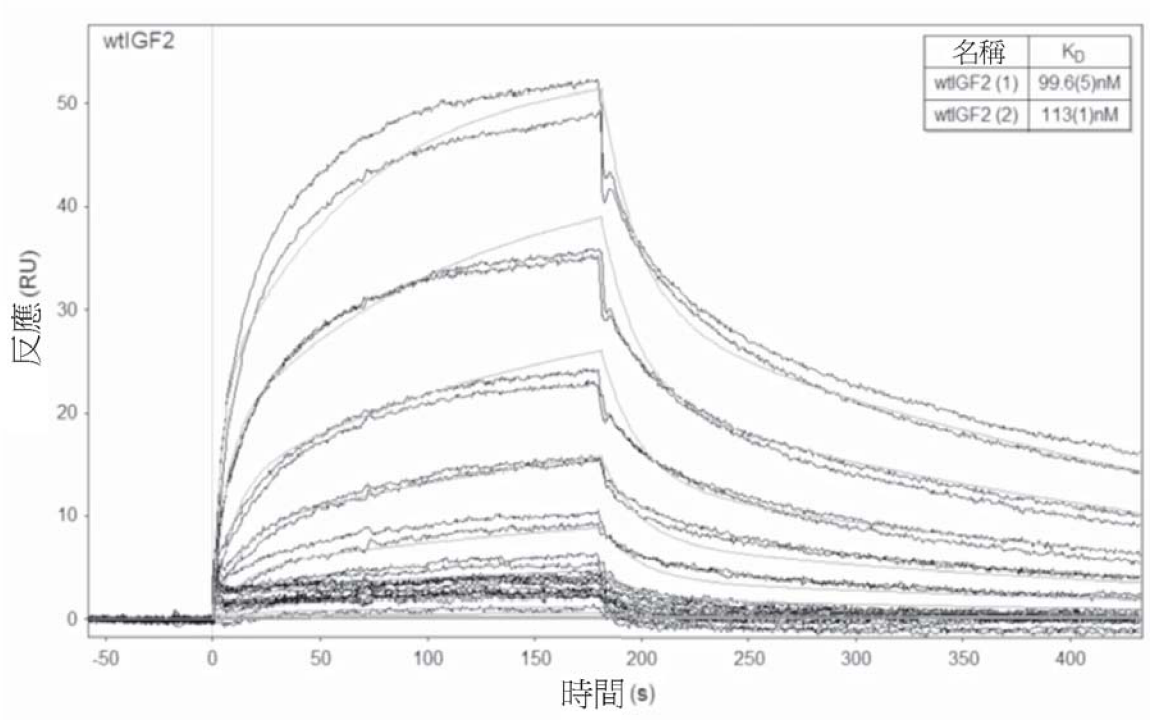


圖 10

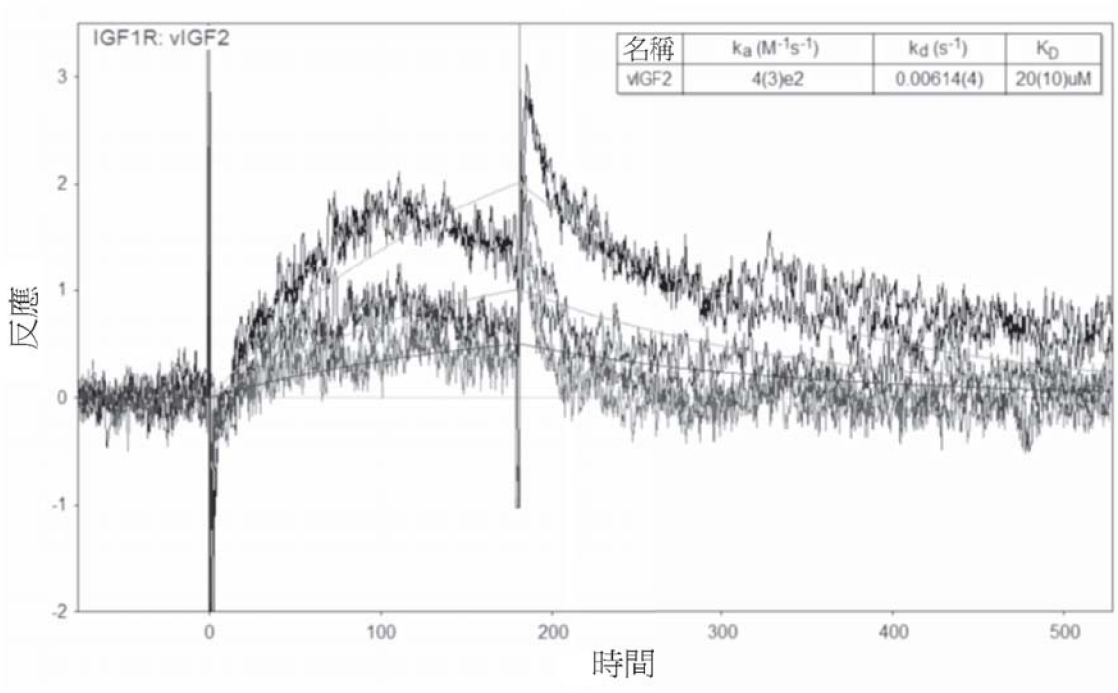


圖 11



圖 12

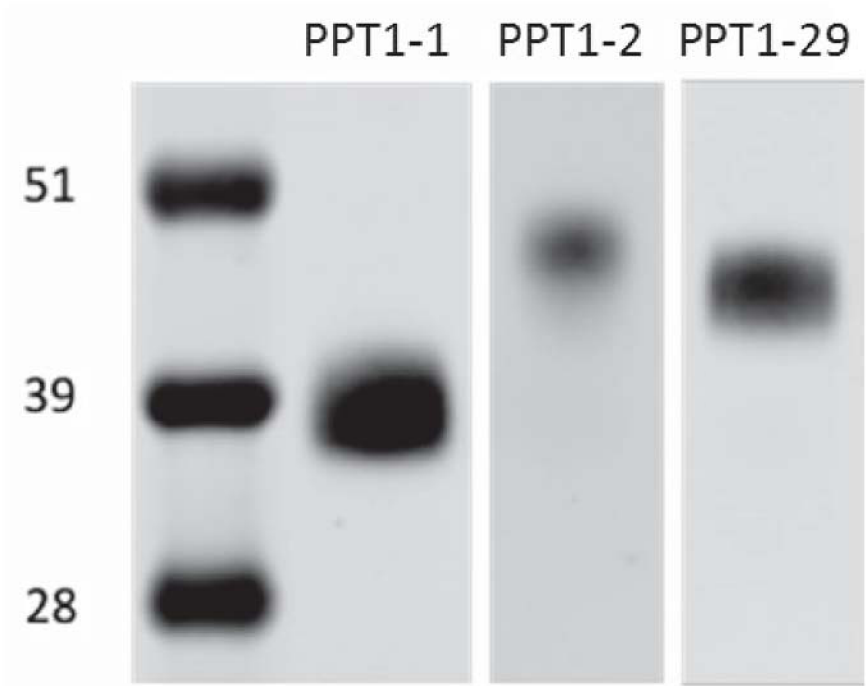


圖 13

PPT1構築體與CI-MPR之結合

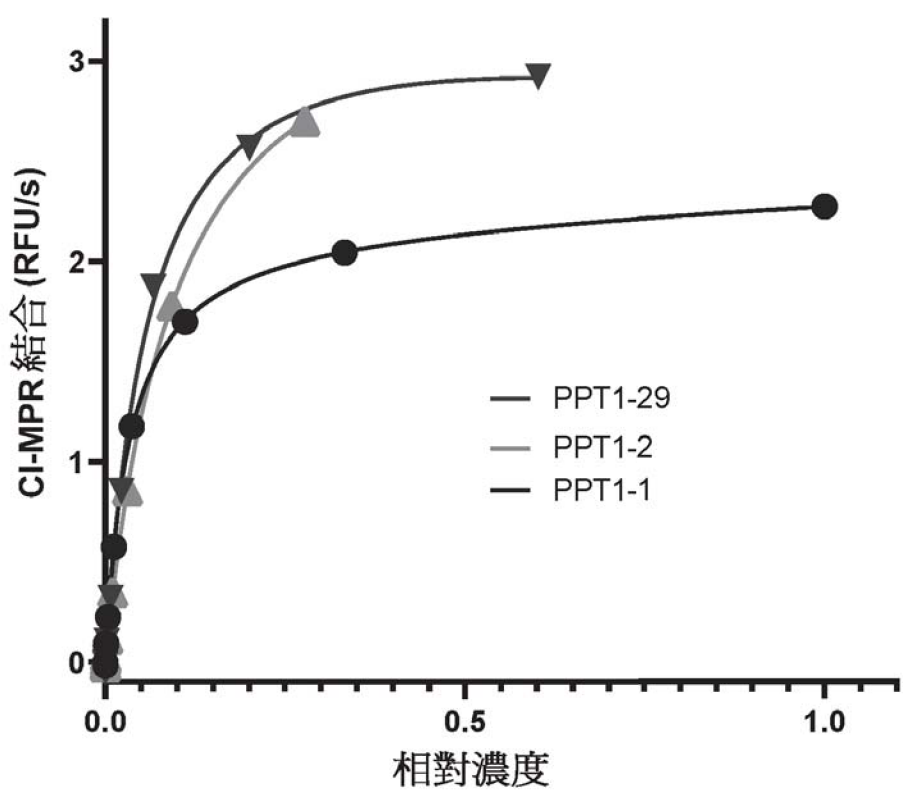


圖 14

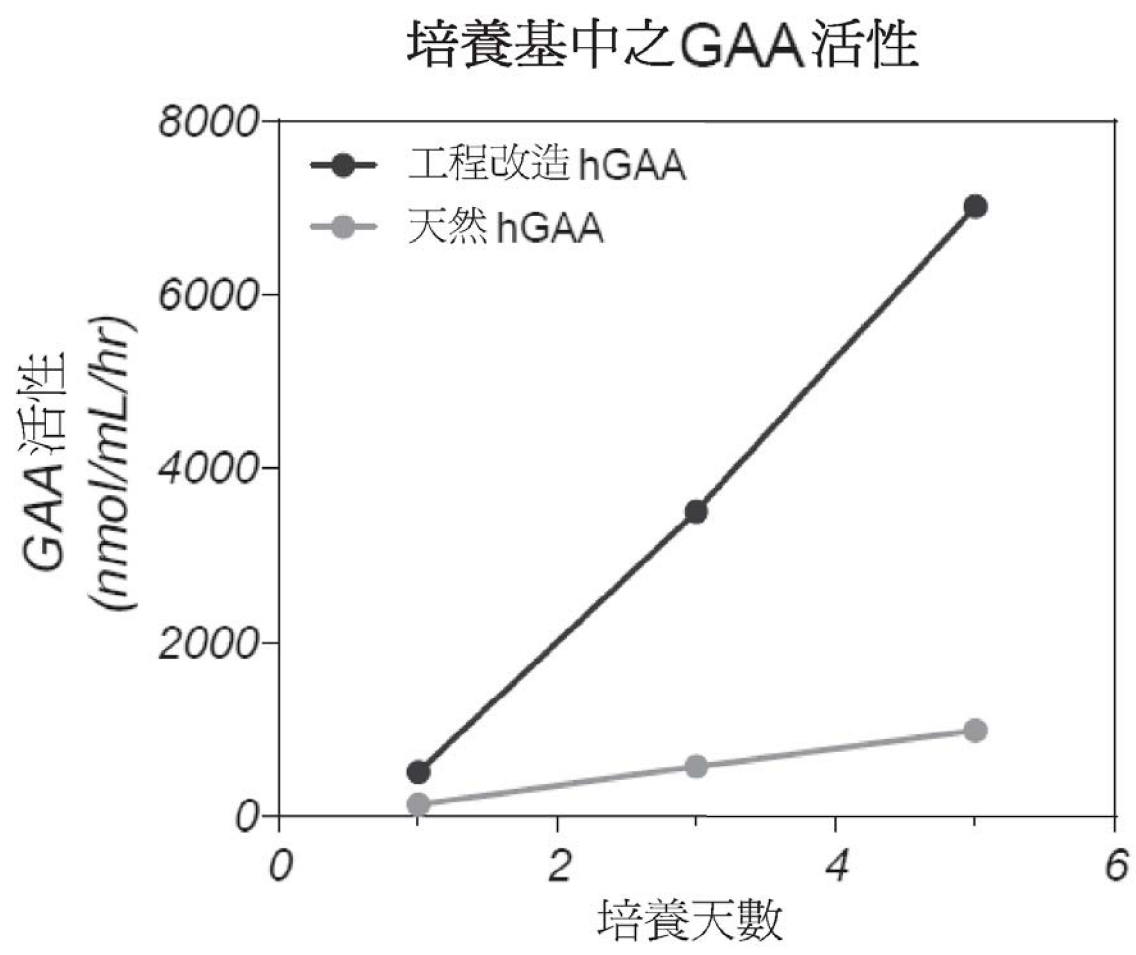


圖 15

研究設計：4週動物研究

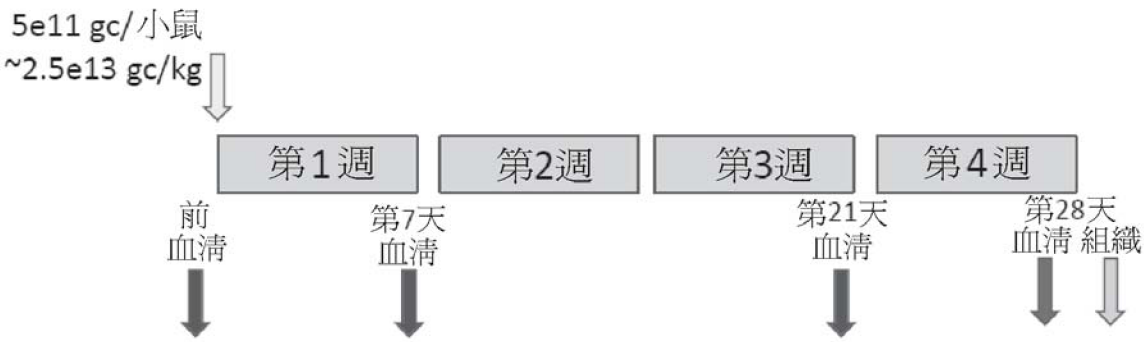


圖 16

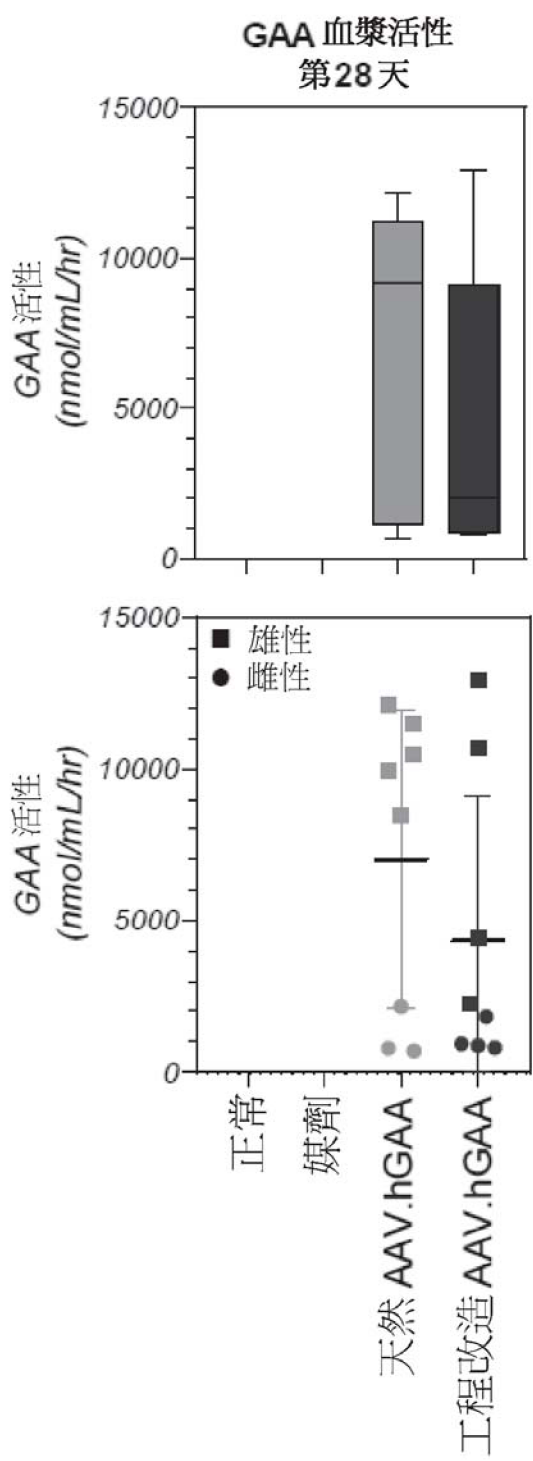


圖 17

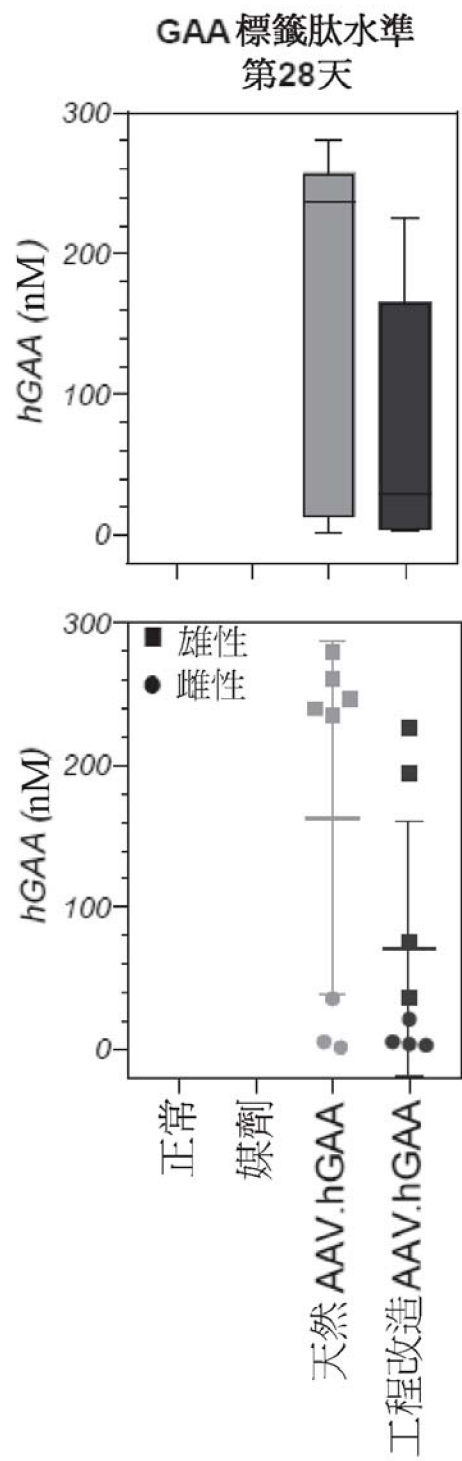
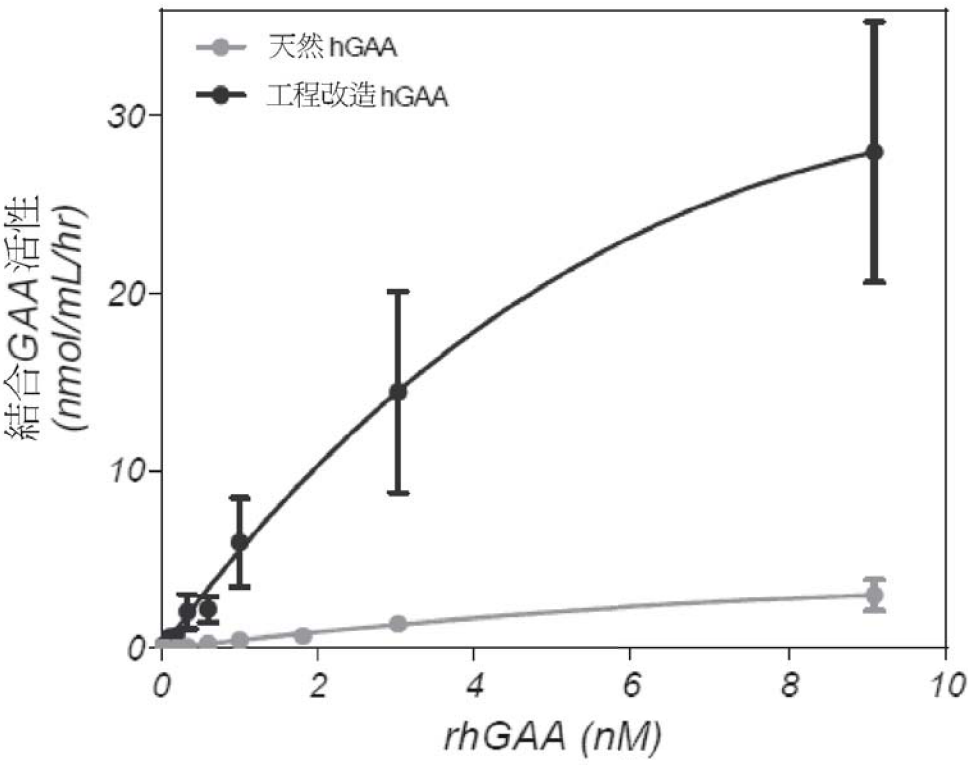


圖 18

細胞表面受體結合



用於評估細胞受體相互作用之血漿樣本

圖 19

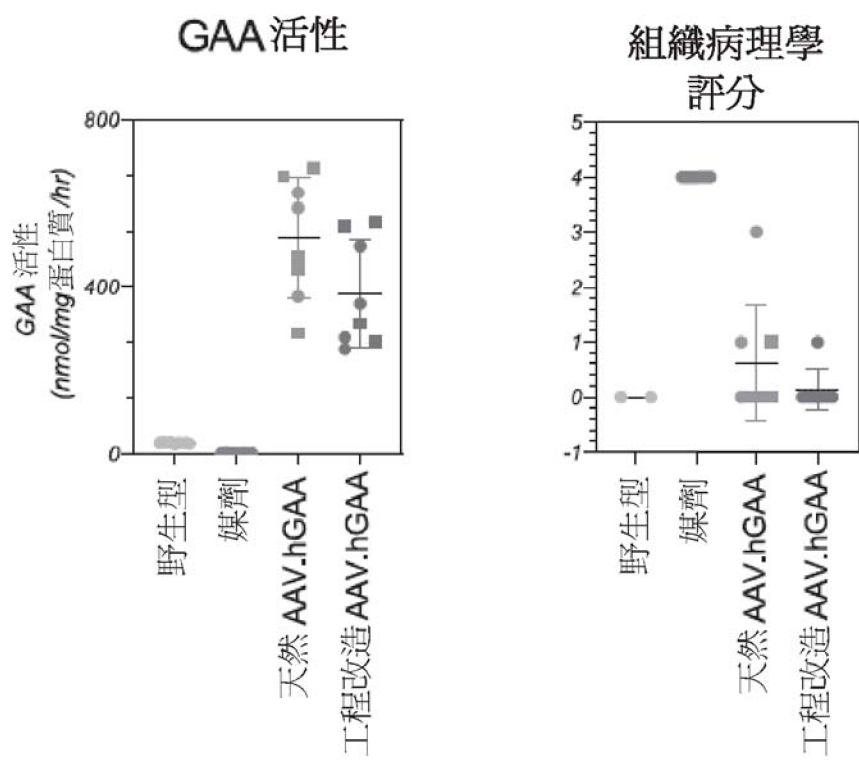


圖 20

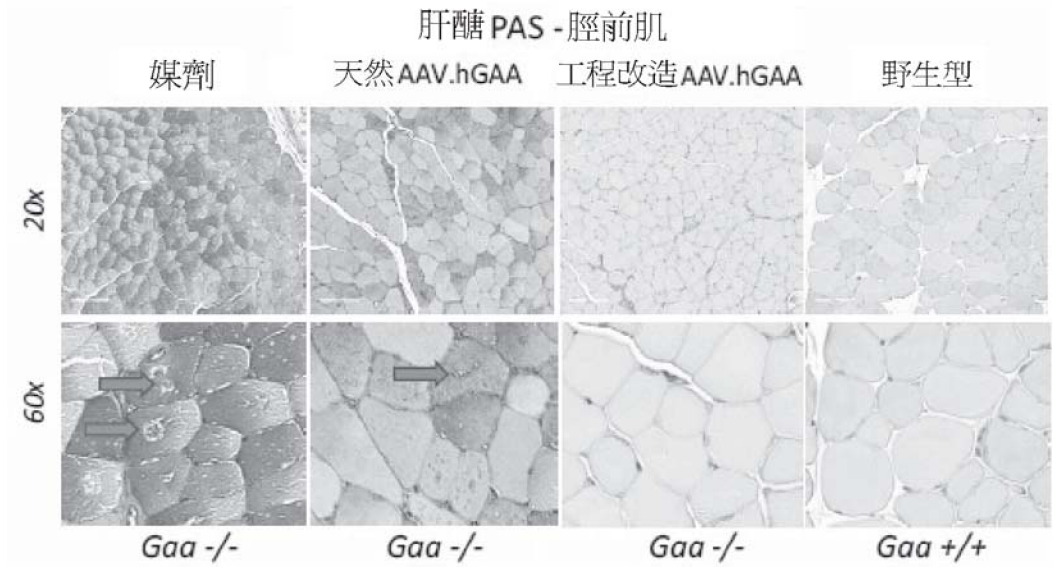


圖 21

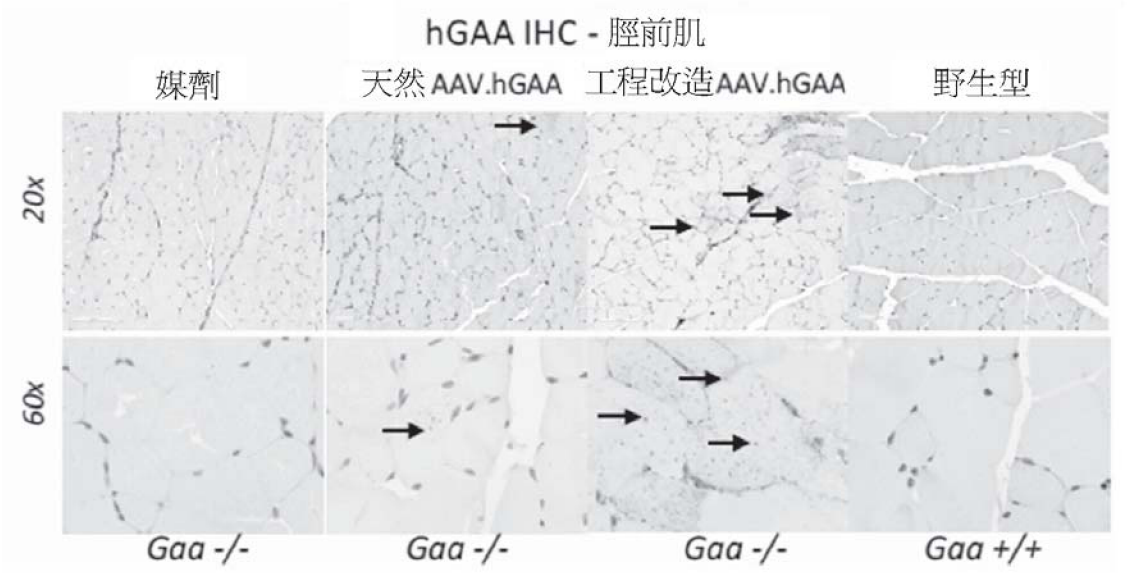


圖 22

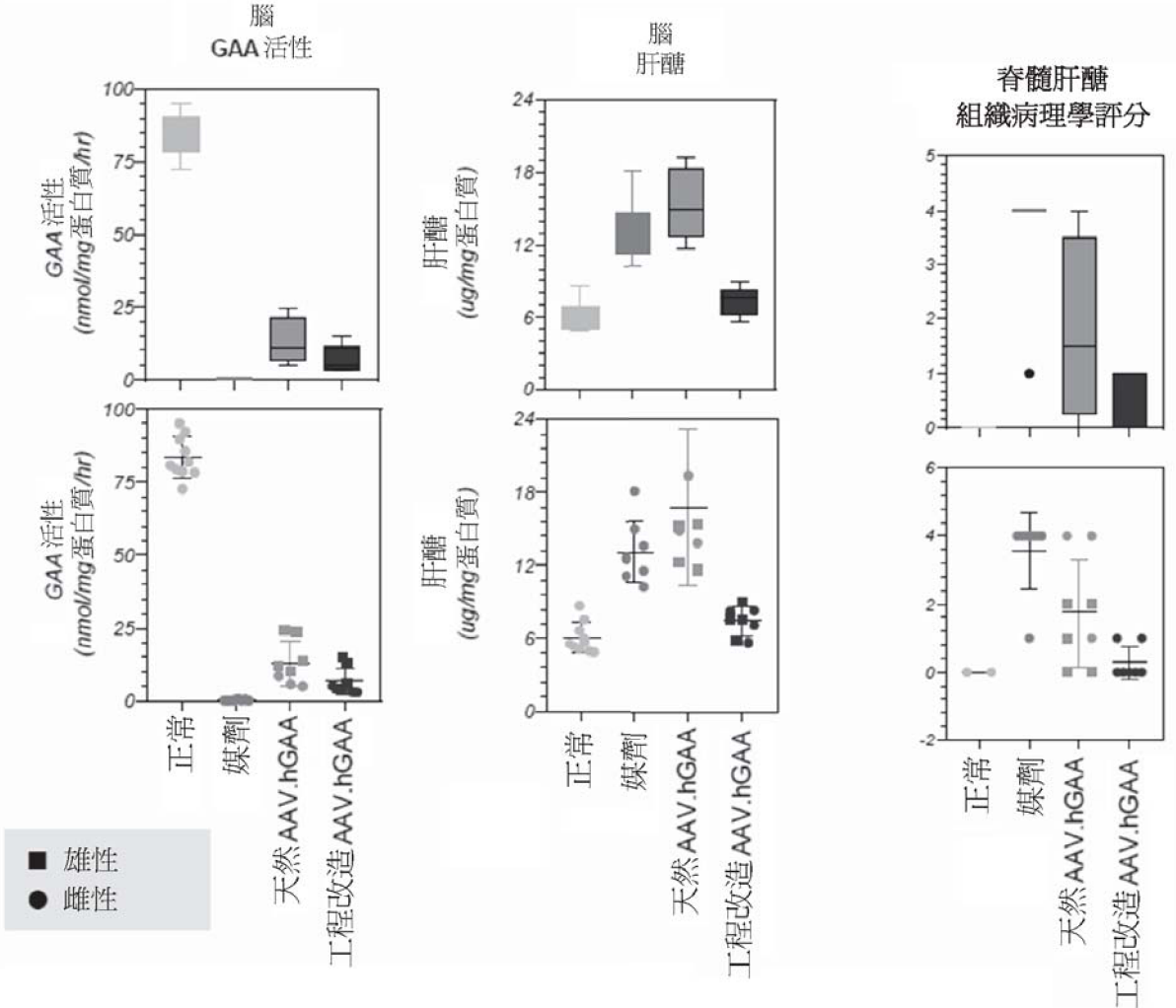


圖 23

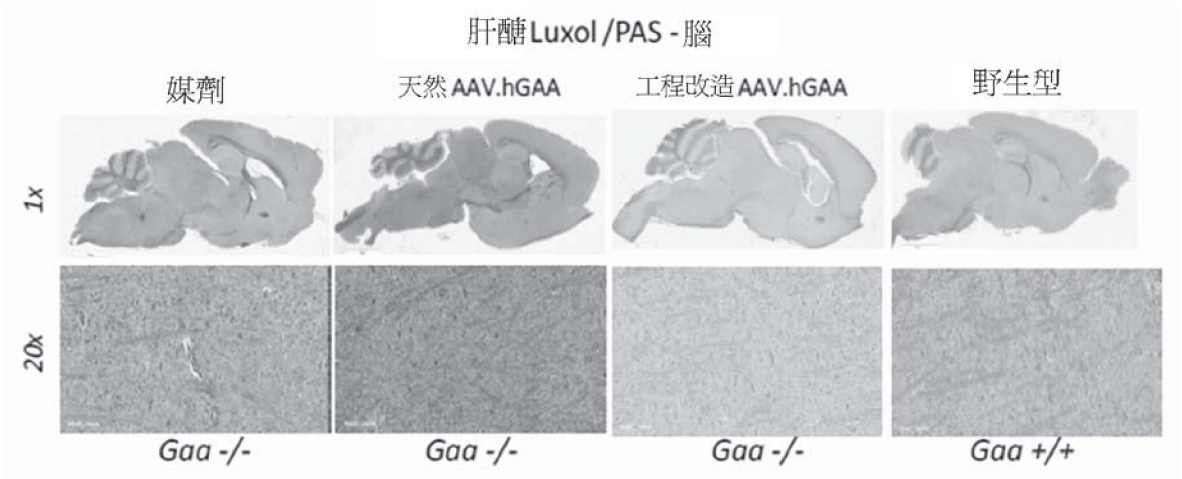


圖 24

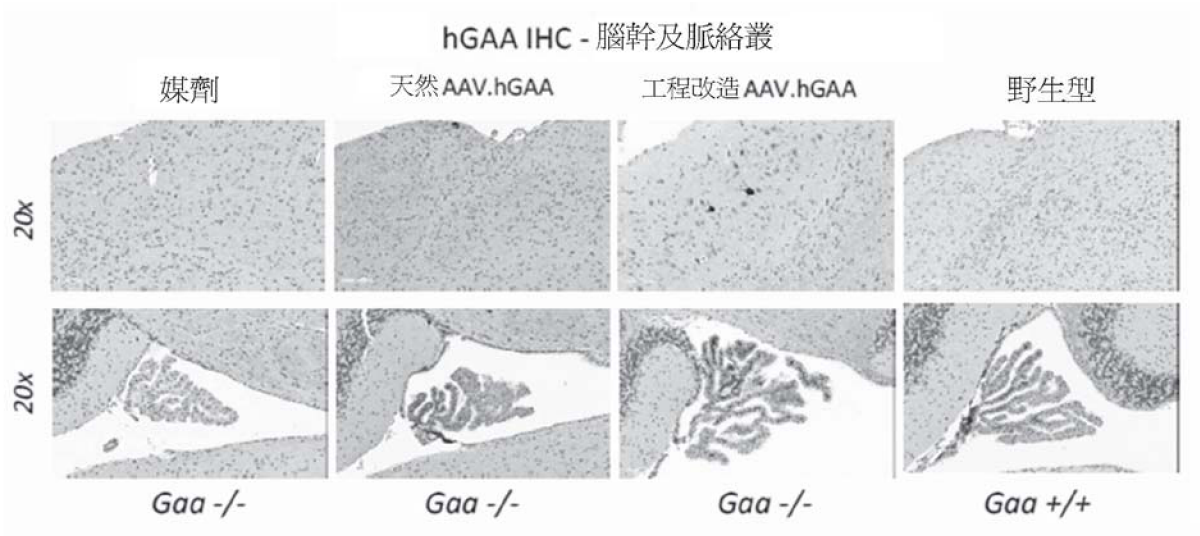


圖 25

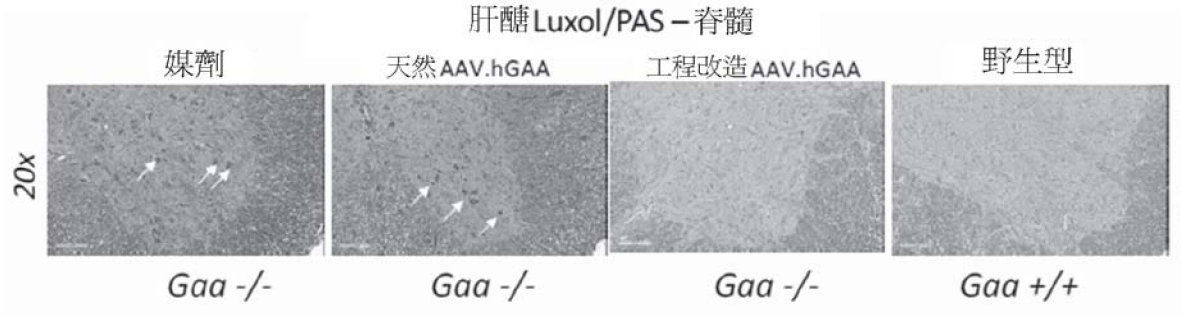


圖 26

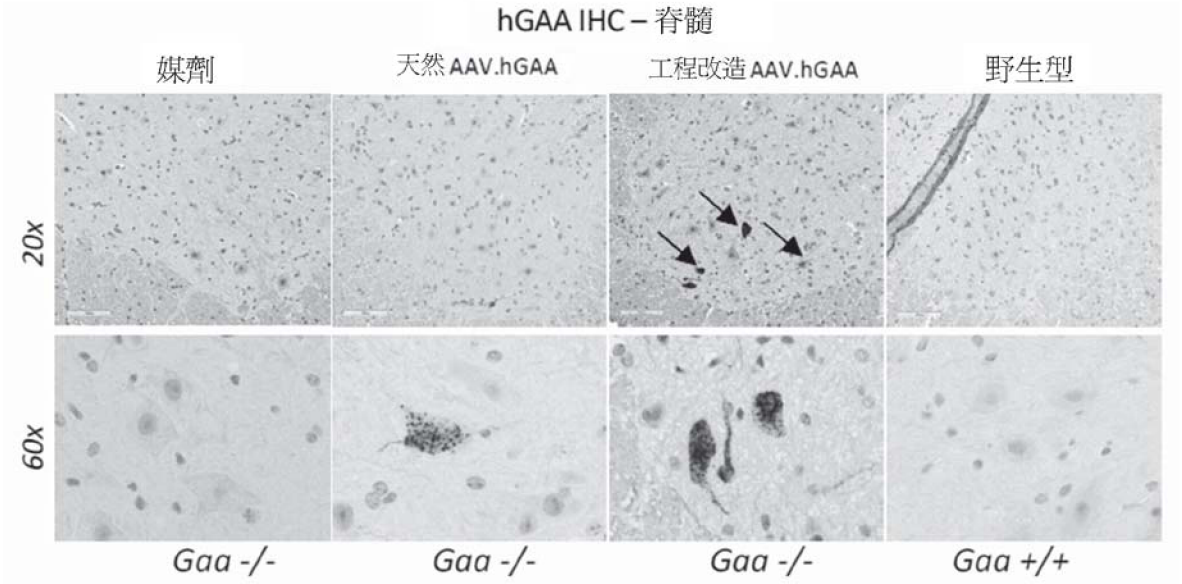


圖 27

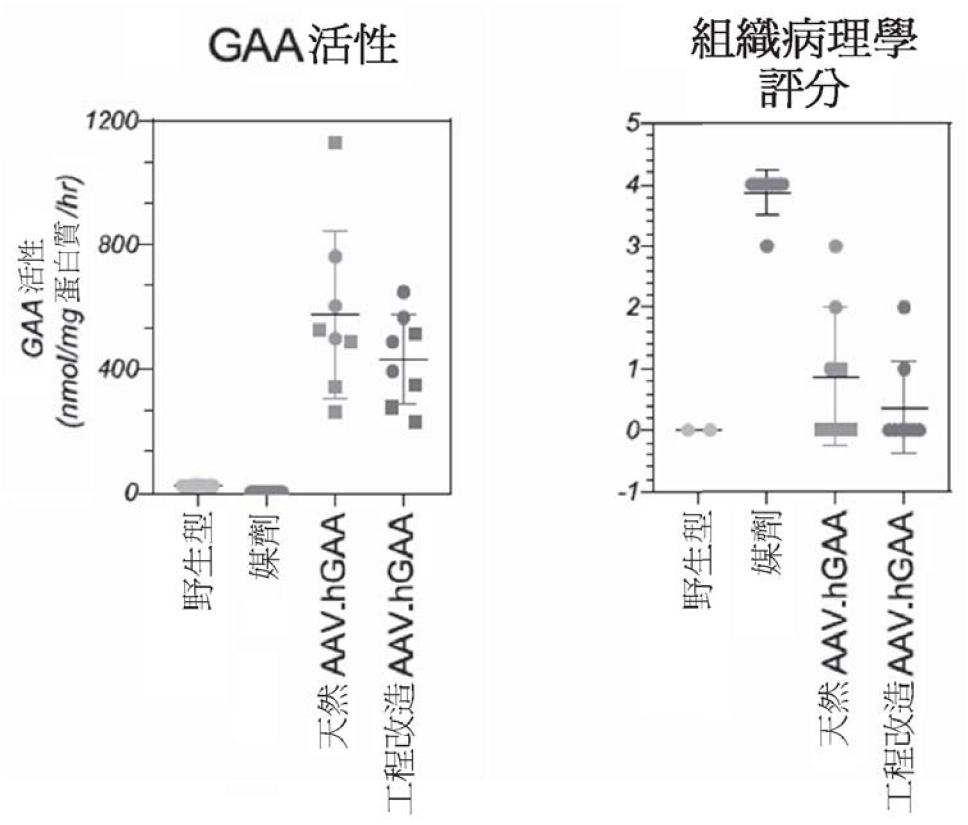


圖 28

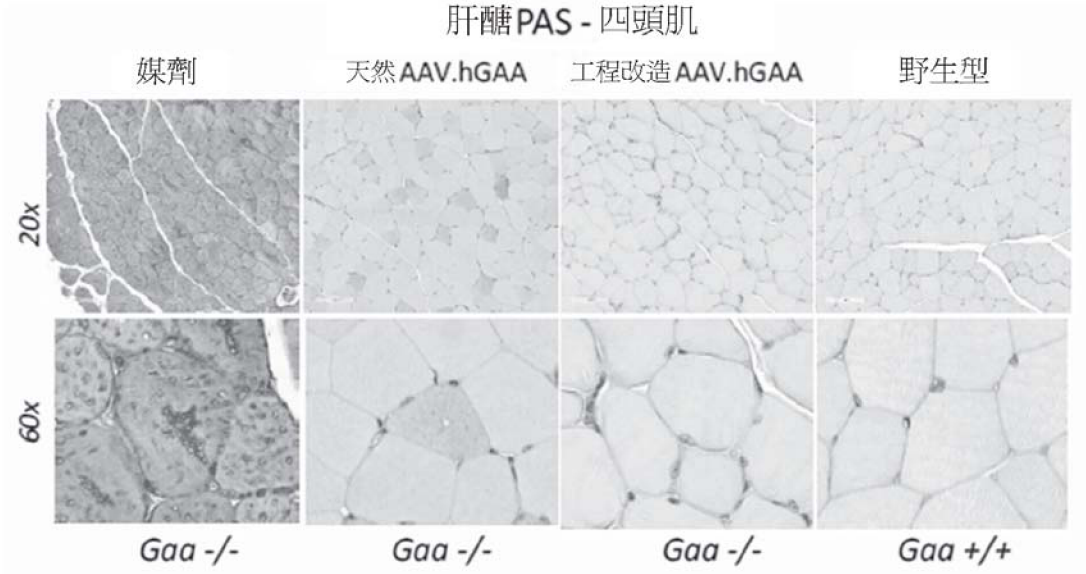


圖 29

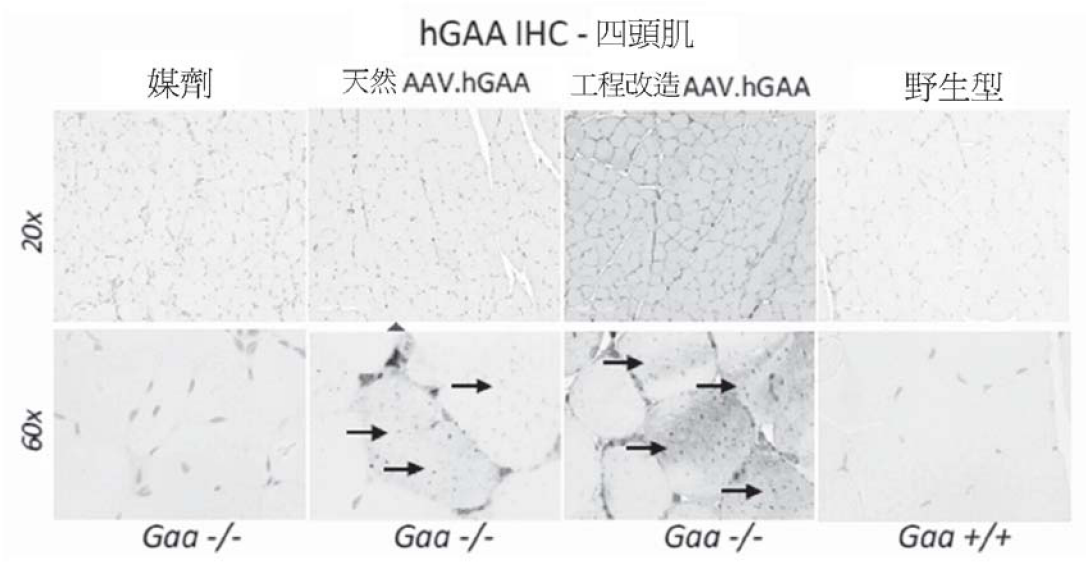


圖 30

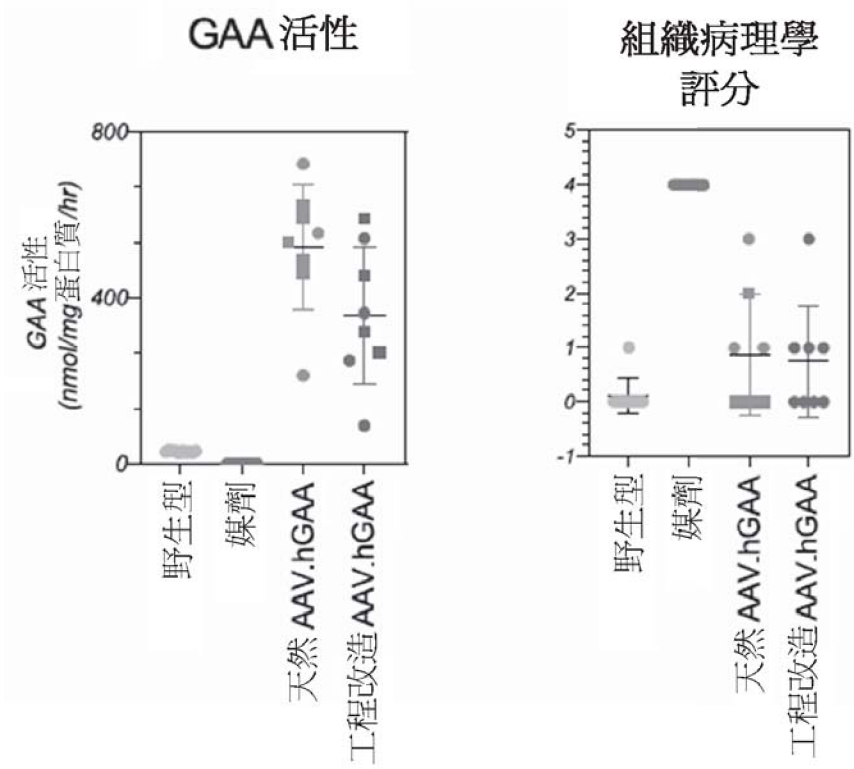


圖 31

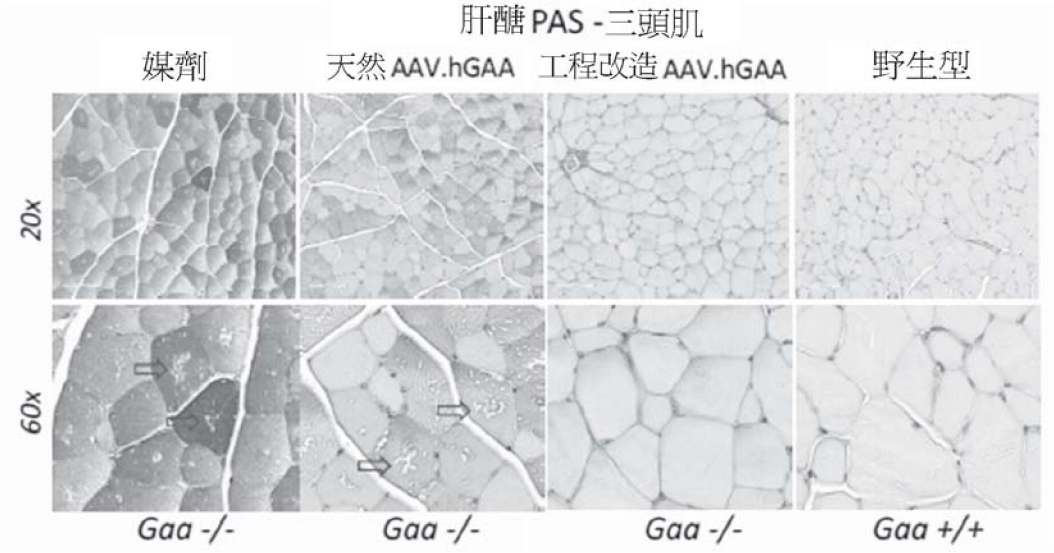


圖 32

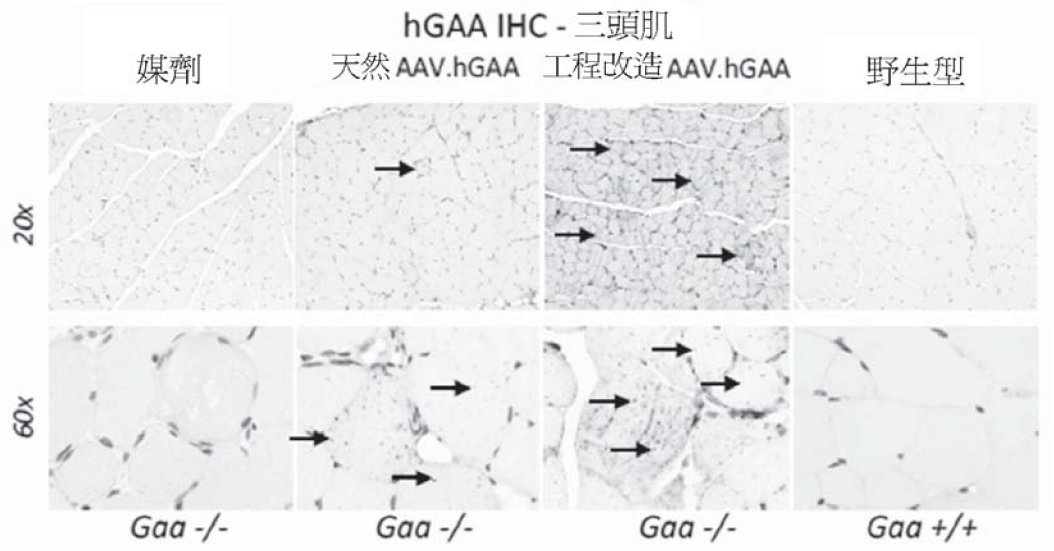


圖 33

CLN1 – PPT1

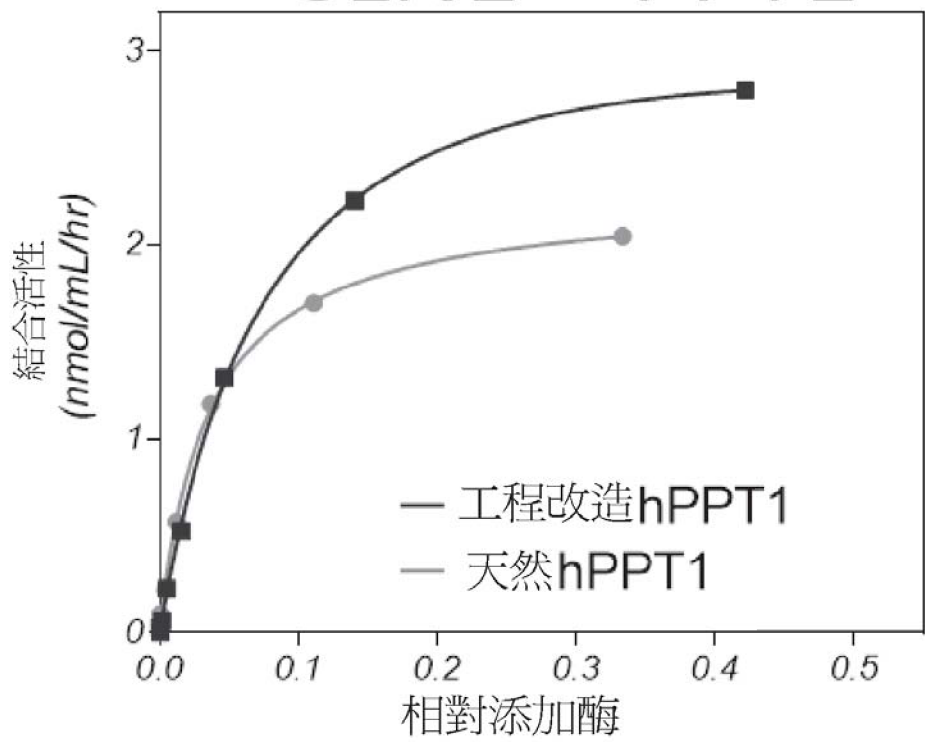


圖 34

CLN2 – TTP1

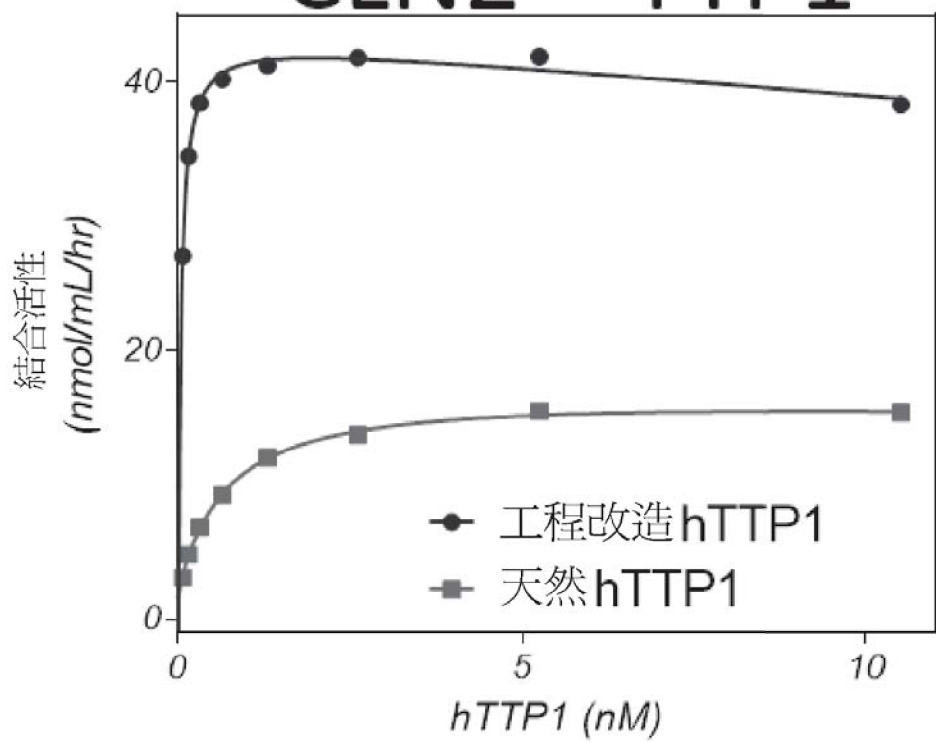


圖 35

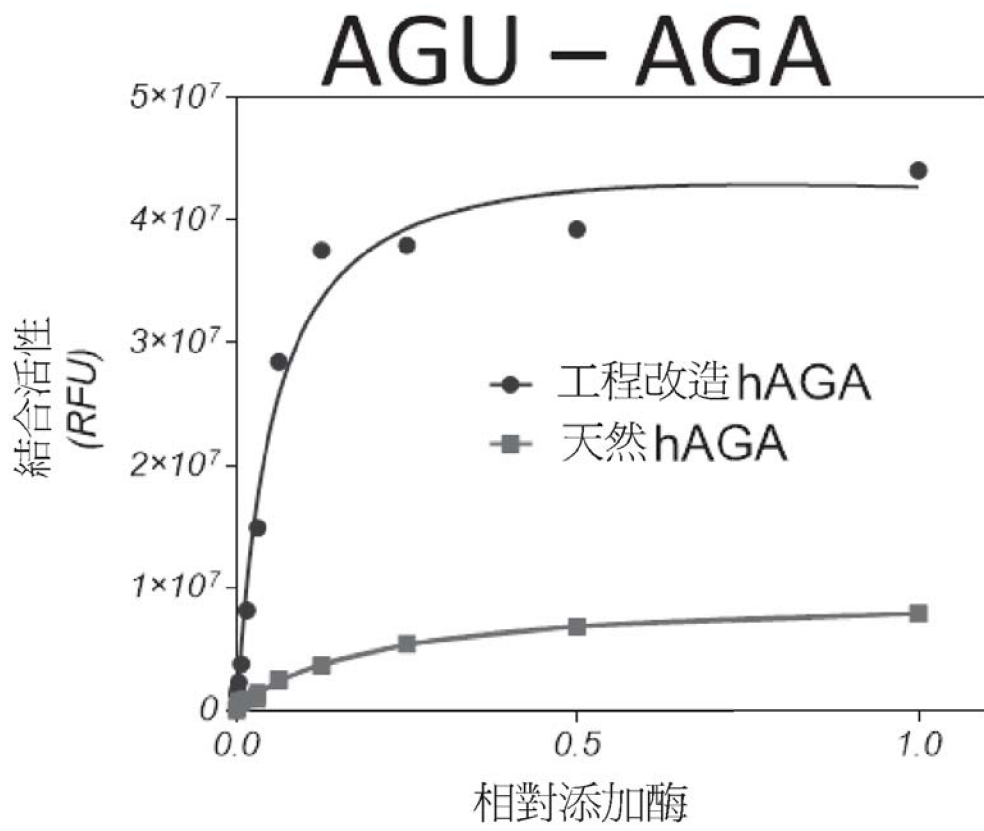


圖 36

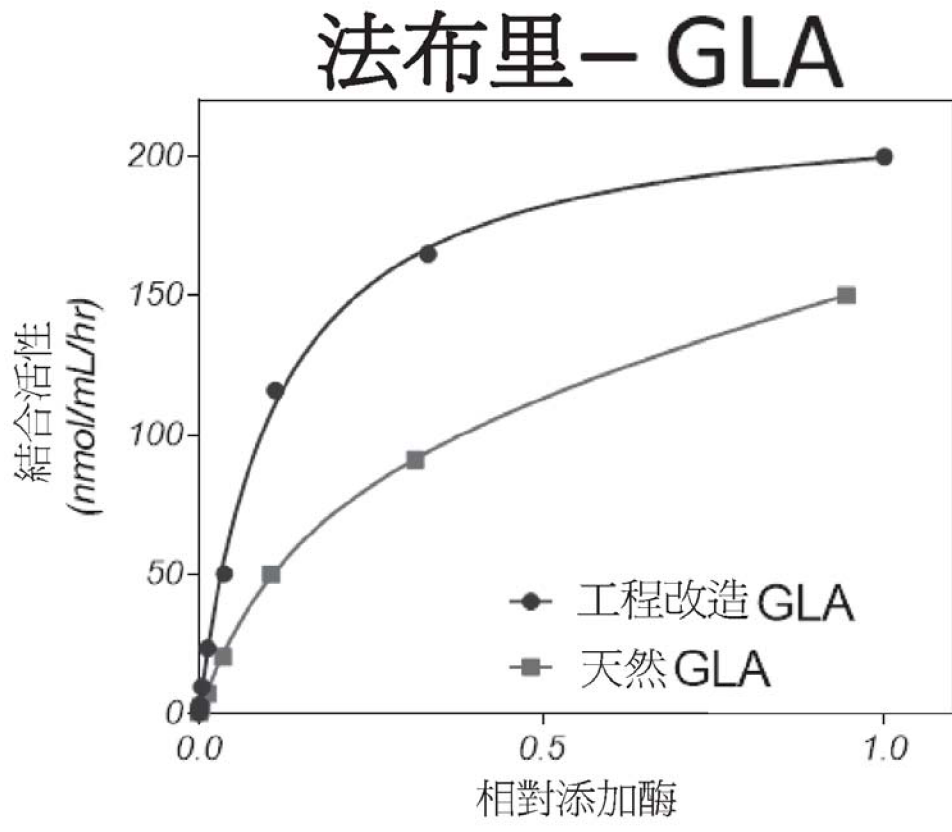


圖 37

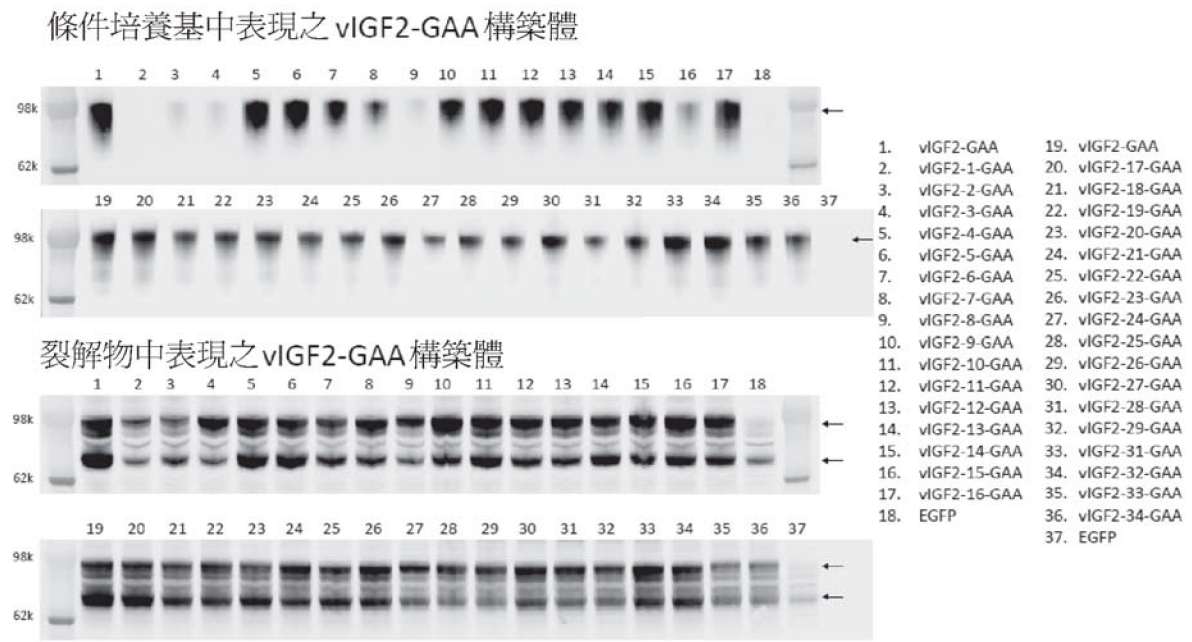


圖 38

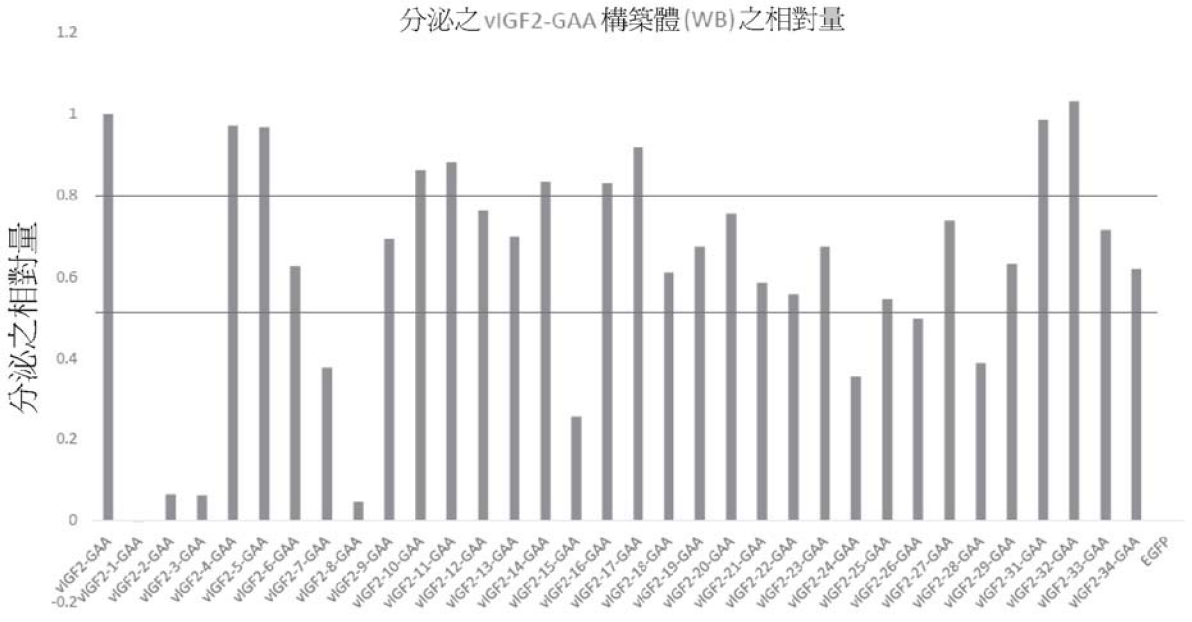


圖 39

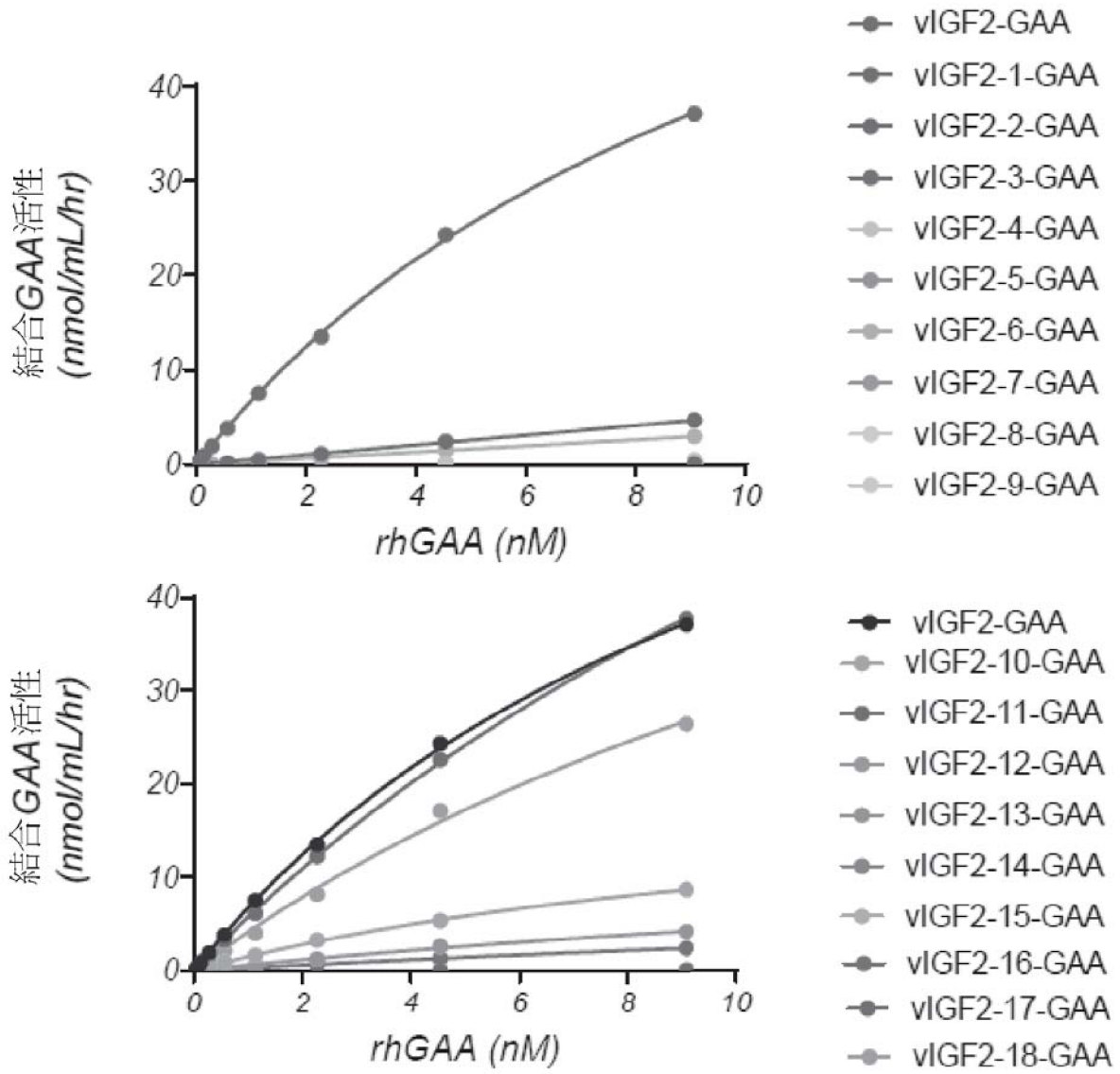


圖 40

構築體	Bmax (nmol/mL/hr)	Kd (nM)	
vIGF2-GAA	85	12	
vIGF2-1-GAA	-	-	
vIGF2-2-GAA	-	-	
vIGF2-3-GAA	-	-	
vIGF2-4-GAA	-	-	
vIGF2-5-GAA	-	-	
vIGF2-6-GAA	-	-	
vIGF2-7-GAA	-	-	
vIGF2-8-GAA	-	-	
vIGF2-9-GAA	-	-	
vIGF2-10-GAA	21	13	
vIGF2-11-GAA	-	-	
vIGF2-12-GAA	-	-	
vIGF2-13-GAA	16	25	
vIGF2-14-GAA	-	-	
vIGF2-15-GAA	-	-	
vIGF2-16-GAA	14	45	
vIGF2-17-GAA	124	21	←
vIGF2-18-GAA	82	19	←

圖 41

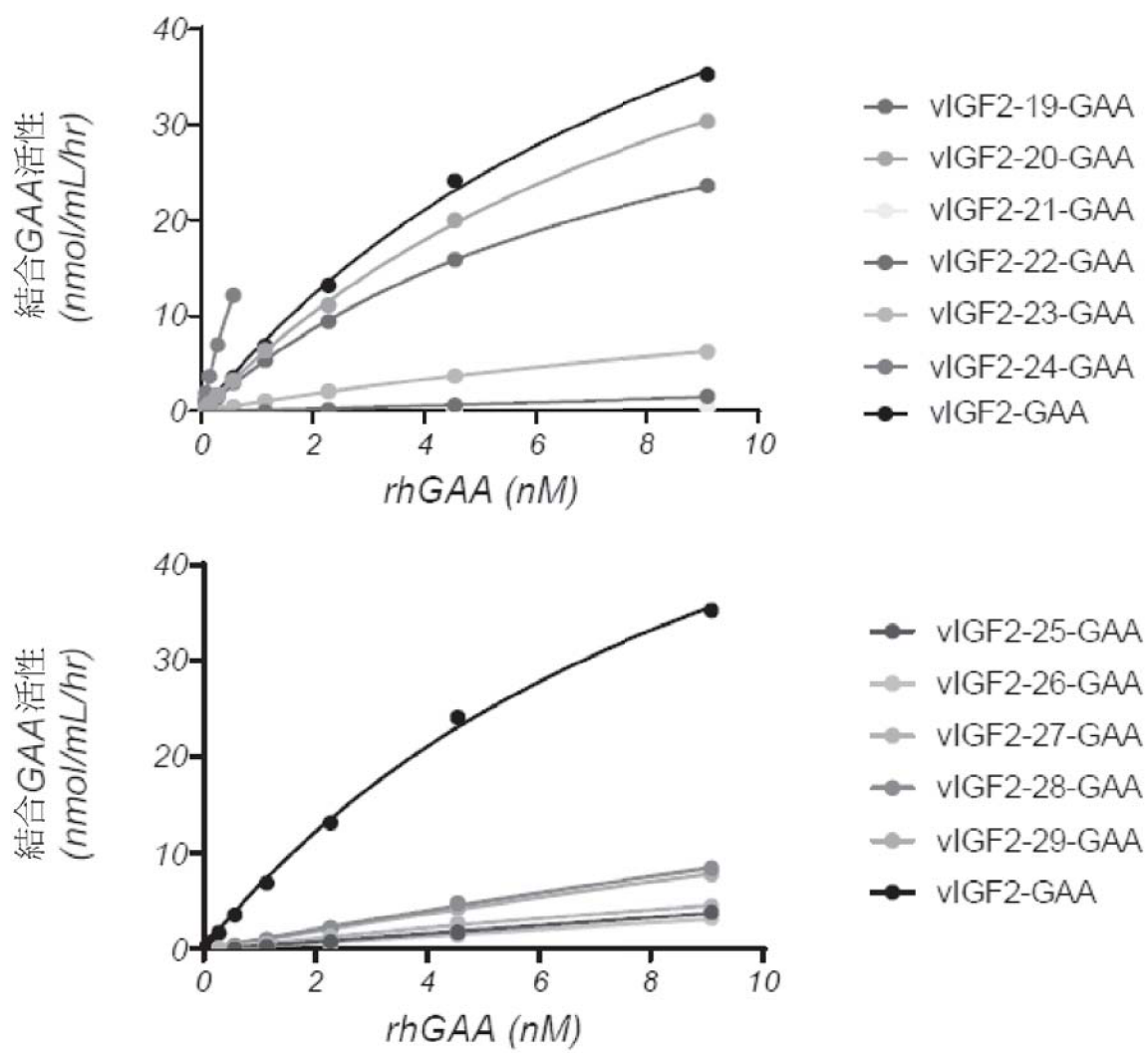


圖 42

構築體	Bmax (nmol/mL/hr)	Kd (nM)
vIGF2-GAA	78	11
vIGF2-19-GAA	-	-
vIGF2-20-GAA	-	-
vIGF2-21-GAA	67	11
vIGF2-22-GAA	46	8.7
vIGF2-23-GAA	20	19
vIGF2-24-GAA	50	1.8
vIGF2-25-GAA	-	-
vIGF2-26-GAA	-	-
vIGF2-27-GAA	24	39
vIGF2-28-GAA	66	62
vIGF2-29-GAA	69	70



圖 43

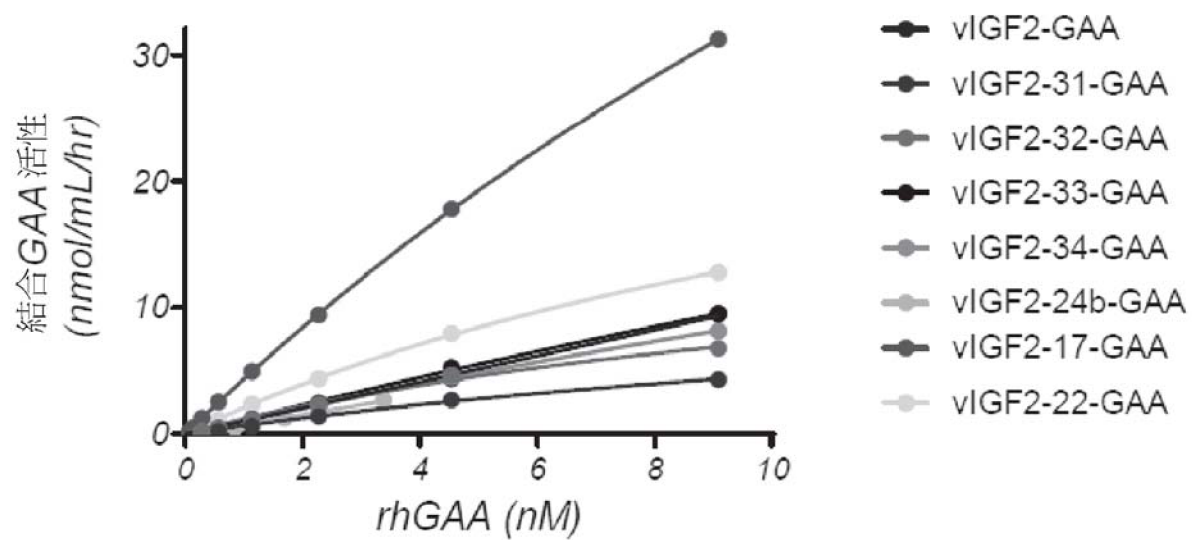


圖 44

構築體	Bmax (nmol/mL/hr)	Kd (nM)	
vIGF2-GAA	-	-	
vIGF2-31-GAA	14	20	
vIGF2-32-GAA	18	15	
vIGF2-33-GAA	87	74	←
vIGF2-34-GAA	54	51	
vIGF2-17-GAA	132	29	←
vIGF2-22-GAA	35	16	←
vIGF2-24b-GAA	-	-	

圖 45

vIGF2-GAA 細胞吸收 (PM25)

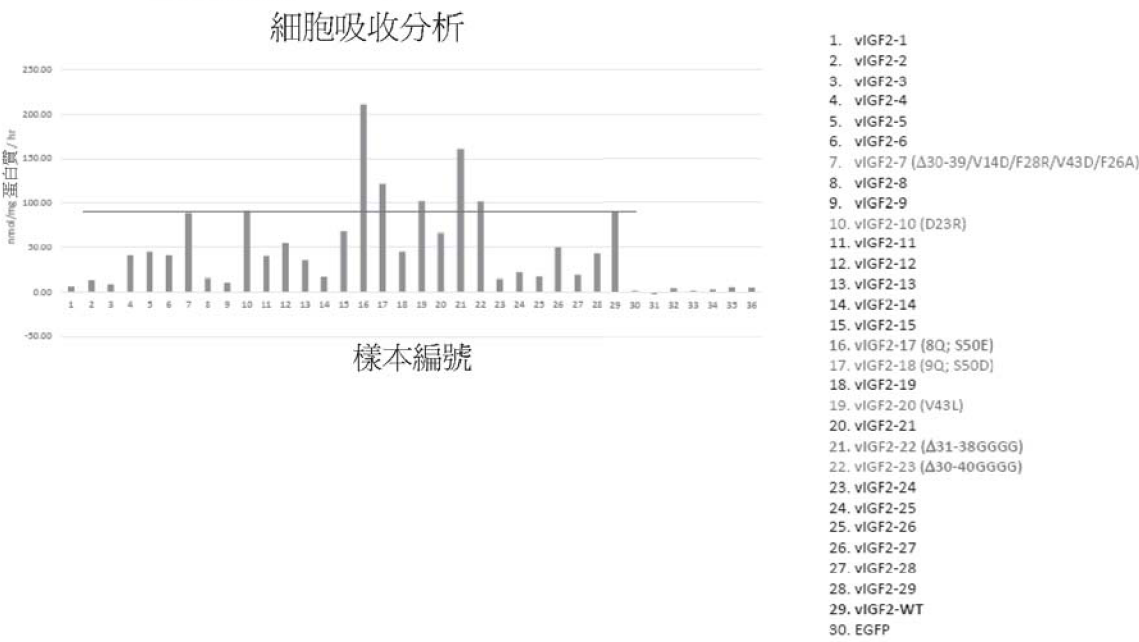


圖 46

vIGF2-GAA 吸收分析

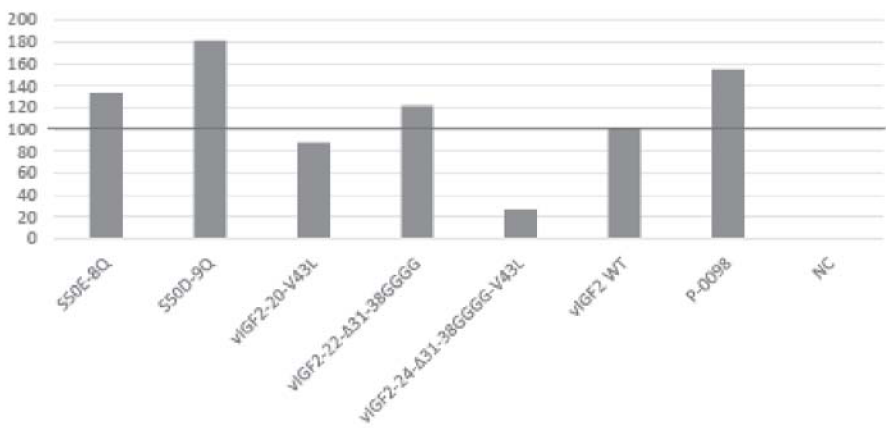


圖 47

vIGF2:
vIGF2-31:
vIGF2-32:

Δ1-4, E6R, Y27L, K65R
vIGF2 + Δ31-38GGGG V43L S50D
vIGF2 + Δ31-38GGGG V43L S50E

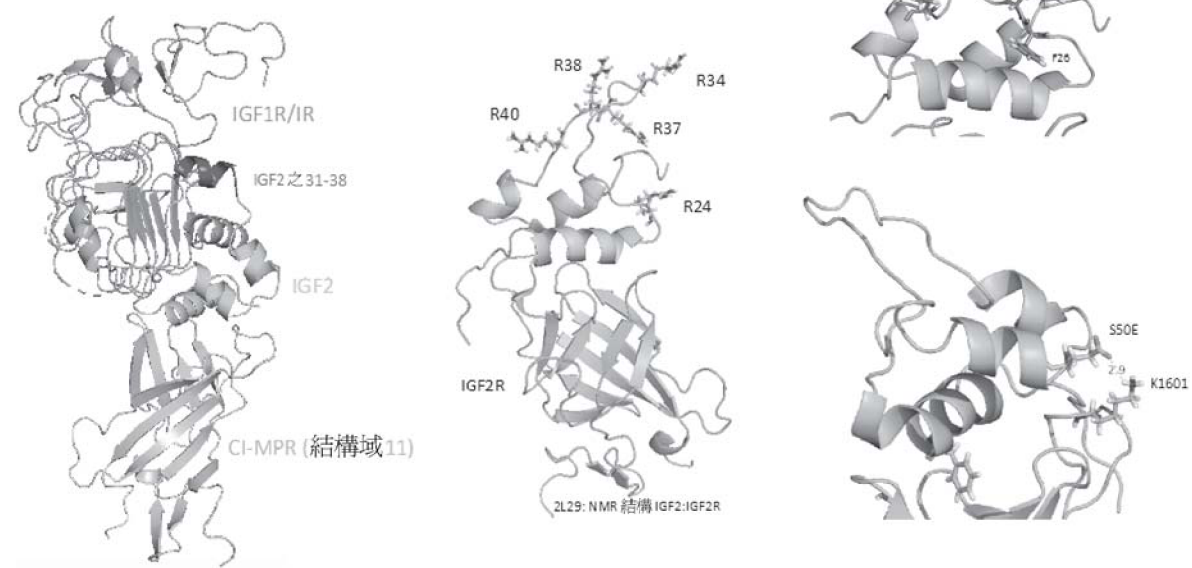


圖 48

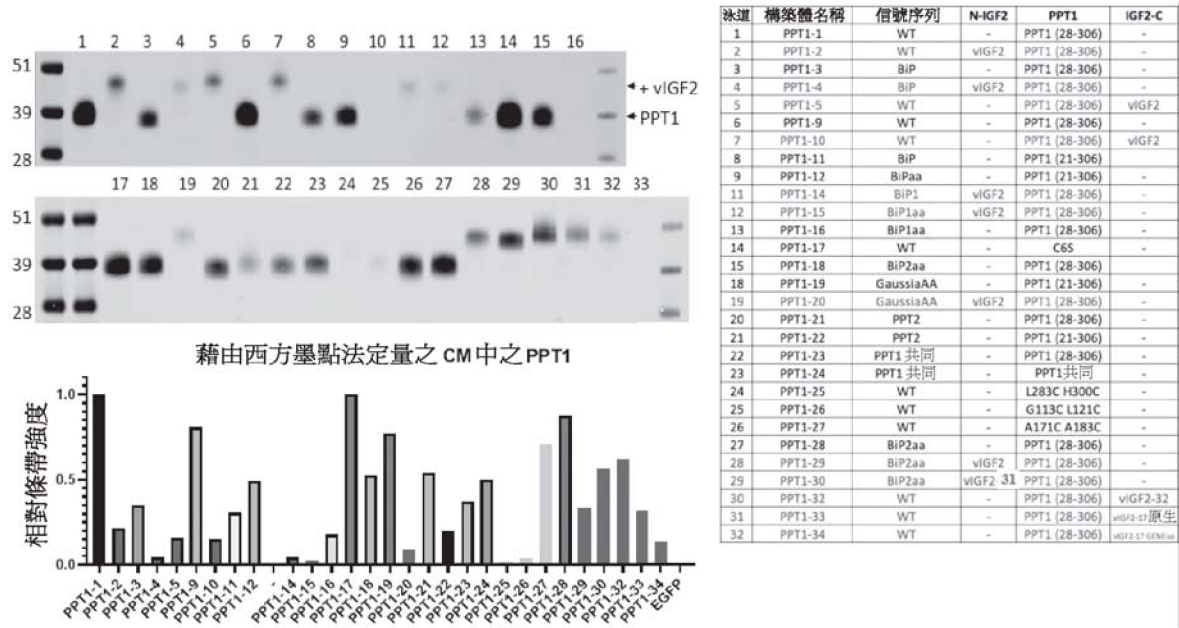


圖 49

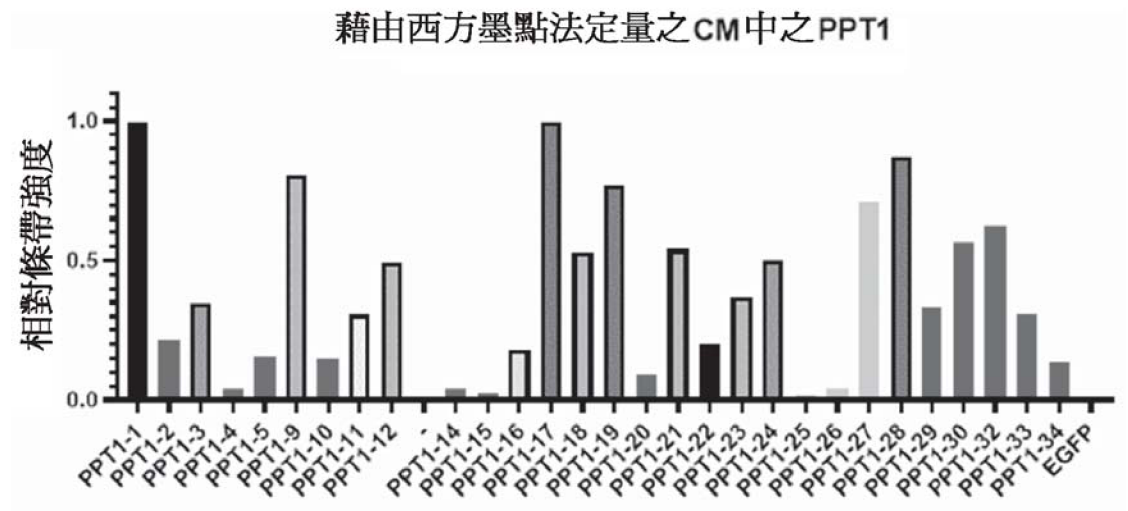


圖 50

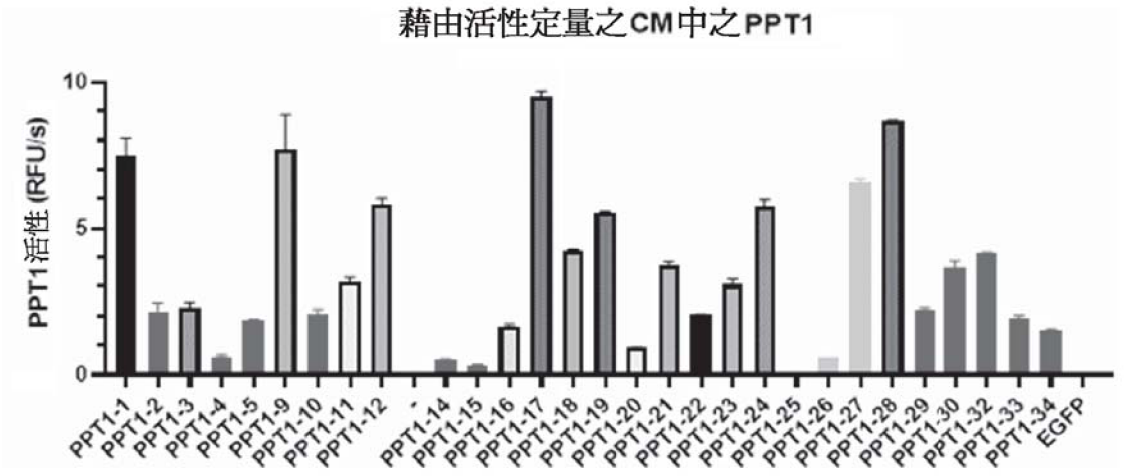


圖 51

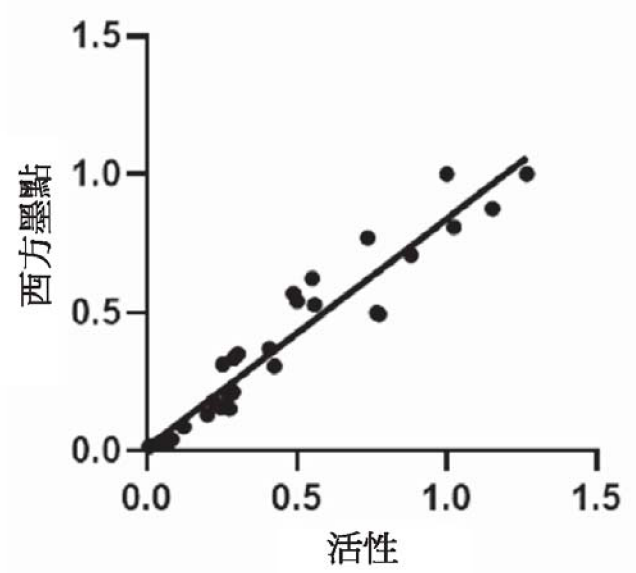


圖 52

在M6P存在下PPT1構築體與CI-MPR之結合

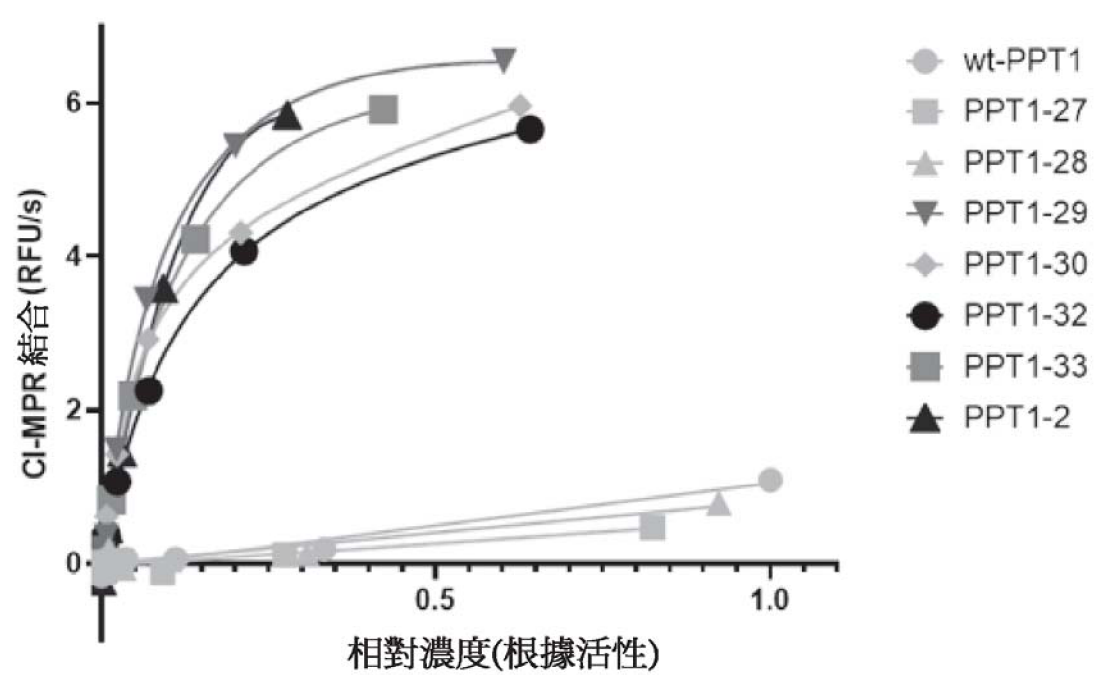


圖 53

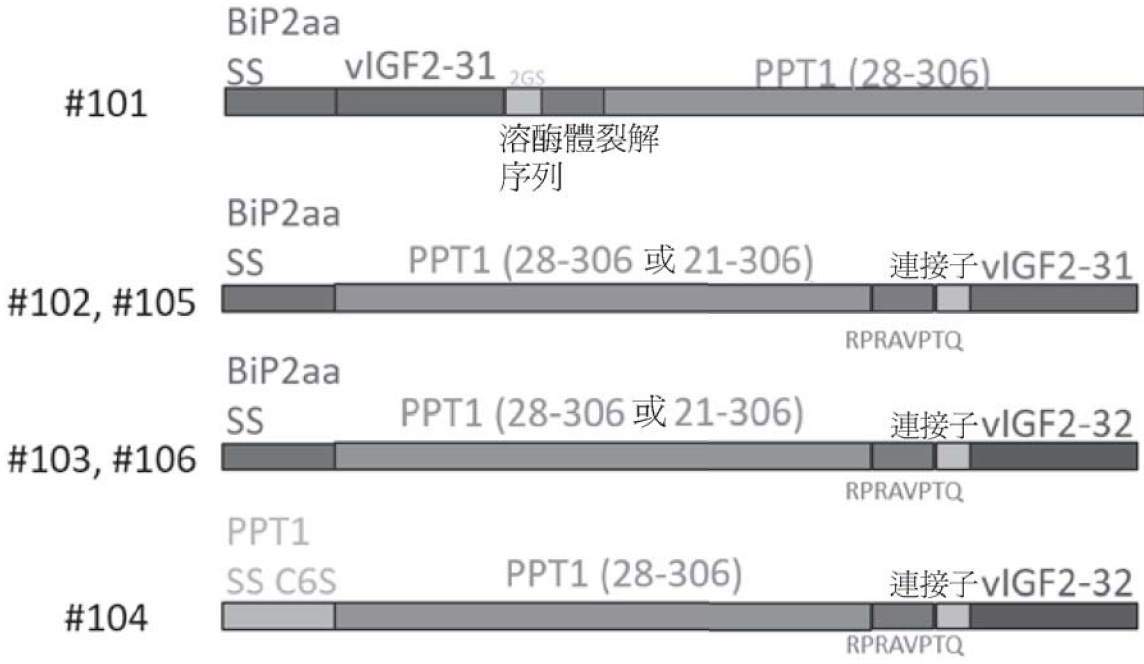


圖 54

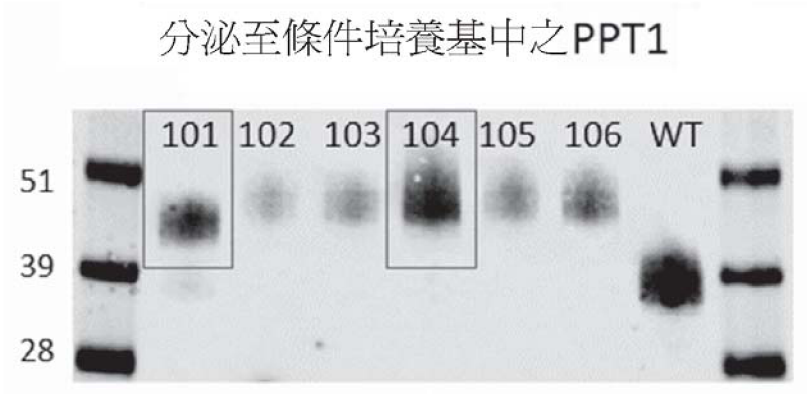


圖 55

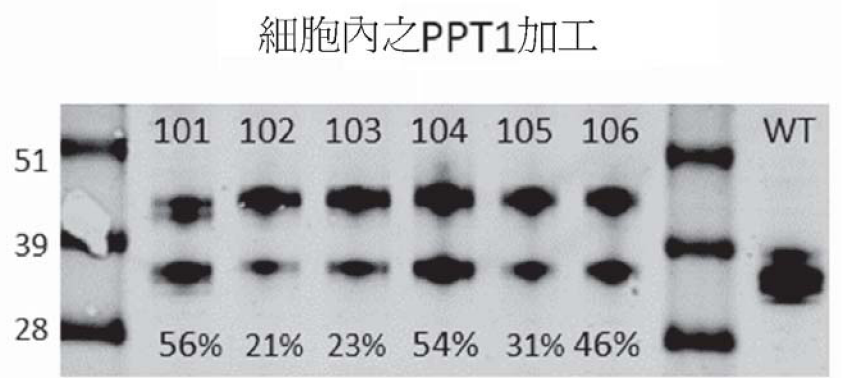


圖 56

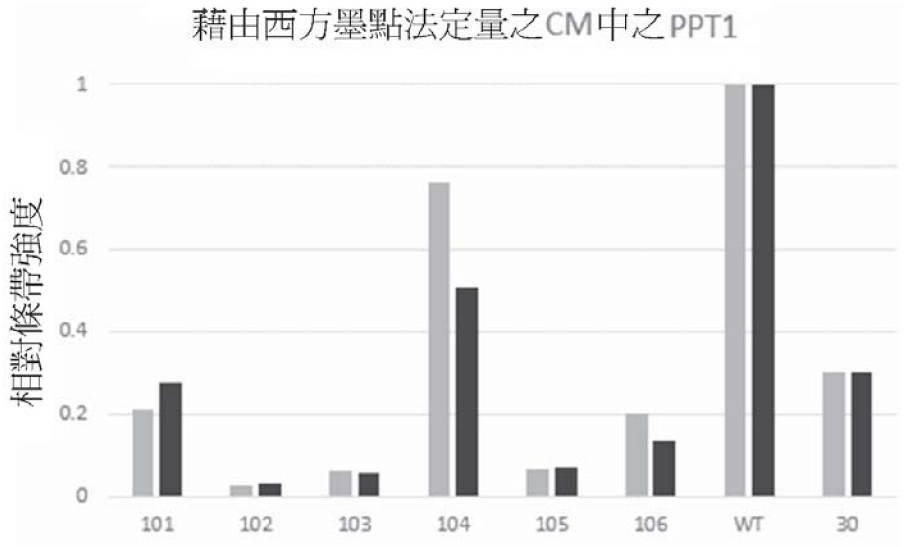


圖 57

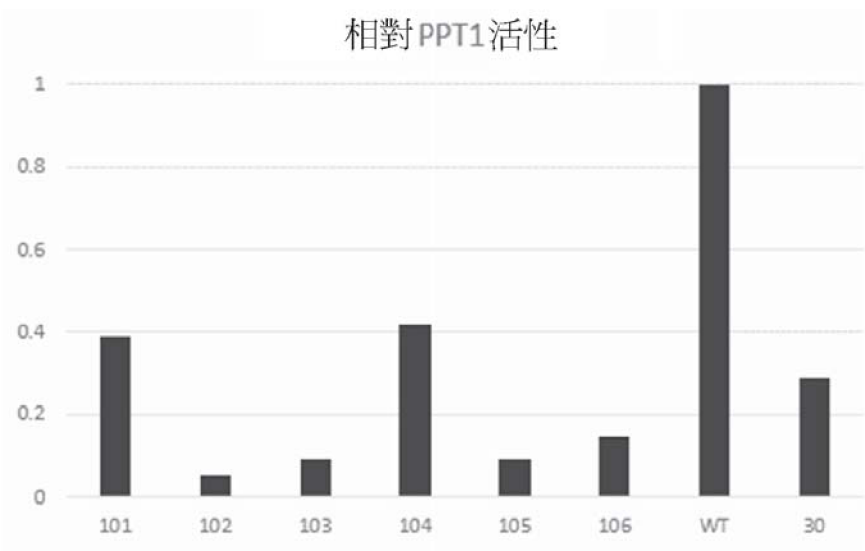


圖 58

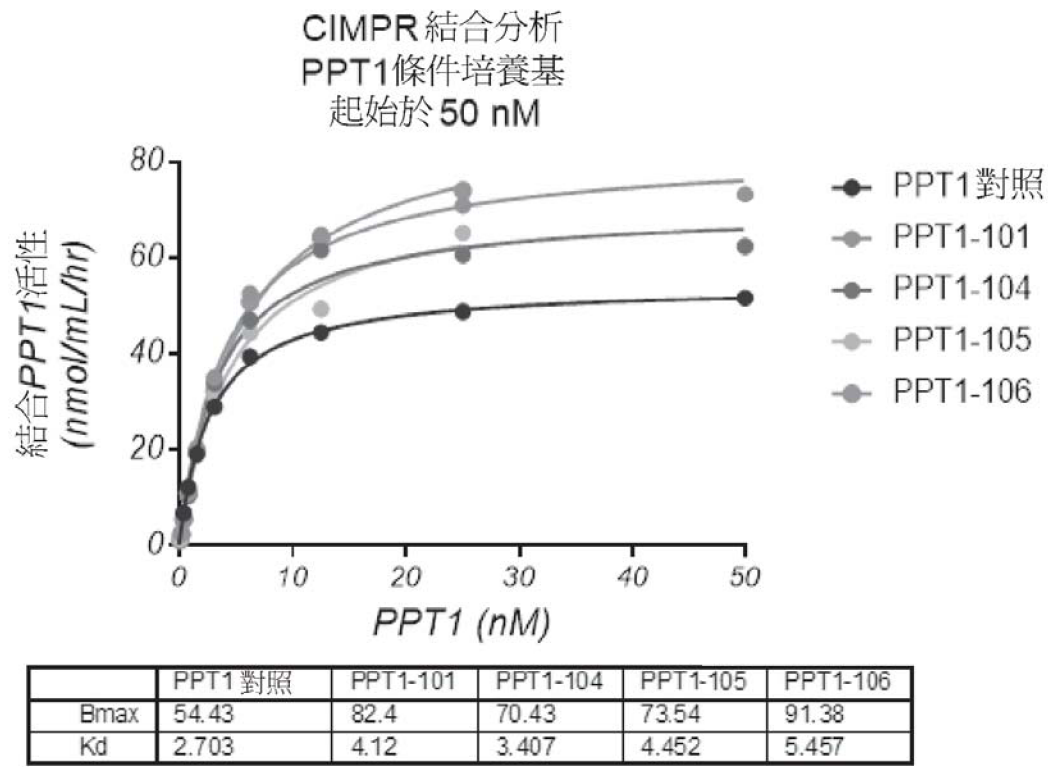


圖 59

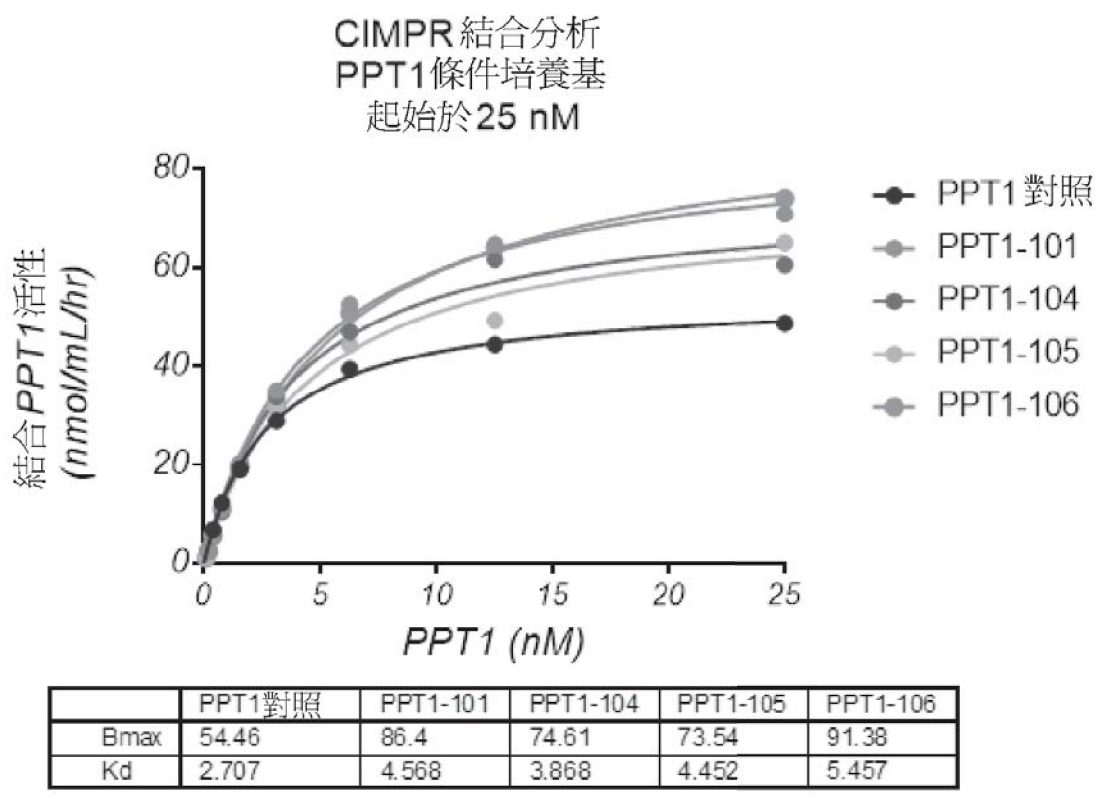


圖 60

	DGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLVGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYA	
1	DGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLVGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYA	622
2	DGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLVGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYA	622
3	DGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLVGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYA	622
4	DGCPNNELENPPYVPGVVGGTLQAATICASSHQFLSTHYNLHNLVGLTEAIAASHRALVKARGTRPFVISRSTFAGHGRYA	618
	GHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEP	
1	GHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEP	702
2	GHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEP	702
3	GHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEP	702
4	GHWTGDVWSSWEQLASSVPEILQFNLLGVPLVGADVCGFLGNTSEELCVRWTQLGAFYPPFMRNHNSLLSLPQEPYSFSEP	698
	AQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLG	
1	AQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLG	782
2	AQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLG	782
3	AQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLG	782
4	AQQAMRKALTLRYALLPHLYTLFHQAHVAGETVARPLFLEFPKDSSTWTVDHQLLWGEALLITPVLQAGKAEVTGYFPLG	778
	TWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALT KG	
1	TWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALT KG	862
2	TWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALT KG	862
3	TWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALT KG	862
4	TWYDLQTVPVEALGSLPPPPAAPREPAIHSEGQWVTLPAPLDTINVHLRAGYIIPLQGPGLTTTESRQQPMALAVALT KG	858
	GEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSP	
1	GEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSP	942
2	GEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSP	942
3	GEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSP	942
4	GEARGELFWDDGESLEVLERGAYTQVIFLARNTIVNELVRVTSEGAGLQLQKVTVLGVATAPQQVLSNGVPVSNFTYSP	938
	DTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC	
1	DTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC	964
2	DTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC	964
3	DTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC	964
4	DTKVLDICVSLLMGEQFLVSWC	960

圖 61(續)

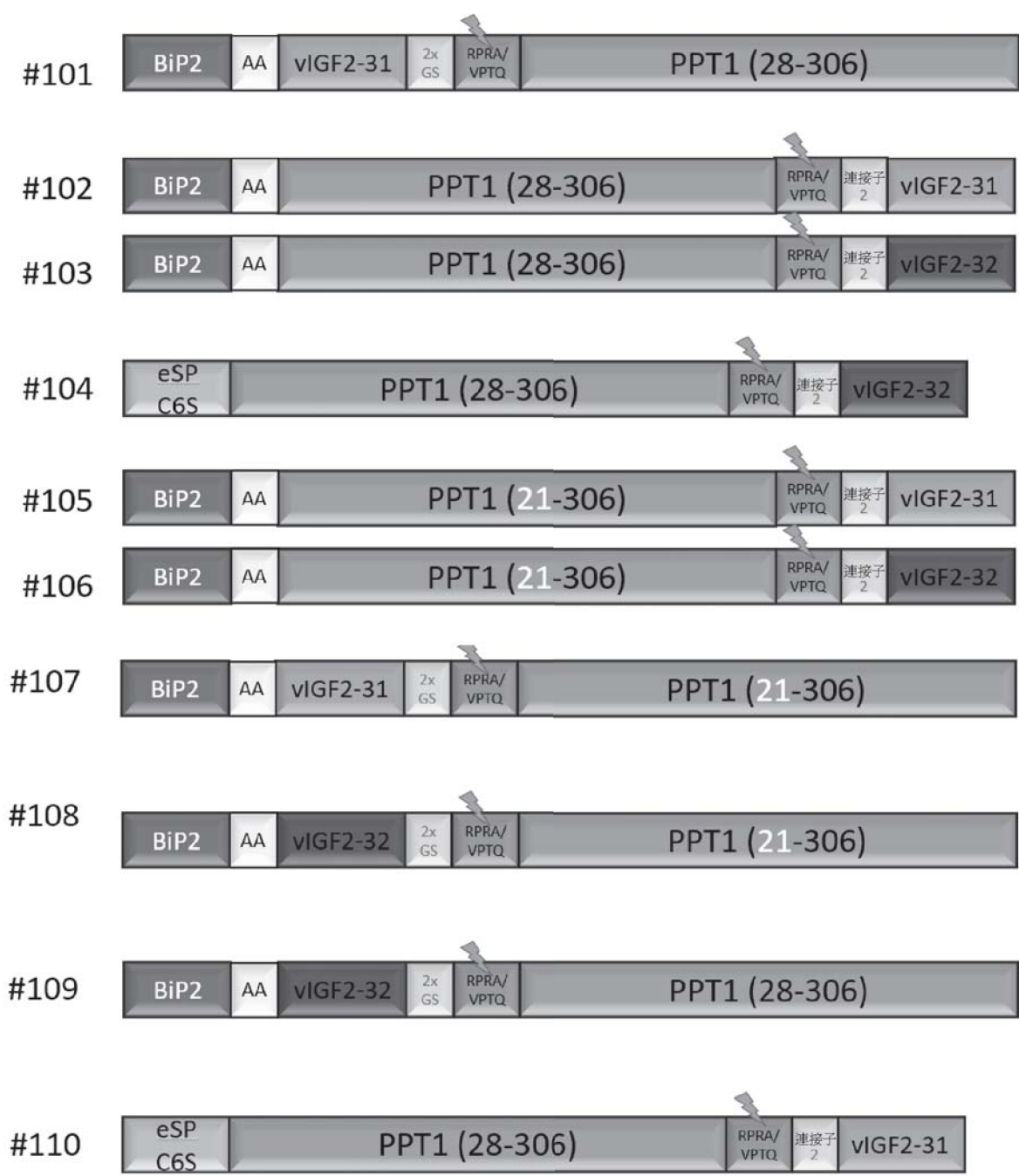


圖 62

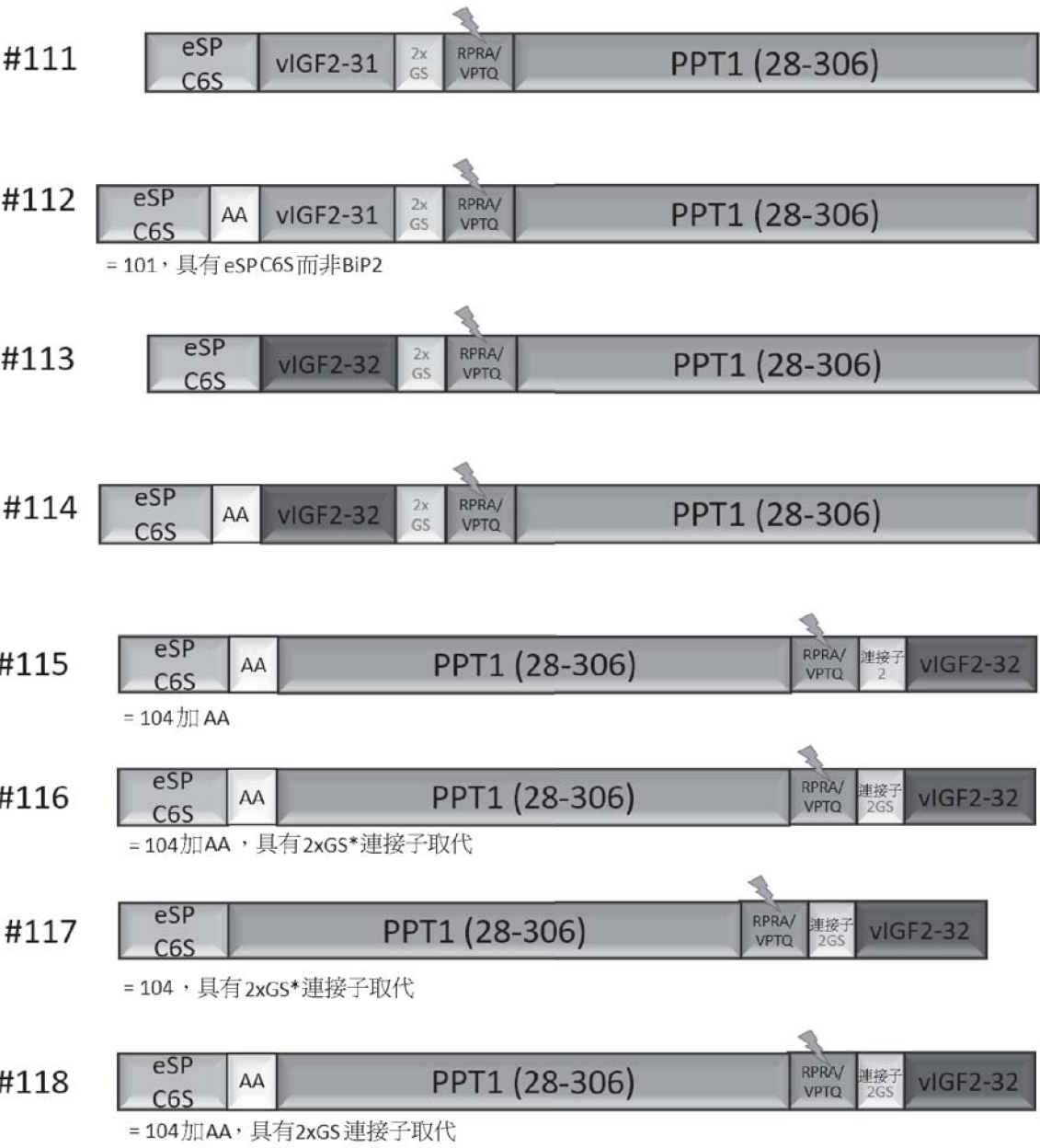


圖 62(續)

PPT1 篩選(根據平均值正規化)

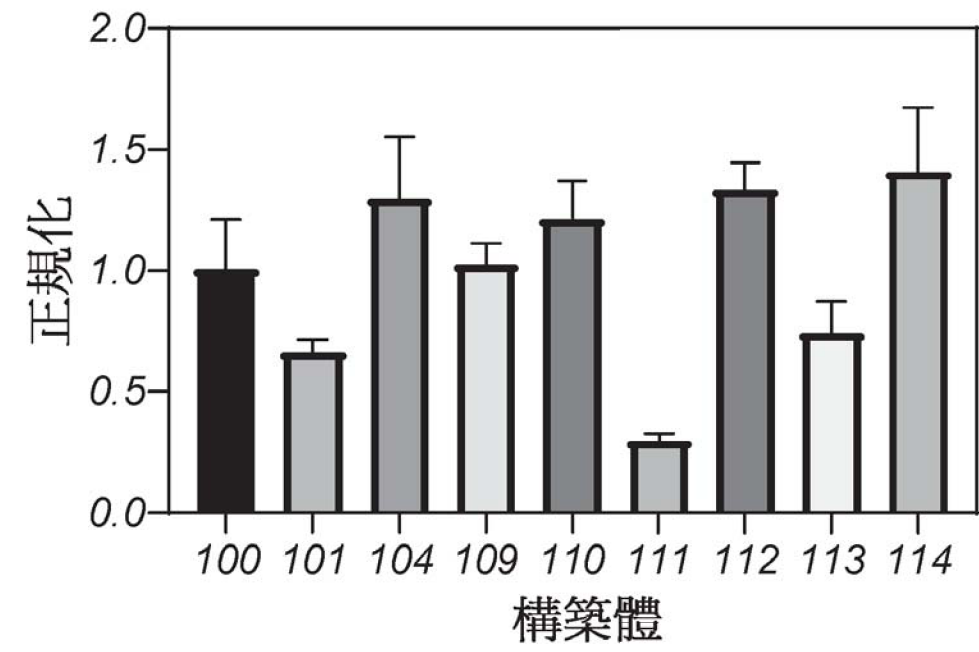
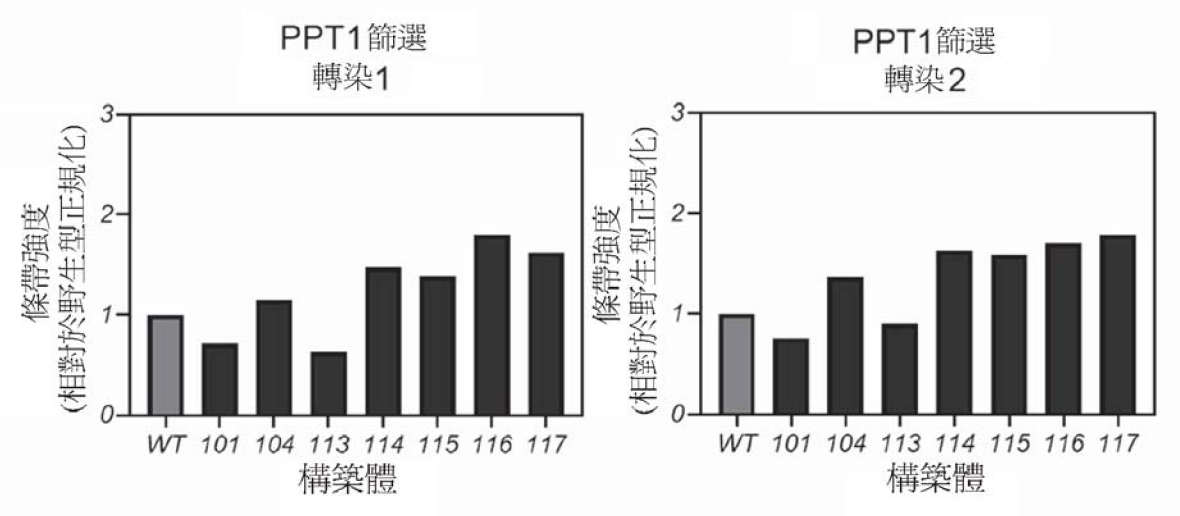
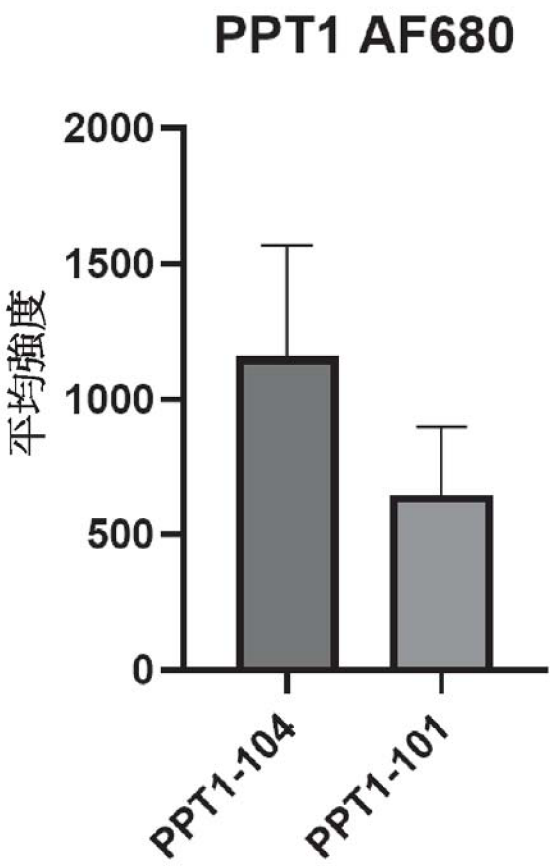


圖 63

A



B

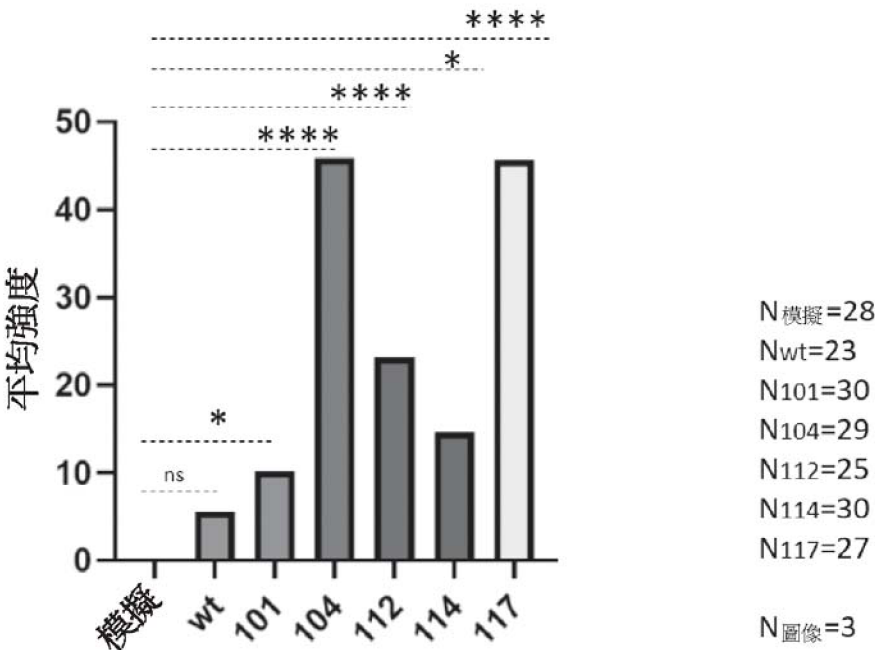


圖 64



圖 65

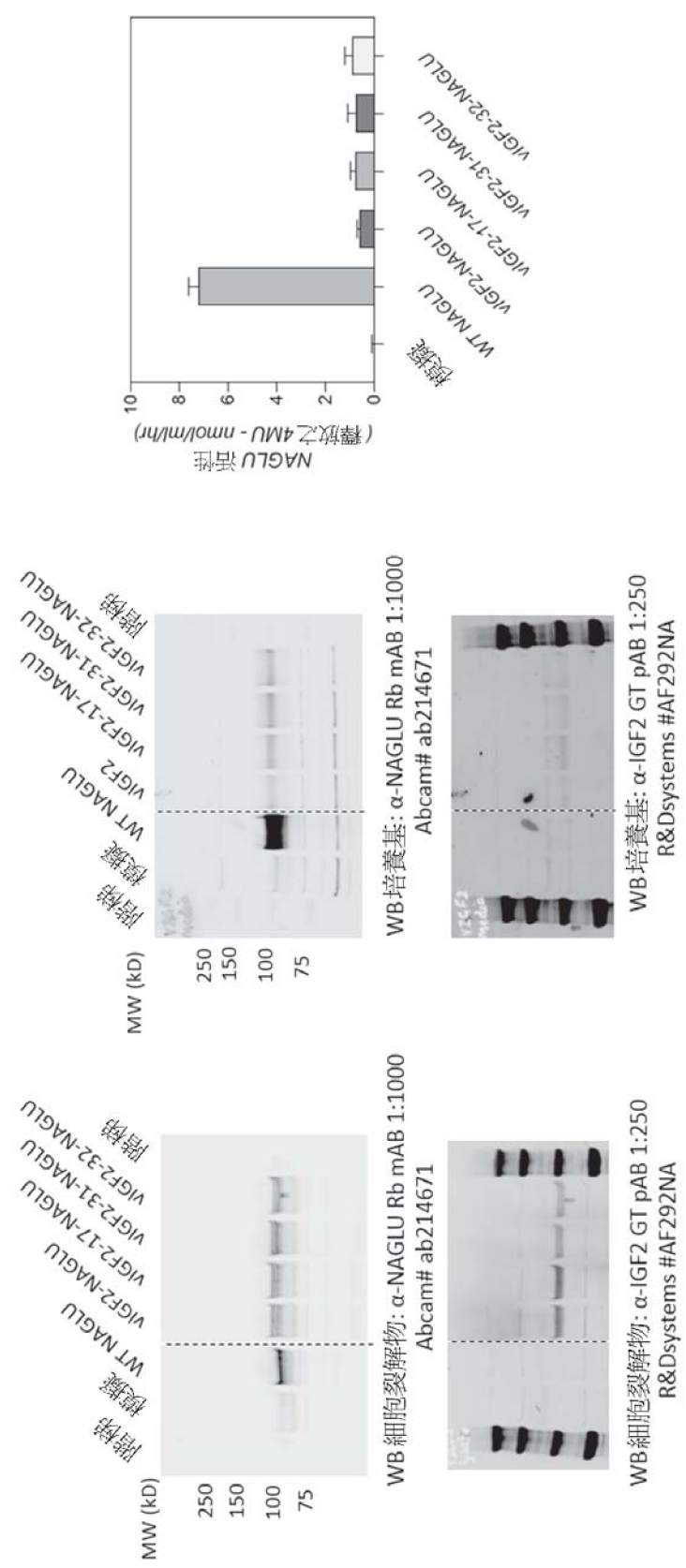
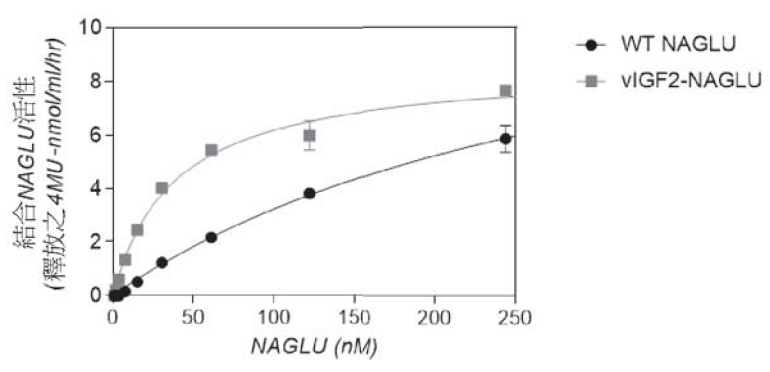


圖 66



樣本	比活性 (nmol/ml/hr)	<i>B</i> max (nmol/ml/hr)	<i>K</i> d (nM)
WT-NAGLU	4613	13.75	325.1
vIGF2-NAGLU	1726	8.558	38.25

圖 67

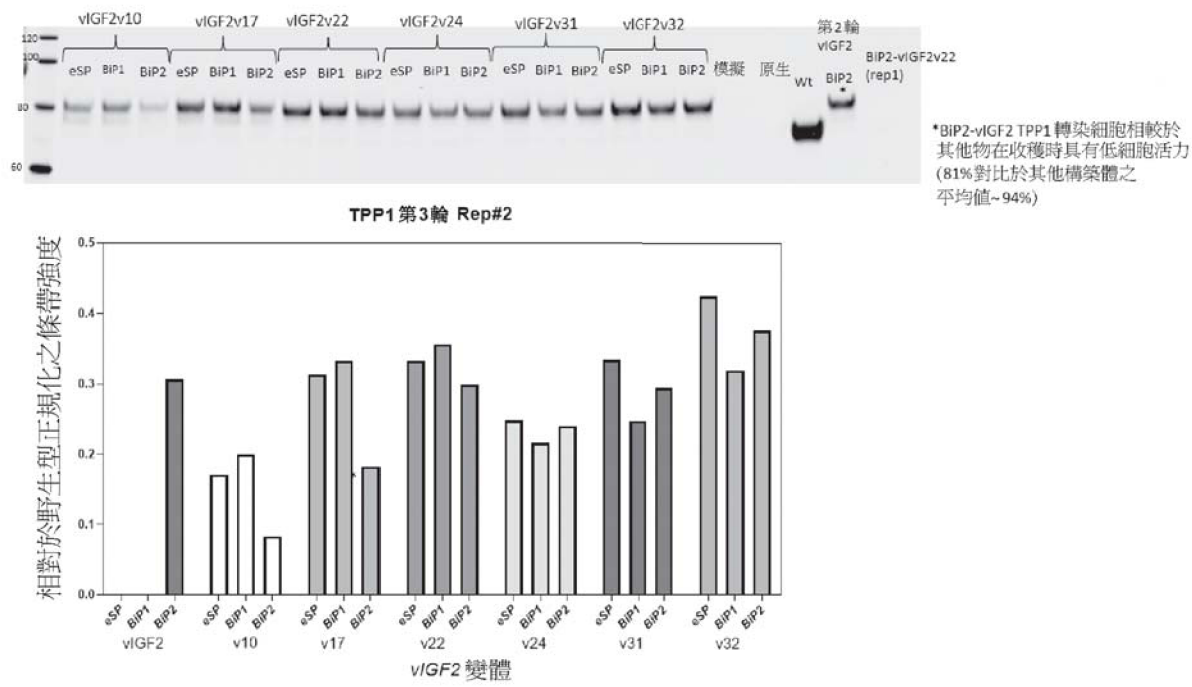


圖 68
CIMPR 結合分析

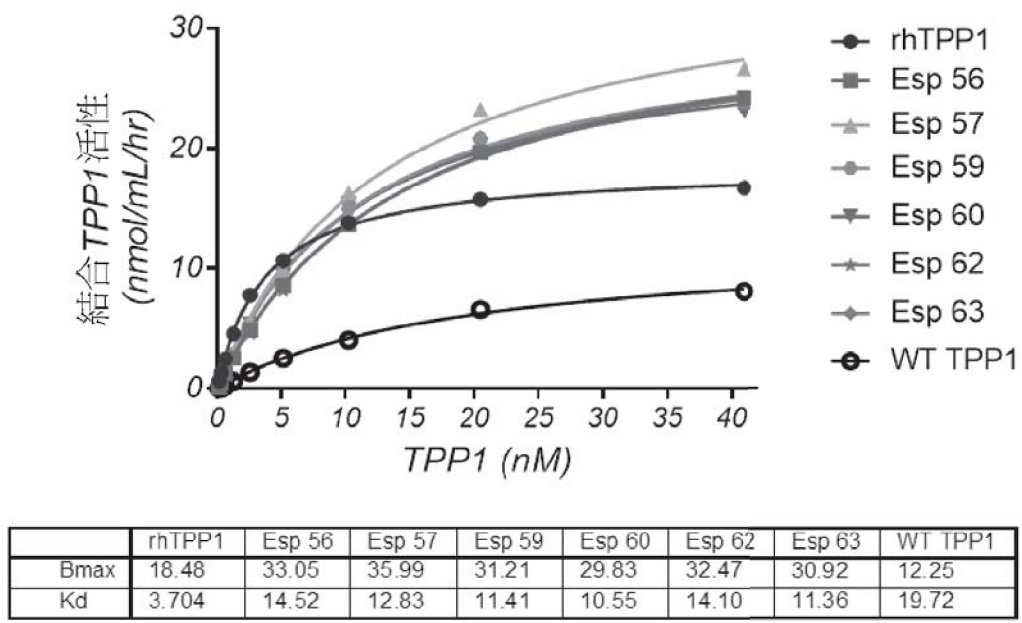


圖 69

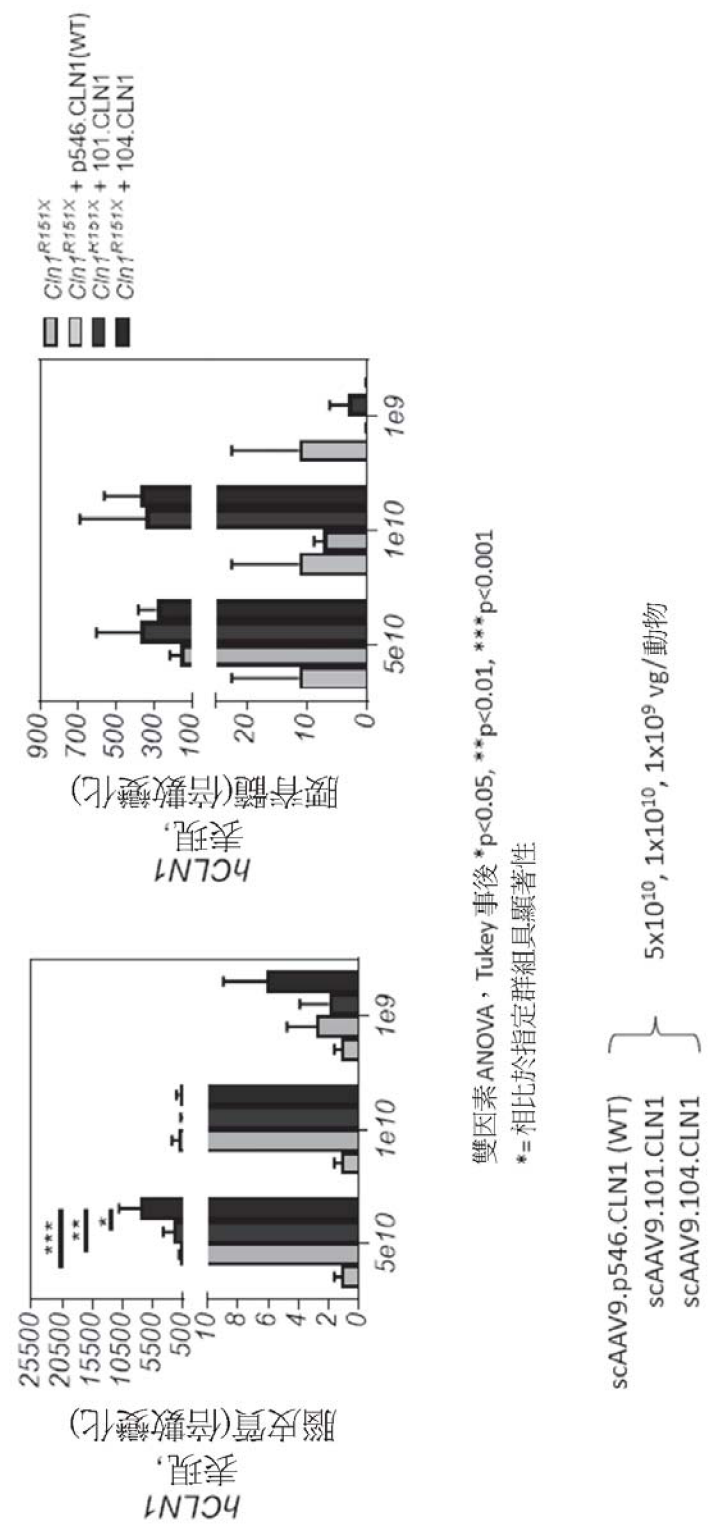


圖 70

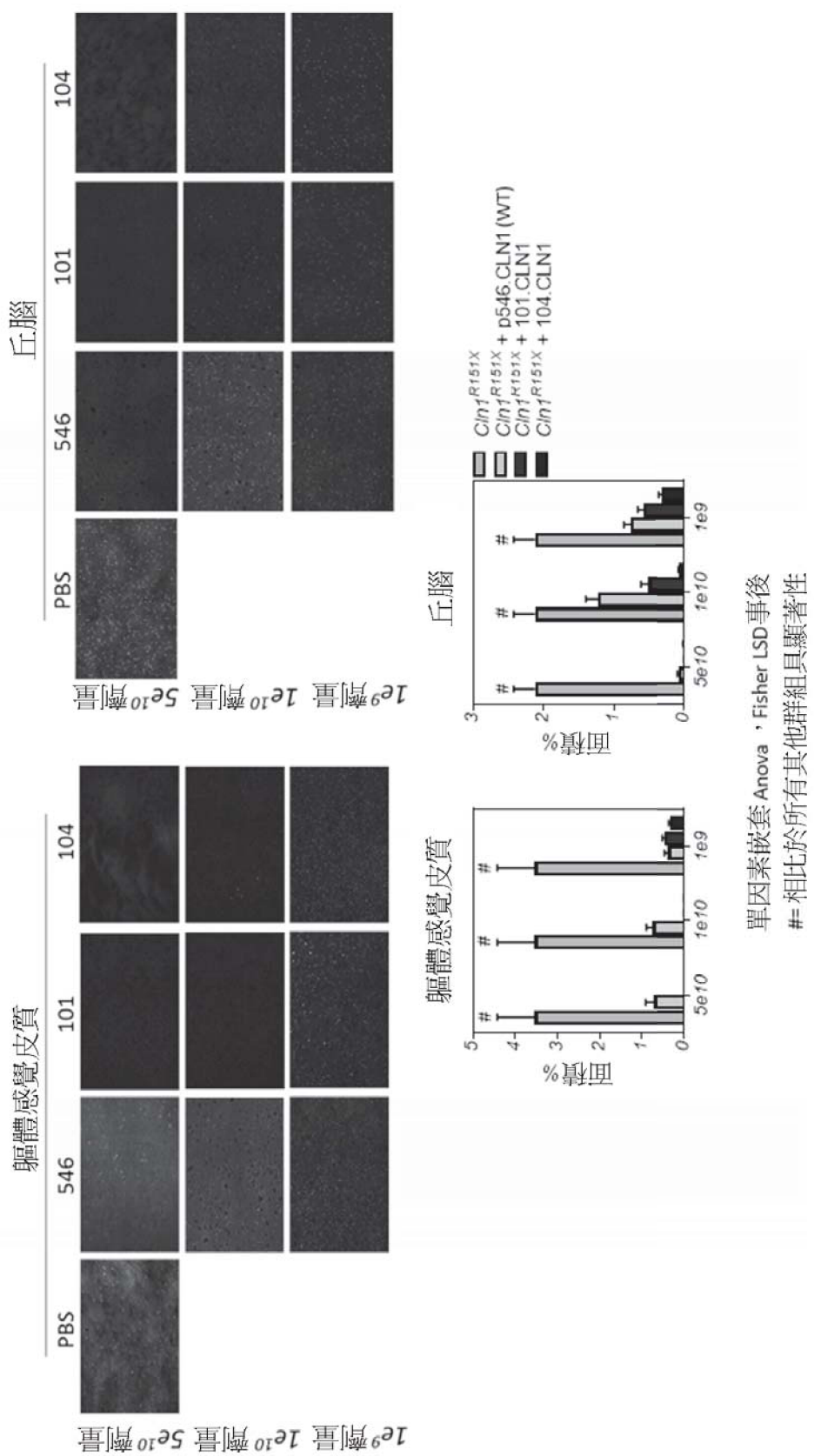


圖 71

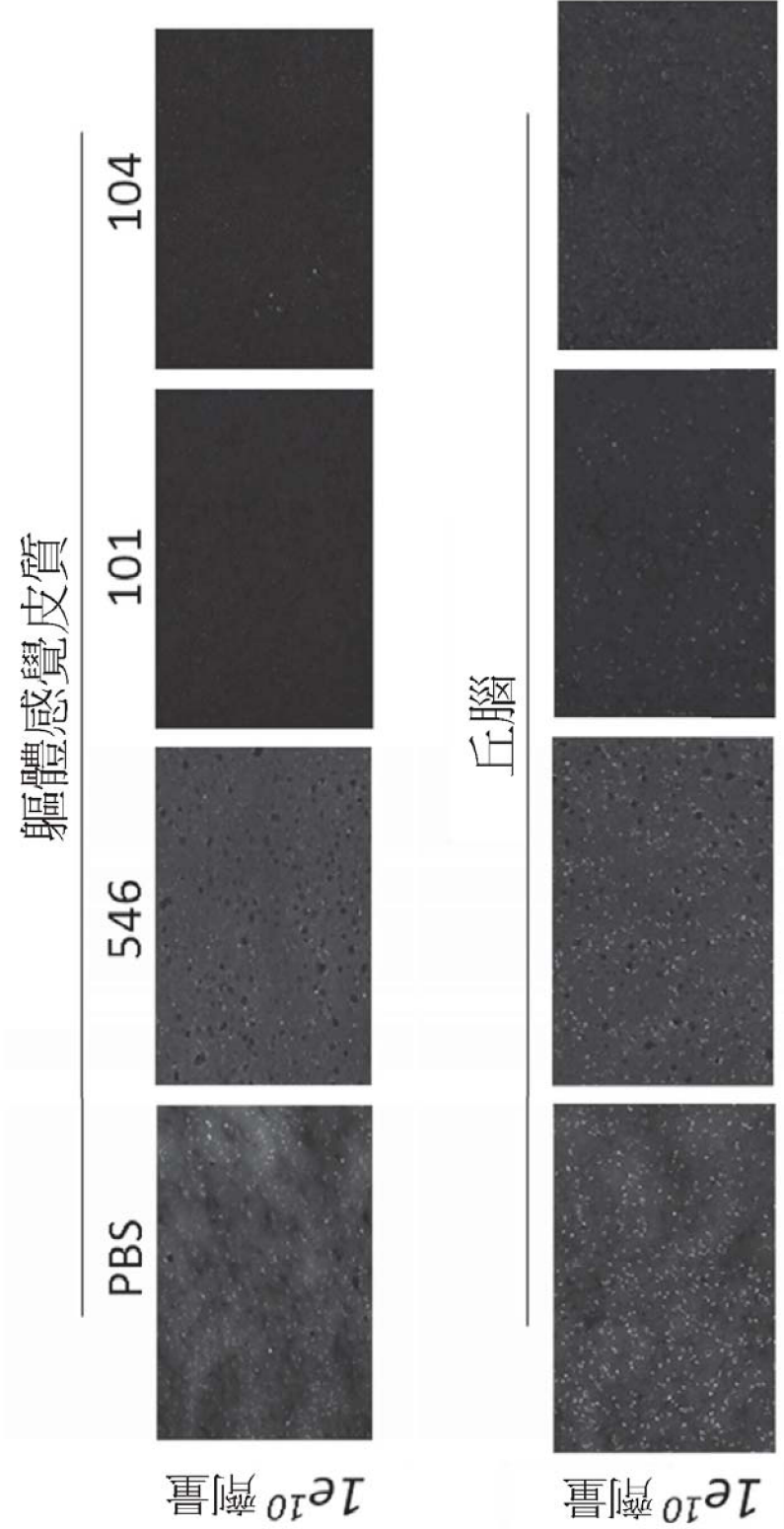


圖 72

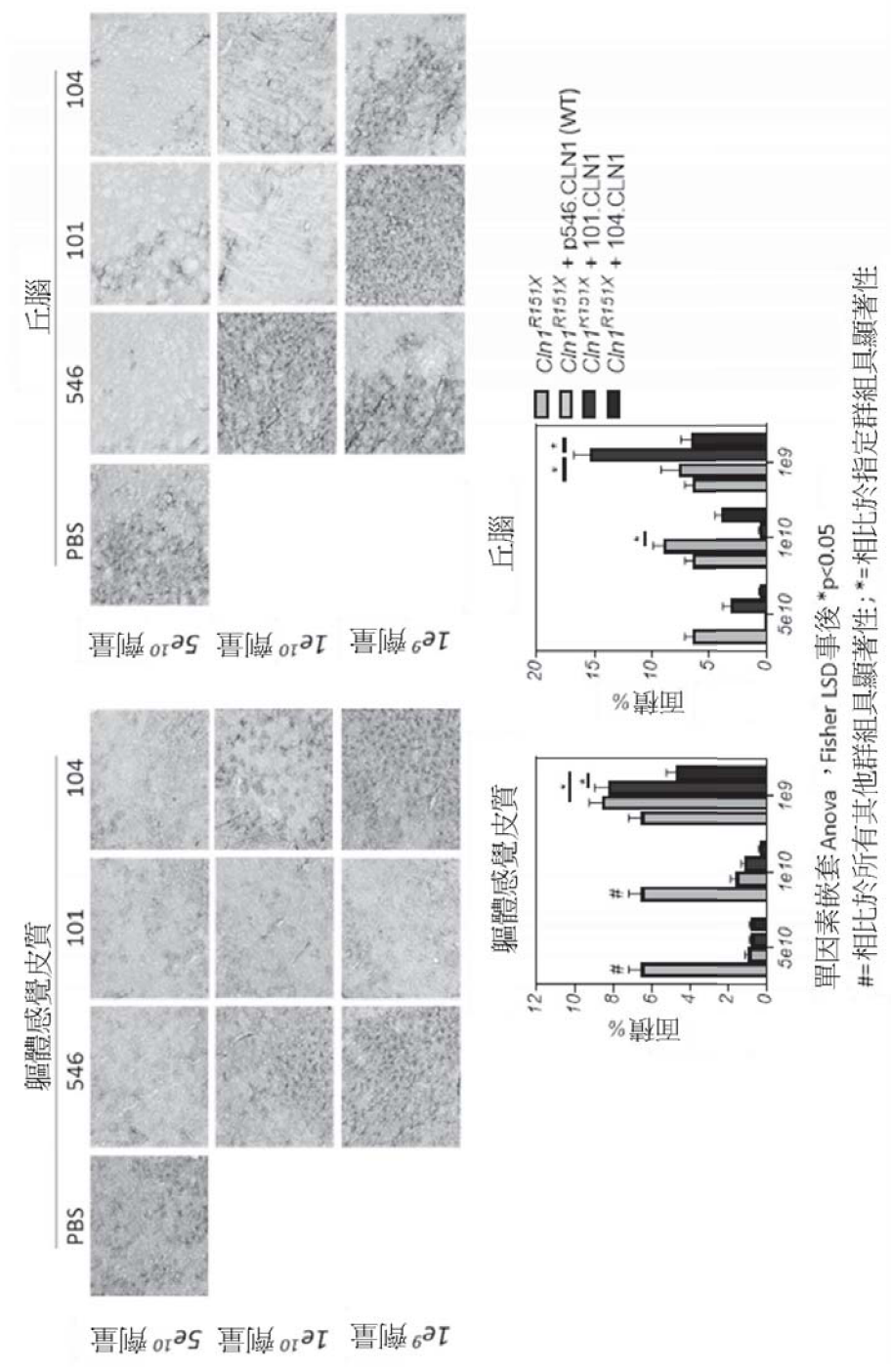


圖 73

表現 / PPT1 分泌，相對於野生型正規化，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。

【0114】 圖 64 顯示如藉由免疫螢光量測之 PPT1 構築體在大鼠皮質神經元中之吸收。(A) 顯示純化之 PPT1-101 及 PPT1-104 之神經元吸收。(B) 顯示來自培養基(未純化)之 PPT-1 構築體之神經元吸收。

【0115】 圖 65 顯示額外 NAGLU 構築體。圖 66 顯示西方墨點法確定之 NAGLU 構築體的 NAGLU 含量以及藉由 4-MU 分析確定之酶活性。

【0116】 圖 67 (A) 顯示 NAGLU 構築體之表現，相對於野生型、未標記之 PPT1 (構築體 100) 進行正規化，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。利用標準差誤差條顯示每個樣本之四個重複轉染之平均強度。(B) 顯示培養基中之 PPT1 表現 / PPT1 分泌，相對於野生型正規化，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。

【0117】 圖 68 顯示相對於野生型、未標記之 TPP1 正規化之 TPP1 構築體的表現，如藉由西方墨點法上之條帶強度所量測。

【0118】 圖 69 顯示 TPP1 構築體之 CIMPR 結合。

【0119】 圖 70 顯示如藉由 RT-qPCR 偵測之人類 CLN1 轉殖基因表現。

【0120】 圖 71-72 顯示腦自體螢光存儲材料(ASM)積累，其為溶酶體功能障礙之相關因素。

【0121】 圖 73 顯示神經膠質原纖維酸性蛋白(GFAP)，其為星形膠質細胞增生及神經炎症之相關因素。

【序列表】

<110> 美商阿米庫斯醫療股份有限公司(Amicus Therapeutics, Inc.)
<120> 變體IGF2構築體

<160> 250
<170> PatentIn 版本 3.5
<210> 1
<211> 952
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 天然hGAA

<400> 1

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

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

Leu Gly Phe His Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr
370 375 380

Arg Gln Val Val Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val
385 390 395 400

Gln Trp Asn Asp Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe
405 410 415

Asn Lys Asp Gly Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His
420 425 430

Gln Gly Gly Arg Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser
435 440 445

Ser Gly Pro Ala Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg
450 455 460

Gly Val Phe Ile Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val
465 470 475 480

Trp Pro Gly Ser Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu
485 490 495

Ala Trp Trp Glu Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe
500 505 510

Asp Gly Met Trp Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly
515 520 525

Ser Glu Asp Gly Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val
530 535 540

Pro Gly Val Val Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser
545 550 555 560

Ser His Gln Phe Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly
565 570 575

Leu Thr Glu Ala Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly
580 585 590

Thr Arg Pro Phe Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg
第 3 頁

595					600					605						
Tyr	Ala	Gly	His	Trp	Thr	Gly	Asp	Val	Trp	Ser	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	
610					615					620						
Ala	Ser	Ser	Val	Pro	Glu	Ile	Leu	Gln	Phe	Asn	Leu	Leu	Gly	Val	Pro	
625					630					635					640	
Leu	Val	Gly	Ala	Asp	Val	Cys	Gly	Phe	Leu	Gly	Asn	Thr	Ser	Glu	Glu	
645					650					655						
Leu	Cys	Val	Arg	Trp	Thr	Gln	Leu	Gly	Ala	Phe	Tyr	Pro	Phe	Met	Arg	
660					665					670						
Asn	His	Asn	Ser	Leu	Leu	Ser	Leu	Pro	Gln	Glu	Pro	Tyr	Ser	Phe	Ser	
675					680					685						
Glu	Pro	Ala	Gln	Gln	Ala	Met	Arg	Lys	Ala	Leu	Thr	Leu	Arg	Tyr	Ala	
690					695					700						
Leu	Leu	Pro	His	Leu	Tyr	Thr	Leu	Phe	His	Gln	Ala	His	Val	Ala	Gly	
705					710					715					720	
Glu	Thr	Val	Ala	Arg	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Phe	Pro	Lys	Asp	Ser	Ser	
725					730					735						
Thr	Trp	Thr	Val	Asp	His	Gln	Leu	Leu	Trp	Gly	Glu	Ala	Leu	Leu	Ile	
740					745					750						
Thr	Pro	Val	Leu	Gln	Ala	Gly	Lys	Ala	Glu	Val	Thr	Gly	Tyr	Phe	Pro	
755					760					765						
Leu	Gly	Thr	Trp	Tyr	Asp	Leu	Gln	Thr	Val	Pro	Val	Glu	Ala	Leu	Gly	
770					775					780						
Ser	Leu	Pro	Pro	Pro	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Glu	Pro	Ala	Ile	His	Ser	
785					790					795					800	
Glu	Gly	Gln	Trp	Val	Thr	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Asp	Thr	Ile	Asn	Val	
805					810					815						
His	Leu	Arg	Ala	Gly	Tyr	Ile	Ile	Pro	Leu	Gln	Gly	Pro	Gly	Leu	Thr	
820					825					830						

Thr Thr Glu Ser Arg Gln Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr
835 840 845

Lys Gly Gly Glu Ala Arg Gly Glu Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser
850 855 860

Leu Glu Val Leu Glu Arg Gly Ala Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala
865 870 875 880

Arg Asn Asn Thr Ile Val Asn Glu Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly
885 890 895

Ala Gly Leu Gln Leu Gln Lys Val Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala
900 905 910

Pro Gln Gln Val Leu Ser Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr
915 920 925

Ser Pro Asp Thr Lys Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly
930 935 940

Glu Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
945 950

<210> 2
<211> 982
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 工程改造hGAA (BiP-vIGF2-GAA)

<400> 2

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

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

Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg
35 40 45

Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser
第 5 頁

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

Gly Leu Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr
290 295 300

Arg Ile Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn
305 310 315 320

Leu Tyr Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser
325 330 335

Ala His Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu
340 345 350

Gln Pro Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp
355 360 365

Val Tyr Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr
370 375 380

Leu Asp Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly
385 390 395 400

Phe His Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln
405 410 415

Val Val Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp
420 425 430

Asn Asp Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys
435 440 445

Asp Gly Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly
450 455 460

Gly Arg Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly
465 470 475 480

Pro Ala Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val
485 490 495

Phe Ile Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro
500 505 510

Gly Ser Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp
515 520 525

Trp Glu Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly
530 535 540

Met Trp Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu
545 550 555 560

Asp Gly Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly
565 570 575

Val Val Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His
580 585 590

Gln Phe Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr
595 600 605

Glu Ala Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg
610 615 620

Pro Phe Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala
625 630 635 640

Gly His Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser
645 650 655

Ser Val Pro Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val
660 665 670

Gly Ala Asp Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys
675 680 685

Val Arg Trp Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His
690 695 700

Asn Ser Leu Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro
705 710 715 720

Ala Gln Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu
725 730 735

Pro	His	Leu	Tyr	Thr	Leu	Phe	His	Gln	Ala	His	Val	Ala	Gly	Glu	Thr	
		740						745					750			
Val	Ala	Arg	Pro	Leu	Phe	Leu	Glu	Phe	Pro	Lys	Asp	Ser	Ser	Thr	Trp	
		755					760					765				
Thr	Val	Asp	His	Gln	Leu	Leu	Trp	Gly	Glu	Ala	Leu	Leu	Ile	Thr	Pro	
	770					775					780					
Val	Leu	Gln	Ala	Gly	Lys	Ala	Glu	Val	Thr	Gly	Tyr	Phe	Pro	Leu	Gly	
785					790					795					800	
Thr	Trp	Tyr	Asp	Leu	Gln	Thr	Val	Pro	Val	Glu	Ala	Leu	Gly	Ser	Leu	
				805					810					815		
Pro	Pro	Pro	Pro	Ala	Ala	Pro	Arg	Glu	Pro	Ala	Ile	His	Ser	Glu	Gly	
			820					825					830			
Gln	Trp	Val	Thr	Leu	Pro	Ala	Pro	Leu	Asp	Thr	Ile	Asn	Val	His	Leu	
		835					840					845				
Arg	Ala	Gly	Tyr	Ile	Ile	Pro	Leu	Gln	Gly	Pro	Gly	Leu	Thr	Thr	Thr	
	850					855					860					
Glu	Ser	Arg	Gln	Gln	Pro	Met	Ala	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Thr	Lys	Gly	
865					870					875					880	
Gly	Glu	Ala	Arg	Gly	Glu	Leu	Phe	Trp	Asp	Asp	Gly	Glu	Ser	Leu	Glu	
				885					890					895		
Val	Leu	Glu	Arg	Gly	Ala	Tyr	Thr	Gln	Val	Ile	Phe	Leu	Ala	Arg	Asn	
			900					905					910			
Asn	Thr	Ile	Val	Asn	Glu	Leu	Val	Arg	Val	Thr	Ser	Glu	Gly	Ala	Gly	
		915					920					925				
Leu	Gln	Leu	Gln	Lys	Val	Thr	Val	Leu	Gly	Val	Ala	Thr	Ala	Pro	Gln	
	930					935					940					
Gln	Val	Leu	Ser	Asn	Gly	Val	Pro	Val	Ser	Asn	Phe	Thr	Tyr	Ser	Pro	
945					950					955					960	
Asp	Thr	Lys	Val	Leu	Asp	Ile	Cys	Val	Ser	Leu	Leu	Met	Gly	Glu	Gln	

965	970	975
Phe Leu Val Ser Trp Cys		
980		
<210> 3		
<211> 892		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> hGAA δ 1-60		
<400> 3		
Ser Arg Pro Gly Pro Arg Asp Ala Gln Ala His Pro Gly Arg Pro Arg		
1 5 10 15		
Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys		
20 25 30		
Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys		
35 40 45		
Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln		
50 55 60		
Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn		
65 70 75 80		
Leu Ser Ser Ser Glu Met Gly Tyr Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr		
85 90 95		
Pro Thr Phe Phe Pro Lys Asp Ile Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met		
100 105 110		
Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn		
115 120 125		
Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr Pro His Val His Ser Arg Ala		
130 135 140		
Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val		
145 150 155 160		

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

385					390						395					400
Gly	Leu	Arg	Arg	Gly	Val	Phe	Ile	Thr	Asn	Glu	Thr	Gly	Gln	Pro	Leu	
				405					410					415		
Ile	Gly	Lys	Val	Trp	Pro	Gly	Ser	Thr	Ala	Phe	Pro	Asp	Phe	Thr	Asn	
			420					425					430			
Pro	Thr	Ala	Leu	Ala	Trp	Trp	Glu	Asp	Met	Val	Ala	Glu	Phe	His	Asp	
		435					440					445				
Gln	Val	Pro	Phe	Asp	Gly	Met	Trp	Ile	Asp	Met	Asn	Glu	Pro	Ser	Asn	
	450					455					460					
Phe	Ile	Arg	Gly	Ser	Glu	Asp	Gly	Cys	Pro	Asn	Asn	Glu	Leu	Glu	Asn	
465					470					475					480	
Pro	Pro	Tyr	Val	Pro	Gly	Val	Val	Gly	Gly	Thr	Leu	Gln	Ala	Ala	Thr	
				485					490					495		
Ile	Cys	Ala	Ser	Ser	His	Gln	Phe	Leu	Ser	Thr	His	Tyr	Asn	Leu	His	
			500					505					510			
Asn	Leu	Tyr	Gly	Leu	Thr	Glu	Ala	Ile	Ala	Ser	His	Arg	Ala	Leu	Val	
		515					520					525				
Lys	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg	Pro	Phe	Val	Ile	Ser	Arg	Ser	Thr	Phe	Ala	
	530					535					540					
Gly	His	Gly	Arg	Tyr	Ala	Gly	His	Trp	Thr	Gly	Asp	Val	Trp	Ser	Ser	
545					550					555					560	
Trp	Glu	Gln	Leu	Ala	Ser	Ser	Val	Pro	Glu	Ile	Leu	Gln	Phe	Asn	Leu	
				565					570					575		
Leu	Gly	Val	Pro	Leu	Val	Gly	Ala	Asp	Val	Cys	Gly	Phe	Leu	Gly	Asn	
			580					585					590			
Thr	Ser	Glu	Glu	Leu	Cys	Val	Arg	Trp	Thr	Gln	Leu	Gly	Ala	Phe	Tyr	
		595					600					605				
Pro	Phe	Met	Arg	Asn	His	Asn	Ser	Leu	Leu	Ser	Leu	Pro	Gln	Glu	Pro	
	610					615					620					

Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr
625 630 635 640

Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala
645 650 655

His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro
660 665 670

Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val Asp His Gln Leu Leu Trp Gly Glu
675 680 685

Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu Gln Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr
690 695 700

Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp Tyr Asp Leu Gln Thr Val Pro Val
705 710 715 720

Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro Pro Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro
725 730 735

Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp Val Thr Leu Pro Ala Pro Leu Asp
740 745 750

Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala Gly Tyr Ile Ile Pro Leu Gln Gly
755 760 765

Pro Gly Leu Thr Thr Thr Glu Ser Arg Gln Gln Pro Met Ala Leu Ala
770 775 780

Val Ala Leu Thr Lys Gly Gly Glu Ala Arg Gly Glu Leu Phe Trp Asp
785 790 795 800

Asp Gly Glu Ser Leu Glu Val Leu Glu Arg Gly Ala Tyr Thr Gln Val
805 810 815

Ile Phe Leu Ala Arg Asn Asn Thr Ile Val Asn Glu Leu Val Arg Val
820 825 830

Thr Ser Glu Gly Ala Gly Leu Gln Leu Gln Lys Val Thr Val Leu Gly
835 840 845

Val Ala Thr Ala Pro Gln Gln Val Leu Ser Asn Gly Val Pro Val Ser
850 855 860

Asn Phe Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Lys Val Leu Asp Ile Cys Val Ser
865 870 875 880

Leu Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val Ser Trp Cys
885 890

<210> 4
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> wt-PPT1

<400> 4

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly
305

- <210> 5
- <211> 387
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-2 (vIGF2-PPT1)
- <400> 5

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
第 15 頁

1				5						10					15		
Trp	Thr	Cys	Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Gln	His	Leu	Ser	Arg	Thr	Leu	Cys		
			20					25					30				
Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg	Gly		
		35					40					45					
Phe	Leu	Phe	Ser	Arg	Pro	Ala	Ser	Arg	Val	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg	Gly		
	50					55					60						
Ile	Val	Glu	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Ser	Cys	Asp	Leu	Ala	Leu	Leu	Glu		
65					70					75					80		
Thr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Pro	Ala	Arg	Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly		
				85					90					95			
Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Pro	Arg	Ala	Val	Pro	Thr	Gln	Asp	Pro	Pro	Ala		
			100					105					110				
Pro	Leu	Pro	Leu	Val	Ile	Trp	His	Gly	Met	Gly	Asp	Ser	Cys	Cys	Asn		
		115					120					125					
Pro	Leu	Ser	Met	Gly	Ala	Ile	Lys	Lys	Met	Val	Glu	Lys	Lys	Ile	Pro		
	130					135					140						
Gly	Ile	Tyr	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Ile	Gly	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Asp		
145					150				155					160			
Val	Glu	Asn	Ser	Phe	Phe	Leu	Asn	Val	Asn	Ser	Gln	Val	Thr	Thr	Val		
				165					170					175			
Cys	Gln	Ala	Leu	Ala	Lys	Asp	Pro	Lys	Leu	Gln	Gln	Gly	Tyr	Asn	Ala		
			180					185					190				
Met	Gly	Phe	Ser	Gln	Gly	Gly	Gln	Phe	Leu	Arg	Ala	Val	Ala	Gln	Arg		
		195					200					205					
Cys	Pro	Ser	Pro	Pro	Met	Ile	Asn	Leu	Ile	Ser	Val	Gly	Gly	Gln	His		
	210					215					220						
Gln	Gly	Val	Phe	Gly	Leu	Pro	Arg	Cys	Pro	Gly	Glu	Ser	Ser	His	Ile		
225					230					235					240		

Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val
245 250 255

Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys
260 265 270

Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln
275 280 285

Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys
290 295 300

Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val
305 310 315 320

Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr
325 330 335

Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu
340 345 350

Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly
355 360 365

Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro
370 375 380

Phe Leu Gly
385

<210> 6
<211> 387
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-29 (BiP2aa-vIGF2-PPT1)

<400> 6

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ser Arg Thr Leu Cys
第 17 頁

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

第 18 頁

Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys
260 265 270

Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln
275 280 285

Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys
290 295 300

Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val
305 310 315 320

Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr
325 330 335

Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu
340 345 350

Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly
355 360 365

Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro
370 375 380

Phe Leu Gly
385

<210> 7
<211> 387
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 工程改造PPT1

<400> 7

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
第 19 頁

35					40					45					
Leu	Ser	Met	Gly	Ala	Ile	Lys	Lys	Met	Val	Glu	Lys	Lys	Ile	Pro	Gly
	50					55					60				
Ile	Tyr	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Ile	Gly	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Asp	Val
65					70					75					80
Glu	Asn	Ser	Phe	Phe	Leu	Asn	Val	Asn	Ser	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Cys
				85					90					95	
Gln	Ala	Leu	Ala	Lys	Asp	Pro	Lys	Leu	Gln	Gln	Gly	Tyr	Asn	Ala	Met
			100					105					110		
Gly	Phe	Ser	Gln	Gly	Gly	Gln	Phe	Leu	Arg	Ala	Val	Ala	Gln	Arg	Cys
		115					120					125			
Pro	Ser	Pro	Pro	Met	Ile	Asn	Leu	Ile	Ser	Val	Gly	Gly	Gln	His	Gln
	130					135					140				
Gly	Val	Phe	Gly	Leu	Pro	Arg	Cys	Pro	Gly	Glu	Ser	Ser	His	Ile	Cys
145					150					155					160
Asp	Phe	Ile	Arg	Lys	Thr	Leu	Asn	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ser	Lys	Val	Val
				165					170					175	
Gln	Glu	Arg	Leu	Val	Gln	Ala	Glu	Tyr	Trp	His	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu
			180					185					190		
Asp	Val	Tyr	Arg	Asn	His	Ser	Ile	Phe	Leu	Ala	Asp	Ile	Asn	Gln	Glu
		195					200					205			
Arg	Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Asn	Leu	Met	Ala	Leu	Lys	Lys
	210					215					220				
Phe	Val	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Ile	Val	Asp	Pro	Val	Asp
225					230					235					240
Ser	Glu	Trp	Phe	Gly	Phe	Tyr	Arg	Ser	Gly	Gln	Ala	Lys	Glu	Thr	Ile
				245					250					255	
Pro	Leu	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Tyr	Thr	Gln	Asp	Arg	Leu	Gly	Leu	Lys
			260					265					270		

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Thr Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
325 330 335

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala
340 345 350

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
355 360 365

Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
370 375 380

Arg Ser Glu
385

<210> 8
<211> 563
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> TPP1野生型

<400> 8

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro
20 25 30

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

Leu Thr Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu

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

Thr Trp Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro Phe
290 295 300

Leu Gln Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His Val
305 310 315 320

His Thr Val Ser Tyr Gly Asp Asp Glu Asp Ser Leu Ser Ser Ala Tyr
325 330 335

Ile Gln Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu
340 345 350

Thr Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val
355 360 365

Ser Gly Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr
370 375 380

Val Thr Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr
385 390 395 400

Asn Glu Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe
405 410 415

Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser
420 425 430

Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala
435 440 445

Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn
450 455 460

Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val
465 470 475 480

Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly
485 490 495

Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly
500 505 510

Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp
515 520 525

Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro
530 535 540

Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu
545 550 555 560

Leu Asn Pro

- <210> 9
- <211> 644
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 工程改造TPP1
- <400> 9

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
20 25 30

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

Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg
50 55 60

Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg
65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala
85 90 95

Val Pro Thr Gln Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu
100 105 110

Pro Pro Gly Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu
115 120 125

Ser Leu Thr Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu
130 135 140

Leu Val Gln Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr
145 150 155 160

Leu Thr Leu Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr
165 170 175

Leu His Thr Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys
180 185 190

His Ser Val Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg
195 200 205

Gln Ala Glu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly
210 215 220

Gly Pro Thr Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu
225 230 235 240

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

Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr
260 265 270

Gly Thr Val Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys
275 280 285

Arg Tyr Asn Leu Thr Ser Gln Asp Val Gly Ser Gly Thr Ser Asn Asn
290 295 300

Ser Gln Ala Cys Ala Gln Phe Leu Glu Gln Tyr Phe His Asp Ser Asp
305 310 315 320

Leu Ala Gln Phe Met Arg Leu Phe Gly Gly Asn Phe Ala His Gln Ala
325 330 335

Ser Val Ala Arg Val Val Gly Gln Gln Gly Arg Gly Arg Ala Gly Ile
340 345 350

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

Ser Thr Trp Val Tyr Ser Ser Pro Gly Arg His Glu Gly Gln Glu Pro
370 375 380

Phe Leu Gln Trp Leu Met Leu Leu Ser Asn Glu Ser Ala Leu Pro His
385 390 395 400

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

Tyr Ile Gln Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly
420 425 430

Leu Thr Leu Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser
435 440 445

Val Ser Gly Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro
450 455 460

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

Thr Asn Glu Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val
485 490 495

Phe Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser
500 505 510

Ser Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg
515 520 525

Ala Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser
530 535 540

Asn Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro
545 550 555 560

Val Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser
565 570 575

Gly Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His
580 585 590

Gly Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu
595 600 605

Asp Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp
610 615 620

Pro Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr
625 630 635 640

Leu Leu Asn Pro

<210> 10
<211> 346
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> AGA野生型

<400> 10

Met Ala Arg Lys Ser Asn Leu Pro Val Leu Leu Val Pro Phe Leu Leu
1 5 10 15

Cys Gln Ala Leu Val Arg Cys Ser Ser Pro Leu Pro Leu Val Val Asn
20 25 30

Thr Trp Pro Phe Lys Asn Ala Thr Glu Ala Ala Trp Arg Ala Leu Ala
35 40 45

Ser Gly Gly Ser Ala Leu Asp Ala Val Glu Ser Gly Cys Ala Met Cys
50 55 60

Glu Arg Glu Gln Cys Asp Gly Ser Val Gly Phe Gly Gly Ser Pro Asp
65 70 75 80

Glu Leu Gly Glu Thr Thr Leu Asp Ala Met Ile Met Asp Gly Thr Thr
85 90 95

Met Asp Val Gly Ala Val Gly Asp Leu Arg Arg Ile Lys Asn Ala Ile
100 105 110

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

Gln Pro Thr Glu Glu Lys Val Asp Cys Ile
340 345

<210> 11
<211> 427
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 工程改造AGA (N末端融合體)

<400> 11

Met Ala Arg Lys Ser Asn Leu Pro Val Leu Leu Val Pro Phe Leu Leu
1 5 10 15

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

Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser
35 40 45

Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu
50 55 60

Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala
65 70 75 80

Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90 95

Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Ser Ser Pro Leu Pro Leu Val Val
100 105 110

Asn Thr Trp Pro Phe Lys Asn Ala Thr Glu Ala Ala Trp Arg Ala Leu
115 120 125

Ala Ser Gly Gly Ser Ala Leu Asp Ala Val Glu Ser Gly Cys Ala Met
130 135 140

Cys Glu Arg Glu Gln Cys Asp Gly Ser Val Gly Phe Gly Gly Ser Pro
145 150 155 160

Asp Glu Leu Gly Glu Thr Thr Leu Asp Ala Met Ile Met Asp Gly Thr
165 170 175

Thr	Met	Asp	Val	Gly	Ala	Val	Gly	Asp	Leu	Arg	Arg	Ile	Lys	Asn	Ala	
			180					185					190			
Ile	Gly	Val	Ala	Arg	Lys	Val	Leu	Glu	His	Thr	Thr	His	Thr	Leu	Leu	
		195					200					205				
Val	Gly	Glu	Ser	Ala	Thr	Thr	Phe	Ala	Gln	Ser	Met	Gly	Phe	Ile	Asn	
	210					215					220					
Glu	Asp	Leu	Ser	Thr	Thr	Ala	Ser	Gln	Ala	Leu	His	Ser	Asp	Trp	Leu	
225					230					235					240	
Ala	Arg	Asn	Cys	Gln	Pro	Asn	Tyr	Trp	Arg	Asn	Val	Ile	Pro	Asp	Pro	
				245					250					255		
Ser	Lys	Tyr	Cys	Gly	Pro	Tyr	Lys	Pro	Pro	Gly	Ile	Leu	Lys	Gln	Asp	
			260					265					270			
Ile	Pro	Ile	His	Lys	Glu	Thr	Glu	Asp	Asp	Arg	Gly	His	Asp	Thr	Ile	
		275					280					285				
Gly	Met	Val	Val	Ile	His	Lys	Thr	Gly	His	Ile	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	
	290					295					300					
Thr	Asn	Gly	Ile	Lys	Phe	Lys	Ile	His	Gly	Arg	Val	Gly	Asp	Ser	Pro	
305					310					315					320	
Ile	Pro	Gly	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ala	Asp	Asp	Thr	Ala	Gly	Ala	Ala	Ala	
				325					330				335			
Ala	Thr	Gly	Asn	Gly	Asp	Ile	Leu	Met	Arg	Phe	Leu	Pro	Ser	Tyr	Gln	
			340					345					350			
Ala	Val	Glu	Tyr	Met	Arg	Arg	Gly	Glu	Asp	Pro	Thr	Ile	Ala	Cys	Gln	
		355					360					365				
Lys	Val	Ile	Ser	Arg	Ile	Gln	Lys	His	Phe	Pro	Glu	Phe	Phe	Gly	Ala	
	370					375					380					
Val	Ile	Cys	Ala	Asn	Val	Thr	Gly	Ser	Tyr	Gly	Ala	Ala	Cys	Asn	Lys	
385					390					395					400	

Leu Ser Thr Phe Thr Gln Phe Ser Phe Met Val Tyr Asn Ser Glu Lys
405 410 415

Asn Gln Pro Thr Glu Glu Lys Val Asp Cys Ile
420 425

<210> 12
<211> 429
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> GLA野生型

<400> 12

Met Gln Leu Arg Asn Pro Glu Leu His Leu Gly Cys Ala Leu Ala Leu
1 5 10 15

Arg Phe Leu Ala Leu Val Ser Trp Asp Ile Pro Gly Ala Arg Ala Leu
20 25 30

Asp Asn Gly Leu Ala Arg Thr Pro Thr Met Gly Trp Leu His Trp Glu
35 40 45

Arg Phe Met Cys Asn Leu Asp Cys Gln Glu Glu Pro Asp Ser Cys Ile
50 55 60

Ser Glu Lys Leu Phe Met Glu Met Ala Glu Leu Met Val Ser Glu Gly
65 70 75 80

Trp Lys Asp Ala Gly Tyr Glu Tyr Leu Cys Ile Asp Asp Cys Trp Met
85 90 95

Ala Pro Gln Arg Asp Ser Glu Gly Arg Leu Gln Ala Asp Pro Gln Arg
100 105 110

Phe Pro His Gly Ile Arg Gln Leu Ala Asn Tyr Val His Ser Lys Gly
115 120 125

Leu Lys Leu Gly Ile Tyr Ala Asp Val Gly Asn Lys Thr Cys Ala Gly
130 135 140

Phe Pro Gly Ser Phe Gly Tyr Tyr Asp Ile Asp Ala Gln Thr Phe Ala
145 150 155 160

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

Thr Gln Leu Leu Pro Val Lys Arg Lys Leu Gly Phe Tyr Glu Trp Thr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Arg Ser His Ile Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Leu Gln
405 410 415

Leu Glu Asn Thr Met Gln Met Ser Leu Lys Asp Leu Leu
420 425

- <210> 13
- <211> 517
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 工程改造GLA
- <400> 13

Met Gln Leu Arg Asn Pro Glu Leu His Leu Gly Cys Ala Leu Ala Leu
1 5 10 15

Arg Phe Leu Ala Leu Val Ser Trp Asp Ile Pro Gly Ala Arg Ala Leu
20 25 30

Asp Asn Gly Leu Ala Arg Thr Pro Thr Met Gly Trp Leu His Trp Glu
35 40 45

Arg Phe Met Cys Asn Leu Asp Cys Gln Glu Glu Pro Asp Ser Cys Ile
50 55 60

Ser Glu Lys Leu Phe Met Glu Met Ala Glu Leu Met Val Ser Glu Gly
65 70 75 80

Trp Lys Asp Ala Gly Tyr Glu Tyr Leu Cys Ile Asp Asp Cys Trp Met
85 90 95

Ala Pro Gln Arg Asp Ser Glu Gly Arg Leu Gln Ala Asp Pro Gln Arg
100 105 110

Phe Pro His Gly Ile Arg Gln Leu Ala Asn Tyr Val His Ser Lys Gly
115 120 125

Leu Lys Leu Gly Ile Tyr Ala Asp Val Gly Asn Lys Thr Cys Ala Gly
130 135 140

Phe Pro Gly Ser Phe Gly Tyr Tyr Asp Ile Asp Ala Gln Thr Phe Ala
145 150 155 160

Asp Trp Gly Val Asp Leu Leu Lys Phe Asp Gly Cys Tyr Cys Asp Ser
165 170 175

Leu Glu Asn Leu Ala Asp Gly Tyr Lys His Met Ser Leu Ala Leu Asn
180 185 190

Arg Thr Gly Arg Ser Ile Val Tyr Ser Cys Glu Trp Pro Leu Tyr Met
195 200 205

Trp Pro Phe Gln Lys Pro Asn Tyr Thr Glu Ile Arg Gln Tyr Cys Asn
210 215 220

His Trp Arg Asn Phe Ala Asp Ile Asp Asp Ser Trp Lys Ser Ile Lys
225 230 235 240

Ser Ile Leu Asp Trp Thr Ser Phe Asn Gln Glu Arg Ile Val Asp Val
245 250 255

Ala Gly Pro Gly Gly Trp Asn Asp Pro Asp Met Leu Val Ile Gly Asn
260 265 270

Phe Gly Leu Ser Trp Asn Gln Gln Val Thr Gln Met Ala Leu Trp Ala
275 280 285

Ile Met Ala Ala Pro Leu Phe Met Ser Asn Asp Leu Arg His Ile Ser
290 295 300

Pro Gln Ala Lys Ala Leu Leu Gln Asp Lys Asp Val Ile Ala Ile Asn
305 310 315 320

Gln Asp Pro Leu Gly Lys Gln Gly Tyr Gln Leu Arg Gln Gly Asp Asn
325 330 335

Phe Glu Val Trp Glu Arg Pro Leu Ser Gly Leu Ala Trp Ala Val Ala
340 345 350

Met Ile Asn Arg Gln Glu Ile Gly Gly Pro Arg Ser Tyr Thr Ile Ala
355 360 365

Val Ala Ser Leu Gly Lys Gly Val Ala Cys Asn Pro Ala Cys Phe Ile
370 375 380

Thr Gln Leu Leu Pro Val Lys Arg Lys Leu Gly Phe Tyr Glu Trp Thr
385 390 395 400

Ser Arg Leu Arg Ser His Ile Asn Pro Thr Gly Thr Val Leu Leu Gln
405 410 415

Leu Glu Asn Thr Met Gln Met Ser Leu Lys Asp Leu Leu Tyr Ile Pro
420 425 430

Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val
450 455 460

Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg
465 470 475 480

Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys
485 490 495

Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr
500 505 510

Pro Ala Arg Ser Glu
515

<210> 14
<211> 982
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> BiP-vIGF2-17-2GS-GAA

<400> 14

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

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

Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg
35 40 45

Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu
50 55 60

Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser
65 70 75 80

Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Gly Pro Arg
85 90 95

Asp Ala Gln Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys
100 105 110

Asp Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile
115 120 125

Thr Gln Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys
130 135 140

Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met
165 170 175

Gly Tyr Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys
180 185 190

Asp Ile Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg
195 200 205

Leu His Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro
210 215 220

Leu Glu Thr Pro His Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser
225 230 235 240

Val Glu Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val Arg Arg Gln Leu
245 250 255

Asp Gly Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala
260 265 270

Asp Gln Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr
275 280 285

Gly Leu Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr
290 295 300

Arg Ile Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn
305 310 315 320

Leu Tyr Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser
325 330 335

Ala His Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu
340 345 350

Gln Pro Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp
355 360 365

Val Tyr Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr
370 375 380

Leu Asp Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly
385 390 395 400

Phe His Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln
405 410 415

Val Val Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp
420 425 430

Asn Asp Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys
435 440 445

Asp Gly Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly
450 455 460

Gly Arg Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly
465 470 475 480

Pro Ala Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val
第 37 頁

485										490										495									
Phe	Ile	Thr	Asn	Glu	Thr	Gly	Gln	Pro	Leu	Ile	Gly	Lys	Val	Trp	Pro														
			500					505					510																
Gly	Ser	Thr	Ala	Phe	Pro	Asp	Phe	Thr	Asn	Pro	Thr	Ala	Leu	Ala	Trp														
		515					520					525																	
Trp	Glu	Asp	Met	Val	Ala	Glu	Phe	His	Asp	Gln	Val	Pro	Phe	Asp	Gly														
	530					535					540																		
Met	Trp	Ile	Asp	Met	Asn	Glu	Pro	Ser	Asn	Phe	Ile	Arg	Gly	Ser	Glu														
545					550					555					560														
Asp	Gly	Cys	Pro	Asn	Asn	Glu	Leu	Glu	Asn	Pro	Pro	Tyr	Val	Pro	Gly														
				565					570					575															
Val	Val	Gly	Gly	Thr	Leu	Gln	Ala	Ala	Thr	Ile	Cys	Ala	Ser	Ser	His														
			580					585					590																
Gln	Phe	Leu	Ser	Thr	His	Tyr	Asn	Leu	His	Asn	Leu	Tyr	Gly	Leu	Thr														
		595					600					605																	
Glu	Ala	Ile	Ala	Ser	His	Arg	Ala	Leu	Val	Lys	Ala	Arg	Gly	Thr	Arg														
	610					615					620																		
Pro	Phe	Val	Ile	Ser	Arg	Ser	Thr	Phe	Ala	Gly	His	Gly	Arg	Tyr	Ala														
625					630					635				640															
Gly	His	Trp	Thr	Gly	Asp	Val	Trp	Ser	Ser	Trp	Glu	Gln	Leu	Ala	Ser														
				645					650				655																
Ser	Val	Pro	Glu	Ile	Leu	Gln	Phe	Asn	Leu	Leu	Gly	Val	Pro	Leu	Val														
			660					665					670																
Gly	Ala	Asp	Val	Cys	Gly	Phe	Leu	Gly	Asn	Thr	Ser	Glu	Glu	Leu	Cys														
		675					680					685																	
Val	Arg	Trp	Thr	Gln	Leu	Gly	Ala	Phe	Tyr	Pro	Phe	Met	Arg	Asn	His														
	690					695					700																		
Asn	Ser	Leu	Leu	Ser	Leu	Pro	Gln	Glu	Pro	Tyr	Ser	Phe	Ser	Glu	Pro														
705					710					715				720															

Ala Gln Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu
725 730 735

Pro His Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr
740 745 750

Val Ala Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp
755 760 765

Thr Val Asp His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro
770 775 780

Val Leu Gln Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly
785 790 795 800

Thr Trp Tyr Asp Leu Gln Thr Val Pro Val Glu Ala Leu Gly Ser Leu
805 810 815

Pro Pro Pro Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly
820 825 830

Gln Trp Val Thr Leu Pro Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu
835 840 845

Arg Ala Gly Tyr Ile Ile Pro Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr Thr Thr
850 855 860

Glu Ser Arg Gln Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr Lys Gly
865 870 875 880

Gly Glu Ala Arg Gly Glu Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser Leu Glu
885 890 895

Val Leu Glu Arg Gly Ala Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala Arg Asn
900 905 910

Asn Thr Ile Val Asn Glu Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly Ala Gly
915 920 925

Leu Gln Leu Gln Lys Val Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala Pro Gln
930 935 940

Gln Val Leu Ser Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr Ser Pro
945 950 955 960

Asp Thr Lys Val Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu Gln
965 970 975

Phe Leu Val Ser Trp Cys
980

<210> 15
<211> 982
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> BiP-vIGF2-20-2GS-GAA

<400> 15

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

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

Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg
35 40 45

Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser
50 55 60

Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser
65 70 75 80

Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Gly Pro Arg
85 90 95

Asp Ala Gln Ala His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys
100 105 110

Asp Val Pro Pro Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile
115 120 125

Thr Gln Glu Gln Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys
130 135 140

Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro
145 150 155 160

Pro Ser Tyr Pro Ser Tyr Lys Leu Glu Asn Leu Ser Ser Ser Glu Met
165 170 175

Gly Tyr Thr Ala Thr Leu Thr Arg Thr Thr Pro Thr Phe Phe Pro Lys
180 185 190

Asp Ile Leu Thr Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg
195 200 205

Leu His Phe Thr Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro
210 215 220

Leu Glu Thr Pro His Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser
225 230 235 240

Val Glu Phe Ser Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val Arg Arg Gln Leu
245 250 255

Asp Gly Arg Val Leu Leu Asn Thr Thr Val Ala Pro Leu Phe Phe Ala
260 265 270

Asp Gln Phe Leu Gln Leu Ser Thr Ser Leu Pro Ser Gln Tyr Ile Thr
275 280 285

Gly Leu Ala Glu His Leu Ser Pro Leu Met Leu Ser Thr Ser Trp Thr
290 295 300

Arg Ile Thr Leu Trp Asn Arg Asp Leu Ala Pro Thr Pro Gly Ala Asn
305 310 315 320

Leu Tyr Gly Ser His Pro Phe Tyr Leu Ala Leu Glu Asp Gly Gly Ser
325 330 335

Ala His Gly Val Phe Leu Leu Asn Ser Asn Ala Met Asp Val Val Leu
340 345 350

Gln Pro Ser Pro Ala Leu Ser Trp Arg Ser Thr Gly Gly Ile Leu Asp
355 360 365

Val Tyr Ile Phe Leu Gly Pro Glu Pro Lys Ser Val Val Gln Gln Tyr
370 375 380

Leu Asp Val Val Gly Tyr Pro Phe Met Pro Pro Tyr Trp Gly Leu Gly
385 390 395 400

Phe His Leu Cys Arg Trp Gly Tyr Ser Ser Thr Ala Ile Thr Arg Gln
405 410 415

Val Val Glu Asn Met Thr Arg Ala His Phe Pro Leu Asp Val Gln Trp
420 425 430

Asn Asp Leu Asp Tyr Met Asp Ser Arg Arg Asp Phe Thr Phe Asn Lys
435 440 445

Asp Gly Phe Arg Asp Phe Pro Ala Met Val Gln Glu Leu His Gln Gly
450 455 460

Gly Arg Arg Tyr Met Met Ile Val Asp Pro Ala Ile Ser Ser Ser Gly
465 470 475 480

Pro Ala Gly Ser Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val
485 490 495

Phe Ile Thr Asn Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro
500 505 510

Gly Ser Thr Ala Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp
515 520 525

Trp Glu Asp Met Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly
530 535 540

Met Trp Ile Asp Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu
545 550 555 560

Asp Gly Cys Pro Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly
565 570 575

Val Val Gly Gly Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His
580 585 590

Gln Phe Leu Ser Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr
595 600 605

Glu Ala Ile Ala Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg
610 615 620

Pro Phe Val Ile Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala
625 630 635 640

Gly His Trp Thr Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser
645 650 655

Ser Val Pro Glu Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val
660 665 670

Gly Ala Asp Val Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys
675 680 685

Val Arg Trp Thr Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His
690 695 700

Asn Ser Leu Leu Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro
705 710 715 720

Ala Gln Gln Ala Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu
725 730 735

Pro His Leu Tyr Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr
740 745 750

Val Ala Arg Pro Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp
755 760 765

Thr Val Asp His Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro
770 775 780

Val Leu Gln Ala Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly
785 790 795 800

Thr Trp Tyr Asp Leu Gln Thr Val Pro Val Glu Ala Leu Gly Ser Leu
805 810 815

Pro Pro Pro Pro Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly

第 44 頁

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

Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly
35 40 45

Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala
50 55 60

Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly
65 70 75 80

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Gly Pro Arg Asp Ala Gln Ala
85 90 95

His Pro Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Cys Asp Val Pro Pro
100 105 110

Asn Ser Arg Phe Asp Cys Ala Pro Asp Lys Ala Ile Thr Gln Glu Gln
115 120 125

Cys Glu Ala Arg Gly Cys Cys Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln
130 135 140

Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro Trp Cys Phe Phe Pro Pro Ser Tyr Pro
145 150 155 160

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

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

Leu Arg Leu Asp Val Met Met Glu Thr Glu Asn Arg Leu His Phe Thr
195 200 205

Ile Lys Asp Pro Ala Asn Arg Arg Tyr Glu Val Pro Leu Glu Thr Pro
210 215 220

His Val His Ser Arg Ala Pro Ser Pro Leu Tyr Ser Val Glu Phe Ser
225 230 235 240

Glu Glu Pro Phe Gly Val Ile Val Arg Arg Gln Leu Asp Gly Arg Val
第 45 頁

245								250				255			
Leu	Leu	Asn	Thr	Thr	Val	Ala	Pro	Leu	Phe	Phe	Ala	Asp	Gln	Phe	Leu
260								265				270			
Gln	Leu	Ser	Thr	Ser	Leu	Pro	Ser	Gln	Tyr	Ile	Thr	Gly	Leu	Ala	Glu
275								280				285			
His	Leu	Ser	Pro	Leu	Met	Leu	Ser	Thr	Ser	Trp	Thr	Arg	Ile	Thr	Leu
290								295				300			
Trp	Asn	Arg	Asp	Leu	Ala	Pro	Thr	Pro	Gly	Ala	Asn	Leu	Tyr	Gly	Ser
305								310				315			
His	Pro	Phe	Tyr	Leu	Ala	Leu	Glu	Asp	Gly	Gly	Ser	Ala	His	Gly	Val
325								330				335			
Phe	Leu	Leu	Asn	Ser	Asn	Ala	Met	Asp	Val	Val	Leu	Gln	Pro	Ser	Pro
340								345				350			
Ala	Leu	Ser	Trp	Arg	Ser	Thr	Gly	Gly	Ile	Leu	Asp	Val	Tyr	Ile	Phe
355								360				365			
Leu	Gly	Pro	Glu	Pro	Lys	Ser	Val	Val	Gln	Gln	Tyr	Leu	Asp	Val	Val
370								375				380			
Gly	Tyr	Pro	Phe	Met	Pro	Pro	Tyr	Trp	Gly	Leu	Gly	Phe	His	Leu	Cys
385								390				395			
Arg	Trp	Gly	Tyr	Ser	Ser	Thr	Ala	Ile	Thr	Arg	Gln	Val	Val	Glu	Asn
405								410				415			
Met	Thr	Arg	Ala	His	Phe	Pro	Leu	Asp	Val	Gln	Trp	Asn	Asp	Leu	Asp
420								425				430			
Tyr	Met	Asp	Ser	Arg	Arg	Asp	Phe	Thr	Phe	Asn	Lys	Asp	Gly	Phe	Arg
435								440				445			
Asp	Phe	Pro	Ala	Met	Val	Gln	Glu	Leu	His	Gln	Gly	Gly	Arg	Arg	Tyr
450								455				460			
Met	Met	Ile	Val	Asp	Pro	Ala	Ile	Ser	Ser	Ser	Gly	Pro	Ala	Gly	Ser
465								470				475			
第 46 頁															

Tyr Arg Pro Tyr Asp Glu Gly Leu Arg Arg Gly Val Phe Ile Thr Asn
485 490 495

Glu Thr Gly Gln Pro Leu Ile Gly Lys Val Trp Pro Gly Ser Thr Ala
500 505 510

Phe Pro Asp Phe Thr Asn Pro Thr Ala Leu Ala Trp Trp Glu Asp Met
515 520 525

Val Ala Glu Phe His Asp Gln Val Pro Phe Asp Gly Met Trp Ile Asp
530 535 540

Met Asn Glu Pro Ser Asn Phe Ile Arg Gly Ser Glu Asp Gly Cys Pro
545 550 555 560

Asn Asn Glu Leu Glu Asn Pro Pro Tyr Val Pro Gly Val Val Gly Gly
565 570 575

Thr Leu Gln Ala Ala Thr Ile Cys Ala Ser Ser His Gln Phe Leu Ser
580 585 590

Thr His Tyr Asn Leu His Asn Leu Tyr Gly Leu Thr Glu Ala Ile Ala
595 600 605

Ser His Arg Ala Leu Val Lys Ala Arg Gly Thr Arg Pro Phe Val Ile
610 615 620

Ser Arg Ser Thr Phe Ala Gly His Gly Arg Tyr Ala Gly His Trp Thr
625 630 635 640

Gly Asp Val Trp Ser Ser Trp Glu Gln Leu Ala Ser Ser Val Pro Glu
645 650 655

Ile Leu Gln Phe Asn Leu Leu Gly Val Pro Leu Val Gly Ala Asp Val
660 665 670

Cys Gly Phe Leu Gly Asn Thr Ser Glu Glu Leu Cys Val Arg Trp Thr
675 680 685

Gln Leu Gly Ala Phe Tyr Pro Phe Met Arg Asn His Asn Ser Leu Leu
690 695 700

Ser Leu Pro Gln Glu Pro Tyr Ser Phe Ser Glu Pro Ala Gln Gln Ala
705 710 715 720

Met Arg Lys Ala Leu Thr Leu Arg Tyr Ala Leu Leu Pro His Leu Tyr
725 730 735

Thr Leu Phe His Gln Ala His Val Ala Gly Glu Thr Val Ala Arg Pro
740 745 750

Leu Phe Leu Glu Phe Pro Lys Asp Ser Ser Thr Trp Thr Val Asp His
755 760 765

Gln Leu Leu Trp Gly Glu Ala Leu Leu Ile Thr Pro Val Leu Gln Ala
770 775 780

Gly Lys Ala Glu Val Thr Gly Tyr Phe Pro Leu Gly Thr Trp Tyr Asp
785 790 795 800

Leu Gln Thr Val Pro Val Glu Ala Leu Gly Ser Leu Pro Pro Pro Pro
805 810 815

Ala Ala Pro Arg Glu Pro Ala Ile His Ser Glu Gly Gln Trp Val Thr
820 825 830

Leu Pro Ala Pro Leu Asp Thr Ile Asn Val His Leu Arg Ala Gly Tyr
835 840 845

Ile Ile Pro Leu Gln Gly Pro Gly Leu Thr Thr Thr Glu Ser Arg Gln
850 855 860

Gln Pro Met Ala Leu Ala Val Ala Leu Thr Lys Gly Gly Glu Ala Arg
865 870 875 880

Gly Glu Leu Phe Trp Asp Asp Gly Glu Ser Leu Glu Val Leu Glu Arg
885 890 895

Gly Ala Tyr Thr Gln Val Ile Phe Leu Ala Arg Asn Asn Thr Ile Val
900 905 910

Asn Glu Leu Val Arg Val Thr Ser Glu Gly Ala Gly Leu Gln Leu Gln
915 920 925

Lys Val Thr Val Leu Gly Val Ala Thr Ala Pro Gln Gln Val Leu Ser
930 935 940

Asn Gly Val Pro Val Ser Asn Phe Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Lys Val
945 950 955 960

Leu Asp Ile Cys Val Ser Leu Leu Met Gly Glu Gln Phe Leu Val Ser
965 970 975

Trp Cys

<210> 17
<211> 297
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-3 (BiP-PPT1)

<400> 17

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

Arg Ala Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met
20 25 30

Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met
35 40 45

Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly
50 55 60

Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn
65 70 75 80

Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu
85 90 95

Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu
100 105 110

Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile
115 120 125

Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro
130 135 140

Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala
145 150 155 160

Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr
165 170 175

Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe
180 185 190

Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys
195 200 205

Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp
210 215 220

Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser
225 230 235 240

Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr
245 250 255

Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val
260 265 270

Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe
275 280 285

Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
290 295

<210> 18
<211> 378
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-4 (BiP-vIGF2-PPT1)

<400> 18

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15
第 50 頁

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

Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg
35 40 45

Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser
50 55 60

Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser
65 70 75 80

Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val
85 90 95

Pro Thr Gln Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly
100 105 110

Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys
115 120 125

Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile
130 135 140

Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val
145 150 155 160

Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys
165 170 175

Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe
180 185 190

Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu
195 200 205

Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys
210 215 220

Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn
225 230 235 240

Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu
245 250 255

Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile
260 265 270

Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys
275 280 285

Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn
290 295 300

Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg
305 310 315 320

Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr
325 330 335

Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu
340 345 350

Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp
355 360 365

Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
370 375

<210> 19
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-5 (wt-PPT1-vIGF2)

<400> 19

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

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

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
325 330 335

Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser
340 345 350

Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg
355 360 365

Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg
370 375 380

Ser Glu
385

<210> 20
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-9 (wt-PPT1)

<400> 20

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly
305

<210> 21
<211> 386
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-10 (wt-PPT1-vIGF2_2)

<400> 21

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Thr Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
325 330 335

Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser
340 345 350

Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg
355 360 365

Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg
370 375 380

Ser Glu
385

- <210> 22
- <211> 304
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-11 (BiP-PPT1_2)
- <400> 22

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

Arg Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro
20 25 30

Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser
35 40 45

Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr
50 55 60

Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn
65 70 75 80

Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala
85 90 95

Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe
100 105 110

Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser
115 120 125

Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val
130 135 140

Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe
145 150 155 160

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

Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val
180 185 190

Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly
195 200 205

Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val
210 215 220

Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu
225 230 235 240

Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu
245 250 255

Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met
260 265 270

Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu
275 280 285

Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
290 295 300

<210> 23
<211> 304
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-12 (BiPaa-PPT1_2)

<400> 23

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

Arg Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro
20 25 30

Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser
35 40 45

Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr

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

Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
290 295 300

<210> 24
<211> 299
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-13 (BiPaa-PPT1)

<400> 24

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala
1 5 10 15

Arg Ala Ala Ala Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His
20 25 30

Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys
35 40 45

Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu
50 55 60

Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn
65 70 75 80

Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro
85 90 95

Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln
100 105 110

Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn
115 120 125

Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg
130 135 140

Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu
145 150 155 160

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

165					170					175										
Glu	Tyr	Trp	His	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu	Asp	Val	Tyr	Arg	Asn	His	Ser					
			180						185						190					
Ile	Phe	Leu	Ala	Asp	Ile	Asn	Gln	Glu	Arg	Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Tyr					
			195						200						205					
Lys	Lys	Asn	Leu	Met	Ala	Leu	Lys	Lys	Phe	Val	Met	Val	Lys	Phe	Leu					
			210						215						220					
Asn	Asp	Ser	Ile	Val	Asp	Pro	Val	Asp	Ser	Glu	Trp	Phe	Gly	Phe	Tyr					
			225						230						240					
Arg	Ser	Gly	Gln	Ala	Lys	Glu	Thr	Ile	Pro	Leu	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu					
			245						250						255					
Tyr	Thr	Gln	Asp	Arg	Leu	Gly	Leu	Lys	Glu	Met	Asp	Asn	Ala	Gly	Gln					
			260						265						270					
Leu	Val	Phe	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	His	Leu	Gln	Leu	Ser	Glu	Glu					
			275						280						285					
Trp	Phe	Tyr	Ala	His	Ile	Ile	Pro	Phe	Leu	Gly										
			290						295											
<210> 25																				
<211> 388																				
<212> PRT																				
<213> 人工序列(Artificial Sequence)																				
<220>																				
<223> PPT1-14 (BiP1-vIGF2-PPT1)																				
<400> 25																				
Met	Lys	Leu	Ser	Leu	Val	Ala	Ala	Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val					
1				5						10					15					
Ala	Ala	Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Arg	Ala	Ser	Arg	Thr	Leu					
			20						25						30					
Cys	Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Asp	Arg					
			35						40						45					

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

275					280					285						
Gln	Glu	Arg	Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Asn	Leu	Met	Ala	Leu	
290					295					300						
Lys	Lys	Phe	Val	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Ile	Val	Asp	Pro	
305					310					315					320	
Val	Asp	Ser	Glu	Trp	Phe	Gly	Phe	Tyr	Arg	Ser	Gly	Gln	Ala	Lys	Glu	
					325					330					335	
Thr	Ile	Pro	Leu	Gln	Glu	Thr	Ser	Leu	Tyr	Thr	Gln	Asp	Arg	Leu	Gly	
					340					345					350	
Leu	Lys	Glu	Met	Asp	Asn	Ala	Gly	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Ala	Thr	Glu	
					355					360					365	
Gly	Asp	His	Leu	Gln	Leu	Ser	Glu	Glu	Trp	Phe	Tyr	Ala	His	Ile	Ile	
					370					375					380	
Pro	Phe	Leu	Gly													
385																
<210> 26																
<211> 390																
<212> PRT																
<213> 人工序列(Artificial Sequence)																
<220>																
<223> PPT1-15 (BiPlaa-vIGF2-PPT1)																
<400> 26																
Met	Lys	Leu	Ser	Leu	Val	Ala	Ala	Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	
1				5				10				15				
Ala	Ala	Met	Leu	Leu	Leu	Leu	Ser	Ala	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Ser	Arg	
					20					25					30	
Thr	Leu	Cys	Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val	Cys	Gly	
					35					40					45	
Asp	Arg	Gly	Phe	Leu	Phe	Ser	Arg	Pro	Ala	Ser	Arg	Val	Ser	Arg	Arg	
					50					55					60	

Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala
65 70 75 80

Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Asp
100 105 110

Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser
115 120 125

Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys
130 135 140

Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu
145 150 155 160

Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val
165 170 175

Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly
180 185 190

Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val
195 200 205

Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly
210 215 220

Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser
225 230 235 240

Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr
245 250 255

Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp
260 265 270

Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp
275 280 285

Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met
第 65 頁

290	295	300
Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val 305310315320		
Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala 325330335		
Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg 340345350		
Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala 355360365		
Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His 370375380		
Ile Ile Pro Phe Leu Gly 385390		
<210> 27 <211> 316 <212> PRT <213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220> <223> PPT1-16 (BiPlaa-PPT1_2)		
<400> 27		
Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Leu Val 151015		
Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ser Arg 202530		
Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp 354045		
His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile 505560		
Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu 65707580		

Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu
85 90 95

Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp
100 105 110

Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly
115 120 125

Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile
130 135 140

Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro
145 150 155 160

Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr
165 170 175

Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln
180 185 190

Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His
195 200 205

Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser
210 215 220

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

Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe
245 250 255

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

Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly
275 280 285

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

Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly

305	310	315
<210> 28		
<211> 306		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> PPT1-17(wt-PPT1-C6S)		
<400> 28		
Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro		
1 5 10 15		
Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro		
20 25 30		
Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro		
35 40 45		
Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly		
50 55 60		
Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val		
65 70 75 80		
Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys		
85 90 95		
Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met		
100 105 110		
Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys		
115 120 125		
Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln		
130 135 140		
Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys		
145 150 155 160		
Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val		
165 170 175		

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly
305

<210> 29
<211> 313
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-18 (BiP2aa-PPT1

<400> 29

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ser Arg Ala Leu Gln
20 25 30

His Leu Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met
35 40 45

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

Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val
275 280 285

Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe
290 295 300

Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
305 310

<210> 30
<211> 305
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-19 (GaussiaAA-PPT1_2)

<400> 30

Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro Leu
20 25 30

Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu
35 40 45

Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile
50 55 60

Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu
65 70 75 80

Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln
85 90 95

Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly
100 105 110

Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro
115 120 125

Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly
130 135 140

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

Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln
165 170 175

Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp
180 185 190

Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg
195 200 205

Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe
210 215 220

Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser
225 230 235 240

Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro
245 250 255

Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu
260 265 270

Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His
275 280 285

Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu
290 295 300

Gly
305

- <210> 31
- <211> 379
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> PPT1-20 (GaussiaAA-vIGF2-PPT1)

<400> 31

Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15

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

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

Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg
50 55 60

Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg
65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala
85 90 95

Val Pro Thr Gln Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His
100 105 110

Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys
115 120 125

Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu
130 135 140

Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn
145 150 155 160

Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro
165 170 175

Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln
180 185 190

Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn
195 200 205

Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg
210 215 220

Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu
225 230 235 240

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

Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser
260 265 270

Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr
275 280 285

Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu
290 295 300

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

Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu
325 330 335

Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln
340 345 350

Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu
355 360 365

Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
370 375

<210> 32
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-21 (ppt2ss-PPT1)

<400> 32

Met Leu Gly Leu Trp Gly Gln Arg Leu Pro Ala Ala Trp Val Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Phe Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ala Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

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

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly
305

<210> 33
<211> 313
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-22 (ppt2ss-PPT1_2)

<400> 33

Met Leu Gly Leu Trp Gly Gln Arg Leu Pro Ala Ala Trp Val Leu Leu
1 5 10 15

Leu Leu Pro Phe Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ala Ser Arg Ala Leu Gln
20 25 30

His Leu Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met
35 40 45

Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met
50 55 60

Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly
65 70 75 80

Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn
85 90 95

Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu
100 105 110

Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu
115 120 125

Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile
130 135 140

Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro
145 150 155 160

Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala
165 170 175

Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr
180 185 190

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

Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys
210 215 220

Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp
225 230 235 240

Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser
245 250 255

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

Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val
275 280 285

Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe
290 295 300

Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
305 310

- <210> 34
- <211> 306
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-23 (共同SS-PPT1)
- <400> 34

Met Ala Ser Pro Ser Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
第 77 頁

1					5					10					15
Trp	Ser	Cys	Ala	Ala	Arg	Ala	Leu	Gly	His	Leu	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro
			20					25					30		
Leu	Pro	Leu	Val	Ile	Trp	His	Gly	Met	Gly	Asp	Ser	Cys	Cys	Asn	Pro
		35					40					45			
Leu	Ser	Met	Gly	Ala	Ile	Lys	Lys	Met	Val	Glu	Lys	Lys	Ile	Pro	Gly
	50					55					60				
Ile	Tyr	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Ile	Gly	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Asp	Val
65					70					75					80
Glu	Asn	Ser	Phe	Phe	Leu	Asn	Val	Asn	Ser	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Cys
				85					90					95	
Gln	Ala	Leu	Ala	Lys	Asp	Pro	Lys	Leu	Gln	Gln	Gly	Tyr	Asn	Ala	Met
			100					105					110		
Gly	Phe	Ser	Gln	Gly	Gly	Gln	Phe	Leu	Arg	Ala	Val	Ala	Gln	Arg	Cys
		115					120					125			
Pro	Ser	Pro	Pro	Met	Ile	Asn	Leu	Ile	Ser	Val	Gly	Gly	Gln	His	Gln
	130					135					140				
Gly	Val	Phe	Gly	Leu	Pro	Arg	Cys	Pro	Gly	Glu	Ser	Ser	His	Ile	Cys
145					150					155					160
Asp	Phe	Ile	Arg	Lys	Thr	Leu	Asn	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ser	Lys	Val	Val
				165					170					175	
Gln	Glu	Arg	Leu	Val	Gln	Ala	Glu	Tyr	Trp	His	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu
			180					185					190		
Asp	Val	Tyr	Arg	Asn	His	Ser	Ile	Phe	Leu	Ala	Asp	Ile	Asn	Gln	Glu
		195					200					205			
Arg	Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Asn	Leu	Met	Ala	Leu	Lys	Lys
	210					215					220				
Phe	Val	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Ile	Val	Asp	Pro	Val	Asp
225					230					235					240

第 78 頁

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly
305

<210> 35
<211> 306
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-24 (共同-PPT1)

<400> 35

Met Ala Ser Pro Ser Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Ser Cys Ala Ala Arg Ala Leu Gly His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ile Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
第 79 頁

100					105					110					
Gly	Phe	Ser	Gln	Gly	Gly	Gln	Phe	Leu	Arg	Ala	Val	Ala	Gln	Arg	Cys
		115					120					125			
Pro	Ser	Pro	Pro	Met	Ile	Asn	Leu	Ile	Ser	Val	Gly	Gly	Gln	His	Gln
	130					135					140				
Gly	Val	Phe	Gly	Leu	Pro	Arg	Cys	Pro	Gly	Glu	Ser	Ser	His	Ile	Cys
145					150					155					160
Asp	Phe	Ile	Arg	Lys	Thr	Leu	Asn	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ser	Lys	Ala	Val
				165					170					175	
Gln	Glu	Arg	Leu	Val	Gln	Ala	Glu	Tyr	Trp	His	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu
			180					185					190		
Asp	Val	Tyr	Arg	Asn	His	Ser	Ile	Phe	Leu	Ala	Asp	Ile	Asn	Gln	Glu
		195					200					205			
Arg	Gly	Val	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Asn	Leu	Met	Ala	Leu	Lys	Lys
	210					215					220				
Phe	Val	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Ile	Val	Asp	Pro	Val	Asp
225					230					235					240
Ser	Glu	Trp	Phe	Gly	Phe	Tyr	Arg	Ser	Gly	Gln	Ala	Lys	Glu	Thr	Ile
				245					250					255	
Pro	Leu	Gln	Glu	Thr	Thr	Leu	Tyr	Thr	Gln	Asp	Arg	Leu	Gly	Leu	Lys
			260					265					270		
Glu	Met	Asp	Lys	Ala	Gly	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp
		275					280					285			
His	Leu	Gln	Leu	Ser	Glu	Glu	Trp	Phe	Tyr	Ala	His	Ile	Ile	Pro	Phe
	290					295					300				
Leu	Glu														
305															

<210> 36
<211> 306

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-25 (wt-PPT1 L283C H300C)

<400> 36

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
第 81 頁

195	200	205
Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys		
210	215	220
Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp		
225	230	235 240
Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile		
245	250	255
Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys		
260	265	270
Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Cys Ala Thr Glu Gly Asp		
275	280	285
His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala Cys Ile Ile Pro Phe		
290	295	300
Leu Gly		
305		
<210>	37	
<211>	306	
<212>	PRT	
<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	PPT1-26 (wt-PPT1 G113C L121C)	
<400>	37	
Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro		
1	5	10 15
Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro		
20	25	30
Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro		
35	40	45
Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly		
50	55	60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Cys Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Cys Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
第 83 頁

290	295	300
Leu Gly		
305		
<210>	38	
<211>	306	
<212>	PRT	
<213>	人工序列(Artificial Sequence)	
<220>		
<223>	PPT1-27 (wt-PPT1 A171C A183C)	
<400>	38	
Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro		
1	5	10 15
Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro		
	20	25 30
Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro		
	35	40 45
Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly		
	50	55 60
Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val		
65	70	75 80
Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys		
	85	90 95
Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met		
	100	105 110
Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys		
	115	120 125
Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln		
	130	135 140
Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys		
145	150	155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Cys Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Cys Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly
305

<210> 39
<211> 313
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-28 (BiP2aa-PPT1)

<400> 39

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala Ala Ala Ser Arg Ala Leu Gln
20 25 30

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

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

Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val
275 280 285

Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe
290 295 300

Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu Gly
305 310

<210> 40
<211> 388
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-31 (BiP1-vIGF2-PPT1

<400> 40

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Leu Val
1 5 10 15

Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala Ser Arg Thr Leu
20 25 30

Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg
35 40 45

Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg
50 55 60

Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu
65 70 75 80

Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser
85 90 95

Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Asp Pro Pro
100 105 110

Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys
115 120 125

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

Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu
145 150 155 160

Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr
165 170 175

Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn
180 185 190

Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln
195 200 205

Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln
210 215 220

His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His
225 230 235 240

Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys
245 250 255

Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile
260 265 270

Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn
275 280 285

Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu
290 295 300

Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro
305 310 315 320

Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu
325 330 335

Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly
340 345 350

Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu
355 360 365

Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile
370 375 380

Pro Phe Leu Gly
385

<210> 41
<211> 383
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-32 (wt-PPT1-vIGF2-32)

<400> 41

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Thr Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
325 330 335

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly
340 345 350

Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp
355 360 365

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
370 375 380

<210> 42
<211> 387
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-33 (wt-PPT1-vIGF2-8Q)

<400> 42

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Thr Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
325 330 335

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala
340 345 350

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
355 360 365

Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
370 375 380

Arg Ser Glu
385

<210> 43
<211> 387
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-34 (wt-PPT1-vIGF2-8Q)

<400> 43
Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Thr Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
325 330 335

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala
340 345 350

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
355 360 365

Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
370 375 380

Arg Ser Glu
385

<210> 44
<211> 387
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

第 94 頁

<220>
<223> PPT1-35 (wt-PPT1-vIGF2-8Q)

<400> 44

Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Thr Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
325 330 335

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala
340 345 350

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
355 360 365

Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
370 375 380

Arg Ser Glu
385

- <210> 45
- <211> 176
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 人類TPP1前肽

<400> 45

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

<210> 46

<211> 368

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 人類TPP1成熟肽

<400> 46

Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys Arg Tyr Asn Leu
第 97 頁

1					5					10					15
Thr	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Ser	Gln	Ala	Cys
			20					25					30		
Ala	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln	Tyr	Phe	His	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Gln	Phe
		35					40					45			
Met	Arg	Leu	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	His	Gln	Ala	Ser	Val	Ala	Arg
	50					55					60				
Val	Val	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	Ile	Glu	Ala	Ser	Leu
65					70					75					80
Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser	Thr	Trp	Val
				85					90					95	
Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Gln	Trp
			100					105						110	
Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	His	Val	His	Thr	Val
		115					120					125			
Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ile	Gln	Arg
	130					135					140				
Val	Asn	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Ala	Ala	Arg	Gly	Leu	Thr	Leu	Leu
145					150					155					160
Phe	Ala	Ser	Gly	Asp	Ser	Gly	Ala	Gly	Cys	Trp	Ser	Val	Ser	Gly	Arg
				165					170					175	
His	Gln	Phe	Arg	Pro	Thr	Phe	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	Tyr	Val	Thr	Thr
			180					185					190		
Val	Gly	Gly	Thr	Ser	Phe	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Ile	Thr	Asn	Glu	Ile
		195					200					205			
Val	Asp	Tyr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Asn	Val	Phe	Pro	Arg	Pro
	210					215					220				
Ser	Tyr	Gln	Glu	Glu	Ala	Val	Thr	Lys	Phe	Leu	Ser	Ser	Ser	Pro	His
225					230					235					240

第 98 頁

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

Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val Pro
260 265 270

Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly Gly
275 280 285

Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro Pro
290 295 300

Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly Leu
305 310 315 320

Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu Val
325 330 335

Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr Gly
340 345 350

Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn Pro
355 360 365

<210> 47
<211> 645
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> pSvelte001- 原生TPP1信號肽 - vIGF2 - GS連接子 - 溶酶體
裂解 - TPP1前肽 - TPP1成熟肽

<400> 47

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
20 25 30

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

Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg
50 55 60

Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg
65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala
85 90 95

Val Pro Thr Gln Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu
100 105 110

Pro Pro Gly Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu Leu
115 120 125

Ser Leu Thr Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu
130 135 140

Leu Val Gln Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr
145 150 155 160

Leu Thr Leu Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr
165 170 175

Leu His Thr Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys
180 185 190

His Ser Val Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg
195 200 205

Gln Ala Glu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly
210 215 220

Gly Pro Thr Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu
225 230 235 240

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

Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val Thr
260 265 270

Gly Thr Val Gly Leu His Leu Gly Val Thr Pro Ser Val Ile Arg Lys

275					280					285						
Arg	Tyr	Asn	Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	
290					295					300						
Ser	Gln	Ala	Cys	Ala	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln	Tyr	Phe	His	Asp	Ser	Asp	
305					310					315					320	
Leu	Ala	Gln	Phe	Met	Arg	Leu	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	His	Gln	Ala	
325					330					335						
Ser	Val	Ala	Arg	Val	Val	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	Ile	
340					345					350						
Glu	Ala	Ser	Leu	Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	Ile	
355					360					365						
Ser	Thr	Trp	Val	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	Pro	
370					375					380						
Phe	Leu	Gln	Trp	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	His	
385					390					395					400	
Val	His	Thr	Val	Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	
405					410					415						
Tyr	Ile	Gln	Arg	Val	Asn	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Ala	Ala	Arg	Gly	
420					425					430						
Leu	Thr	Leu	Leu	Phe	Ala	Ser	Gly	Asp	Ser	Gly	Ala	Gly	Cys	Trp	Ser	
435					440					445						
Val	Ser	Gly	Arg	His	Gln	Phe	Arg	Pro	Thr	Phe	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	
450					455					460						
Tyr	Val	Thr	Thr	Val	Gly	Gly	Thr	Ser	Phe	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Ile	
465					470					475					480	
Thr	Asn	Glu	Ile	Val	Asp	Tyr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Asn	Val	
485					490					495						
Phe	Pro	Arg	Pro	Ser	Tyr	Gln	Glu	Glu	Ala	Val	Thr	Lys	Phe	Leu	Ser	
500					505					510						

Ser Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg
515 520 525

Ala Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser
530 535 540

Asn Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro
545 550 555 560

Val Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser
565 570 575

Gly Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His
580 585 590

Gly Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu
595 600 605

Asp Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp
610 615 620

Pro Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr
625 630 635 640

Leu Leu Asn Pro Gly
645

<210> 48
<211> 646
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> Svelte057 - 原生TPP1信號肽 - vIGF2v17 - GS連接子 -
溶酶體裂解 - TPP1前肽 - TPP1成熟肽

<400> 48

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
20 25 30

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

Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg
50 55 60

Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg
65 70 75 80

Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala
85 90 95

Val Pro Thr Gln Ala Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr
100 105 110

Leu Pro Pro Gly Trp Val Ser Leu Gly Arg Ala Asp Pro Glu Glu Glu
115 120 125

Leu Ser Leu Thr Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser
130 135 140

Glu Leu Val Gln Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys
145 150 155 160

Tyr Leu Thr Leu Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu
165 170 175

Thr Leu His Thr Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys
180 185 190

Cys His Ser Val Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile
195 200 205

Arg Gln Ala Glu Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val
210 215 220

Gly Gly Pro Thr Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln
225 230 235 240

Leu Pro Gln Ala Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His
245 250 255

Arg Phe Pro Pro Thr Ser Ser Leu Arg Gln Arg Pro Glu Pro Gln Val

260							265					270				
Thr	Gly	Thr	Val	Gly	Leu	His	Leu	Gly	Val	Thr	Pro	Ser	Val	Ile	Arg	
		275					280					285				
Lys	Arg	Tyr	Asn	Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Asn	
		290					295					300				
Asn	Ser	Gln	Ala	Cys	Ala	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln	Tyr	Phe	His	Asp	Ser	
		305			310					315					320	
Asp	Leu	Ala	Gln	Phe	Met	Arg	Leu	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	His	Gln	
				325					330					335		
Ala	Ser	Val	Ala	Arg	Val	Val	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	
				340					345					350		
Ile	Glu	Ala	Ser	Leu	Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	
				355					360					365		
Ile	Ser	Thr	Trp	Val	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	
				370			375					380				
Pro	Phe	Leu	Gln	Trp	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	
						390					395					400
His	Val	His	Thr	Val	Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	
				405					410					415		
Ala	Tyr	Ile	Gln	Arg	Val	Asn	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Ala	Ala	Arg	
				420					425					430		
Gly	Leu	Thr	Leu	Leu	Phe	Ala	Ser	Gly	Asp	Ser	Gly	Ala	Gly	Cys	Trp	
				435			440					445				
Ser	Val	Ser	Gly	Arg	His	Gln	Phe	Arg	Pro	Thr	Phe	Pro	Ala	Ser	Ser	
				450			455					460				
Pro	Tyr	Val	Thr	Thr	Val	Gly	Gly	Thr	Ser	Phe	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	
						470					475					480
Ile	Thr	Asn	Glu	Ile	Val	Asp	Tyr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Phe	Ser	Asn	
				485					490					495		

Val Phe Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu
500 505 510

Ser Ser Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly
515 520 525

Arg Ala Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val
530 535 540

Ser Asn Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr
545 550 555 560

Pro Val Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu
565 570 575

Ser Gly Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln
580 585 590

His Gly Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys
595 600 605

Leu Asp Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp
610 615 620

Asp Pro Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys
625 630 635 640

Thr Leu Leu Asn Pro Gly
645

- <210> 49
- <211> 642
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

- <220>
- <223> pSvelte059 -原生TPP1信號肽 - vIGF2v22 - GS連接子 -
溶酶體裂解 - TPP1前肽 - TPP1成熟肽

<400> 49

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
20 25 30

Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu
50 55 60

Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln
85 90 95

Ala Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
100 105 110

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

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
130 135 140

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
145 150 155 160

Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
165 170 175

Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
180 185 190

Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu
195 200 205

Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr
210 215 220

Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala
225 230 235 240

Leu Ala Pro His Val Asp Phe Val Gly Gly Leu His Arg Phe Pro Pro

245					250					255					
Thr	Ser	Ser	Leu	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Pro	Gln	Val	Thr	Gly	Thr	Val
			260					265					270		
Gly	Leu	His	Leu	Gly	Val	Thr	Pro	Ser	Val	Ile	Arg	Lys	Arg	Tyr	Asn
		275					280					285			
Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Ser	Gln	Ala
	290					295					300				
Cys	Ala	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln	Tyr	Phe	His	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Gln
305					310					315					320
Phe	Met	Arg	Leu	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	His	Gln	Ala	Ser	Val	Ala
			325						330					335	
Arg	Val	Val	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	Ile	Glu	Ala	Ser
			340					345					350		
Leu	Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser	Thr	Trp
		355					360					365			
Val	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Gln
	370					375					380				
Trp	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	His	Val	His	Thr
385					390					395					400
Val	Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ile	Gln
			405						410					415	
Arg	Val	Asn	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Ala	Ala	Arg	Gly	Leu	Thr	Leu
			420					425					430		
Leu	Phe	Ala	Ser	Gly	Asp	Ser	Gly	Ala	Gly	Cys	Trp	Ser	Val	Ser	Gly
		435					440					445			
Arg	His	Gln	Phe	Arg	Pro	Thr	Phe	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	Tyr	Val	Thr
	450					455					460				
Thr	Val	Gly	Gly	Thr	Ser	Phe	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Ile	Thr	Asn	Glu
465					470					475					480

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
485 490 495

Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
500 505 510

His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
515 520 525

Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
530 535 540

Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly
545 550 555 560

Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro
565 570 575

Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly
580 585 590

Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
595 600 605

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr
610 615 620

Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
625 630 635 640

Pro Gly

- <210> 50
- <211> 642
- <212> PRT
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> pSvelte060 - 原生TPP1信號肽 - vIGF2v24- GS連接子 -
溶酶體裂解 - TPP1前肽 - TPP1成熟肽
- <400> 50

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
20 25 30

Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu
50 55 60

Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln
85 90 95

Ala Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
100 105 110

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

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
130 135 140

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
145 150 155 160

Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
165 170 175

Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
180 185 190

Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu
195 200 205

Leu Leu Leu Pro Gly Ala Glu Phe His His Tyr Val Gly Gly Pro Thr
210 215 220

Glu Thr His Val Val Arg Ser Pro His Pro Tyr Gln Leu Pro Gln Ala

225					230					235					240
Leu	Ala	Pro	His	Val	Asp	Phe	Val	Gly	Gly	Leu	His	Arg	Phe	Pro	Pro
				245					250					255	
Thr	Ser	Ser	Leu	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Pro	Gln	Val	Thr	Gly	Thr	Val
			260					265					270		
Gly	Leu	His	Leu	Gly	Val	Thr	Pro	Ser	Val	Ile	Arg	Lys	Arg	Tyr	Asn
		275					280					285			
Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Ser	Gln	Ala
	290					295					300				
Cys	Ala	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln	Tyr	Phe	His	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Gln
305					310					315					320
Phe	Met	Arg	Leu	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	His	Gln	Ala	Ser	Val	Ala
				325					330					335	
Arg	Val	Val	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	Ile	Glu	Ala	Ser
			340					345					350		
Leu	Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser	Thr	Trp
		355					360					365			
Val	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Gln
	370					375					380				
Trp	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	His	Val	His	Thr
385					390					395					400
Val	Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ile	Gln
				405					410					415	
Arg	Val	Asn	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Ala	Ala	Arg	Gly	Leu	Thr	Leu
			420					425					430		
Leu	Phe	Ala	Ser	Gly	Asp	Ser	Gly	Ala	Gly	Cys	Trp	Ser	Val	Ser	Gly
		435					440					445			
Arg	His	Gln	Phe	Arg	Pro	Thr	Phe	Pro	Ala	Ser	Ser	Pro	Tyr	Val	Thr
	450					455					460				

Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu
465 470 475 480

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
485 490 495

Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
500 505 510

His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
515 520 525

Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
530 535 540

Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly
545 550 555 560

Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro
565 570 575

Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly
580 585 590

Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
595 600 605

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr
610 615 620

Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
625 630 635 640

Pro Gly

<210> 51
<211> 646
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> pSvelte061- 原生TPP1信號肽 - vIGF2v30 - GS連接子 -
第 111 頁

溶酶體裂解 - TPP1前肽 - TPP1成熟肽

<400> 51

Met	Gly	Leu	Gln	Ala	Cys	Leu	Leu	Gly	Leu	Phe	Ala	Leu	Ile	Leu	Ser	
1				5				10						15		
Gly	Lys	Cys	Ser	Arg	Thr	Leu	Cys	Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Val	Leu	
			20					25					30			
Gln	Phe	Val	Cys	Gly	Arg	Arg	Gly	Phe	Leu	Phe	Ser	Arg	Pro	Ala	Ser	
		35					40					45				
Arg	Val	Ser	Arg	Arg	Ser	Arg	Gly	Ile	Val	Glu	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	
	50					55					60					
Asp	Cys	Asp	Leu	Ala	Leu	Leu	Glu	Thr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Pro	Ala	Arg	
65					70					75					80	
Ser	Glu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg	Pro	Arg	Ala	
				85					90					95		
Val	Pro	Thr	Gln	Ala	Ser	Tyr	Ser	Pro	Glu	Pro	Asp	Gln	Arg	Arg	Thr	
			100					105					110			
Leu	Pro	Pro	Gly	Trp	Val	Ser	Leu	Gly	Arg	Ala	Asp	Pro	Glu	Glu	Glu	
		115					120					125				
Leu	Ser	Leu	Thr	Phe	Ala	Leu	Arg	Gln	Gln	Asn	Val	Glu	Arg	Leu	Ser	
	130					135					140					
Glu	Leu	Val	Gln	Ala	Val	Ser	Asp	Pro	Ser	Ser	Pro	Gln	Tyr	Gly	Lys	
145					150					155					160	
Tyr	Leu	Thr	Leu	Glu	Asn	Val	Ala	Asp	Leu	Val	Arg	Pro	Ser	Pro	Leu	
				165					170					175		
Thr	Leu	His	Thr	Val	Gln	Lys	Trp	Leu	Leu	Ala	Ala	Gly	Ala	Gln	Lys	
			180					185					190			
Cys	His	Ser	Val	Ile	Thr	Gln	Asp	Phe	Leu	Thr	Cys	Trp	Leu	Ser	Ile	
		195					200					205				
Arg	Gln	Ala	Glu	Leu	Leu	Leu	Pro	Gly	Ala	Glu	Phe	His	His	Tyr	Val	

210					215					220					
Gly 225	Gly	Pro	Thr	Glu	Thr 230	His	Val	Val	Arg	Ser 235	Pro	His	Pro	Tyr	Gln 240
Leu	Pro	Gln	Ala	Leu 245	Ala	Pro	His	Val	Asp 250	Phe	Val	Gly	Gly	Leu 255	His
Arg	Phe	Pro	Pro 260	Thr	Ser	Ser	Leu	Arg 265	Gln	Arg	Pro	Glu	Pro 270	Gln	Val
Thr	Gly	Thr 275	Val	Gly	Leu	His	Leu 280	Gly	Val	Thr	Pro	Ser 285	Val	Ile	Arg
Lys	Arg 290	Tyr	Asn	Leu	Thr	Ser 295	Gln	Asp	Val	Gly	Ser 300	Gly	Thr	Ser	Asn
Asn 305	Ser	Gln	Ala	Cys	Ala 310	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln 315	Tyr	Phe	His	Asp	Ser 320
Asp	Leu	Ala	Gln	Phe 325	Met	Arg	Leu	Phe	Gly 330	Gly	Asn	Phe	Ala	His 335	Gln
Ala	Ser	Val	Ala 340	Arg	Val	Val	Gly	Gln 345	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg 350	Ala	Gly
Ile	Glu	Ala 355	Ser	Leu	Asp	Val	Gln 360	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala 365	Gly	Ala	Asn
Ile	Ser 370	Thr	Trp	Val	Tyr	Ser 375	Ser	Pro	Gly	Arg	His 380	Glu	Gly	Gln	Glu
Pro 385	Phe	Leu	Gln	Trp	Leu 390	Met	Leu	Leu	Ser	Asn 395	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro 400
His	Val	His	Thr	Val 405	Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp 410	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser 415	Ser
Ala	Tyr	Ile	Gln 420	Arg	Val	Asn	Thr	Glu 425	Leu	Met	Lys	Ala	Ala 430	Ala	Arg
Gly	Leu	Thr 435	Leu	Leu	Phe	Ala	Ser 440	Gly	Asp	Ser	Gly	Ala 445	Gly	Cys	Trp

Ser Val Ser Gly Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser
450 455 460

Pro Tyr Val Thr Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu
465 470 475 480

Ile Thr Asn Glu Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn
485 490 495

Val Phe Pro Arg Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu
500 505 510

Ser Ser Ser Pro His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly
515 520 525

Arg Ala Tyr Pro Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val
530 535 540

Ser Asn Arg Val Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr
545 550 555 560

Pro Val Phe Gly Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu
565 570 575

Ser Gly Arg Pro Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln
580 585 590

His Gly Ala Gly Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys
595 600 605

Leu Asp Glu Glu Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp
610 615 620

Asp Pro Val Thr Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys
625 630 635 640

Thr Leu Leu Asn Pro Gly
645

<210> 52
<211> 642
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> pSvelte062- 原生TPP1信號肽 - vIGF2v31 - GS連接子 -
溶酶體裂解 - TPP1前肽 - TPP1成熟肽

<400> 52

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
20 25 30

Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Asp Cys Asp Leu
50 55 60

Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln
85 90 95

Ala Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
100 105 110

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

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
130 135 140

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
145 150 155 160

Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
165 170 175

Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
180 185 190

Ile Thr Gln Asp Phe Leu Thr Cys Trp Leu Ser Ile Arg Gln Ala Glu
第 115 頁

195					200					205					
Leu	Leu	Leu	Pro	Gly	Ala	Glu	Phe	His	His	Tyr	Val	Gly	Gly	Pro	Thr
	210					215					220				
Glu	Thr	His	Val	Val	Arg	Ser	Pro	His	Pro	Tyr	Gln	Leu	Pro	Gln	Ala
225					230					235					240
Leu	Ala	Pro	His	Val	Asp	Phe	Val	Gly	Gly	Leu	His	Arg	Phe	Pro	Pro
				245					250					255	
Thr	Ser	Ser	Leu	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Pro	Gln	Val	Thr	Gly	Thr	Val
			260					265					270		
Gly	Leu	His	Leu	Gly	Val	Thr	Pro	Ser	Val	Ile	Arg	Lys	Arg	Tyr	Asn
		275					280					285			
Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Ser	Gln	Ala
	290					295					300				
Cys	Ala	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln	Tyr	Phe	His	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Gln
305					310					315					320
Phe	Met	Arg	Leu	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	His	Gln	Ala	Ser	Val	Ala
				325					330					335	
Arg	Val	Val	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	Ile	Glu	Ala	Ser
			340					345					350		
Leu	Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser	Thr	Trp
		355					360					365			
Val	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Gln
	370					375					380				
Trp	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	His	Val	His	Thr
385					390					395					400
Val	Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ile	Gln
				405					410					415	
Arg	Val	Asn	Thr	Glu	Leu	Met	Lys	Ala	Ala	Ala	Arg	Gly	Leu	Thr	Leu
			420					425					430		

Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly
435 440 445

Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr
450 455 460

Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu
465 470 475 480

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
485 490 495

Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
500 505 510

His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
515 520 525

Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
530 535 540

Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly
545 550 555 560

Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro
565 570 575

Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly
580 585 590

Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
595 600 605

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr
610 615 620

Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
625 630 635 640

Pro Gly

<210> 53
<211> 642
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> pSvelte063- 原生TPP1信號肽 - vIGF2v32 - GS連接子 -
溶酶體裂解 - TPP1前肽 - TPP1成熟肽

<400> 53

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu
20 25 30

Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp Leu
50 55 60

Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly
65 70 75 80

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln
85 90 95

Ala Ser Tyr Ser Pro Glu Pro Asp Gln Arg Arg Thr Leu Pro Pro Gly
100 105 110

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

Phe Ala Leu Arg Gln Gln Asn Val Glu Arg Leu Ser Glu Leu Val Gln
130 135 140

Ala Val Ser Asp Pro Ser Ser Pro Gln Tyr Gly Lys Tyr Leu Thr Leu
145 150 155 160

Glu Asn Val Ala Asp Leu Val Arg Pro Ser Pro Leu Thr Leu His Thr
165 170 175

Val Gln Lys Trp Leu Leu Ala Ala Gly Ala Gln Lys Cys His Ser Val
第 118 頁

180					185					190					
Ile	Thr	Gln	Asp	Phe	Leu	Thr	Cys	Trp	Leu	Ser	Ile	Arg	Gln	Ala	Glu
		195					200					205			
Leu	Leu	Leu	Pro	Gly	Ala	Glu	Phe	His	His	Tyr	Val	Gly	Gly	Pro	Thr
	210					215					220				
Glu	Thr	His	Val	Val	Arg	Ser	Pro	His	Pro	Tyr	Gln	Leu	Pro	Gln	Ala
225					230					235					240
Leu	Ala	Pro	His	Val	Asp	Phe	Val	Gly	Gly	Leu	His	Arg	Phe	Pro	Pro
				245					250					255	
Thr	Ser	Ser	Leu	Arg	Gln	Arg	Pro	Glu	Pro	Gln	Val	Thr	Gly	Thr	Val
			260					265					270		
Gly	Leu	His	Leu	Gly	Val	Thr	Pro	Ser	Val	Ile	Arg	Lys	Arg	Tyr	Asn
		275					280					285			
Leu	Thr	Ser	Gln	Asp	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Ser	Asn	Asn	Ser	Gln	Ala
	290					295					300				
Cys	Ala	Gln	Phe	Leu	Glu	Gln	Tyr	Phe	His	Asp	Ser	Asp	Leu	Ala	Gln
305					310					315					320
Phe	Met	Arg	Leu	Phe	Gly	Gly	Asn	Phe	Ala	His	Gln	Ala	Ser	Val	Ala
				325					330					335	
Arg	Val	Val	Gly	Gln	Gln	Gly	Arg	Gly	Arg	Ala	Gly	Ile	Glu	Ala	Ser
			340					345					350		
Leu	Asp	Val	Gln	Tyr	Leu	Met	Ser	Ala	Gly	Ala	Asn	Ile	Ser	Thr	Trp
		355					360					365			
Val	Tyr	Ser	Ser	Pro	Gly	Arg	His	Glu	Gly	Gln	Glu	Pro	Phe	Leu	Gln
	370					375					380				
Trp	Leu	Met	Leu	Leu	Ser	Asn	Glu	Ser	Ala	Leu	Pro	His	Val	His	Thr
385					390					395					400
Val	Ser	Tyr	Gly	Asp	Asp	Glu	Asp	Ser	Leu	Ser	Ser	Ala	Tyr	Ile	Gln
				405					410					415	

Arg Val Asn Thr Glu Leu Met Lys Ala Ala Ala Arg Gly Leu Thr Leu
420 425 430

Leu Phe Ala Ser Gly Asp Ser Gly Ala Gly Cys Trp Ser Val Ser Gly
435 440 445

Arg His Gln Phe Arg Pro Thr Phe Pro Ala Ser Ser Pro Tyr Val Thr
450 455 460

Thr Val Gly Gly Thr Ser Phe Gln Glu Pro Phe Leu Ile Thr Asn Glu
465 470 475 480

Ile Val Asp Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Phe Ser Asn Val Phe Pro Arg
485 490 495

Pro Ser Tyr Gln Glu Glu Ala Val Thr Lys Phe Leu Ser Ser Ser Pro
500 505 510

His Leu Pro Pro Ser Ser Tyr Phe Asn Ala Ser Gly Arg Ala Tyr Pro
515 520 525

Asp Val Ala Ala Leu Ser Asp Gly Tyr Trp Val Val Ser Asn Arg Val
530 535 540

Pro Ile Pro Trp Val Ser Gly Thr Ser Ala Ser Thr Pro Val Phe Gly
545 550 555 560

Gly Ile Leu Ser Leu Ile Asn Glu His Arg Ile Leu Ser Gly Arg Pro
565 570 575

Pro Leu Gly Phe Leu Asn Pro Arg Leu Tyr Gln Gln His Gly Ala Gly
580 585 590

Leu Phe Asp Val Thr Arg Gly Cys His Glu Ser Cys Leu Asp Glu Glu
595 600 605

Val Glu Gly Gln Gly Phe Cys Ser Gly Pro Gly Trp Asp Pro Val Thr
610 615 620

Gly Trp Gly Thr Pro Asn Phe Pro Ala Leu Leu Lys Thr Leu Leu Asn
625 630 635 640

Pro Gly

<210> 54
<211> 743
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> Wt-NAGLU

<400> 54

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe
35 40 45

Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser
65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe
85 90 95

Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg
100 105 110

Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg
115 120 125

Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp
130 135 140

Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn
145 150 155 160

Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln
165 170 175

Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe
180 185 190

Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His
195 200 205

Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr
210 215 220

Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro
225 230 235 240

Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val
245 250 255

Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn
260 265 270

Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe
275 280 285

Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly
290 295 300

Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro
305 310 315 320

Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu
325 330 335

Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp
340 345 350

Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala
355 360 365

Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe
370 375 380

Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln
385 390 395 400

Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu
405 410 415

Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu
420 425 430

Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile
435 440 445

Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg
450 455 460

Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala
465 470 475 480

Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu
485 490 495

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
515 520 525

Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu
530 535 540

Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu
545 550 555 560

Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr
565 570 575

Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu
580 585 590

Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu
595 600 605

Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln
610 615 620

Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln
625 630 635 640

Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu
645 650 655

Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr
660 665 670

Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln
675 680 685

Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu
690 695 700

Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg
705 710 715 720

Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro
725 730 735

Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp
740

<210> 55
<211> 764
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> Wt NAGLU-HPC4

<400> 55

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val
20 25 30

Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe
35 40 45

Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser
65 70 75 80

Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe
85 90 95

Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg
100 105 110

Pro Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg
115 120 125

Tyr Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp
130 135 140

Trp Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn
145 150 155 160

Gly Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln
165 170 175

Arg Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe
180 185 190

Phe Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His
195 200 205

Thr Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr
210 215 220

Leu Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro
225 230 235 240

Val Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val
245 250 255

Phe Pro Gln Val Asn Val Thr Lys Met Gly Ser Trp Gly His Phe Asn
260 265 270

Cys Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe
275 280 285

Pro Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly
290 295 300

Thr Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro
305 310 315 320

Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu
325 330 335

Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp
340 345 350

Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala
355 360 365

Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe
370 375 380

Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln
385 390 395 400

Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu
405 410 415

Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu
420 425 430

Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile
435 440 445

Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg
450 455 460

Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala
465 470 475 480

Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu
485 490 495

Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His
500 505 510

Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser
第 126 頁

515							520				525					
Ile	Trp	Tyr	Asn	Arg	Ser	Asp	Val	Phe	Glu	Ala	Trp	Arg	Leu	Leu	Leu	
530							535				540					
Thr	Ser	Ala	Pro	Ser	Leu	Ala	Thr	Ser	Pro	Ala	Phe	Arg	Tyr	Asp	Leu	
545							550				555					560
Leu	Asp	Leu	Thr	Arg	Gln	Ala	Val	Gln	Glu	Leu	Val	Ser	Leu	Tyr	Tyr	
565							570				575					
Glu	Glu	Ala	Arg	Ser	Ala	Tyr	Leu	Ser	Lys	Glu	Leu	Ala	Ser	Leu	Leu	
580							585				590					
Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Tyr	Glu	Leu	Leu	Pro	Ala	Leu	Asp	Glu	
595							600				605					
Val	Leu	Ala	Ser	Asp	Ser	Arg	Phe	Leu	Leu	Gly	Ser	Trp	Leu	Glu	Gln	
610							615				620					
Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Glu	Ala	Glu	Ala	Asp	Phe	Tyr	Glu	Gln	
625							630				635					640
Asn	Ser	Arg	Tyr	Gln	Leu	Thr	Leu	Trp	Gly	Pro	Glu	Gly	Asn	Ile	Leu	
645							650				655					
Asp	Tyr	Ala	Asn	Lys	Gln	Leu	Ala	Gly	Leu	Val	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Thr	
660							665				670					
Pro	Arg	Trp	Arg	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Leu	Val	Asp	Ser	Val	Ala	Gln	
675							680				685					
Gly	Ile	Pro	Phe	Gln	Gln	His	Gln	Phe	Asp	Lys	Asn	Val	Phe	Gln	Leu	
690							695				700					
Glu	Gln	Ala	Phe	Val	Leu	Ser	Lys	Gln	Arg	Tyr	Pro	Ser	Gln	Pro	Arg	
705							710				715					720
Gly	Asp	Thr	Val	Asp	Leu	Ala	Lys	Lys	Ile	Phe	Leu	Lys	Tyr	Tyr	Pro	
725							730				735					
Arg	Trp	Val	Ala	Gly	Ser	Trp	Gly	Leu	Glu	Val	Leu	Phe	Gln	Gly	Pro	
740							745				750					

Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys
755 760

<210> 56
<211> 847
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-NAGLU-HPC4

<400> 56

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Ala Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly
20 25 30

Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu
35 40 45

Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val
50 55 60

Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr
65 70 75 80

Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Ala Glu Ala Arg Glu Ala
100 105 110

Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala
115 120 125

Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly
130 135 140

Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val
145 150 155 160

Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu

165					170					175					
Arg	Asp	Phe	Cys 180	Gly	Cys	His	Val	Ala 185	Trp	Ser	Gly	Ser	Gln 190	Leu	Arg
Leu	Pro	Arg 195	Pro	Leu	Pro	Ala	Val 200	Pro	Gly	Glu	Leu	Thr 205	Glu	Ala	Thr
Pro	Asn 210	Arg	Tyr	Arg	Tyr	Tyr 215	Gln	Asn	Val	Cys	Thr 220	Gln	Ser	Tyr	Ser
Phe 225	Val	Trp	Trp	Asp	Trp 230	Ala	Arg	Trp	Glu	Arg 235	Glu	Ile	Asp	Trp	Met 240
Ala	Leu	Asn	Gly	Ile 245	Asn	Leu	Ala	Leu	Ala 250	Trp	Ser	Gly	Gln	Glu 255	Ala
Ile	Trp	Gln	Arg 260	Val	Tyr	Leu	Ala	Leu 265	Gly	Leu	Thr	Gln	Ala 270	Glu	Ile
Asn	Glu	Phe 275	Phe	Thr	Gly	Pro	Ala 280	Phe	Leu	Ala	Trp	Gly 285	Arg	Met	Gly
Asn 290	Leu	His	Thr	Trp	Asp	Gly 295	Pro	Leu	Pro	Pro	Ser 300	Trp	His	Ile	Lys
Gln 305	Leu	Tyr	Leu	Gln	His 310	Arg	Val	Leu	Asp	Gln 315	Met	Arg	Ser	Phe	Gly 320
Met	Thr	Pro	Val	Leu 325	Pro	Ala	Phe	Ala	Gly 330	His	Val	Pro	Glu	Ala 335	Val
Thr	Arg	Val	Phe 340	Pro	Gln	Val	Asn	Val 345	Thr	Lys	Met	Gly	Ser 350	Trp	Gly
His	Phe	Asn 355	Cys	Ser	Tyr	Ser	Cys 360	Ser	Phe	Leu	Leu	Ala 365	Pro	Glu	Asp
Pro 370	Ile	Phe	Pro	Ile	Ile	Gly 375	Ser	Leu	Phe	Leu	Arg 380	Glu	Leu	Ile	Lys
Glu 385	Phe	Gly	Thr	Asp	His 390	Ile	Tyr	Gly	Ala	Asp 395	Thr	Phe	Asn	Glu	Met 400

Gln Pro Pro Ser Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala
405 410 415

Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu
420 425 430

Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln
435 440 445

Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu
450 455 460

Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe
465 470 475 480

Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn
485 490 495

His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala
500 505 510

Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro
515 520 525

Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu
530 535 540

Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser
545 550 555 560

Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala
565 570 575

Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys
580 585 590

Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met
595 600 605

Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg
610 615 620

Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg
625 630 635 640

Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser
645 650 655

Leu Tyr Tyr Glu Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala
660 665 670

Ser Leu Leu Arg Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala
675 680 685

Leu Asp Glu Val Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp
690 695 700

Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe
705 710 715 720

Tyr Glu Gln Asn Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly
725 730 735

Asn Ile Leu Asp Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn
740 745 750

Tyr Tyr Thr Pro Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser
755 760 765

Val Ala Gln Gly Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val
770 775 780

Phe Gln Leu Glu Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser
785 790 795 800

Gln Pro Arg Gly Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys
805 810 815

Tyr Tyr Pro Arg Trp Val Ala Gly Ser Trp Gly Leu Glu Val Leu Phe
820 825 830

Gln Gly Pro Glu Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys
835 840 845

<210> 57
<211> 847
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-17-NAGLU

<400> 57

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Ala Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly
20 25 30

Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu
35 40 45

Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val
50 55 60

Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr
65 70 75 80

Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Ala Glu Ala Arg Glu Ala
100 105 110

Ala Ala Val Arg Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala
115 120 125

Ala Asp Phe Ser Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly
130 135 140

Leu Asp Thr Tyr Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val
145 150 155 160

Arg Gly Ser Thr Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu
165 170 175

Arg Asp Phe Cys Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg
180 185 190

Leu	Pro	Arg	Pro	Leu	Pro	Ala	Val	Pro	Gly	Glu	Leu	Thr	Glu	Ala	Thr
		195					200					205			
Pro	Asn	Arg	Tyr	Arg	Tyr	Tyr	Gln	Asn	Val	Cys	Thr	Gln	Ser	Tyr	Ser
	210					215					220				
Phe	Val	Trp	Trp	Asp	Trp	Ala	Arg	Trp	Glu	Arg	Glu	Ile	Asp	Trp	Met
225					230					235					240
Ala	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Leu	Ala	Leu	Ala	Trp	Ser	Gly	Gln	Glu	Ala
				245					250					255	
Ile	Trp	Gln	Arg	Val	Tyr	Leu	Ala	Leu	Gly	Leu	Thr	Gln	Ala	Glu	Ile
			260						265				270		
Asn	Glu	Phe	Phe	Thr	Gly	Pro	Ala	Phe	Leu	Ala	Trp	Gly	Arg	Met	Gly
		275					280					285			
Asn	Leu	His	Thr	Trp	Asp	Gly	Pro	Leu	Pro	Pro	Ser	Trp	His	Ile	Lys
	290					295					300				
Gln	Leu	Tyr	Leu	Gln	His	Arg	Val	Leu	Asp	Gln	Met	Arg	Ser	Phe	Gly
305					310					315					320
Met	Thr	Pro	Val	Leu	Pro	Ala	Phe	Ala	Gly	His	Val	Pro	Glu	Ala	Val
				325					330					335	
Thr	Arg	Val	Phe	Pro	Gln	Val	Asn	Val	Thr	Lys	Met	Gly	Ser	Trp	Gly
			340					345					350		
His	Phe	Asn	Cys	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Phe	Leu	Leu	Ala	Pro	Glu	Asp
		355					360					365			
Pro	Ile	Phe	Pro	Ile	Ile	Gly	Ser	Leu	Phe	Leu	Arg	Glu	Leu	Ile	Lys
	370					375					380				
Glu	Phe	Gly	Thr	Asp	His	Ile	Tyr	Gly	Ala	Asp	Thr	Phe	Asn	Glu	Met
385					390					395					400
Gln	Pro	Pro	Ser	Ser	Glu	Pro	Ser	Tyr	Leu	Ala	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala
				405					410					415	

Val Tyr Glu Ala Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu
420 425 430

Gln Gly Trp Leu Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln
435 440 445

Ile Arg Ala Val Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu
450 455 460

Asp Leu Phe Ala Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe
465 470 475 480

Gln Gly Gln Pro Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn
485 490 495

His Gly Leu Phe Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala
500 505 510

Ala Arg Leu Phe Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro
515 520 525

Glu Gly Ile Ser Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu
530 535 540

Gly Trp Arg Lys Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser
545 550 555 560

Phe Ala Ala Arg Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala
565 570 575

Trp Arg Leu Leu Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys
580 585 590

Arg Gly His Asn Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met
595 600 605

Asn Thr Ser Ile Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg
610 615 620

Leu Leu Leu Thr Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg
625 630 635 640

Tyr Asp Leu Leu Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser

645										650										655									
Leu	Tyr	Tyr	Glu	Glu	Ala	Arg	Ser	Ala	Tyr	Leu	Ser	Lys	Glu	Leu	Ala														
			660					665					670																
Ser	Leu	Leu	Arg	Ala	Gly	Gly	Val	Leu	Ala	Tyr	Glu	Leu	Leu	Pro	Ala														
			675				680						685																
Leu	Asp	Glu	Val	Leu	Ala	Ser	Asp	Ser	Arg	Phe	Leu	Leu	Gly	Ser	Trp														
			690				695						700																
Leu	Glu	Gln	Ala	Arg	Ala	Ala	Ala	Val	Ser	Glu	Ala	Glu	Ala	Asp	Phe														
			705				710					715																	
Tyr	Glu	Gln	Asn	Ser	Arg	Tyr	Gln	Leu	Thr	Leu	Trp	Gly	Pro	Glu	Gly														
				725					730																				
Asn	Ile	Leu	Asp	Tyr	Ala	Asn	Lys	Gln	Leu	Ala	Gly	Leu	Val	Ala	Asn														
				740				745						750															
Tyr	Tyr	Thr	Pro	Arg	Trp	Arg	Leu	Phe	Leu	Glu	Ala	Leu	Val	Asp	Ser														
				755				760						765															
Val	Ala	Gln	Gly	Ile	Pro	Phe	Gln	Gln	His	Gln	Phe	Asp	Lys	Asn	Val														
				770				775						780															
Phe	Gln	Leu	Glu	Gln	Ala	Phe	Val	Leu	Ser	Lys	Gln	Arg	Tyr	Pro	Ser														
					790					795					800														
Gln	Pro	Arg	Gly	Asp	Thr	Val	Asp	Leu	Ala	Lys	Lys	Ile	Phe	Leu	Lys														
				805					810						815														
Tyr	Tyr	Pro	Arg	Trp	Val	Ala	Gly	Ser	Trp	Gly	Leu	Glu	Val	Leu	Phe														
				820				825						830															
Gln	Gly	Pro	Glu	Asp	Gln	Val	Asp	Pro	Arg	Leu	Ile	Asp	Gly	Lys															
				835				840						845															

<210> 58
<211> 843
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-31-NAGLU-HPC4

<400> 58

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Ala Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly
20 25 30

Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu
35 40 45

Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys
50 55 60

Phe Arg Asp Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro
65 70 75 80

Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro
85 90 95

Arg Ala Val Pro Thr Gln Ala Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg
100 105 110

Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser
115 120 125

Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr
130 135 140

Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr
145 150 155 160

Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys
165 170 175

Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro
180 185 190

Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr
195 200 205

Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp
第 136 頁

210

215

220

Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly
225 230 235 240

Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg
245 250 255

Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe
260 265 270

Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr
275 280 285

Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu
290 295 300

Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val
305 310 315 320

Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe
325 330 335

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

Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro
355 360 365

Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr
370 375 380

Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser
385 390 395 400

Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala
405 410 415

Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu
420 425 430

Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val
435 440 445

Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala
450 455 460

Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro
465 470 475 480

Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe
485 490 495

Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe
500 505 510

Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser
515 520 525

Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys
530 535 540

Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg
545 550 555 560

Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu
565 570 575

Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn
580 585 590

Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile
595 600 605

Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr
610 615 620

Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu
625 630 635 640

Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu
645 650 655

Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg
660 665 670

Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val
675 680 685

Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala
690 695 700

Arg Ala Ala Ala Val Ser Glu Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn
705 710 715 720

Ser Arg Tyr Gln Leu Thr Leu Trp Gly Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp
725 730 735

Tyr Ala Asn Lys Gln Leu Ala Gly Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro
740 745 750

Arg Trp Arg Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser Val Ala Gln Gly
755 760 765

Ile Pro Phe Gln Gln His Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu
770 775 780

Gln Ala Phe Val Leu Ser Lys Gln Arg Tyr Pro Ser Gln Pro Arg Gly
785 790 795 800

Asp Thr Val Asp Leu Ala Lys Lys Ile Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg
805 810 815

Trp Val Ala Gly Ser Trp Gly Leu Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro Glu
820 825 830

Asp Gln Val Asp Pro Arg Leu Ile Asp Gly Lys
835 840

<210> 59
<211> 843
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-32-NAGLU

<400> 59

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp Ala Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly
20 25 30

Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu
35 40 45

Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys
50 55 60

Phe Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro
65 70 75 80

Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro
85 90 95

Arg Ala Val Pro Thr Gln Ala Glu Ala Arg Glu Ala Ala Ala Val Arg
100 105 110

Ala Leu Val Ala Arg Leu Leu Gly Pro Gly Pro Ala Ala Asp Phe Ser
115 120 125

Val Ser Val Glu Arg Ala Leu Ala Ala Lys Pro Gly Leu Asp Thr Tyr
130 135 140

Ser Leu Gly Gly Gly Gly Ala Ala Arg Val Arg Val Arg Gly Ser Thr
145 150 155 160

Gly Val Ala Ala Ala Ala Gly Leu His Arg Tyr Leu Arg Asp Phe Cys
165 170 175

Gly Cys His Val Ala Trp Ser Gly Ser Gln Leu Arg Leu Pro Arg Pro
180 185 190

Leu Pro Ala Val Pro Gly Glu Leu Thr Glu Ala Thr Pro Asn Arg Tyr
195 200 205

Arg Tyr Tyr Gln Asn Val Cys Thr Gln Ser Tyr Ser Phe Val Trp Trp
210 215 220

Asp Trp Ala Arg Trp Glu Arg Glu Ile Asp Trp Met Ala Leu Asn Gly
225 230 235 240

Ile Asn Leu Ala Leu Ala Trp Ser Gly Gln Glu Ala Ile Trp Gln Arg
245 250 255

Val Tyr Leu Ala Leu Gly Leu Thr Gln Ala Glu Ile Asn Glu Phe Phe
260 265 270

Thr Gly Pro Ala Phe Leu Ala Trp Gly Arg Met Gly Asn Leu His Thr
275 280 285

Trp Asp Gly Pro Leu Pro Pro Ser Trp His Ile Lys Gln Leu Tyr Leu
290 295 300

Gln His Arg Val Leu Asp Gln Met Arg Ser Phe Gly Met Thr Pro Val
305 310 315 320

Leu Pro Ala Phe Ala Gly His Val Pro Glu Ala Val Thr Arg Val Phe
325 330 335

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

Ser Tyr Ser Cys Ser Phe Leu Leu Ala Pro Glu Asp Pro Ile Phe Pro
355 360 365

Ile Ile Gly Ser Leu Phe Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu Phe Gly Thr
370 375 380

Asp His Ile Tyr Gly Ala Asp Thr Phe Asn Glu Met Gln Pro Pro Ser
385 390 395 400

Ser Glu Pro Ser Tyr Leu Ala Ala Ala Thr Thr Ala Val Tyr Glu Ala
405 410 415

Met Thr Ala Val Asp Thr Glu Ala Val Trp Leu Leu Gln Gly Trp Leu
420 425 430

Phe Gln His Gln Pro Gln Phe Trp Gly Pro Ala Gln Ile Arg Ala Val
435 440 445

Leu Gly Ala Val Pro Arg Gly Arg Leu Leu Val Leu Asp Leu Phe Ala
450 455 460

Glu Ser Gln Pro Val Tyr Thr Arg Thr Ala Ser Phe Gln Gly Gln Pro
465 470 475 480

Phe Ile Trp Cys Met Leu His Asn Phe Gly Gly Asn His Gly Leu Phe
485 490 495

Gly Ala Leu Glu Ala Val Asn Gly Gly Pro Glu Ala Ala Arg Leu Phe
500 505 510

Pro Asn Ser Thr Met Val Gly Thr Gly Met Ala Pro Glu Gly Ile Ser
515 520 525

Gln Asn Glu Val Val Tyr Ser Leu Met Ala Glu Leu Gly Trp Arg Lys
530 535 540

Asp Pro Val Pro Asp Leu Ala Ala Trp Val Thr Ser Phe Ala Ala Arg
545 550 555 560

Arg Tyr Gly Val Ser His Pro Asp Ala Gly Ala Ala Trp Arg Leu Leu
565 570 575

Leu Arg Ser Val Tyr Asn Cys Ser Gly Glu Ala Cys Arg Gly His Asn
580 585 590

Arg Ser Pro Leu Val Arg Arg Pro Ser Leu Gln Met Asn Thr Ser Ile
595 600 605

Trp Tyr Asn Arg Ser Asp Val Phe Glu Ala Trp Arg Leu Leu Leu Thr
610 615 620

Ser Ala Pro Ser Leu Ala Thr Ser Pro Ala Phe Arg Tyr Asp Leu Leu
625 630 635 640

Asp Leu Thr Arg Gln Ala Val Gln Glu Leu Val Ser Leu Tyr Tyr Glu
645 650 655

Glu Ala Arg Ser Ala Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Ala Ser Leu Leu Arg
660 665 670

Ala Gly Gly Val Leu Ala Tyr Glu Leu Leu Pro Ala Leu Asp Glu Val
675 680 685

Leu Ala Ser Asp Ser Arg Phe Leu Leu Gly Ser Trp Leu Glu Gln Ala

690	695	700
Arg 705	Ala Ala Val 710	Ala Glu Ala Asp Phe Tyr Glu Gln Asn 715 720
Ser Arg Tyr Gln 725	Leu Thr Leu Trp Gly 730	Pro Glu Gly Asn Ile Leu Asp 735
Tyr Ala Asn 740	Lys Gln Leu Ala Gly 745	Leu Val Ala Asn Tyr Tyr Thr Pro 750
Arg Trp Arg 755	Leu Phe Leu Glu Ala Leu Val Asp Ser 760 765	Val Ala Gln Gly
Ile 770	Pro Phe Gln Gln His 775	Gln Phe Asp Lys Asn Val Phe Gln Leu Glu 780
Gln Ala Phe Val 785	Leu Ser Lys Gln Arg Tyr 790 795	Pro Ser Gln Pro Arg Gly 800
Asp Thr Val 805	Asp Leu Ala Lys Lys Ile 810	Phe Leu Lys Tyr Tyr Pro Arg 815
Trp Val 820	Ala Gly Ser Trp Gly Leu 825	Glu Val Leu Phe Gln Gly Pro Glu 830
Asp Gln 835	Val Asp Pro Arg Leu 840	Ile Asp Gly Lys
<210> 60		
<211> 383		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> PPT1-101		
<400> 60		
Met 1	Lys Leu Ser 5	Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala 10 15
Leu Leu Leu 20	Leu Ser Ala Ala Arg 25	Ala Ala Ala Ser Arg Thr Leu Cys 30

Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly
35 40 45

Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu
50 55 60

Cys Cys Phe Arg Asp Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala
65 70 75 80

Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
85 90 95

Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Asp Pro Pro Ala Pro Leu Pro Leu
100 105 110

Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu Ser Met
115 120 125

Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile Tyr Val
130 135 140

Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu Asn Ser
145 150 155 160

Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln Ala Leu
165 170 175

Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly Phe Ser
180 185 190

Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro Ser Pro
195 200 205

Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly Val Phe
210 215 220

Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp Phe Ile
225 230 235 240

Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln Glu Arg
245 250 255

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

260					265					270					
Arg	Asn	His	Ser	Ile	Phe	Leu	Ala	Asp	Ile	Asn	Gln	Glu	Arg	Gly	Ile
275					280					285					
Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Asn	Leu	Met	Ala	Leu	Lys	Lys	Phe	Val	Met
290					295					300					
Val	Lys	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Ile	Val	Asp	Pro	Val	Asp	Ser	Glu	Trp
305					310					315					
Phe	Gly	Phe	Tyr	Arg	Ser	Gly	Gln	Ala	Lys	Glu	Thr	Ile	Pro	Leu	Gln
325					330					335					
Glu	Thr	Ser	Leu	Tyr	Thr	Gln	Asp	Arg	Leu	Gly	Leu	Lys	Glu	Met	Asp
340					345					350					
Asn	Ala	Gly	Gln	Leu	Val	Phe	Leu	Ala	Thr	Glu	Gly	Asp	His	Leu	Gln
355					360					365					
Leu	Ser	Glu	Glu	Trp	Phe	Tyr	Ala	His	Ile	Ile	Pro	Phe	Leu	Gly	
370					375					380					
<210> 61															
<211> 383															
<212> PRT															
<213> 人工序列(Artificial Sequence)															
<220>															
<223> PPT1-104															
<400> 61															
Met	Ala	Ser	Pro	Gly	Ser	Leu	Trp	Leu	Leu	Ala	Val	Ala	Leu	Leu	Pro
1				5				10				15			
Trp	Thr	Cys	Ala	Ser	Arg	Ala	Leu	Gln	His	Leu	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro
20				25				30							
Leu	Pro	Leu	Val	Ile	Trp	His	Gly	Met	Gly	Asp	Ser	Cys	Cys	Asn	Pro
35				40				45							
Leu	Ser	Met	Gly	Ala	Ile	Lys	Lys	Met	Val	Glu	Lys	Lys	Ile	Pro	Gly
50				55				60							

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

290	295	300
Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly		
305	310	315 320
Ser Thr Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr		
	325	330 335
Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly		
	340	345 350
Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp		
	355	360 365
Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu		
	370	375 380
<210> 62		
<211> 385		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> PPT1-112		
<400> 62		
Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro		
1	5	10 15
Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Ala Ala Ser Arg Thr		
	20	25 30
Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp		
	35	40 45
Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu		
	50	55 60
Glu Glu Cys Cys Phe Arg Asp Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr		
65	70	75 80
Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
	85	90 95

Gly	Ser	Arg	Pro	Arg	Ala	Val	Pro	Thr	Gln	Asp	Pro	Pro	Ala	Pro	Leu
			100					105					110		
Pro	Leu	Val	Ile	Trp	His	Gly	Met	Gly	Asp	Ser	Cys	Cys	Asn	Pro	Leu
		115					120					125			
Ser	Met	Gly	Ala	Ile	Lys	Lys	Met	Val	Glu	Lys	Lys	Ile	Pro	Gly	Ile
	130					135					140				
Tyr	Val	Leu	Ser	Leu	Glu	Ile	Gly	Lys	Thr	Leu	Met	Glu	Asp	Val	Glu
145					150					155					160
Asn	Ser	Phe	Phe	Leu	Asn	Val	Asn	Ser	Gln	Val	Thr	Thr	Val	Cys	Gln
				165					170					175	
Ala	Leu	Ala	Lys	Asp	Pro	Lys	Leu	Gln	Gln	Gly	Tyr	Asn	Ala	Met	Gly
			180					185					190		
Phe	Ser	Gln	Gly	Gly	Gln	Phe	Leu	Arg	Ala	Val	Ala	Gln	Arg	Cys	Pro
		195					200					205			
Ser	Pro	Pro	Met	Ile	Asn	Leu	Ile	Ser	Val	Gly	Gly	Gln	His	Gln	Gly
	210					215					220				
Val	Phe	Gly	Leu	Pro	Arg	Cys	Pro	Gly	Glu	Ser	Ser	His	Ile	Cys	Asp
225					230					235					240
Phe	Ile	Arg	Lys	Thr	Leu	Asn	Ala	Gly	Ala	Tyr	Ser	Lys	Val	Val	Gln
				245					250					255	
Glu	Arg	Leu	Val	Gln	Ala	Glu	Tyr	Trp	His	Asp	Pro	Ile	Lys	Glu	Asp
			260					265					270		
Val	Tyr	Arg	Asn	His	Ser	Ile	Phe	Leu	Ala	Asp	Ile	Asn	Gln	Glu	Arg
		275					280					285			
Gly	Ile	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Asn	Leu	Met	Ala	Leu	Lys	Lys	Phe
	290					295					300				
Val	Met	Val	Lys	Phe	Leu	Asn	Asp	Ser	Ile	Val	Asp	Pro	Val	Asp	Ser
305					310					315					320
Glu	Trp	Phe	Gly	Phe	Tyr	Arg	Ser	Gly	Gln	Ala	Lys	Glu	Thr	Ile	Pro

325

330

335

Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu
340 345 350

Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His
355 360 365

Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu
370 375 380

Gly
385

<210>	63
<211>	385
<212>	PRT
<213>	人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-114

<400> 63

Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Ala Ala Ser Arg Thr
20 25 30

Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp
35 40 45

Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu
50 55 60

Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr
65 70 75 80

Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
85 90 95

Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Asp Pro Pro Ala Pro Leu
100 105 110

Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro Leu
115 120 125

Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly Ile
130 135 140

Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val Glu
145 150 155 160

Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys Gln
165 170 175

Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met Gly
180 185 190

Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys Pro
195 200 205

Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln Gly
210 215 220

Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys Asp
225 230 235 240

Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val Gln
245 250 255

Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu Asp
260 265 270

Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu Arg
275 280 285

Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys Phe
290 295 300

Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp Ser
305 310 315 320

Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile Pro
325 330 335

Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys Glu

340

345

350

Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp His
355 360 365

Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe Leu
370 375 380

Gly
385

<210>	64
<211>	385
<212>	PRT
<213>	人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-115

<400> 64

Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Ala Ala Asp Pro Pro
20 25 30

Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys
35 40 45

Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile
50 55 60

Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu
65 70 75 80

Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr
85 90 95

Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn
100 105 110

Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln
115 120 125

Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln
130 135 140

His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His
145 150 155 160

Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys
165 170 175

Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile
180 185 190

Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn
195 200 205

Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu
210 215 220

Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro
225 230 235 240

Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu
245 250 255

Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly
260 265 270

Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu
275 280 285

Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile
290 295 300

Pro Phe Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Gly Ser Thr Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val
325 330 335

Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg
340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu

355	360	365
Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser		
370	375	380
Glu		
385		
<210> 65		
<211> 387		
<212> PRT		
<213> 人工序列(Artificial Sequence)		
<220>		
<223> PPT1-116		
<400> 65		
Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro		
1	5	10
15		
Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Ala Ala Asp Pro Pro		
20	25	30
Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys		
35	40	45
Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile		
50	55	60
Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu		
65	70	75
80		
Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr		
85	90	95
Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn		
100	105	110
Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln		
115	120	125
Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln		
130	135	140

His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His
145 150 155 160

Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys
165 170 175

Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile
180 185 190

Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn
195 200 205

Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu
210 215 220

Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro
225 230 235 240

Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu
245 250 255

Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly
260 265 270

Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu
275 280 285

Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile
290 295 300

Pro Phe Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu
325 330 335

Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe
340 345 350

Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe
355 360 365

Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala

370

375

380

Arg Ser Glu
385

<210> 66
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-117

<400> 66

Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Asp Pro Pro Ala Pro
20 25 30

Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys Asn Pro
35 40 45

Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile Pro Gly
50 55 60

Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu Asp Val
65 70 75 80

Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr Val Cys
85 90 95

Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn Ala Met
100 105 110

Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln Arg Cys
115 120 125

Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln His Gln
130 135 140

Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His Ile Cys
145 150 155 160

Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys Val Val
165 170 175

Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile Lys Glu
180 185 190

Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn Gln Glu
195 200 205

Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu Lys Lys
210 215 220

Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro Val Asp
225 230 235 240

Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu Thr Ile
245 250 255

Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly Leu Lys
260 265 270

Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu Gly Asp
275 280 285

His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile Pro Phe
290 295 300

Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val
325 330 335

Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg
340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu
355 360 365

Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser
370 375 380

Glu

385

<210> 67
<211> 385
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-118

<400> 67

Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Ala Ala Asp Pro Pro
 20 25 30

Ala Pro Leu Pro Leu Val Ile Trp His Gly Met Gly Asp Ser Cys Cys
 35 40 45

Asn Pro Leu Ser Met Gly Ala Ile Lys Lys Met Val Glu Lys Lys Ile
 50 55 60

Pro Gly Ile Tyr Val Leu Ser Leu Glu Ile Gly Lys Thr Leu Met Glu
65 70 75 80

Asp Val Glu Asn Ser Phe Phe Leu Asn Val Asn Ser Gln Val Thr Thr
 85 90 95

Val Cys Gln Ala Leu Ala Lys Asp Pro Lys Leu Gln Gln Gly Tyr Asn
 100 105 110

Ala Met Gly Phe Ser Gln Gly Gly Gln Phe Leu Arg Ala Val Ala Gln
 115 120 125

Arg Cys Pro Ser Pro Pro Met Ile Asn Leu Ile Ser Val Gly Gly Gln
 130 135 140

His Gln Gly Val Phe Gly Leu Pro Arg Cys Pro Gly Glu Ser Ser His
145 150 155 160

Ile Cys Asp Phe Ile Arg Lys Thr Leu Asn Ala Gly Ala Tyr Ser Lys
 165 170 175

Val Val Gln Glu Arg Leu Val Gln Ala Glu Tyr Trp His Asp Pro Ile
180 185 190

Lys Glu Asp Val Tyr Arg Asn His Ser Ile Phe Leu Ala Asp Ile Asn
195 200 205

Gln Glu Arg Gly Ile Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Asn Leu Met Ala Leu
210 215 220

Lys Lys Phe Val Met Val Lys Phe Leu Asn Asp Ser Ile Val Asp Pro
225 230 235 240

Val Asp Ser Glu Trp Phe Gly Phe Tyr Arg Ser Gly Gln Ala Lys Glu
245 250 255

Thr Ile Pro Leu Gln Glu Thr Ser Leu Tyr Thr Gln Asp Arg Leu Gly
260 265 270

Leu Lys Glu Met Asp Asn Ala Gly Gln Leu Val Phe Leu Ala Thr Glu
275 280 285

Gly Asp His Leu Gln Leu Ser Glu Glu Trp Phe Tyr Ala His Ile Ile
290 295 300

Pro Phe Leu Gly Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val
325 330 335

Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg
340 345 350

Gly Gly Gly Gly Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu
355 360 365

Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser
370 375 380

Glu
385

<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 野生型IGF2

<400> 68

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 69
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 F26S

<400> 69

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Ser Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 70
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 Y27L

<400> 70

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 71
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 V43L

<400> 71

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 72
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 F48T

<400> 72

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Thr
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 73
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 R49S

<400> 73

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Ser Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 74
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 S50I

<400> 74

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ile Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 75
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 A54R

<400> 75

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
第 162 頁

35

40

45

Arg Ser Cys Asp Leu Arg Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 76
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> L55R

<400> 76

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Arg Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 77
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 F26S, Y27L, V43L, F48T, R49S, S50I, A54R, L55R

<400> 77

Ala Tyr Arg Pro Ser Glu Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Ser Leu Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Thr
35 40 45

Ser Ile Cys Asp Leu Arg Arg Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 78
<211> 61
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 δ 1-6, Y27L, K65R

<400> 78

Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly
1 5 10 15

Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg
20 25 30

Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala
35 40 45

Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 79
<211> 60
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 δ 1-7, Y27L, K65R

<400> 79

Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp
1 5 10 15

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

Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu
35 40 45

Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 80
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 δ 1-4, E6R, Y27L, K65R

<400> 80

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 81
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 δ 1-4, E6R, Y27L

<400> 81

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Lys Ser Glu
50 55 60

<210> 82
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 E6R

<400> 82

Ala Tyr Arg Pro Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr
1 5 10 15

Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Tyr Phe Ser Arg Pro Ala
20 25 30

Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Lys Ser Glu
65

<210> 83
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> IGF2 δ 1-4, E6R, Y27L, S50E, K65R

<400> 83

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
第 166 頁

50

55

60

<210> 84
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 可裂解IGF2變體-N末端

<400> 84

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro
1 5 10 15

Thr Gln

<210> 85
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 可裂解IGF2變體-C末端

<400> 85

Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
20 25

<210> 86
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 可裂解IGF2變體-C末端

<400> 86

Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Thr
1 5 10 15

Ser Ser

<210> 87
<211> 81
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 可裂解IGF2變體-N末端

<400> 87

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu Gly
50 55 60

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr
65 70 75 80

Gln

<210> 88
<211> 88
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 可裂解IGF2變體-C末端

<400> 88

Tyr Ile Pro Ala Lys Gln Gly Leu Gln Gly Ala Gln Met Gly Gln Pro
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly
20 25 30

Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu
35 40 45

Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val
第 168 頁

50

55

60

Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr
65707580

Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
85

<210> 89
<211> 81
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 可裂解IGF2變體-C末端

<400> 89

Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Thr
151015

Ser Ser Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln
202530

Phe Val Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg
354045

Val Ser Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu
505560

Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser
65707580

Glu

<210> 90
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-1 (vIGF2_1_NGGWGMG)

<400> 90

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Asn Gln Phe Val
151015

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Met Arg Gly Glu
50 55 60

<210> 91
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-2 (vIGF2_2_GGWGMG)

<400> 91

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Met Arg Gly Glu
50 55 60

<210> 92
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-3 (vIGF2_3_NGGGMG)

<400> 92

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Asn Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Met Arg Gly Glu
50 55 60

<210> 93
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-4 (vIGF2_4_δ 32-41, 53aa)

<400> 93

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ile Val Glu Glu Cys
20 25 30

Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr
35 40 45

Pro Ala Arg Ser Glu
50

<210> 94
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-5 (vIGF2 δ 30-39, 53aa)

<400> 94

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys
20 25 30

Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr
35 40 45

Pro Ala Arg Ser Glu
50

<210> 95
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-6 (vIGF2 δ 33-40, 55aa)

<400> 95

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Gly Ile Val Glu
20 25 30

Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys
35 40 45

Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55

<210> 96
<211> 53
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-7 (vIGF2 δ 30-39/V14D/F28R/V43D/F26A)

<400> 96

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Asp Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Ala Leu Arg Ser Arg Gly Ile Asp Glu Glu Cys
20 25 30

Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr
35 40 45

Pro Ala Arg Ser Glu
50

<210> 97

<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-8 (vIGF2_8_REE)

<400> 97
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

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

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 98
<211> 55
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-9 (vIGF2_9_ δ 30-39-REE; vIGF2)

<400> 98
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Arg Arg Gly Glu Leu Phe Ser Arg Pro Ala Gly Ile Val Glu
20 25 30

Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys
35 40 45

Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55

<210> 99
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-10 (vIGF2_1Q; vIGF2 D23R)

<400> 99

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Arg Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 100

<211> 63

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-11 (vIGF2_2Q; vIGF2 F19W)

<400> 100

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Trp Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 101

<211> 63

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-12 (vIGF2_3Q; vIGF2 T16W)

<400> 101

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Trp Leu Gln Phe Val
第 174 頁

15105

1

5

10

15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
202530

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
354045

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
505560

<210> 102
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-13 (vIGF2_4Q; vIGF2 D23K)

<400> 102

15105

1

5

10

15

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val

Cys Gly Lys Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
202530

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
354045

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
505560

<210> 103
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-14 (vIGF2_5Q; vIGF2 T16Y)

<400> 103

15105

1

5

10

15

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Tyr Leu Gln Phe Val

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
202530

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 104
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-15 (vIGF2_6Q; vIGF2 F26E)

<400> 104

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Glu Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 105
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-16 (vIGF2_7Q; vIGF2 T16V)

<400> 105

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Val Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 106
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-17 (vIGF2_8Q; vIGF2 S50E)

<400> 106

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Glu Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 107
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-18 (vIGF2_9Q; vIGF2 S50D)

<400> 107

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Asp Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 108
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-19 (vIGF2 F26S V43L)

<400> 108
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Ser Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 109
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-20 (vIGF2 V43L)

<400> 109
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 110
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-21 (vIGF2_ESRE; vIGF2 V14E F26S F28R V43E)

<400> 110
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Glu Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Ser Leu Arg Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Glu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 111
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-22 (vIGF2 δ 31-38GGGG)

<400> 111
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg
20 25 30

Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu
35 40 45

Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55

<210> 112
<211> 56
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-23 (vIGF2 δ 30-40GGGG)

<400> 112

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ile Val
 20 25 30

Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr
 35 40 45

Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
 50 55

<210> 113
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-24 (vIGF2 δ 31-38GGGG V43L)

<400> 113

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg
 20 25 30

Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp Leu Ala Leu Leu
 35 40 45

Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
 50 55

<210> 114
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-25 (vIGF2 L8A)

<400> 114

Ser Arg Thr Ala Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser

20

25

30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
354045

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
505560

<210> 115
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-26 (vIGF2 R6Q T7A L8A)

<400> 115

Ser Gln Ala Ala Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
151015

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
202530

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
354045

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
505560

<210> 116
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-27 (vIGF2 R24E R34E R37E R38E)

<400> 116

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
151015

Cys Gly Asp Glu Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Glu Val Ser
202530

Glu Glu Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
354045

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 117
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-28 (vIGF2 R24E R34E)

<400> 117
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Glu Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Glu Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 118
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-29 (vIGF2 D23R S40D)

<400> 118
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Arg Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Asp Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 119
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-30 (vIGF2 T16V D23R S50D)

<400> 119
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Val Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Arg Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Arg Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Asp Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 120
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-31 (vIGF2 δ 31-38GGGG V43L S50D)

<400> 120
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser Arg
20 25 30

Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe Arg Asp Cys Asp Leu Ala Leu Leu
35 40 45

Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55

<210> 121
<211> 59
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
第 183 頁

<220>
<223> vIGF2-32 (vIGF2 δ 31-38GGGG V43L S50E)

<400> 121

Ser	Arg	Thr	Leu	Cys	Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val
1				5					10					15	
Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Leu	Phe	Ser	Arg	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Arg
			20					25					30		
Gly	Ile	Leu	Glu	Glu	Cys	Cys	Phe	Arg	Glu	Cys	Asp	Leu	Ala	Leu	Leu
		35					40					45			
Glu	Thr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Pro	Ala	Arg	Ser	Glu					
	50					55									

<210> 122
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-33 (vIGF2-N1)

<400> 122

Ser	Arg	Thr	Leu	Cys	Gly	Gly	Glu	Leu	Val	Asp	Thr	Leu	Gln	Phe	Val
1				5					10					15	
Cys	Gly	Asp	Arg	Gly	Phe	Leu	Phe	Arg	Leu	Pro	Ser	Arg	Pro	Val	Ser
			20					25					30		
Arg	His	Ser	His	Arg	Arg	Ser	Arg	Gly	Ile	Val	Glu	Glu	Cys	Cys	Phe
		35					40					45			
Gln	Arg	Cys	Asn	Leu	Ala	Leu	Leu	Glu	Thr	Tyr	Cys	Ala	Thr	Pro	Ala
	50					55					60				
Arg	Ser	Glu													
65															

<210> 123
<211> 67
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-34 (vIGF2-N1 V43L S50E)

<400> 123
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Arg Leu Pro Ser Arg Pro Val Ser
20 25 30

Arg His Ser His Arg Arg Ser Arg Gly Ile Leu Glu Glu Cys Cys Phe
35 40 45

Gln Glu Cys Asn Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala
50 55 60

Arg Ser Glu
65

<210> 124
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-1 R38G

<400> 124
Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Glu Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 125
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-2 R38G, E45W

<400> 125

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Ser Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 126
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-3 R38G, E45W, S50G

<400> 126

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Pro Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
50 55 60

<210> 127
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-4 P31G, R38G, E45W, S50G

<400> 127

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Leu Gln Phe Val
第 186 頁

15105

1

5

10

15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
202530

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
354045

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
505560

<210> 128
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-5 L17N, P31G, R38G, E45W, S50G

<400> 128

15105

1

5

10

15

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Asn Gln Phe Val

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
202530

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
354045

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Ser Glu
505560

<210> 129
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-6 L17N, P31G, R38G, E45W, S50G, S66G

<400> 129

15105

1

5

10

15

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Asn Gln Phe Val

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
202530

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Ala Arg Gly Glu
50 55 60

<210> 130
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-7 L17N, P31G, R38G, E45W, S50G, A64M, S66G

<400> 130

Ser Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Asn Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Met Arg Gly Glu
50 55 60

<210> 131
<211> 63
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-8 S5L, L17N, P31G, R38G, E45W, S50G, A64M, S66G

<400> 131

Leu Arg Thr Leu Cys Gly Gly Glu Leu Val Asp Thr Asn Gln Phe Val
1 5 10 15

Cys Gly Asp Arg Gly Phe Leu Phe Ser Arg Gly Ala Ser Arg Val Ser
20 25 30

Arg Gly Ser Arg Gly Ile Val Glu Trp Cys Cys Phe Arg Gly Cys Asp
35 40 45

Leu Ala Leu Leu Glu Thr Tyr Cys Ala Thr Pro Met Arg Gly Glu
50 55 60

<210> 132
<211> 201
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 成熟WT IGF2

<400> 132
gcttaccgcc ccagtgagac cctgtgcggc ggggagctgg tggacaccct ccagttcgtc 60
tgtggggacc gcggcttcta cttcagcagg cccgcaagcc gtgtgagccg tcgcagccgt 120
ggcatcgttg aggagtgtg tttccgcagc tgtgacctgg cctcctgga gacgtactgt 180
gctacccccg ccaagtccga g 201

<210> 133
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2 δ 1-4, E6R, Y27L, K65R

<400> 133
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctccctgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 134
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2 δ 1-4, E6R, Y27L, S50E, K65R

<400> 134
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggagtg tgacttggcg ctccctgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 135

<211> 189

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-1 (vIGF2_1_NGGWGMG)

<400> 135

tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactaacc agttcgtgtg tggagatcgc 60

gggttcctct tctctcgcgg cgcttcaga gtttcacggg gctctagggg tatagtagag 120

tggtgttggt tcaggggctg tgacttggcg ctctcgcaga cctattgcgc gacgccaatg 180

aggggcgaa 189

<210> 136

<211> 189

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-2 (vIGF2_2_GGWGMG)

<400> 136

tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60

gggttcctct tctctcgcgg cgcttcaga gtttcacggg gctctagggg tatagtagag 120

tggtgttggt tcaggggctg tgacttggcg ctctcgcaga cctattgcgc gacgccaatg 180

aggggcgaa 189

<210> 137

<211> 189

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-3 (vIGF2_3_NGGGMG)

<400> 137

tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactaacc agttcgtgtg tggagatcgc 60

gggttcctct tctctcgcgg cgcttcaga gtttcacggg gctctagggg tatagtagag 120

gagtgttggt tcaggggctg tgacttggcg ctctcgcaga cctattgcgc gacgccaatg 180

aggggcgaa 189

<210> 138

<211> 159
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-4 (vIGF2_4_δ 32-41, 53aa)

<400> 138
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60

gggttcctct tctctcgccc catagtagag gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg 120

ctcctcgaga cctattgcgc gacgccagcc aggtccgaa 159

<210> 139
<211> 159
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-5 (vIGF2 δ 30-39, 53aa)

<400> 139
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60

gggttcctct tctctagggg tatagtagag gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg 120

ctcctcgaga cctattgcgc gacgccagcc aggtccgaa 159

<210> 140
<211> 165
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-6 (vIGF2 δ 33-40, 55aa)

<400> 140
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60

gggttcctct tctctcgccc cgctggtata gtagaggagt gttgtttcag gtcctgtgac 120

ttggcgctcc tcgagaccta ttgcgcgacg ccagccaggt ccgaa 165

<210> 141
<211> 159
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-7 (vIGF2 δ 30-39/V14D/F28R/V43D/F26A)

<400> 141
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgac gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60

ggggccctca gatctagggg tatagacgag gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg 120
ctcctcgaga cctattgcgc gacgccagcc aggtccgaa 159

<210> 142
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-8 (vIGF2_8_REE)

<400> 142
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggaagacgc 60
ggggagctct tctctcgccc cgcttccaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggagtg tgacttggcg ctcctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 143
<211> 165
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-9 (vIGF2_9_ δ 30-39-REE; vIGF2 Homerun)

<400> 143
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggaagacgc 60
ggggagctct tctctcgccc cgctggtata gtagaggagt gttgtttcag ggagtgtgac 120
ttggcgctcc tcgagaccta ttgcgcgacg ccagccaggt ccgaa 165

<210> 144
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-10 (vIGF2_1Q; vIGF2 D23R)

<400> 144
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggacgtcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttccaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctcctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 145
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-11 (vIGF2_2Q; vIGF2 F19W)

<400> 145
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agtgggtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 146
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-12 (vIGF2_3Q; vIGF2 T16W)

<400> 146
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gactggcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 147
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-13 (vIGF2_4Q; vIGF2 D23K)

<400> 147
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggaaagcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 148
<211> 189

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-14 (vIGF2_5Q; vIGF2 T16Y)

<400> 148
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gactatcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 149
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-15 (vIGF2_6Q; vIGF2 F26E)

<400> 149
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
ggggagctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 150
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-16 (vIGF2_7Q; vIGF2 T16V)

<400> 150
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacgttcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 151
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-17 (vIGF2_8Q; vIGF2 S50E)

<400> 151
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttccaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcagggagtg tgacttggcg ctctctgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 152
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-18 (vIGF2_9Q; vIGF2 S50D)

<400> 152
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttccaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcagggactg tgacttggcg ctctctgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 153
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-19 (vIGF2 F26S V43L)

<400> 153
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggagcctct tctctcgccc cgcttccaga gtttcacgga ggtctagggg tatactggag 120
gagtgttggt tcaggctctg tgacttggcg ctctctgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 154
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-20 (vIGF2 V43L)

<400> 154
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcagga gtttcacgga ggtctagggg tatactggag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 155
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-21 (vIGF2_ESRE; vIGF2 V14E F26S F28R V43E)

<400> 155
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgag gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggagcctca gatctcgccc cgcttcagga gtttcacgga ggtctagggg tatagaggag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 156
<211> 177
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-22 (vIGF2 δ 31-38GGGG)

<400> 156
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgagg aggtggaggt tctaggggta tagtagagga gtgttgtttc 120
aggtcctgtg acttggcgct cctcgagacc tattgcgcga cgccagccag gtccgaa 177

<210> 157
<211> 168
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-23 (vIGF2 δ 30-40GGGG)

<400> 157
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctggtgg aggttctggt atagtagagg agtgttggtt caggtcctgt 120

gacttggcgc tcctcgagac ctattgcgcg acgccagcca ggtccgaa 168

<210> 158
<211> 177
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-24 (vIGF2 δ 31-38GGGG V43L)

<400> 158
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgcg aggtggaggt tctaggggta tactggagga gtgttgtttc 120
aggtcctgtg acttggcgct cctcgagacc tattgcgcga cgccagccag gtccgaa 177

<210> 159
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-25 (vIGF2 L8A)

<400> 159
tctcaggccg cgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcagga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctccctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 160
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-26 (vIGF2 R6Q T7A L8A)

<400> 160
tctcaggccg cgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcagga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctccctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 161
<211> 189

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-27 (vIGF2 R24E R34E R37E R38E)

<400> 161
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatgag 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttccgag gtttcagagg aatctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 162
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-28 (vIGF2 R24E R34E)

<400> 162
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatgag 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttccgag gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcaggtcctg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 163
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-29 (vIGF2 D23R S40D)

<400> 163
tctagaacac tgtgcgagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggaagacgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttccaga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcagggactg tgacttggcg ctctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 164
<211> 189
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-30 (vIGF2 T16V D23R S50D)

<400> 164
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacgtgcttc agttcgtgtg tggagacgc 60
gggttcctct tctctcgccc cgcttcacga gtttcacgga ggtctagggg tatagtagag 120
gagtgttggt tcagggactg tgacttggcg ctctcgcaga cctattgcgc gacgccagcc 180
aggtccgaa 189

<210> 165
<211> 177
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-31 (vIGF2 δ 31-38GGGG V43L S50D)

<400> 165
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgagg aggtggaggt tctaggggta tactggagga gtgttggttc 120
agggactgtg acttggcgct cctcgagacc tattgcgcga cgccagccag gtccgaa 177

<210> 166
<211> 177
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-32 (vIGF2 δ 31-38GGGG V43L S50E)

<400> 166
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctct tctctcgagg aggtggaggt tctaggggta tactggagga gtgttggttc 120
agggagtgtg acttggcgct cctcgagacc tattgcgcga cgccagccag gtccgaa 177

<210> 167
<211> 201
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-33 (vIGF2-N1)

<400> 167
tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc 60
gggttcctgt ttcgattgcc gtccaggccc gtgtcccggc acagtcaccg caggtcaagg 120

gggatagttg aagaatgttg ctttcagagg tgtaatttgg cgctcctcga gacctattgc180

gcgacgccag ccaggtccga a201

<210> 168

<211> 201

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> vIGF2-34 (vIGF2-N1 V43L S50E)

<400> 168

tctagaacac tgtgcggagg ggagcttgta gacactcttc agttcgtgtg tggagatcgc60

gggttcttgt ttcgattgcc gtccaggccc gtgtcccggc acagtcaccg caggtcaagg120

gggatactgg aagaatgttg ctttcaggag tgtaatttgg cgctcctcga gacctattgc180

gcgacgccag ccaggtccga a201

<210> 169

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 原生人類BiP

<400> 169

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala

15105

Arg Ala

<210> 170

<211> 28

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 經修飾之BiP-1

<400> 170

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Leu Val

110515

Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala

第 200 頁

20

25

<210> 171
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 經修飾之BiP-2

<400> 171

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Trp Val Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala
20 25

<210> 172
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 經修飾之BiP-3

<400> 172

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ser Leu Val
1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala
20 25

<210> 173
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 經修飾之BiP-4

<400> 173

Met Lys Leu Ser Leu Val Ala Ala Met Leu Leu Leu Leu Ala Leu Val
1 5 10 15

Ala Leu Leu Leu Leu Ser Ala Ala Arg Ala
20 25

<210> 174
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> Gaussia

<400> 174
Met Gly Val Lys Val Leu Phe Ala Leu Ile Cys Ile Ala Val Ala Glu
1 5 10 15

Ala

<210> 175
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 原生PPT1信號肽 (eSP)

<400> 175
Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu
20 25

<210> 176
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 原生PPT1信號肽 (eSP AA)

<400> 176
Met Ala Ser Pro Gly Cys Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Ala Ala
20 25

<210> 177
<211> 27
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 原生PPT1信號肽 C6S (eSP C6S)

<400> 177

Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu
 20 25

<210> 178

<211> 29

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 原生PPT1信號肽 C6S (eSP C6S AA)

<400> 178

Met Ala Ser Pro Gly Ser Leu Trp Leu Leu Ala Val Ala Leu Leu Pro
1 5 10 15

Trp Thr Cys Ala Ser Arg Ala Leu Gln His Leu Ala Ala
 20 25

<210> 179

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 原生TPP1信號肽

<400> 179

Met Gly Leu Gln Ala Cys Leu Leu Gly Leu Phe Ala Leu Ile Leu Ser
1 5 10 15

Gly Lys Cys

<210> 180

<211> 24

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 原生NAGLU信號肽

<400> 180

Met Glu Ala Val Ala Val Ala Ala Ala Val Gly Val Leu Leu Leu Ala
1 5 10 15

Gly Ala Gly Gly Ala Ala Gly Asp
20

<210> 181

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 連接子序列

<400> 181

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5

<210> 182

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 連接子序列

<400> 182

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 183

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 連接子序列

<400> 183

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 連接子序列

<400> 184

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 連接子序列

<400> 185

Gly Gly Ser Gly Ser Gly Ser Thr Ser
1 5

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 連接子序列

<400> 186

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

<210> 187

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 連接子序列

<400> 187

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

<210> 188

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 溶酶體裂解連接子

<400> 188

Arg Pro Arg Ala Val Pro Thr Gln Ala
1 5

<210> 189
<211> 2864
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> Kozak- hGAA (天然GAA)

<400> 189
gcaagatggg agtgaggcac ccgccctgct cccaccggct cctggccgtc tgcgccctcg 60
tgtccttggc aaccgctgca ctcttggggc acatcctact ccatgatattc ctgctggttc 120
cccgagagct gagtggctcc tccccagtcc tggaggagac tcaccagct caccagcagg 180
gagccagtag accagggccc cgggatgccc aggcacaccc cggccgtccc agagcagtgc 240
ccacacagtg cgacgtcccc cccaacagcc gcttcgattg cgcccctgac aaggccatca 300
cccaggaaca gtgcgaggcc cgcggctgtt gctacatccc tgcaaagcag gggctgcagg 360
gagcccagat ggggcagccc tgggtcttct tcccaccag ctaccccagc tacaagctgg 420
agaacctgag ctctcttgaa atgggctaca cggccaccct gaccctgacc acccccacct 480
tcttcccaa ggacatcctg accctgcggc tggacgtgat gatggagact gagaaccgcc 540
tccacttcac gatcaaagat ccagctaaca ggcgctacga ggtgcccttg gagacccgcg 600
atgtccacag ccgggcaccg tccccactct acagcgtgga gttctccgag gagcccttcg 660
gggtgatcgt gcgccggcag ctggacggcc gcgtgctgct gaacacgacg gtggcgcccc 720
tgttctttgc ggaccagttc cttcagctgt ccacctcgct gccctcgag tatatcacag 780
gcctcgccga gcacctcagt cccctgatgc tcagcaccag ctggaccagg atcacctgt 840
ggaaccggga ccttgcgccc acgcccgtg cgaacctcta cgggtctcac cttttctacc 900
tggcgctgga ggacggcggg tgggcacacg ggggtgttct gctaaacagc aatgccatgg 960
atgtggtcct gcagccgagc cctgccctta gctggaggtc gacaggtggg atcctggatg 1020
tctacatctt cctgggcccga gagcccaga gcgtgggtgca gcagtacctg gacgttgtgg 1080
gatacccggt catgccgcca tactggggcc tgggcttcca cctgtgccgc tggggctact 1140

cctccaccgc	tatcaccgcg	caggtggtgg	agaacatgac	cagggccccc	ttccccctgg	1200
acgtccagtg	gaacgacctg	gactacatgg	actcccggag	ggacttcacg	ttcaacaagg	1260
atggcttccg	ggacttcccc	gccatggtgc	aggagctgca	ccagggcggc	cggcgctaca	1320
tgatgatcgt	ggatcctgcc	atcagcagct	cgggccctgc	cgggagctac	aggccctacg	1380
acgagggctc	gcggaggggg	gttttcatca	ccaacgagac	cggccagccg	ctgattggga	1440
aggtatggcc	cgggtccact	gccttccccg	acttcaccaa	ccccacagcc	ctggcctggt	1500
gggaggacat	ggtggctgag	ttccatgacc	aggtgccctt	cgacggcatg	tggattgaca	1560
tgaacgagcc	ttccaacttc	atcaggggct	ctgaggacgg	ctgccccaac	aatgagctgg	1620
agaaccacc	ctacgtgcct	ggggtggttg	gggggacctt	ccaggcgggc	accatctgtg	1680
cctccagcca	ccagtttctc	tccacacact	acaacctgca	caacctctac	ggcctgaccg	1740
aagccatcgc	ctcccacagg	gcgctggtga	aggctcgggg	gacacgcca	tttgtgatct	1800
cccgctcgac	ctttgctggc	cacggccgat	acgccggcca	ctggacgggg	gacgtgtgga	1860
gctcctggga	gcagctcgcc	tcctccgtgc	cagaaatcct	gcagtttaac	ctgctggggg	1920
tgctctggt	cggggccgac	gtctgcggct	tcctgggcaa	cacctcagag	gagctgtgtg	1980
tgcgctggac	ccagctgggg	gccttctacc	ccttcatgcg	gaaccacaac	agcctgtctc	2040
gtctgcccc	ggagccgtac	agcttcagcg	agccggccca	gcaggccatg	aggaaggccc	2100
tcacctgcg	ctacgcactc	ctccccacc	tctacacact	gttccaccag	gcccacgtcg	2160
cgggggagac	cgtggccccg	cccccttccc	tggagtcccc	caaggactct	agcacctgga	2220
ctgtggacca	ccagctcctg	tggggggagg	ccctgctcat	caccccagtg	ctccaggccg	2280
ggaaggccga	agtgactggc	tacttcccc	tgggcacatg	gtacgacctg	cagacggtgc	2340
cagtagaggc	ccttggcagc	ctcccccccc	cacctgcagc	tccccgtgag	ccagccatcc	2400
acagcgaggg	gcagtgggtg	acgtgcccgg	cccccttgga	caccatcaac	gtccacctcc	2460
gggctgggta	catcatcccc	ctgcagggcc	ctggcctcac	aaccacagag	tcccgccagc	2520
agcccatggc	cctggctgtg	gccctgacca	agggtgggga	ggcccagagg	gagcttttct	2580
gggacgatgg	agagagcctg	gaagtgctgg	agcgaggggc	ctacacacag	gtcatcttcc	2640
tggccaggaa	taacacgata	gtgaatgagc	tggtagctgt	gaccagttag	ggagctggcc	2700
tgcagctgca	gaaggtgact	gtcctggggc	tggccacggc	gccccagcag	gtcctctcca	2760
acggtgtccc	tgtctccaac	ttcacctaca	gccccgacac	caaggtcctg	gacatctgtg	2820
tctcgctgtt	gatgggagag	cagtttctcg	tcagctgggtg	ttag		2864

<210> 190
<211> 2954
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> Kozak BiP-vIGF2-GAA (工程改造hGAA)

<400> 190
gcaagatgaa gctctccctg gtggccgcga tgctgctgct gctcagcgcg gcgcgggcct 60
ctagaacact gtgcggaggg gagcttgtag acactcttca gttcgtgtgt ggagatcgcg 120
ggttcctctt ctctcgcccc gcttccagag ttccacggag gtctaggggt atagtagagg 180
agtgttgttt caggctctgt gacttggcgc tctcagagac ctattgcgcg acgccagcca 240
ggtccgaagg gggcggtggc tcagggtgtg gaggtagcag accagggccc cgggatgccc 300
aggcacaccc cggccgtccc agagcagtgc ccacacagtg cgacgtcccc cccaacagcc 360
gcttcgattg cgccccgtac aaggccatca cccaggaaca gtgcgaggcc cgcggctgtt 420
gctacatccc tgcaaagcag gggctgcagg gagcccagat ggggcagccc tgggtgcttct 480
tcccaccag ctaccccagc tacaagctgg agaacctgag ctctctgaa atgggctaca 540
cggccaccct gaccctgacc acccccacct tcttccccaa ggacatcctg acctgcggc 600
tggacgtgat gatggagact gagaaccgcc tccacttcac gatcaaagat ccagctaaca 660
ggcgctacga ggtgcccttg gagacccgc atgtccacag ccgggcaccg tccccactct 720
acagcgtgga gttctccgag gagcccttcg gggtgatcgt gcgccggcag ctggacggcc 780
gcgtgctgct gaacacgacg gtggcgcccc tgttctttgc ggaccagttc cttcagctgt 840
ccacctcgt gacctcgcag tatatcaccg gcctcgccga gcacctcagt cccctgatgc 900
tcagcaccag ctggaccagg atcacctgt ggaaccggga ccttgcgccc acgcccgggtg 960
cgaacctcta cgggtctcac ctttctacc tggcgctgga ggacggcggg tcggcacacg 1020
gggtgttcct gctaaacagc aatgccatgg atgtggctct gcagccgagc cctgccctta 1080
gctggaggtc gacaggtggg atcctggatg tctacatctt cctgggcccga gagcccaaga 1140
gcgtggtgca gcagtacctg gacgttgttg gatacccggt catgccgcca tactggggcc 1200
tgggcttcca cctgtgccgc tggggctact cctccaccgc tatcaccgc caggtggtgg 1260
agaacatgac cagggcccac tccccctgg acgtccagtg gaacgacctg gactacatgg 1320
actcccggag ggacttcacg ttcaacaagg atggcttccg ggacttcccg gccatggtgc 1380

aggagctgca ccaggggcggc cggcgctaca tgatgatcgt ggatcctgcc atcagcagct	1440
cggggccctgc cgggagctac agggccctacg acgagggtct gcggaggggg gttttcatca	1500
ccaacgagac cggccagccg ctgattggga aggtatggcc cgggtccact gccttccccg	1560
acttcaccaa cccacagcc ctggcctggt gggaggacat ggtggctgag ttccatgacc	1620
aggtgccctt cgacggcatg tggattgaca tgaacgagcc ttccaacttc atcaggggct	1680
ctgaggacgg ctgccccaac aatgagctgg agaaccacc ctacgtgcct ggggtggttg	1740
gggggaccct ccaggcgggc accatctgtg cctccagcca ccagtttctc tccacacact	1800
acaacctgca caacctctac ggctgaccg aagccatcgc ctcccacagg gcgctggtga	1860
aggctcgggg gacacgcca tttgtgatct cccgctcgac ctttgctggc cacggccgat	1920
acgccggcca ctggacgggg gacgtgtgga gtcctggga gcagctcgcc tcctccgtgc	1980
cagaaatcct gcagttaac ctgctggggg tgcctctggt cggggccgac gtctgcggct	2040
tcctgggcaa cacctcagag gagctgtgtg tgcgctggac ccagctgggg gccttctacc	2100
ccttcatgcg gaaccacaac agcctgctca gtctgcccc ggagccgtac agcttcagcg	2160
agccggccca gcaggccatg aggaaggccc tcacctgcg ctacgcactc ctccccacc	2220
tctacacact gtccaccag gccacgtcg cgggggagac cgtggcccgg cccctcttcc	2280
tggagtccc caaggactct agcacctgga ctgtggacca ccagctcctg tggggggagg	2340
ccctgctcat caccacagt ctccaggccg ggaaggccga agtgactggc tacttccct	2400
tgggcacatg gtacgacctg cagacggtgc cagtagaggc ccttggcagc ctcccacccc	2460
cacctgcagc tccccgtgag ccagccatcc acagcgaggg gcagtgggtg acgtgccgg	2520
ccccctgga caccatcaac gtccacctcc gggctgggta catcatccc ctgcagggcc	2580
ctggcctcac aaccacagag tcccgccagc agcccatggc cctggctgtg gccctgacca	2640
agggtgggga ggcccgagg gagctgttct gggacgatgg agagagcctg gaagtgtctg	2700
agcgaggggc ctacacacag gtcatcttcc tggccaggaa taacacgac gtgaatgagc	2760
tggtagtgt gaccagtgag ggagctggcc tgcagctgca gaaggtgact gtcttgggcg	2820
tggccacggc gccccagcag gtctctcca acggtgtccc tgtctccaac ttacctaca	2880
gccccgacac caaggtcctg gacatctgtg tctcgctgtt gatgggagag cagtttctcg	2940
tcagctggtg ttag	2954

<210> 191
<211> 3139

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 蟋蟀麻痹病毒IRES -BiP-vIGF2-GAA

<400> 191
aaaaatgtga tcttgcttgt aaatacaatt ttgagaggtt aataaattac aagtagtgct 60
atTTTTgtat ttaggttagc tatttagctt tacgttccag gatgcctagt ggcagcccca 120
caatatccag gaagccctct ctgcggtttt tcagattagg tagtcgaaaa acctaagaaa 180
tttacctgct atgaagctct ccctgggtggc cgcgatgctg ctgctgctca gcgcggcgcg 240
ggcctctaga aactgtgcg gaggggagct tgtagacact cttcagttcg tgtgtggaga 300
tcgcgggttc ctcttctctc gcccgccttc cagagtttca cggaggtcta ggggtatagt 360
agaggagtgt tgtttcaggt cctgtgactt ggcgctcctc gagacctatt gcgcgacgcc 420
agccaggtcc gaagggggcg gtggctcagg tggaggaggt agcagaccag gggcccgga 480
tgccaggca cccccggcc gtcccagagc agtggccaca cagtgcgacg tccccccaa 540
cagccgcttc gattgcgccc ctgacaaggc catcaccag gaacagtgcg agggccgcgg 600
ctgttgctac atccctgcaa agcaggggct gcaggagacc cagatggggc agccctggtg 660
cttcttcca cccagctacc ccagctacaa gctggagaac ctgagctcct ctgaaatggg 720
ctacacggcc accctgacct gtaccacccc cacttcttc cccaaggaca tctgacct 780
gcggctggac gtgatgatgg agactgagaa ccgcctccac ttcacgatca aagatccagc 840
taacaggcgc tacgaggtgc ccttgagac cccgatgtc cacagccggg caccgtcccc 900
actctacagc gtggagtct cagaggagcc cttcgggggtg atcgtgcgcc ggcagctgga 960
cggccgcgtg ctgctgaaca cgacggtggc gcccctgttc tttgcggacc agttccttca 1020
gctgtccacc tcgtgccct cgcagtatat cacaggcctc gccgagcacc tcagtccct 1080
gatgtcagc accagctgga ccaggtcac cctgtggaac cgggaccttg cggccacgcc 1140
cgtggaac ctctacgggt ctacccttt ctacctggcg ctggaggacg gcgggtcggc 1200
acacggggtg ttctgtctaa acagcaatgc catggatgtg gtcttcagc cgagccctgc 1260
ccttagctgg aggtcgacag gtgggatcct ggatgtctac atcttcttg gccagagcc 1320
caagagcgtg gtgcagcagt acctggacgt tgtgggatac ccgttcacgc cgccatactg 1380
gggcctgggc ttccacctgt gccgctgggg ctactcctcc accgctatca cccgccaggt 1440
ggtggagaac atgaccaggg cccacttccc cctggacgtc cagtggaac acctggacta 1500

catggactcc cggagggact tcacgttcaa caaggatggc ttccgggact tcccggccat	1560
ggtgcaggag ctgcaccagg gcggccggcg ctacatgatg atcgtggatc ctgccatcag	1620
cagctcgggc cctgccggga gctacaggcc ctacgacgag ggtctgcgga ggggggtttt	1680
catcaccaac gagaccggcc agccgctgat tgggaaggta tggcccgggt ccactgcctt	1740
ccccgacttc accaacccea cagccctggc ctggtgggag gacatggttg ctgagttcca	1800
tgaccaggtg cccttcgacg gcatgtggat tgacatgaac gagccttcca acttcacag	1860
gggctctgag gacggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccaccctacg tgcctgggggt	1920
ggttgggggg accctccagg cggccacat ctgtgcctcc agccaccagt ttctctccac	1980
acactacaac ctgcacaacc tctacggcct gaccgaagcc atcgccctcc acagggcgt	2040
ggtgaaggct cgggggacac gccatttgt gatctccgc tgcaccttg ctggccacgg	2100
ccgatacgcc ggccactgga cgggggacgt gtggagctcc tgggagcagc tcgcctctc	2160
cgtgccagaa atcctgcagt ttaacctgct gggggtgcct ctggtcgggg ccgacgtctg	2220
cggcttctg ggcaacacct cagaggagct gtgtgtgcgc tggaccagc tgggggcctt	2280
ctacccttc atgcggaacc acaacagcct gctcagtctg cccagggagc cgtacagctt	2340
cagcgagccg gcccagcagg ccatgaggaa ggccctcacc ctgcgctacg cactcctccc	2400
ccacctctac acactgttcc accaggccca cgtcgcgggg gagaccgtgg cccggccct	2460
cttcctggag ttccccaagg actctagcac ctggactgtg gaccaccagc tctgtgggg	2520
ggaggccctg ctcatcacc cagtgtcca ggccgggaag gccgaagtga ctggctactt	2580
ccccttgggc acatggtiacg acctgcagac ggtgccagta gaggcccttg gcagcctccc	2640
acccccacct gcagctcccc gtgagccagc catccacagc gaggggcagt gggtgacgt	2700
gccggcccc ctggacacca tcaacgtcca cctccgggct gggtacatca tccccctgca	2760
gggccctggc ctcaacaacca cagagtcccg ccagcagccc atggccctgg ctgtggccct	2820
gaccaagggt ggggaggccc gaggggagct gtcttgggac gatggagaga gcctggaagt	2880
gctggagcga ggggcctaca cacaggtcat ctccctggcc aggaataaca cgatcgtgaa	2940
tgagctggta cgtgtgacca gtgagggagc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtcct	3000
gggcgtggcc acggcgcccc agcaggtcct ctccaacggt gtccctgtct ccaacttcac	3060
ctacagcccc gacaccaagg tcttgacat ctgtgtctcg ctgttgatgg gagagcagtt	3120
tctcgtcagc tgggtgttag	3139

<210> 192
<211> 921
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 密碼子優化之wt-PPT1 IDT

<400> 192
atggcatcac cgggttgcc tctggttggt gccgttgcgt tgcttccgtg gacatgtgca 60
tcaagagctc ttcaacatct ggatccccc gctcccctgc cgctcgtaat ctggcacggg 120
atgggggatt catgttgtaa cccgttggtc atgggcgcga taaaaaagat ggttgaaaag 180
aagattccag gcatctacgt tctgtccctg gaaatcggtg agacactgat ggaagacgtg 240
gagaactcct tctttctcaa cgtcaatagt caggtcacta ccgtctgtca agcattggca 300
aaggacccta aacttcagca ggggtacaat gcgatggggg ttagccaggg cggacagtgt 360
cttagagccg tcgcacagcg ctgtccatct ccccgatga ttaaccttat atctgtcggg 420
ggacaacacc aggggtgttt tgggtcttct cgctgtcctg gtgaaagctc ccacatctgt 480
gatttcatac gcaaaacgtt gaacgcagga gcttatagta aagtcgtcca agaacggctt 540
gttcaagcgg agtattggca tgacccaata aaagaagacg tttataggaa tcaactctatc 600
ttcttggccg atatcaacca agaacgcgga atcaacgaaa gctacaaaaa gaatcttatg 660
gctctcaaga aatttgttat ggtgaaattc cttaatgact ctatagtaga tctgtcgtat 720
tcagaatggt tcgggttcta caggctctggc caggcgaagg agactattcc cctccaagaa 780
acgtctctct atacacaaga cagactcgga ctgaaagaga tggataatgc gggccagtgt 840
gtcttcttgg ctacggaagg cgatcatctc caactctccg aagagtgggt ctatgcccac 900
ataatcccgt tcttgggcta a 921

<210> 193
<211> 1164
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-2 (wt-vIGF2-PPT1; 藉由IDT密碼子優化工具進行密碼子優化)

<400> 193
atggcatccc ccgatgttt gtggctgctg gcggttgcgc ttctgcatg gacgtgcgcc 60
tcccagcccc tccaacacct gtccaggaca ctttgcggcg gagagtgggt cgatacgctt 120
caattcgtgt gtggggatag aggttccctt ttttctcggc ccgctagccg cgtgtcccga 180

aggtcccggg gtatcggtga ggaatgctgt ttccggctct gcgatcttgc actgtttggag 240
acatactgtg ctacgcctgc gagaagcgag ggtggagggg gtctctggagg tggagggagc 300
cggcctcggg cggttccac ccaggatcct ccagctcctc tgcctctggt catctggcat 360
gggatggggg actcatgttg taacccgctg agtatggggg caattaaaaa aatggttgaa 420
aagaaaattc caggtattta tgcctctctt cttgaaatcg gtaagacact tatggaggat 480
gtggaaaact ctttttctt taatgtcaat tctcagggtc caacagtttg tcaggctctg 540
gcgaaggatc ctaagctgca gcaaggctac aacgccatgg gtttttccca gggaggccaa 600
tttctcagag cggtagctca gcgatgtcca tcaccaccga tgataaatct gatcagtgtc 660
ggcggacaac accagggagt ttccgggctg cccagggtgtc cgggggaatc tagtcacata 720
tgtgacttca ttcgcaagac ccttaacgcc ggcgcttact caaagggtgg tcaagaacgg 780
cttgtgcagg ctgaatactg gcacgatccc atcaaggaag atgtatatag gaaccacagt 840
atctttcttg cagacataaa tcaggaaagg ggtattaacg aaagctacaa gaaaaatctc 900
atggccctga agaaatttgt aatggttaag ttttgaacg attctatagt agatcctgtt 960
gactccgagt ggttcgggtt ctatcgatct ggtcaagcca aggagacgat tccgcttcag 1020
gaaacttcac tgtacacaca ggatcggtc ggactcaagg agatggacaa tgcgggccag 1080
ttggtgtttc tggctacaga gggagacat ctccagttga gtgaagaatg gttctatgca 1140
catattatcc cattcctcgg ctaa 1164

- <210> 194
- <211> 1164
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-29 (BiP2aa-vIGF2-PPT1; 原生人類序列)

<400> 194
atgaagctct ccctgggtggc cgcgatgctg ctgctgctct ggggtggcact gctgctgctc 60
agcgcggcga gggccgccgc gagtcgcacg ttgtgtggag gtgaactcgt cgacaccctt 120
cagttcgtat gtggagatcg cggtttctc tctcaccgcc cagcttccag agtttccga 180
agatcacgag gaatagttag ggagtgctgt ttccggctct gtgatctggc tctcctcgag 240
acttattgtg ctacgccggc ccgctctgaa ggaggtggtg gcagtggagg aggagggagt 300
cggcctaggg cagtcccaac ccaggaccgc ccggcgccgc tgccgttggt gatctggcat 360
gggatgggag acagctgttg caatccctta agcatgggtg ctattaaaaa aatggtggag 420

aagaaaatac ctggaattta cgtctttatct ttagagattg ggaagaccct gatggaggac 480
gtggagaaca gcttctttctt gaatgtcaat tcccaagtaa caacagtgtg tcaggcactt 540
gctaaggatc ctaaattgca gcaaggctac aatgctatgg gattctccca gggaggccaa 600
tttctgaggg cagtggctca gagatgccct tcacctccca tgatcaatct gatctcggtt 660
gggggacaac atcaaggtgt ttttggactc cctcgatgcc caggagagag ctctcacatc 720
tgtgacttca tccgaaaaac actgaatgct ggggcgtact ccaaagttgt tcaggaacgc 780
ctcgtgcaag ccgaatactg gcatgacccc ataaaggagg atgtgtatcg caaccacagc 840
atcttcttgg cagatataaa tcaggagcgg ggtatcaatg agtcctacaa gaaaaacctg 900
atggccctga agaagtttgt gatggtgaaa ttcttcaatg attccattgt ggacctgtta 960
gattcggagt ggtttggatt ttacagaagt ggccaagcca aggaaacat tcccttacag 1020
gagacctccc tgtacacaca ggaccgcctg gggctaaagg aaatggacaa tgcaggacag 1080
ctagtgtttc tggctacaga aggggacat cttcagttgt ctgaagaatg gttttatgcc 1140
cacatcatc cattccttgg atga 1164

<210> 195
<211> 1164
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 工程改造PPT1

<400> 195
atggcgtcgc ccggctgcct gtggctcttg gctgtggctc tcttgccatg gacctgcgt 60
tctcggggcgc tgcagcatct ggaccgcg gcgccgtgc cgttggatgat ctggcatggg 120
atgggagaca gctgttgcaa tcccttaagc atgggtgcta ttaaaaaaat ggtggagaag 180
aaaatacctg gaatttacgt cttatcttta gagattggga agacctgat ggaggacgtg 240
gagaacagct tcttcttgaa tgtcaattcc caagtaacaa cagtgtgtca ggcacttgc 300
aaggatccta aattgcagca aggctacaat gctatgggat tctcccaggg aggccaattt 360
ctgagggcag tggctcagag atgcccttca cctcccatga tcaatctgat ctcggttggg 420
ggacaacatc aagtggtttt tggactccct cgatgcccg gagagagctc tcacatctgt 480
gacttcatcc gaaaaacact gaatgctggg gcgtactcca aagtgtttca ggaacgcctc 540
gtgcaagccg aatactggca tgaccccata aaggaggatg tgtatcgcaa ccacagcatc 600

ttcttggcag atataaatca ggagcggggt atcaatgagt cctacaagaa aaacctgatg 660
gccctgaaga agtttgtgat ggtgaaattc ctcaatgatt ccattgtgga ccctgtagat 720
tcggagtggg ttggatttta cagaagtggc caagccaagg aaaccattcc cttacaggag 780
acctccctgt acacacagga ccgcctgggg ctaaaggaaa tggacaatgc aggacagcta 840
gtgtttcttg ctacagaagg ggaccatctt cagttgtctg aagaatggtt ttatgcccac 900
atcataccat tccttggag acctagagca gtgcctacgc agggagggag tgggagtgga 960
tccacttcat cctctagaac actgtgcgga ggggagcttg tagacactct tcagttcgtg 1020
tgtggagatc gcgggttcct cttctctcgc cccgcttcca gagtttcacg gaggtctagg 1080
ggtatagtag aggagtgttg tttcaggag tgtgacttgg cgctcctcga gacctattgc 1140
gcgacgccag ccaggtccga atga 1164

<210> 196
<211> 1692
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> TPP1野生型

<400> 196
atgggactcc aagcctgcct cctagggctc ttgcccctca tcctctctgg caaatgcagt 60
tacagcccgg agcccgacca gcggaggacg ctgccccag gctgggtgtc cctgggccgt 120
gcggaccctg aggaagagct gagtctcacc ttgcccctga gacagcagaa tgtggaaaga 180
ctctcggagc tggatgcaggc tgtgtcggat cccagctctc ctcaatacgg aaaataacctg 240
accctagaga atgtggctga tctgggtagg ccattccccac tgacctcca cacggtgcaa 300
aaatggctct tggcagccgg agcccagaag tgccattctg tgatcacaca ggactttctg 360
acttgctggc tgagcatccg acaagcagag ctgctgtctc ctggggctga gtttcattac 420
tatgtgggag gacctacgga aacctatgtt gtaagggtccc cacatcccta ccagcttcca 480
caggccttgg cccccatgt ggactttgtg gggggactgc accgttttcc cccaacatca 540
tcctgaggc aacgtcctga gccgcagggt acagggactg taggcctgca tctgggggta 600
acccctctg tgatccgtaa gcgatacaac ttgacctcac aagacgtggg ctctggcacc 660
agcaataaca gccaaacctg tgcccagttc ctggagcagt atttccatga ctacagacctg 720
gtcagttca tgcgcctctt cgggtggcaac ttgacacatc aggcattcagt agcccgtgtg 780
gttgacaac agggccgggg ccgggccggg attgaggcca gtctagatgt gcagtacctg 840

atgagtgctg gtgccaacat ctccacctgg gtctacagta gccctggccg gcatgaggga 900
caggagccct tcctgcagtg gctcatgctg ctacagtaatg agtcagccct gccacatgtg 960
catactgtga gctatggaga tgatgaggac tccctcagca gcgcctacat ccagcgggtc 1020
aacactgagc tcatgaaggc tgccgctcgg ggtctcacc ctcctcttcgc ctacaggtgac 1080
agtggggccg ggtgtttggtc tgtctctgga agacaccagt tccgccctac ctccctgcc 1140
tccagcccct atgtcaccac agtgggaggc acatccttcc aggaaccttt cctcatcaca 1200
aatgaaattg ttgactatat cagtgggtgtt ggcttcagca atgtgttccc acggccttca 1260
taccaggagg aagctgtaac gaagtctctg agctctagcc cccacctgcc accatccagt 1320
tacttcaatg ccagtggccg tgccctacca gatgtggctg cactttctga tggctactgg 1380
gtggtcagca acagagtgcc cattccatgg gtgtccggaa cctcggcctc tactccagtg 1440
tttgggggga tcctatcctt gatcaatgag cacaggatcc ttagtggccg cccccctctt 1500
ggctttctca acccaaggct ctaccagcag catggggcag gactctttga tctaaccctg 1560
ggctgccatg agtctgtctt ggatgaagag gtagagggcc agggtttctg ctctggctct 1620
ggctgggatc ctgtaacagg ctggggaaca cccaacttcc cagctttgct gaagactcta 1680
ctcaaccct ga 1692

- <210> 197
- <211> 1935
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> 工程改造TPP1

<400> 197
atgggactcc aagcctgcct cctagggctc ttgcccctca tcctctctgg caaatgtctt 60
agaacactgt gcggagggga gcttgtagac actcttcagt tcgtgtgtgg agatcgcggg 120
ttctctttct ctgccccgc ttccagagtt tcacggaggt ctaggggtat agtagaggag 180
tgttgtttca ggtcctgtga cttggcgctc ctcgagacct attgcgcgac gccagccagg 240
tccgaaggag gtggtggcag tggaggagga gggagtagac ctagagcagt gcctacgcag 300
agttacagcc cggagcccga ccagcggagg acgctgcccc caggctgggt gtccctgggc 360
cgtgcggacc ctgaggaaga gctgagtctc acctttgccc tgagacagca gaatgtggaa 420
agactctcgg agctgggtga ggctgtgtcg gatcccagct ctctcaata cggaaaatac 480

ctgaccctag agaatgtggc tgatctggtg aggccatccc cactgaccct ccacacggtg 540
caaaaatggc tcttggcagc cggagcccag aagtgccatt ctgtgatcac acaggacttt 600
ctgacttgct ggctgagcat ccgacaagca gagctgctgc tccctggggc tgagtttcat 660
cactatgtgg gaggacctac ggaaacccat gttgtaaggt cccacatcc ctaccagctt 720
ccacaggcct tggccccca tgtggacttt gtggggggac tgcaccgttt tcccccaaca 780
tcatccctga ggcaacgtcc tgagccgcag gtgacaggga ctgtaggcct gcctctgggg 840
gtaaccccct ctgtgatccg taagcgatac aacttgacct cacaagacgt gggctctggc 900
accagcaata acagccaagc ctgtgcccag ttccctggagc agtatattcca tgactcagac 960
ctggctcagt tcatgcgcct ctccggtggc aactttgcac atcaggcatc agtagcccg 1020
gtggttggac aacagggccg gggccggggc gggattgagg ccagtctaga tgtgcagtac 1080
ctgatgagtg ctggtgcca catctccacc tgggtctaca gtagccctgg ccggcatgag 1140
ggacaggagc ccttcctgca gtggctcatg ctgctcagta atgagtcagc cctgccacat 1200
gtgcatactg tgagctatgg agatgatgag gactccctca gcagcgcta catccagcgg 1260
gtcaacactg agctcatgaa ggctgccgct cgggggtctca cctgctctt cgcctcaggt 1320
gacagtgggg ccgggtgttg gtctgtctct ggaagacacc agttccgccc taccttccct 1380
gcctccagcc cctatgtcac cacagtggga ggcacatcct tccaggaacc ttctctcctc 1440
acaaatgaaa ttgttgacta tatcagtggg ggtggcttca gcaatgtgtt cccacggcct 1500
tcataccagg aggaagctgt aacgaagttc ctgagctcta gccccacct gccaccatcc 1560
agttacttca atgccagtgg ccgtgcctac ccagatgtgg ctgcactttc tgatggctac 1620
tgggtgggtc gcaacagagt gccattcca tgggtgtccg gaacctcggc ctctactcca 1680
gtgtttgggg ggatcctatc ctgatcaat gagcacagga tccctagtgg ccgccccct 1740
cttggtttc tcaacccaag gctctaccag cagcatgggg caggactctt tgatgtaacc 1800
cgtggctgcc atgagtcctg tctggatgaa gaggtagagg gccagggttt ctgctctggt 1860
cctggctggg atcctgtaac aggctgggga acaccaact tcccagcttt gctgaagact 1920
ctactcaacc cctga 1935

- <210> 198
- <211> 1041
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>

<223> AGA野生型

<400> 198	
atggcgcgga agtcgaactt gcctgtgctt ctctgtccgt ttctgctctg ccaggcccta	60
gtgcgctgct ccagccctct gcccctggtc gtcaacactt ggccctttta gaatgcaacc	120
gaagcagcgt ggagggcatt agcatctgga ggctctgccc tggatgcagt ggagagcggc	180
tgtgccatgt gtgagagaga gcagtgtgac ggctctgtag gctttggagg aagtcctgat	240
gaacttggag aaaccacact agatgccatg atcatggatg gcactactat ggatgtagga	300
gcagtaggag atctcagacg aattaaaaat gctattgggtg tggcacggaa agtactggaa	360
catacaacac acacactttt agtaggagag tcagccacca catttgctca aagtatgggg	420
tttatcaatg aagacttate taccactgct tctcaagctc ttcatcaga ttggcttgct	480
cggaattgcc agccaaatta ttggaggaat gttataccag atccctcaaa atactgcgga	540
ccctacaaac cacctggtat cttaaagcag gatattccta tccataaaga aacagaagat	600
gatcgtggtc atgacactat tggcatggtt gtaatccata agacaggaca tattgctgct	660
ggtacatcta caaatggtat aaaattcaaa atacatggcc gtgtaggaga ctcaccaata	720
cctggagctg gagcctatgc tgacgatact gcaggggcag ccgcagccac tgggaatggt	780
gatatattga tgcgcttctt gccaagctac caagctgtag aatacatgag aagaggagaa	840
gatccaacca tagcttgcca aaaagtgatt tcaagaatcc agaagcattt tccagaattc	900
tttggggctg ttatatgtgc caatgtgact ggaagttacg gtgctgcttg caataaactt	960
tcaacattta ctcagtttag ttcatgggtt tataattccg aaaaaaatca gccaaactgag	1020
gaaaaagtgg actgcatcta a	1041

- <210> 199
- <211> 1284
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 工程改造AGA (N末端融合體)

<400> 199	
atggcgcgga agtcgaactt gcctgtgctt ctctgtccgt ttctgctctg ccaggcccta	60
gtgcgctgct ctagaacact gtgcggaggg gagcttgtag acactcttca gttcgtgtgt	120
ggagatcgcg ggttcctctt ctctcgcccc gcttcagag ttccacggag gtctaggggt	180
atagtagagg agtgttgttt caggtcctgt gacttggcgc tcctcgagac ctattgcgcg	240

acgccagcca ggtccgaagg aggtggtggc agtggaggag gagggagtag acctagagca 300
gtgcctacgc agtccagccc tctgccccctg gtcgtcaaca cttggccctt taagaatgca 360
accgaagcag cgtggagggc attagcatct ggaggctctg ccctggatgc agtggagagc 420
ggctgtgcca tgtgtgagag agagcagtgt gacggctctg taggcctttg aggaagtcc 480
gatgaacttg gagaaaccac actagatgcc atgatcatgg atggcactac tatggatgta 540
ggagcagtag gagatctcag acgaattaaa aatgctattg gtgtggcacg gaaagtactg 600
gaacatacaa cacacacact tttagtagga gagtcagcca ccacatttgc tcaaagtatg 660
gggtttatca atgaagactt atctaccact gcttctcaag ctcttcattc agattggctt 720
gctcggaatt gccagccaaa ttattggagg aatgttatac cagatccctc aaaatactgc 780
ggaccctaca aaccacctgg tatcttaaag caggatatc ctatccataa agaaacagaa 840
gatgatcgtg gtcatgacac tattggcatg gttgtaatcc ataagacagg acatattgct 900
gctggtacat ctacaaatgg tataaaattc aaaatacatg gccgtgtagg agactcacca 960
atactggag ctggagccta tgctgacgat actgcagggg cagccgcagc cactgggaat 1020
ggtgatatat tgatgcgctt cctgccaagc taccaagctg tagaatacat gagaagagga 1080
gaagatccaa ccatagcttg ccaaaaagtg atttcaagaa tccagaagca ttttccagaa 1140
ttctttgggg ctgttatatg tgccaatgtg actggaagtt acggtgctgc ttgcaataaa 1200
ctttcaacat ttactcagtt tagtttcatg gtttataatt ccgaaaaaaaa tcagccaact 1260
gaggaaaaag tggactgcat ctaa 1284

<210> 200
<211> 1251
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> GLA野生型

<400> 200
atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgctca gcgcggcgcg ggccctggac 60
aatggattgg caaggacgcc taccatgggc tggctgcaact gggagcgctt catgtgcaac 120
cttgactgcc aggaagagcc agattcctgc atcagtgaga agctcttcat ggagatggca 180
gagctcatgg tctcagaagg ctggaaggat gcaggttatg agtacctctg cattgatgac 240
tgttggatgg ctccccaag agattcagaa ggcagacttc aggcagaccc tcagcgcttt 300
cctcatggga ttcgccagct agctaattat gttcacagca aaggactgaa gctagggatt 360

tatgcagatg ttggaaataa aacctgcgca ggcttccctg ggagttttgg atactacgac 420
attgatgccc agacctttgc tgactgggga gtagatctgc taaaatttga tggttgttac 480
tgtgacagtt tggaaaattt ggcagatggt tataagcaca tgtccttggc cctgaatagg 540
actggcagaa gcattgtgta ctctgtgag tggcctcttt atatgtggcc ctttcaaag 600
cccaattata cagaaatccg acagtactgc aatcactggc gaaattttgc tgacattgat 660
gattcctgga aaagtataaa gagtatcttg gactggacat cttttaacca ggagagaatt 720
gttgatgttg ctggaccagg gggttggaat gaccagata tgttagtgat tggcaacttt 780
ggcctcagct ggaatcagca agtaactcag atggccctct gggctatcat ggctgctcct 840
ttattcatgt ctaatgacct ccgacacatc agccctcaag ccaaagctct ccttcaggat 900
aaggacgtaa ttgccatcaa tcaggacccc ttgggcaagc aagggtacca gcttagacag 960
ggagacaact ttgaagtgtg ggaacgacct ctctcaggct tagcctgggc tgtagctatg 1020
ataaaccggc aggagattgg tggacctcgc tcttatacca tcgcagttgc ttccctgggt 1080
aaaggagtgg cctgtaatcc tgctgcttc atcacacagc tcctccctgt gaaaaggaag 1140
ctagggttct atgaatggac ttcaaggtta agaagtcaca taaatccac aggcactgtt 1200
ttgcttcagc tagaaaatac aatgcagatg tcattaaaag acttacttta a 1251

<210> 201
<211> 1515
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 工程改造GLA

<400> 201
atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgctca gcgcggcgcg ggccctggac 60
aatggattgg caaggacgcc taccatgggc tggctgcaact gggagcgctt catgtgcaac 120
cttgactgcc aggaagagcc agattcctgc atcagtgaga agctcttcat ggagatggca 180
gagctcatgg tctcagaagg ctggaaggat gcaggttatg agtacctctg cattgatgac 240
tgttggatgg ctccccaag agattcagaa ggcagacttc aggcagaccc tcagcgcttt 300
cctcatggga ttcgccagct agctaattat gttcacagca aaggactgaa gctagggatt 360
tatgcagatg ttggaaataa aacctgcgca ggcttccctg ggagttttgg atactacgac 420
attgatgccc agacctttgc tgactgggga gtagatctgc taaaatttga tggttgttac 480

tgtgacagtt tggaaaatTTT ggcagatggt tataagcaca tgtccttggc cctgaatagg 540
actggcagaa gcatttgtta ctctgtgag tggcctcttt atatgtggcc ctttcaaaag 600
cccaattata cagaaatccg acagtactgc aatcactggc gaaatTTTgc tgacattgat 660
gattcctgga aaagtataaa gagtatcttg gactggacat cttttaacca ggagagaatt 720
gttgatgttg ctggaccagg gggttggaat gaccagata gttagtgat tggcaacttt 780
ggcctcagct ggaatcagca agtaactcag atggccctct gggctatcat ggctgctcct 840
ttattcatgt ctaatgacct ccgacacatc agccctcaag ccaaagctct ccttcaggat 900
aaggacgtaa ttgccatcaa tcaggacccc ttgggcaagc aagggtacca gcttagacag 960
ggagacaact ttgaagtgtg ggaacgacct ctctcaggct tagcctgggc ttagctatg 1020
ataaaccggc aggagattgg tggacctcgc tcttatacca tcgcagttgc ttccctgggt 1080
aaaggagtgg cctgtaatcc tgcctgcttc atcacacagc tcttccctgt gaaaaggaag 1140
ctagggttct atgaatggac ttcaaggtta agaagtcaca taaatccac aggcactgtt 1200
ttgcttcagc tagaaaatac aatgcagatg tcattaaaag acttacttta catccctgca 1260
aagcaggggc tgcagggagc ccagatgggg cagcccgggg gcggtggctc aggtggtgga 1320
ggttcaagaa cactgtgcgg aggggagctt gtagacactc ttcagttcgt gtgtggagat 1380
cgcggttcc tcttctctcg ccccgttcc agagtttcac ggaggtctag gggtatagta 1440
gaggagtgtt gtttcaggtc ctgtgacttg gcgctcctcg agacctattg cgcgacgcca 1500
gccaggtccg aataa 1515

<210> 202
<211> 2949
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> BiP-vIGF2-17-2GS-GAA

<400> 202
atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgtca gcgcggcgcg ggcctctaga 60
aactgtgcg gaggggagct ttagacact cttcagttcg tgtgtggaga tcgcgggttc 120
ctcttctctc gcccgttcc cagagtcca cggaggtcta ggggtatagt agaggagtgt 180
gtttcaggg agtgtgactt ggcgtcctc gagacctatt gcgcgacgcc agccaggtcc 240
gaagggggcg gtggctcagg tgggtggaggt agcagaccag ggccccggga tgcccaggca 300
caccgggcc gtcccagagc agtgcccaca cagtgcgacg tccccccaa cagccgttc 360

gattgcgccc ctgacaaggc catcaccag gaacagtgcg agggccgcgg ctgttgctac	420
atccctgcaa agcaggggct gcaggagacc cagatggggc agccctgggtg cttcttccca	480
cccagctacc ccagctacaa gctggagaac ctgagctcct ctgaaatggg ctacacggcc	540
accctgaccc gtaccacccc caccctcttc cccaaggaca tccctgaccct gcggctggac	600
gtgatgatgg agactgagaa ccgcctccac ttcacgatca aagatccagc taacaggcgc	660
tacgaggtgc ccttggagac cccgcatgtc cacagccggg caccgtcccc actctacagc	720
gtggagtctt ccgaggagcc cttcgggggtg atcgtgcgcc ggagctgga cggccgcgtg	780
ctgctgaaca cgacgggtggc gcccctgttc tttgcggacc agttccttca gctgtccacc	840
tcgctgccct cgcagtatat cacaggcctc gccgagcacc tcagtccctt gatgtccagc	900
accagctgga ccaggatcac cctgtggaac cgggaccttg cggccacgcc cgggtgcgaac	960
ctctacgggt ctaccccttt ctacctggcg ctggaggacg gcgggtcggc acacgggggtg	1020
ttcctgctaa acagcaatgc catggatgtg gtccctgcagc cgagccctgc ccttagctgg	1080
aggctgcagc gtgggatcct ggatgtctac atcttctctg gccagagcc caagagcgtg	1140
gtgcagcagt acctggacgt tgtgggatac ccgttcatgc cggcatactg gggcctgggc	1200
ttccacctgt gccgctgggg ctactcctcc accgctatca cccgccaggt ggtggagaac	1260
atgaccaggc cccacttccc cctggacgtc cagtggaacg acctggacta catggactcc	1320
cggagggact tcacgttcaa caaggatggc ttccgggact tcccggccat ggtgcaggag	1380
ctgcaccagg gcggccggcg ctacatgatg atcgtggatc ctgccatcag cagctcgggc	1440
cctgccggga gctacaggcc ctacgacgag ggtctgcgga ggggggtttt catcaccaac	1500
gagaccggcc agccgctgat tgggaaggta tggcccggtt ccaactgcctt cccgacttc	1560
accaaccca cagccctggc ctggtgggag gacatggtgg ctgagttcca tgaccaggtg	1620
cccttcgacg gcatgtggat tgacatgaac gagccttcca acttcatcag gggctctgag	1680
gacggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccacctacg tgccctgggtt ggttgggggg	1740
accctccagg cggccacat ctgtgcctcc agccaccagt ttctctccac aactacaaac	1800
ctgcacaacc tctacggcct gaccgaagcc atcgccctcc acagggcgct ggtgaaggct	1860
cgggggacac gcccatittg gatctccgc tcgacctttg ctggccacgg ccgatacgcc	1920
ggccactgga cgggggacgt gtggagctcc tgggagcagc tcgcctcttc cgtgccagaa	1980
atcctgcagt ttaacctgct ggggggtgcct ctggctgggg ccgacgtctg cggcttccctg	2040

ggcaacacct cagaggagct gtgtgtgcgc tggaccacgc tgggggcctt ctaccccttc 2100
atgcggaacc acaacagcct gctcagtctg ccccaggagc cgtacagctt cagcgagccg 2160
gcccagcagg ccatgaggaa ggccctcacc ctgcgctacg cactcctccc ccacctctac 2220
acactgttcc accaggccca cgtcgcgggg gagaccgtgg cccggccccct ctccctggag 2280
ttccccaagg actctagcac ctggactgtg gaccaccagc tcctgtgggg ggaggccctg 2340
ctcatcacc cagtgtctca ggccgggaag gccgaagtga ctggctactt ccccttgggc 2400
acatggtacg acctgcagac ggtgccagta gaggcccttg gcagcctccc acccccacct 2460
gcagctcccc gtgagccagc catccacagc gaggggcagt gggtgacgct gccggcccc 2520
ctggacacca tcaacgtcca cctccgggct gggtacatca tccccctgca gggccctggc 2580
ctcacaacca cagagtcccg ccagcagccc atggccctgg ctgtggccct gaccaagggt 2640
ggggaggccc gaggggagct gttctgggac gatggagaga gcctggaagt gctggagcga 2700
ggggcctaca cacaggtcat ctccctggcc aggaataaca cgatcgtgaa tgagctggta 2760
cgtgtgacca gtgagggagc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtcct gggcgtggcc 2820
acggcgcccc agcaggtcct ctccaacggt gtccctgtct ccaacttcac ctacagcccc 2880
gacaccaagg tcctggacat ctgtgtctcg ctgttgatgg gagagcagtt tctcgtcagc 2940
tggtgttag 2949

<210> 203
<211> 2949
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> BiP-vIGF2-20-2GS-GAA

<400> 203
atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgtca gcgcggcgcg ggcctctaga 60
acactgtgcg gaggggagct tgtagacact cttcagttcg tgtgtggaga tcgcgggttc 120
ctcttctctc gcccgccttc cagagtttca cggagggtcta ggggtatact ggaggagtgt 180
tgtttcaggt cctgtgactt ggcgctctc gagacctatt gcgcgacgcc agccaggtec 240
gaagggggcg gtggctcagg tgggtggaggt agcagaccag ggccccggga tgcccaggca 300
caccgccgcc gtcccagagc agtgcaccaca cagtgcgacg tccccccaa cagccgcttc 360
gattgcgccc ctgacaaggc catcaccag gaacagtgcg agggccgcgg ctgttgctac 420
atccctgcaa agcaggggct gcaggagacc cagatggggc agccctggtg ctcttccca 480

cccagctacc ccagctacaa gctggagaac ctgagctcct ctgaaatggg ctacacggcc	540
accctgaccc gtaccacccc caccctcttc cccaaggaca tccctgaccct gcggctggac	600
gtgatgatgg agactgagaa ccgcctccac ttcacgatca aagatccagc taacaggcgc	660
tacgaggtgc ccttggagac cccgcatgtc cacagccggg caccgtcccc actctacagc	720
gtggagtctt ccgaggagcc cttcgggggtg atcgtgcgcc ggcagctgga cggccgcgtg	780
ctgctgaaca cgacggtggc gcccctgttc tttgcggacc agttccttca gctgtccacc	840
tcgctgccct cgcagtatat cacaggcctc gccgagcacc tcagtcccc gatgtcagc	900
accagctgga ccaggatcac cctgtggaac cgggacctg cggccacgcc cgggtgcgaac	960
ctctacgggt ctaccccttt ctacctggcg ctggaggacg gcgggtcggc acacgggggtg	1020
ttcctgctaa acagcaatgc catggatgtg gtccctgcagc cgagccctgc ccttagctgg	1080
aggctcacag gtgggatcct ggatgtctac atcttctctg gccagagcc caagagcgtg	1140
gtgcagcagt acctggacgt tgtgggatac ccgttcatgc cggcatactg gggcctgggc	1200
ttccacctgt gccgctgggg ctactcctcc accgctatca cccgccaggt ggtggagaac	1260
atgaccaggg cccacttccc cctggacgtc cagtggaacg acctggacta catggactcc	1320
cggagggact tcacgttcaa caaggatggc ttccgggact tcccggccat ggtgcaggag	1380
ctgcaccagg gcggccggcg ctacatgatg atcgtggatc ctgccatcag cagctcgggc	1440
cctgccggga gctacaggcc ctacgacgag ggtctgcgga ggggggtttt catcaccaac	1500
gagaccggcc agccgctgat tgggaaggta tggcccgggt ccactgcctt ccccgacttc	1560
accaaccca cagccctggc ctggtgggag gacatggtgg ctgagttcca tgaccaggtg	1620
cccttcgacg gcatgtggat tgacatgaac gagccttcca acttcatcag gggctctgag	1680
gacggctgcc ccaacaatga gctggagaac ccacctacg tgcctgggggt ggttgggggg	1740
accctccagg cggccaccat ctgtgcctcc agccaccagt ttctctccac aactacaaac	1800
ctgcacaacc tctacggcct gaccgaagcc atcgccctcc acagggcgct ggtgaaggct	1860
cgggggacac gcccatttgt gatctccgc tcgacctttg ctggccacgg ccgatacgcc	1920
ggccactgga cgggggacgt gtggagctcc tgggagcagc tcgcctcttc cgtgccagaa	1980
atcctgcagt ttaacctgct ggggggtgcct ctggctcgggg ccgacgtctg cggttccctg	2040
ggcaacacct cagaggagct gtgtgtgcgc tggaccacgc tgggggcctt ctaccccttc	2100
atgcggaacc acaacagcct gctcagtctg ccccaggagc cgtacagctt cagcgagccg	2160

gcccagcagg ccatgaggaa ggccctcacc ctgcgctacg cactcctccc ccacctctac 2220
acactgttcc accaggccca cgtcgcgggg gagaccgtgg cccggccccct cttcctggag 2280
ttccccaagg actctagcac ctggactgtg gaccaccagc tcctgtgggg ggaggccctg 2340
ctcatcacc cagtgtctca ggccgggaag gccgaagtga ctggctactt ccccttgggc 2400
acatggtacg acctgcagac ggtgccagta gaggcccttg gcagcctccc acccccacct 2460
gcagctcccc gtgagccagc catccacagc gaggggcagt gggtgacgct gccggccccc 2520
ctggacacca tcaacgtcca cctccgggct gggtacatca tccccctgca gggccctggc 2580
ctcacaacca cagagtcccc ccagcagccc atggccctgg ctgtggccct gaccaagggt 2640
ggggaggccc gaggggagct gttctgggac gatggagaga gcctggaagt gctggagcga 2700
ggggcctaca cacaggtcac cttcctggcc aggaataaca cgatcgtgaa tgagctggta 2760
cgtgtgacca gtgagggagc tggcctgcag ctgcagaagg tgactgtcct gggcgtggcc 2820
acggcgcccc agcaggtcct ctccaacggt gtccctgtct ccaacttcac ctacagcccc 2880
gacaccaagg tcctggacat ctgtgtctcg ctgttgatgg gagagcagtt tctcgtcagc 2940
tggtgttag 2949

<210> 204
<211> 2937
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> BiP-vIGF2-22-2GS-GAA

<400> 204
atgaagctct ccctgggtggc cgcgatgctg ctgctgtctc gcgcggcgcg ggcctctaga 60
acactgtgcg gaggggagct tgtagacact cttcagttcg tgtgtggaga tcgcgggttc 120
ctcttctctc gcggaggtgg aggttctagg ggtatagtag aggagtgttg tttcaggtcc 180
tgtgacttgg cgctcctcga gacctattgc gcgacgccag ccaggtccga agggggcggt 240
ggctcaggtg gtggaggtag cagaccaggg ccccgggatg cccaggcaca ccccggccgt 300
cccagagcag tgcccacaca gtgcgacgtc ccccccaaca gccgcttcga ttgcgccccct 360
gacaaggcca tcaccagga acagtgcgag gcccgcggt gttgctacat ccctgcaaag 420
caggggctgc agggagccca gatggggcag ccctgggtgct tcttcccacc cagctacccc 480
agctacaagc tggagaacct gagctcctct gaaatgggct acacggccac cctgaccctg 540
accaccccca ctttcttccc caaggacatc ctgaccctgc ggctggacgt gatgatggag 600

actgagaacc gcctccactt cacgatcaaa gatccagcta acaggcgcta cgaggtgccc	660
ttggagaccc cgcatgtcca cagccgggca ccgtccccac tctacagcgt ggagttctcc	720
gaggagccct tcgggggtgat cgtgcgccgg cagctggacg gccgcgtgct gctgaacacg	780
acggtggcgc ccctgttctt tgcggaccag ttcccttcage tgtccacctc gctgccctcg	840
cagtatatca caggcctcgc cgagcacctc agtccccctga tgcctcagcac cagctggacc	900
aggatcaccc tgtggaaccg ggaccttgcg cccacgcccc gtgcgaacct ctacgggtct	960
caccctttct acctggcgct ggaggacggc gggtcggcac acgggggtgtt cctgctaaac	1020
agcaatgcca tggatgtggt cctgcagccg agccccctgccc ttagctggag gtcgacaggt	1080
gggatcctgg atgtctacat ctccctgggc ccagagccca agagcgtggt gcagcagtac	1140
ctggacgttg tgggataccc gtccatgccg ccatactggg gcctgggctt ccacctgtgc	1200
cgctggggct actcctccac cgctatcacc cgccaggtgg tggagaacat gaccagggcc	1260
cacttcccc tggacgtcca gtggaacgac ctggactaca tggactcccc gagggacttc	1320
acgttcaaca aggatggctt ccgggacttc ccggccatgg tgcaggagct gcaccagggc	1380
ggccggcgct acatgatgat cgtggatcct gccatcagca gctcgggccc tgcggggagc	1440
tacaggccct acgacgagg tctgcggagg ggggttttca tcaccaacga gaccggccag	1500
ccgtgattg ggaaggtatg gcccgggtcc actgccttcc ccgacttcac caaccccaca	1560
gccctggcct ggtgggagga catggtggct gagttccatg accaggtgcc ctccgacggc	1620
atgtggattg acatgaacga gccttccaac ttcatcaggg gctctgagga cggctgcccc	1680
aacaatgagc tggagaaccc accctacgtg cctgggggtgg ttgggggggac cctccaggcg	1740
gccaccatct gtgcctccag ccaccagttt ctctccacac actacaacct gcacaacctc	1800
tacggcctga ccgaagccat cgctccccac agggcgctgg tgaaggctcg ggggacacgc	1860
ccatttgtga tctcccgtc gacctttgct ggccacggcc gatacgccgg ccactggacg	1920
ggggacgtgt ggagctcctg ggagcagctc gcctcctccg tgccagaaat cctgcagttt	1980
aacctgctgg gggcgcctct ggtcggggcc gacgtctgcg gcttccctggg caacacctca	2040
gaggagctgt gtgtgcgctg gaccagctg ggggccttct accccttcac gcggaaccac	2100
aacagcctgc tcagtctgcc ccaggagccg tacagcttca gcgagccggc ccagcaggcc	2160
atgaggaagg cctcaccct gcgctacgca ctctcccc accctctacac actgttccac	2220
caggccccac tcgcggggga gaccgtggcc cggccccctct tcttgagtt cccaaggac	2280

tctagcacct ggactgtgga ccaccagctc ctgtgggggg aggccctgct catcacccca 2340
gtgctccagg ccgggaaggc cgaagtgact ggctacttcc ccttgggcac atggtacgac 2400
ctgcagacgg tgccagtaga ggcccttggc agcctccac cccacactgc agctccccgt 2460
gagccagcca tccacagcga ggggcagtgg gtgacgtgc cggccccctt ggacaccatc 2520
aacgtccacc tccgggctgg gtacatcatc cccctgcagg gccctggcct cacaaccaca 2580
gagtcccgcc agcagcccat ggccctggct gtggccctga ccaagggtgg ggaggcccga 2640
ggggagctgt tctgggacga tggagagagc ctggaagtgc tggagcgagg ggcctacaca 2700
caggtcatct tcctggccag gaataacacg atcgtgaatg agctggtacg tgtgaccagt 2760
gagggagctg gcctgcagct gcagaaggtg actgtcctgg gcgtggccac ggcgccccag 2820
caggtcctct ccaacggtgt cctgtctcc aacttcacct acagccccga caccaaggtc 2880
ctggacatct gtgtctcgct gttgatggga gagcagtttc tcgtcagctg gtgttag 2937

- <210> 205
- <211> 894
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-3 (BiP-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 205
atgaaactgt ctctggttgc agcaatgctc ttgctgttga gtgcggcccc cgcggatcca 60
cctgtcccc tgccctctgt tatatggcat ggcatgggag attcctgttg taatccctc 120
agcatggggg ccatcaaaaa aatggtggaa aaaaaatac ctggcatata tgtactctca 180
cttgaaatcg gtaagacctt tatggaagac gtcgaaaatt cttctttttt gaacgtgaac 240
tcacaagtta cgaccgtctg tcaagctctc gcgaaagacc ctaagctcca gcaaggttat 300
aatgcaatgg gcttctcaca gggaggtcag ttcttgcgag cggtagccca gaggtgtccg 360
tctccgcaa tgatcaactt gatctcagtg gggggtcagc accaaggcgt ttttggactc 420
cctagatgcc ctggagagag ctctcacatt tgcgatttta tacggaagac gctgaatgcc 480
ggcgcgtatt caaaggtcgt tcaagagcga ctcgctccagg ctgaatactg gcacgatccg 540
attaaggaag acgtgtatcg aaaccattct atctttcttg ccgacattaa ccaggagcga 600
gggatcaacg aaagttataa aaaaaacctg atggcactca agaaatttgt aatggttaaa 660
ttcctgaacg attcaatagt tgatccggtg gattccgagt ggttcggctt ctaccggtcc 720
ggtcaggcca aggaaacaat cccattgcaa gaaaccagtc tctatactca ggaccgcctg 780

ggctctgaaag aaatggacaa cgctggccaa cttgtttttc tggcaacgga gggatgatcac840

ttgcagctct ctgaagaatg gttttacgca cacatcattc ctttccttgg ttaa894

<210> 206

<211> 1137

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-4 (BiP-vIGF2-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 206

atgaagtgt ccctcgtagc tgcaatgtt ctgctcctca gtgcagcgcg ggcaagtgcg60

acgttgtgtg gaggtgaact cgtcgacacc cttcagttcg tatgtggaga tcgcggtttc120

ctcttctcac gccagcttc cagagtttcc cgaagatcac gaggaatagt tgaggagtgc180

tgttttcggt cttgtgatct ggctctcctc gagacttatt gtgctacgcc ggcccgtctt240

gaaggaggtg gtggcagtg aggaggagg agtcggccta gggcagtcgc aaccaggat300

ccccagcac ccctccccct ggtaatttgg catggaatgg gtgattcctg ctgtaaccca360

ctctcaatgg gggcaattaa gaaaatggta gagaaaaaga tccctggcat ttatgttctg420

tcactcgaat tcggtaaaac gctcatggag gacgtagaaa acagcttttt tctgaatgtt480

aattcacagg ttaccacggt ctgccaagca ttggcaaagg acccgaaatt gcaacaaggc540

tataacgca tggggttcag ccaaggcggg cagtttcttc gagctgtggc tcagcgctgc600

ccttccccac cgatgataaa ttgatttagc gtagggggac aacatcaagg ggttttcggt660

ttgccaaggt gtcttggcga atcttcacat atttgcgact ttatacgga gaccttgaat720

gcggggggcgt atagtaaagt cgtccaggaa cggcttgtcc aagctgaata ctggcacgat780

cccatcaaag aagatgtcta tcggaatcac agcatttttc tcgccgacat aaaccaagaa840

cgcggaatta atgagtcata caagaagaac ttgatggcac ttaaaaaatt tgtgatggtt900

aagtttttga atgatagtat cgtagatccc gtagatagt aatggtttgg tttctatcga960

tccggacagg ctaaagaaac gataccattg caggaaacct ctttgtatc tcaagatagg1020

ttgggcctca aggagatgga taatgcgggg caacttgtct tcctcgcgac tgagggtgac1080

cacctccagc tcagcgagga atggtttttac gccacatca ttcctttcct tggttaa1137

<210> 207

<211> 1161

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-5 (wt-PPT1-vIGF2; 密碼子優化之IDT)

<400> 207

atggcaagtc cagggtgtct ttggttgctc gcggttgcc tgcctcccttg gacgtgcgcg	60
tcccagagccc ttcaacacct cgatccacca gccccgcttc ctctcgtgat atggcacggc	120
atgggcgaca gttgctgcaa tcccttgtct atgggcgcaa ttaaaaagat ggtggaaaag	180
aaaatccctg gtatctacgt tttagacctc gaaattggga aaacgctcat ggaggatgtc	240
gagaacagct tctttcttaa cgtcaattcc caagttacca cggtttgtca agccttggcg	300
aaagatccca agcttcagca agggtataac gctatgggat ttagccaggg cggacagttc	360
ctgaggggcg tagcacagag gtgtcctagt ccaccaatga taaatctcat ctcagtcggg	420
ggccagcacc agggcgctct cgggcttcct cgatgccccg gcgaatccag ccacatatgt	480
gacttcatta gaaaaacttt gaatgcaggg gcctacagta aagtggttca agaacgcctg	540
gtacaagcag agtattggca tgacccgatt aaggaagatg tctacagaaa tcactctatt	600
tttttggcgg acatcaatca ggaacgaggc attaacgagt ctacaagaa gaacctgatg	660
gcgctgaaaa agttcgtcat ggtcaagttc ttgaatgact ccattgtcga tccgttagac	720
agcgagtggg ttggcttcta caggtctggg caagcaaagg agacaatacc acttcaggaa	780
accagtctct atacacaaga cagactgggt ttgaaggaaa tggacaatgc aggccaactg	840
gtattcctgg ctacagaggg agatcatctt caactgagcg aagagtgggt ttatgcccac	900
ataatcccct ttctgggaag acctagagca gtgcctacgc aggggtgggtg tggctctgga	960
ggaggaggct ccaggactct gtgtgggggc gagctgggtg acaccttgca attcgtgtgt	1020
ggcgaccgag gatttctgtt cagtcgacct gcctcaagag taagccggag gagtccgggg	1080
atcgttgaag aatgctgttt ccggagctgc gacttggcgt tgcctgagac ttattgtgcc	1140
acacctgcaa ggagtgagtg a	1161

<210> 208

<211> 921

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-9 (wt-PPT1; 原生人類序列)

<400> 208

atggcgtcgc ccggctgcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgt	60
--	----

tctcggg'gc tgcagcatct ggacccgccg gcgccgctgc cgttggtgat ctggcatggg 120

atgggagaca gctgttgcaa tcccttaagc atgggtgcta ttaaaaaaat ggtggagaag 180

aaaataacctg gaatttacgt cttatcttta gagattggga agaccctgat ggaggacgtg 240

gagaacagct tcttcttgaa tgtcaattcc caagtaacaa cagtgtgtca ggcacttgct 300

aaggatccta aattgcagca aggctacaat gctatgggat tctcccaggg aggccaattt 360

ctgagggcag tggctcagag atgcccttca cctcccatga tcaatctgat ctcggttggg 420

ggacaacatc aagggtgttt tggactccct cgatgcccg gagagagctc tcacatctgt 480

gacttcatcc gaaaaacact gaatgctggg gcgtactcca aagttgttca ggaacgcctc 540

gtgcaagccg aatactggca tgaccccata aaggaggatg tgtatcgcaa ccacagcatc 600

ttcttggcag atataaatca ggagcgggggt atcaatgagt cctacaagaa aaacctgatg 660

gccctgaaga agtttgtgat ggtgaaattc ctcaatgatt ccattgtgga ccctgtagat 720

tcggagtgggt ttggatttta cagaagtggc caagccaagg aaaccattcc cttacaggag 780

acctccctgt acacacagga ccgcctgggg ctaaaggaaa tggacaatgc aggacagcta 840

gtgtttctgg ctacagaagg ggaccatctt cagttgtctg aagaatggtt ttatgcccac 900

atcataccat tccttgatg a 921

<210> 209

<211> 1161

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-10 (wt-PPT1-vIGF2_2; 密碼子優化之IDT)

<400> 209

atggcatcac cgggttgcc tctggttggt gccgttgcgt tgcttccgtg gacatgtgca 60

tcaagagctc ttcaacatct ggatccccc gctcccctgc cgctcgtaat ctggcacggg 120

atgggggatt catgttgtaa cccgttgctc atgggcgcga taaaaaagat ggttgaaaag 180

aagattccag gcatctacgt tctgtccctg gaaatcggtc agacactgat ggaagacgtg 240

gagaactcct tctttctcaa cgtcaatagt caggctacta ccgtctgtca agcattggca 300

aaggacccta aacttcagca ggggtacaat gcgatgggggt ttagccaggg cggacagttt 360

cttagagccg tcgcacagcg ctgtccatct ccccgatga ttaaccttat atctgtcggg 420

ggacaacacc aggggtgttt tggctcttcc cgctgtcctg gtgaaagctc ccacatctgt 480

gatttcatac gcaaaacgtt gaacgcagga gcttatagta aagtcgtcca agaacggctt 540
gttcaagcgg agtattggca tgacceata aaagaagacg tttataggaa tcactctatc 600
ttcttggccg atatcaacca agaacgcgga atcaacgaaa gctacaaaaa gaatcttatg 660
gctctcaaga aatttgttat ggtgaaattc cttaatgact ctatagtaga tcctgtcgat 720
tcagaatggg tcgggttcta caggtctggc caggcgaagg agactattcc cctccaagaa 780
acgtctctct atacacaaga cagactcgga ctgaaagaga tggataatgc gggccagttg 840
gtcttcttgg ctacggaagg cgatcatctc caactctccg aagagtgggt ctatgcccac 900
ataatcccgt tcctgggcag acctagagca gtgcctacgc agggaggagg tgggagtgga 960
tccacttcat ccaggactct gtgtgggggc gagctgggtg acaccttgca attcgtgtgt 1020
ggcgaccgag gatttctgtt cagtcgacct gcctcaagag taagccggag gagtccgggg 1080
atcgttgaag aatgctgttt ccggagctgc gacttggcgt tgctcgagac ttattgtgcc 1140
acacctgcaa ggagtgaatg a 1161

- <210> 210
- <211> 915
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-11 (BiP-PPT1_2; 密碼子優化之IDT)

<400> 210
atgaagctct ccctgggtggc cgcatgctg ctgctgtca gcgcggcgcg ggcctcaaga 60
gctcttcaac atctggatcc cccagctccc ctgccgtcg taatctggca cgggatgggg 120
gattcatgtt gtaaccggtt gtcaatgggc gcgataaaaa agatggttga aaagaagatt 180
ccaggcatct acgttctgtc cctggaaatc ggtaagacac tgatggaaga cgtggagAAC 240
tccttctttc tcaacgtcaa tagtcaggtc actaccgtct gtcaagcatt ggcaaaggac 300
cctaaacttc agcaggggta caatgcgatg gggtttagcc agggcggaca gtttcttaga 360
gccgtcgcac agcgtgttc atctccccg atgattaac ttatatctgt cgggggacaa 420
caccagggtg tttttggtct tcctcgctgt cctggtgaaa gctcccat ctgtgatttc 480
atacgcaaaa cgttgaacgc aggagcttat agtaaagtcg tccaagaacg gcttgttcaa 540
gcggagtatt ggcatgacct aataaaagaa gacgtttata ggaatcactc tatcttcttg 600
gccgatatca accaagaacg cggaatcaac gaaagctaca aaaagaatct tatggctctc 660
aagaaatttg ttatggtgaa attccttaat gactctatag tagatcctgt cgattcagaa 720

tggttcgggt tctacaggtc tggccaggcg aaggagacta ttccctcca agaaacgtct780

ctctatacac aagacagact cggactgaaa gagatggata atgcgggccca gttggtcttc840

ttggctacgg aaggcgatca tctccaactc tccgaagagt ggttctatgc ccatataatc900

ccgttcctgg gctaa915

<210> 211

<211> 915

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-12 (BiPaa-PPT1_2; 密碼子優化之IDT)

<400> 211

atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgctca gcgcggcgcg ggcctcaaga60

gctcttcaac atctggatcc cccagctccc ctgccgctcg taatctggca cgggatgggg120

gattcatgtt gtaacccgtt gtcaatgggc gcgataaaaa agatggttga aaagaagatt180

ccaggcatct acgttctgtc cctggaaatc ggtaagacac tgatggaaga cgtggagAAC240

tccttctttc tcaacgtcaa tagtcaggtc actaccgtct gtcaagcatt ggcaaaggac300

cctaaacttc agcaggggta caatgcgatg gggtttagcc agggcggaca gtttcttaga360

gccgtcgcac agcgtgtcc atctccccg atgattaac ttatatctgt cgggggacaa420

caccagggtg tttttggtct tcctcgctgt cctggtgaaa gctcccacat ctgtgatttc480

atacgcaaaa cgttgaacgc aggagcttat agtaaagtcg tccaagaacg gcttgttcaa540

gcggagtatt ggcatgacct aataaaagaa gacgtttata ggaatcactc tatcttcttg600

gccgatatca accaagaacg cggaatcaac gaaagctaca aaaagaatct tatggctctc660

aagaaatttg ttatggtgaa attccttaat gactctatag tagatcctgt cgattcagaa720

tggttcgggt tctacaggtc tggccaggcg aaggagacta ttccctcca agaaacgtct780

ctctatacac aagacagact cggactgaaa gagatggata atgcgggccca gttggtcttc840

ttggctacgg aaggcgatca tctccaactc tccgaagagt ggttctatgc ccatataatc900

ccgttcctgg gctaa915

<210> 212

<211> 900

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-13 (BiPaa-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 212
atgaaactgt ctctggttgc agcaatgctc ttgctgttga gtgcggcccg cgcggcggcc 60
gatccacctg ctccccctgcc cctcgttata tggcatggca tgggagattc ctgtttgtaat 120
cccctcagca tggggggccat caaaaaaatg gtggaaaaaa aaataacctgg catatatgta 180
ctctcacttg aaatcggtaa gacccttatg gaagacgtcg aaaattcctt ctttttgaac 240
gtgaactcac aagttagcac cgtctgtcaa gctctcgcga aagaccctaa gctccagcaa 300
ggttataatg caatgggctt ctacacaggga ggtcagttct tgcgagcggg agcccagagg 360
tgtccgtctc cgccaatgat caacttgatc tcagtggggg gtcagcacca aggcgttttt 420
ggactcccta gatgccctgg agagagctct cacatttgcg attttatacg gaagacgctg 480
aatgccggcg cgtattcaaa ggctcgttcaa gagcgactcg tccaggctga atactggcac 540
gatccgatta aggaagacgt gtatcgaaac cattctatct ttcttgccga cattaaccag 600
gagcgaggga tcaacgaaag ttataaaaaa aacctgatgg cactcaagaa atttgtaatg 660
gttaaattcc tgaacgattc aatagttgat ccggtggatt ccgagtgggt cggcttctac 720
cgggccggtc aggccaagga aacaatccca ttgcaagaaa ccagtctcta tactcaggac 780
cgcttgggtc tgaagaaat ggacaacgct ggccaacttg tttttctggc aacggagggt 840
gatcacttgc agctctctga agaatggttt tacgcacaca tcattccttt ccttgggttaa 900

<210> 213
<211> 1167
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-14 (BiP1-vIGF2-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 213
atgaagctca gtctcgtggc agctatgctc ctctgtctgt ccctggttgc ggcaatgttg 60
ctcttgctga gcgccgcgag agcaagtcgc acgttggtgt gaggtgaact cgtcgacacc 120
cttcagttcg tatgtggaga tcgcggtttc ctcttctcac gccagcttc cagagtttcc 180
cgaagatcac gaggaatagt tgaggagtgc tgttttcggg cttgtgatct ggctctcctc 240
gagacttatt gtgctacgcc ggcccgtct gaaggaggtg gtggcagtgg aggaggaggg 300
agtcggccta gggcagtccc aaccaggat ccccagcac cctccccct ggtaatttgg 360
catggaatgg gtgattcctg ctgtaacca ctctcaatgg gggcaattaa gaaaatggta 420

gagaaaaaga tccctggcat ttatgttctg tcactcgaaa tcggtaaaac gctcatggag 480
gacgtagaaa acagcttttt tctgaatgtt aattcacagg ttaccacggt ctgccaagca 540
ttggcaaagg acccgaaatt gcaacaaggc tataacgcga tggggttcag ccaaggcggg 600
cagtttcttc gagctgtggc tcagcgtgc cttccccac cgatgataaa ttgattagc 660
gtagggggac aacatcaagg ggttttcggt ttgccaaggt gtcttggcga atcttcacat 720
atttgcgact ttatacggaa gaccttgaat gcgggggcgt atagtaaagt cgtccaggaa 780
cggcttgtcc aagctgaata ctggcacgat cccatcaaag aagatgtcta tcggaatcac 840
agcatttttc tcgccgacat aaaccaagaa cgcggaatta atgagtcata caagaagaac 900
ttgatggcac ttaaaaaatt tgtgatgggt aagtttttga atgatatgat cgtagatccc 960
gtagatagtg aatggtttgg tttctatcga tccggacagg ctaaagaaac gataccattg 1020
caggaaacct ctttgtatc tcaagatagg ttgggcctca aggagatgga taatgcgggg 1080
caacttgtct tcctcgcgac tgagggtgac cacctccagc tcagcgagga atggttttac 1140
gccacatca ttcctttcct tggttaa 1167

- <210> 214
- <211> 1173
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-15 (BiPlaa-vIGF2-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 214
atgaagctca gtctcgtggc agctatgctc ctcttctgtt ccctggttgc ggcaatgttg 60
ctcttctga gcgccgcgag agcagcagct agtcgcacgt tgttgaggagg tgaactcgtc 120
gacacccttc agttcgtatg tggagatcgc ggtttcctct tctcacgccc agcttccaga 180
gtttcccgaa gatcacgagg aatagttgag gagtgtgtgt ttcggtcttg tgatctggct 240
ctcctcgaga ctatttgtgc tacgccggcc cgctctgaag gaggtggtgg cagtggagga 300
ggagggagtc ggcctagggc agtcccaacc caggatcccc cagcaccct ccccttggtg 360
atttggcatg gaatgggtga ttcttctgtt aaccactct caatgggggc aattaagaaa 420
atggtagaga aaaagatccc tggcatttat gttctgtcac tcgaaatcgg taaaacgctc 480
atggaggacg tagaaaacag cttttttctg aatgttaatt cacaggttac cacggtctgc 540
caagcattgg caaaggacct gaaattgcaa caaggctata acgcgatggg gttcagccaa 600

ggcgggcagt ttcttcgagc tgtggctcag cgctgccctt cccaccgat gataaatitg 660
attagcgtag ggggacaaca tcaaggggtt ttcggttitg caaggtgtcc tggcgaatct 720
tcacatattt gcgactttat acggaagacc ttgaatgcgg gggcgtatag taaagtcgtc 780
caggaacggc ttgtccaagc tgaatactgg cacgatccca tcaaagaaga tgtctatcgg 840
aatcacagca tttttctcgc cgacataaac caagaacgcg gaattaatga gtcatacaag 900
aagaacttga tggcacttaa aaaattitgt atggtttaagt ttttgaatga tagtatcgta 960
gatcccgtag atagtgaatg gtttggtttc tatcgatccg gacaggctaa agaaacgata 1020
ccattgcagg aaacctcttt gtatactcaa gataggttgg gcctcaagga gatggataat 1080
gcggggcaac ttgtcttcc tgcgactgag ggtgaccacc tccagctcag cgaggaatgg 1140
ttttacgcc acatcattcc tttccttgg taa 1173

<210> 215
<211> 951
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-16 (BiPlaa-PPT1_2; 密碼子優化之IDT)

<400> 215
atgaagctca gtctcgtggc agctatgctc ctctgtctgt ccctggttgc ggcaatgttg 60
ctcttgctga gcgccgcgag agcagccgcg tcaagagctc ttcaacatct ggatccccca 120
gtccccctgc cgctcgtaat ctggcacggg atgggggatt catgtttgtaa cccgtttgtca 180
atggggcgca taaaaaagat ggttgaaaag aagattccag gcattctacgt tctgtccctg 240
gaaatcggta agacactgat ggaagacgtg gagaactcct tctttctcaa cgtcaatagt 300
caggtcacta ccgtctgtca agcattggca aaggacccta aacttcagca ggggtacaat 360
gcgatgggg ttagccaggg cggacagttt cttagagccg tcgcacagcg ctgtccatct 420
ccccgatga ttaaccttat atctgtcggg ggacaacacc aggggtgtttt tggctcttcc 480
cgctgtcctg gtgaaagctc ccacatctgt gatttcatac gcaaaacgtt gaacgcagga 540
gcttatagta aagtcgtcca agaacggctt gttcaagcgg agtattggca tgaccaata 600
aaagaagacg tttataggaa tcaactctatc ttcttggccg atatcaacca agaacgcgga 660
atcaacgaaa gctacaaaaa gaatcttatg gctctcaaga aatttgttat ggtgaaattc 720
cttaatgact ctatagtaga tccgtctgat tcagaatgg tgggttctc caggtctggc 780
caggcgaagg agactattcc cctccaagaa acgtctctct atacacaaga cagactcgga 840

ctgaaagaga tggataatgc gggccagttg gtcttcttgg ctacggaagg cgatcatctc 900
caactctccg aagagtgggt ctatgcccata ataatcccgt tcctgggcta a 951

<210> 216
<211> 921
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-17 (wt-PPT1-C6S; 天然人類序列)

<400> 216
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct 60
tctcggggcgc tgcagcatct ggacccgccc gcgccgctgc cgttgggtgat ctggcatggg 120
atgggagaca gctgttgcaa tcccttaagc atgggtgcta ttaaaaaaat ggtggagaag 180
aaaataacctg gaatttacgt cttatcttta gagattggga agacctgat ggaggacgtg 240
gagaacagct tcttcttgaa tgtcaattcc caagtaacaa cagtgtgtca ggcacttgct 300
aaggatccta aattgcagca aggctacaat gctatgggat tctcccaggg aggccaattt 360
ctgagggcag tggctcagag atgcccttca cctcccatga tcaatctgat ctcggttggg 420
ggacaacatc aaggtgtttt tggactccct cgatgccag gagagagctc tcacatctgt 480
gacttcatcc gaaaaacact gaatgctggg gcgtactcca aagtgttca ggaacgcctc 540
gtgcaagccg aatactggca tgaccccata aaggaggatg tgtatcgcaa ccacagcatc 600
ttcttggcag atataaatca ggagcgggggt atcaatgagt cctacaagaa aaacctgatg 660
gccctgaaga agtttgtgat ggtgaaattc ctcaatgatt ccattgtgga ccctgtagat 720
tcggagtggg ttggatttta cagaagtggc caagccaagg aaaccattcc cttacaggag 780
acctccctgt acacacagga ccgcctgggg ctaaaggaaa tggacaatgc aggacagcta 840
gtgtttctgg ctacagaagg ggaccatctt cagttgtctg aagaatgggt ttatgcccac 900
atcataccat tccttggatg a 921

<210> 217
<211> 942
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-18 (BiP2aa-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 217

atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgctct gggtggcact gctgctgctc 60
agcgcggcga gggccgccgc gtcaagagct cttcaacatc tggatcccc agctcccctg 120
ccgctcgtaa tctggcacgg gatgggggat tcatgttgta acccgttgtc aatgggcgcg 180
ataaaaaaga tggttgaaaa gaagattcca ggcatctacg ttctgtccct ggaaatcgg 240
aagacactga tggaagacgt ggagaactcc ttctttctca acgtcaatag tcaggtcact 300
accgtctgtc aagcattggc aaaggaccct aaacttcagc aggggtacaa tgcgatgggg 360
tttagccagg gcggacagtt tcttagagcc gtcgcacagc gctgtccatc tccccgatg 420
attaacctta tatctgtcgg gggacaacac cagggtgttt ttggtcttcc tcgctgtcct 480
ggtgaaagct cccacatctg tgatttcata cgcaaaacgt tgaacgcagg agcttatagt 540
aaagtcgtcc aagaacggct tgttcaagcg gagtattggc atgaccaat aaaagaagac 600
gtttatagga atcactctat cttcttggcc gatatcaacc aagaacgcgg aatcaacgaa 660
agctacaaaa agaatcttat ggctctcaag aaatttgta ttggtgaaatt ccttaatgac 720
tctatagtag atcctgtcga ttcagaatgg ttccgggttct acaggctctgg ccaggcgaag 780
gagactattc cctccaaga aacgtctctc tatacacaag acagactcgg actgaaagag 840
atggataatg cgggccagtt ggtcttcttg gctacggaag gcgatcatct ccaactctcc 900
gaagagtggg tctatgccc tataatccc ttccctgggct aa 942

- <210> 218
- <211> 918
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-19 (GaussiaAA-PPT1_2; 密碼子優化之IDT)

<400> 218
atgggtgtaa aggtgttggt cgctcttctc tgcatggccg ttgcagaagc tgccgcgtca 60
agagctcttc aacatctgga tccccagct cccctgccgc tcgtaatctg gcacgggatg 120
ggggattcat gttgtaacct gttgtcaatg ggcgcgataa aaaagatggg tgaagaagag 180
attccaggca tctacgttct gtccctggaa atcggtaaga cactgatgga agacgtggag 240
aactccttct ttctcaacgt caatagtcag gtcactaccg tctgtcaagc attggcaaag 300
gacctaaac ttcagcaggg gtacaatgcg atgggggtta gccagggcgg acagtttctt 360
agagccgtcg cacagcgtg tccatctccc ccgatgatta accttatatc tgtcggggga 420
caacaccagg gtgtttttgg tcttctctgc tgtcctgggtg aaagctccca catctgtgat 480

ttcatacgca aaacgttgaa cgcaggagct tatagtaaag tcgtccaaga acggcttggt 540
caagcggagt attggcatga cccaataaaa gaagacgttt ataggaatca ctctatcttc 600
ttggccgata tcaaccaaga acgcggaatc aacgaaagct aaaaaagaa tcttatggct 660
ctcaagaaat ttgttatggg gaaattccct aatgactcta tagtagatcc tgtcgattca 720
gaatggttcg ggttctacag gtctggccag gcgaaggaga ctattcccct ccaagaaacg 780
tctctctata cacaagacag actcggactg aaagagatgg ataatgcggg ccagttggtc 840
ttcttggcta cggaaggcga tcctctccaa ctctccgaag agtggttcta tgcccatata 900
atcccgttcc tgggctaa 918

<210> 219
<211> 1140
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-20 (GaussiaAA-vIGF2-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 219
atgggtgtaa aggtgttggt cgctcttatt tgcattgccg ttgcagaagc tgcagctagt 60
cgcacgttgt gtggaggatga actcgtcgac acccttcagt tcgtatgtgg agatcgcggt 120
ttctcttct cagccccagc ttccagagtt tcccgaagat cagaggaat agttgaggag 180
tgctgttttc ggtcttgatga tctggctctc ctcgagactt attgtgctac gccggccccg 240
tctgaaggag gtggtggcag tggaggagga gggagtcggc ctagggcagt cccaaccag 300
gatccccag caccctccc cctggtaatt tggcatggaa tgggtgattc ctgctgtaac 360
ccactctcaa tgggggcaat taagaaaatg gtagagaaaa agatccctgg catttatgtt 420
ctgtcactcg aaatcggtaa aacgctcatg gaggacgtag aaaacagctt tttctgaat 480
gttaattcac aggttaccac ggtctgccaa gcattggcaa aggacccgaa attgcaacaa 540
ggctataacg cgatgggggt cagccaaggc gggcagtttc ttcgagctgt ggctcagcgc 600
tgcccttccc caccgatgat aaatttgatt agcgtagggg gacaacatca aggggttttc 660
ggtttgccaa ggtgtcctgg cgaatcttca catatttgcg actttatacg gaagaccttg 720
aatgcggggg cgtatagtaa agtcgtccag gaacggcttg tccaagctga atactggcac 780
gatcccatca aagaagatgt ctatcggaat cacagcattt ttctcgccga cataaaccaa 840
gaacgcggaa ttaatgagtc atacaagaag aacttgatgg cacttaaaaa atttgtgatg 900

gttaagtttt tgaatgatag tatcgtagat cccgtagata gtgaatggtt tggtttctat 960
cgatccggac aggctaaaga aacgatacca ttgcaggaaa cctcttttga tactcaagat 1020
aggttgggcc tcaaggagat ggataatgcg gggcaacttg tcttcctcgc gactgagggt 1080
gaccacctcc agctcagcga ggaatggttt tacgcccaca tcattccttt ccttggttaa 1140

<210> 220
<211> 921
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-21 (ppt2ss-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 220
atgctggggc tctgggggca gcggtcctcc gcggcgtggg tcttgccttc 60
ctgccgctgc tgctgcttgc agatccccca gctccccctgc cgctcgtaat ctggcacggg 120
atggggggatt catgttgtaa cccgttgtca atgggcgcga taaaaaagat ggttgaaaag 180
aagattccag gcatctacgt tctgtccctg gaaatcggta agacactgat ggaagacgtg 240
gagaactcct tctttctcaa cgtcaatagt caggtcacta ccgtctgtca agcattggca 300
aaggacccta aacttcagca ggggtacaat gcgatggggg ttagccaggg cggacagttt 360
cttagagccg tcgcacagcg ctgtccatct ccccgatga ttaaccttat atctgtcggg 420
ggacaacacc aggggtgttt tggctcttct cgctgtcctg gtgaaagctc ccacatctgt 480
gatttcatac gcaaaacgtt gaacgcagga gcttatagta aagtcgtcca agaacggctt 540
gttcaagcgg agtattggca tgacccaata aaagaagacg tttataggaa tcactctatc 600
ttcttggccg atatcaacca agaacgcgga atcaacgaaa gctacaaaaa gaatcttatg 660
gctctcaaga aatttgttat ggtgaaattc cttaatgact ctatagtaga tctgtcgat 720
tcagaatggt tcgggttcta caggctctggc caggcgaagg agactattcc cctccaagaa 780
acgtctctct atacacaaga cagactcgga ctgaaagaga tggataatgc gggccagttg 840
gtcttcttgg ctacggaagg cgatcatctc caactctccg aagagtgggt ctatgcccac 900
ataatcccgt tcttgggcta a 921

<210> 221
<211> 942
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-22 (ppt2ss-PPT1_2; 密碼子優化之IDT)

<400> 221	
atgctggggc tctgggggca gcggtcccc gcggcgtggg tcttgccttct gttgcctttc	60
ctgccgctgc tgctgcttgc atcaagagct cttcaacatc tggatcccc agctccccctg	120
ccgctcgtaa tctggcacgg gatgggggat tcatgttgta acccgttgtc aatgggcgcg	180
ataaaaaaga tggttgaaaa gaagattcca ggcattctacg ttctgtccct ggaaatcgg	240
aagacactga tggaagacgt ggagaactcc ttctttctca acgtcaatag tcaggctact	300
accgtctgtc aagcattggc aaaggaccct aaacttcagc aggggtacaa tgcgatgggg	360
tttagccagg gcggacagtt tcttagagcc gtcgcacagc gctgtccatc tccccgatg	420
attaacctta tatctgtcgg gggacaacac cagggtgttt ttggtcttcc tcgctgtcct	480
ggtgaaagct cccacatctg tgatttcata cgcaaacgt tgaacgcagg agcttatagt	540
aaagtcgtcc aagaacggct tgttcaagcg gagtattggc atgaccaat aaaagaagac	600
gtttatagga atcactctat cttcttggcc gatatcaacc aagaacgcgg aatcaacgaa	660
agctacaaaa agaattctat ggctctcaag aaatttgfta tggtgaaatt ccttaatgac	720
tctatagtag atcctgtcga ttcagaatgg ttccgggttct acaggtctgg ccaggcgaag	780
gagactattc cctccaaga aacgtctctc tatacacaag acagactcgg actgaaagag	840
atggataatg cgggccagtt ggtcttcttg gctacggaag gcgatcatct ccaactctcc	900
gaagagtggg tctatgccc tataatcccg ttcttgggct aa	942

- <210> 222
- <211> 921
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-23 (共同SS-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 222	
atggcaagtc cttcctgtct ttggctgctg gctgttgctt tgcttccttg gtcttgtgcg	60
gcgcgggcac tcggccattt ggaccacca gcccactgc ctttggttat atggcatgga	120
atgggagata gttgctgtaa tccactgagc atgggagcca taaagaaaat ggttgagaaa	180
aaaataccgg gaatatatgt tctgagcctg gagataggta agacactcat ggaagacgtt	240
gaaaactcat ttttttgaa cgtgaatagt caagtcacaa cggctctgtca agctctggct	300
aaagatccta agttgcaaca gggttacaat gcgatgggat ttagtcaagg tggacagttc	360

ctgcgggccc tcgcacagag gtgcccagat ccgccaatga taaatctcat ttcagtaggc 420
ggacaacatc agggcggtgt cggtcttcct cgctgcccgg gtgagtcttc tcacatttgc 480
gatttcatac gcaaaacact taacgcgggg gcttactcca aggtagtcca agaaaggctc 540
gtgcaggccg aatactggca tgatccaatc aaagaagacg tctatagaaa tcactctata 600
ttcttggccg acatcaacca agagcgaggt ataaatgaaa gttacaagaa aaacctcatg 660
gctcttaaaa aatttggtat ggtaaaatct cttaatgact ctatcgttga cccggtcgat 720
agtgagtggg ttgggtttta taggagcgga caggccaaag agacaattcc gttgcaggag 780
acaagtttgt acacgcagga taggcttggg cttaaggaga tggacaacgc gggccaactt 840
gtatTTTTGG ctactgaagg tgatcacctc caattgtctg aagagtgggt ttatgcgcgt 900
attattcctt tcctcggtta a 921

<210> 223
<211> 921
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-24 (共同-PPT1; 密碼子優化之IDT)

<400> 223
atggcaagcc ctccctgcct ctggttgctt gctgttgctt tgcttccttg gtcttgtgct 60
gcaagagcac ttggccacct tgatcctcct gcacctctcc cgctcgttat atggcacggc 120
atgggggata gctgttgtaa tccactgtca atgggggcta ttaagaaaat ggtggagaag 180
aaaattccgg gaatttatgt gctctccctg gagataggca aaacgcttat ggaagacgtg 240
gagaacagtt tttttcttaa cgtaaatca caggttacca ccgtctgtca aattttggcc 300
aaagatccca aactgcaaca aggtataaac gctatgggct tcagtcaagg gggatcaattt 360
ttgaggggcg ttgcgcaacg ctgccctagt ccgcccata taaacttgat cagtgttggg 420
ggacagcacc agggagtatt tgggtctgcc aggtgtccag gcgagtcttc acacatctgt 480
gactttattc gcaagacctt gaacgcgggc gcttattcca aggctgtgca ggaaaggctt 540
gtgcaagcgg aatattggca cgatcctata aaggaagatg tgtatcgcaa ccactctatc 600
ttcttggcgg atatcaatca agaacgagga gtcaatgagt cctacaagaa aaatctgatg 660
gcgcttaaaa agttcgtaat ggtcaagttc ctgaatgaca gcatagtaga tccggtggat 720
tctgaatggg tcggattcta ccggtcagga caggccaagg agacaatccc cttcaagag 780
acgacctgt acacacaaga tagattggga ctgaaagaaa tggataaggc cggatcaattg 840

gtcttcttgg ccacagaagg ggaccatctc caactgagtg aagaatggtt ttatgcacat 900
ataattccct tcctggagta a 921

<210> 224
<211> 921
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-25 (wt-PPT1 L283C H300C; 密碼子優化之IDT)

<400> 224
atggcatcac cgggttgccct ctggttggtg gccgttgcgt tgcttccgtg gacatgtgca 60
tcaagagctc ttcaacatct ggatcccccga gctcccctgc cgctcgtaat ctggcacggg 120
atggggggatt catgttgtaa cccgttggtc atgggcgcga taaaaaagat ggttgaaaag 180
aagattccag gcatctacgt tctgtccctg gaaatcggtg agacactgat ggaagacgtg 240
gagaactcct tctttctcaa cgtcaatagt caggtcacta ccgtctgtca agcattggca 300
aaggacccta aacttcagca ggggtacaat gcgatggggg ttagccaggg cggacagttt 360
cttagagccg tcgcacagcg ctgtccatct ccccgatga ttaaccttat atctgtcggg 420
ggacaacacc aggggtgttt tgggtcttct cgctgtcctg gtgaaagctc ccacatctgt 480
gatttcatac gcaaaacgtt gaacgcagga gcttatagta aagtcgtcca agaacggctt 540
gttcaagcgg agtattggca tgacccaata aaagaagacg tttataggaa tcaactctatc 600
ttcttggccg atatcaacca agaacgcgga atcaacgaaa gctacaaaaa gaatcttatg 660
gctctcaaga aatttgttat ggtgaaattc cttaatgact ctatagtaga tcctgtcgat 720
tcagaatggg tcgggttcta caggctctggc caggcgaagg agactattcc cctccaagaa 780
acgtctctct atacacaaga cagactcgga ctgaaagaga tggataatgc gggccagtgtg 840
gtcttctgcg ctacggaagg cgatcatctc caactctccg aagagtgggt ctatgcctgc 900
ataatcccgt tcctgggcta a 921

<210> 225
<211> 921
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-26 (wt-PPT1 G113C L121C; 密碼子優化之IDT)

<400> 225

atggcatcac cgggttgcc tctggttggtt gccgttgcgt tgcttccgtg gacatgtgca 60

tcaagagctc ttcaacatct ggatccccc gctcccctgc cgctcgtaat ctggcacggg 120

atgggggatt catgttgtaa cccgttggtc atgggcgcga taaaaaagat ggttgaaaag 180

aagattccag gcatctacgt tctgtccctg gaaatcggtg agacactgat ggaagacgtg 240

gagaactcct tctttctcaa cgtcaatagt cagggtcacta ccgtctgtca agcattggca 300

aaggacccta aacttcagca ggggtacaat gcgatgtgct ttagccaggg cggacagttt 360

tgcagagccg tcgcacagcg ctgtccatct ccccgatga ttaaccttat atctgtcggg 420

ggacaacacc aggggtgttt tgggtcttct cgtgttcctg gtgaaagctc ccacatctgt 480

gatttcatac gcaaaacgtt gaacgcagga gcttatagta aagtcgtcca agaacggctt 540

gttcaagcgg agtattggca tgacccaata aaagaagacg tttataggaa tcaactctatc 600

ttcttggccg atatcaacca agaacgcgga atcaacgaaa gctacaaaaa gaatcttatg 660

gctctcaaga aatttgttat ggtgaaattc cttaatgact ctatagtaga tctgtcgat 720

tcagaatggt tcgggttcta caggctctggc caggcgaagg agactattcc cctccaagaa 780

acgtctctct atacacaaga cagactcgga ctgaaagaga tggataatgc gggccagtgt 840

gtcttcttgg ctacggaagg cgatcatctc caactctccg aagagtgggt ctatgcccac 900

ataatcccgt tcttgggcta a 921

- <210> 226
- <211> 921
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-27 (wt-PPT1 A171C A183C; 密碼子優化之IDT)

<400> 226

atggcatcac cgggttgcc tctggttggtt gccgttgcgt tgcttccgtg gacatgtgca 60

tcaagagctc ttcaacatct ggatccccc gctcccctgc cgctcgtaat ctggcacggg 120

atgggggatt catgttgtaa cccgttggtc atgggcgcga taaaaaagat ggttgaaaag 180

aagattccag gcatctacgt tctgtccctg gaaatcggtg agacactgat ggaagacgtg 240

gagaactcct tctttctcaa cgtcaatagt cagggtcacta ccgtctgtca agcattggca 300

aaggacccta aacttcagca ggggtacaat gcgatggggt ttagccaggg cggacagttt 360

cttagagccg tcgcacagcg ctgtccatct ccccgatga ttaaccttat atctgtcggg 420

ggacaacacc aggggtgttt tgggtcttct cgtgttcctg gtgaaagctc ccacatctgt 480

gatttcatac gcaaaacgtt gaacgcagga tgctatagta aagtcgtcca agaacggcctt 540
gttcaatgcg agtattggca tgacccaata aaagaagacg tttataggaa tcactctatc 600
ttcttggccg atatcaacca agaacgcgga atcaacgaaa gctacaaaaa gaatcttatg 660
gctctcaaga aatttgttat ggtgaaattc cttaatgact ctatagtaga tcctgtcgat 720
tcagaatggg tcgggttcta caggtctggc caggcgaagg agactattcc cctccaagaa 780
acgtctctct atacacaaga cagactcgga ctgaaagaga tggataatgc gggccagttg 840
gtcttcttgg ctacggaagg cgatcatctc caactctccg aagagtgggt ctatgcccac 900
ataatcccgt tcctgggcta a 921

- <210> 227
- <211> 942
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> PPT1-28 (BiP2aa-PPT1; 原生人類序列)

<400> 227
atgaaactta gtctcgtcgc agcaatgttg ctctctctgt gggttgccct cctgttgctc 60
agcgcagcta gggctgctgc gtctcgggcg ctgcagcatc tggaccgcgc ggcgcgcgtg 120
ccgttggatga tctggcatgg gatgggagac agctgttgca atcccttaag catgggtgct 180
attaaaaaaaa tggtaggagaa gaaaatacct ggaatttacg tcttatcttt agagattggg 240
aagaccctga tggaggacgt ggagaacagc ttcttcttga atgtcaattc ccaagtaaca 300
acagtgtgtc aggcaattgc taaggatcct aaattgcagc aaggctacaa tgctatggga 360
ttctcccagg gaggccaatt tctgagggca gtggctcaga gatgcccttc acctcccatg 420
atcaatctga tctcggttgg gggacaacat caaggtgttt ttggactccc tcgatgccca 480
ggagagagct ctacatctg tgacttcac cgaaaaacac tgaatgctgg ggcgtactcc 540
aaagtgttc aggaacgcct cgtgcaagcc gaatactggc atgaccccat aaaggaggat 600
gtgtatcgca accacagcat ctcttggca gatataaatc aggagcgggg tatcaatgag 660
tcctacaaga aaaacctgat ggccctgaag aagtttgtga tggtagaatt cctcaatgat 720
tcatttgttg acctgtaga ttccggagtgg ttggatcttt acagaagtgg ccaagccaag 780
gaaaccattc cttacagga gacctccctg tacacacagg accgcctggg gctaaaggaa 840
atggacaatg caggacagct agtgtttctg gctacagaag gggaccatct tcagttgtct 900

gaagaatggt tttatgccca catcatacca ttccttggat ga

942

<210> 228

<211> 1152

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-101

<400> 228

atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgctct ggggtggcact gctgctgctc 60

agcgcgggcga gggccgcccgc gtctagaaca ctgtgcggag gggagcttgt agacactctt 120

cagttcgtgt gtggagatcg cgggttcctc ttctctcgcg gaggtggagg ttctaggggt 180

atactggagg agtgttgttt cagggactgt gacttggcgc tcctcgagac ctattgcgcg 240

acgccagcca ggtccgaagg aggtggtggc agtggaggag gagggagtcg gcctagggca 300

gtcccaaccc aggaccgcc ggcgccgctg ccgttggatga tctggcatgg gatgggagac 360

agctgttgca atcccttaag catgggtgct attaaaaaaaa tgggtggagaa gaaaatacct 420

ggaatttacg tcttatcttt agagattggg aagaccctga tggaggacgt ggagaacagc 480

ttcttcttga atgtcaattc ccaagtaaca acagtgtgtc aggcacttgc taaggatcct 540

aaattgcagc aaggctacaa tgctatggga ttctcccagg gaggccaatt tctgagggca 600

gtggctcaga gatgcccttc acctcccatg atcaatctga tctcggttgg gggacaacat 660

caagtggttt ttggactccc tcgatgccca ggagagagct ctcacatctg tgacttcac 720

cgaaaaacac tgaatgctgg ggcgtactcc aaagtgttgc aggaacgcct cgtgcaagcc 780

gaatactggc atgaccccat aaaggaggat gtgtatcgca accacagcat cttcttggca 840

gatataaatc aggagcgggg tatcaatgag tcctacaaga aaaacctgat ggccctgaag 900

aagtttgtga tggtgaaatt cctcaatgat tccattgtgg acctgtaga ttcggagtgg 960

tttggatttt acagaagtgg ccaagccaag gaaaccattc ccttacagga gacctccctg 1020

tacacacagg accgcctggg gctaaaggaa atggacaatg caggacagct agtgtttctg 1080

gctacagaag gggaccatct tcagttgtct gaagaatggt tttatgccca catcatacca 1140

ttccttggat ga 1152

<210> 229

<211> 1167

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-31 (BiP1-vIGF2-PPT1; 原生人類序列)

<400> 229
atgaagctca gtctcgtggc agctatgctc ctccctgctgt ccctggttgc ggcaatgttg 60
ctcttgctga gcgccgcgag agcaagtcgc acgttgtgtg gaggtgaact cgtcgacacc 120
cttcagttcg tatgtggaga tcgcggtttc ctcttctcac gccagcttc cagagtttcc 180
cgaagatcac gaggaatagt tgaggagtgc tgttttcggt cttgtgatct ggctctcctc 240
gagacttatt gtgctacgcc ggcccgcctc gaaggaggtg gtggcagtgg aggaggaggg 300
agtcggccta gggcagtcct aaccagagc ccgccggcgc cgtgccgtt ggtgatctgg 360
catgggatgg gagacagctg ttgcaatccc ttaagcatgg gtgctattaa aaaaatggtg 420
gagaagaaaa tacctggaat ttacgtctta tctttagaga ttgggaagac cctgatggag 480
gacgtggaga acagcttctt ctggaatgct aattcccaag taacaacagt gtgtcaggca 540
cttgctaagg atcctaaatt gcagcaaggc tacaatgcta tgggattctc ccaggagggc 600
caatttctga gggcagtggc tcagagatgc cttcacctc ccatgatcaa tctgatctcg 660
gttgggggac aacatcaagg tgtttttgga ctccctcgat gccaggaga gagctctcac 720
atctgtgact tcatccgaaa aacactgaat gctggggcgt actccaaagt tgttcaggaa 780
cgctcgtgc aagccgaata ctggcatgac ccataaagg aggatgtgta tcgcaaccac 840
agcatcttct tggcagatat aaatcaggag cgggggatca atgagtccta caagaaaaac 900
ctgatggccc tgaagaagtt tgtgatggtg aaattcctca atgattccat tgtggaccct 960
gtagattcgg agtggtttgg attttacaga agtggccaag ccaaggaaac cattccctta 1020
caggagacct ccctgtacac acaggaccgc ctggggctaa aggaaatgga caatgcagga 1080
cagctagtgt ttctggctac agaaggggac catcttcagt tgtctgaaga atggttttat 1140
gccacatca taccattcct tggatga 1167

<210> 230
<211> 1152
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-32 (wt-PPT1-vIGF2-32; 原生人類序列)

<400> 230
atggcgtcgc ccggctgcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgt 60

tctcggggcgc tgcagcatct ggacccgccg gcgccgctgc cgttggtgat ctggcatggg 120

atgggagaca gctgttgcaa tcccttaagc atgggtgcta ttaaaaaaat ggtggagaag 180

aaaataacctg gaatttacgt cttatcttta gagattggga agaccctgat ggaggacgtg 240

gagaacagct tcttcttgaa tgtcaattcc caagtaacaa cagtgtgtca ggcacttgct 300

aaggatccta aattgcagca aggctacaat gctatgggat tctcccaggg aggccaattt 360

ctgagggcag tggctcagag atgcccttca cctcccatga tcaatctgat ctcggttggg 420

ggacaacatc aagggtgttt tggactccct cgatgcccg gagagagctc tcacatctgt 480

gacttcatcc gaaaaacact gaatgctggg gcgtactcca aagtgtttca ggaacgcctc 540

gtgcaagccg aatactggca tgaccccata aaggaggatg tgtatcgcaa ccacagcatc 600

ttcttggcag atataaatca ggagcggggt atcaatgagt cctacaagaa aaacctgatg 660

gccctgaaga agtttgtgat ggtgaaattc ctcaatgatt ccattgtgga cctgttagat 720

tcggagtggg ttggatttta cagaagtggc caagccaagg aaaccattcc cttacaggag 780

acctccctgt acacacagga ccgcctgggg ctaaaggaaa tggacaatgc aggacagcta 840

gtgtttctgg ctacagaagg ggaccatctt cagttgtctg aagaatggtt ttatgcccac 900

atcataccat tccttgaag acctagagca gtgcctacgc agggaggagg tgggagtgga 960

tccacttcat cctctagaac actgtgcgga ggggagcttg tagacactct tcagttcgtg 1020

tgtggagatc gcgggttccct cttctctcgc ggaggtggag gttctagggg tatactggag 1080

gagtgttggt tcagggagtg tgacttggcg ctccctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 1140

aggtccgaat ga 1152

<210> 231

<211> 1164

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-33 (wt-PPT1-vIGF2-8Q; 原生人類序列)

<400> 231

atggcgtcgc ccggtgcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgcatg gacctgcgt 60

tctcggggcgc tgcagcatct ggacccgccg gcgccgctgc cgttggtgat ctggcatggg 120

atgggagaca gctgttgcaa tcccttaagc atgggtgcta ttaaaaaaat ggtggagaag 180

aaaataacctg gaatttacgt cttatcttta gagattggga agaccctgat ggaggacgtg 240

gagaacagct tcttcttgaa tgtcaattcc caagtaacaa cagtgtgtca ggcacttgct 300

aaggatccta aattgcagca aggctacaat gctatgggat tctcccaggg aggccaattt 360
ctgagggcag tggctcagag atgcccttca cctcccatga tcaatctgat ctcggttggg 420
ggacaacatc aagggtgtttt tggactccct cgatgcccag gagagagctc tcacatctgt 480
gacttcatcc gaaaaacact gaatgctggg gcgtactcca aagtgtttca ggaacgcctc 540
gtgcaagccg aatactggca tgaccccata aaggaggatg tgtatcgcaa ccacagcatc 600
ttcttggcag atataaatca ggagcggggg atcaatgagt cctacaagaa aaacctgatg 660
gccctgaaga agtttgtgat ggtgaaattc ctcaatgatt ccattgtgga ccctgtagat 720
tcggagtggg ttggatttta cagaagtggc caagccaagg aaaccattcc cttacaggag 780
acctccctgt acacacagga ccgcctgggg ctaaaggaaa tggacaatgc aggacagcta 840
gtgtttctgg ctacagaagg ggaccatctt cagttgtctg aagaatgggt ttatgcccac 900
atcataccat tccttggag acctagagca gtgcctacgc agggagggag tgggagtgga 960
tccacttcat cctctagaac actgtgcgga ggggagcttg tagacactct tcagttcgtg 1020
tgtggagatc gcgggttccct cttctctcgc cccgcttcca gagtttcacg gaggtctagg 1080
ggtatagtag aggagtgttg tttcaggag tgtgacttgg cgctcctcga gacctattgc 1140
gcgacgccag ccaggtccga atga 1164

<210> 232
<211> 1164
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-34 (wt-PPT1-vIGF2-8Q; 密碼子優化之GENEius)

<400> 232
atggcctccc caggtgctt atggttgctg gccgtagcac ttttaccatg gacatgtgct 60
agtcgagctt tacaacactt agaccgcga gcgcctcttc ctttagttat ctggcacggc 120
atgggcgact cgtgttgtaa cccgctcagt atgggtgcc aagaagaagat ggtggagaag 180
aaaattcccg gaatctatgt gcttagcctc gaaatcgga aaacacttat ggaggacgta 240
gagaactcat tcttctgaa tgtaaatagc caagtcacca cggtatgtca agctctagcg 300
aaggacccta aactccagca ggggtataac gcaatgggat tttctcaggg cggccagttt 360
ctgcgtgctg tcgcacagcg ttgcccttct ccgcctatga taaacttaat ttccgtagga 420
gggcaacacc aaggggtatt cggcttaccg aggtgtccag gcgaatcttc acatatatgc 480

gacttcatcc gaaagaccct taatgccggg gcctattcca aggtggtaca ggaacggttg 540
gtgcaagctg agtattggca cgaccctata aaggaagatg tgtatcggaa tcaactcaatc 600
tttcttgcgg atataaatca agagcgcggc attaacgaga gctacaagaa gaacctcatg 660
gctcttaaga aattcgtcat ggtcaaattc ctcaacgaca gtatagttag tcccgtcgat 720
tcggagtggg ttggattcta ccgctctggg caagccaaag agaccatacc actacaggaa 780
acatcgctat ataccaaga tcgcttgggt ttgaaagaaa tggataacgc cggtcagctt 840
gtgttcttag cgacagaggg tgatcatctc cagctgtcgg aagaatgggt ctatgccac 900
ataatacctt tccttggacg acccgtgcg gtcccaacgc aggttgatc aggtagcggc 960
tcaactagtt ccagccgtac gttgtgcggc ggagaactag tagacactct tcaattcgtt 1020
tgtggggatc ggggcttcc tttcagcagg ccagcgtcac gcgtgtcgcg tcggagccga 1080
ggtatagtgg aagaatgctg cttccgcgaa tgtgatctag cactccttga aacctactgc 1140
gcgacgcctg cccgaagtga atga 1164

<210> 233
<211> 1164
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-35 (wt-PPT1-vIGF2-8Q; 密碼子優化之COOL)

<400> 233
atggcttccc ctggctgcct gtggctgctc gctgtggccc tctgcccctg gacctgtgct 60
tctcggggccc ttcagcatct ggaccctcca gccccctcc ccttgggtcat ctggcacggc 120
atgggcgaca gctgctgcaa ccctctgtcc atggggggcca tcaagaaaat ggttgagaag 180
aagatcccag gcactctacgt gctgagcctg gaaattggca agacactgat ggaggatgtg 240
gaaaacagct tcttccctgaa tgtgaactcc caggtgacca ccgtgtgccca ggctctggcc 300
aaagatccca agctgcagca gggctacaat gccatgggat tcagccaggg gggccagttt 360
ctgcgggctg ttgcccagag gtgccccagc cccccatga tcaatctcat ctctgtgggc 420
gggcagcacc aggggtgtgtt tggcctgcct cgctgcccctg gagaaagcag ccacatttgt 480
gatttcatca ggaagacctt aaatgctgga gcctacagca aggtggtcca ggaaaggctg 540
gtgcaggcag agtactggca tgaccccatc aaagaggacg tgtacagaaa ccacagcatc 600
ttcctggctg acatcaacca ggagagagga attaatgaga gctacaagaa gaacctcatg 660
gccttgaaaa agtttgtgat ggtgaagtgc ttgaatgact ccatcgtgga tctgtggac 720

agtgaatggt ttgggttcta ccgctctgga caggccaagg aaaccatccc cctgcaagaa	780
acatccctgt acaccagga ccgcctgggg ctgaaggaga tggacaacgc cggccaactg	840
gtcttccttg ccacagaagg agaccacctg cagctgtctg aggagtggtt ctatgccac	900
atcatcccct tcctgggccg gcccagggcc gtgcccacac agggaggcag tggcagcggc	960
tccaccagct ccagcaggac cctgtgtggc ggcgagctgg ttgacacctt ccagttcgtg	1020
tgtggggaca gaggttccct cttctccagg cccgccagcc ggggtgagccg ccgctcccgg	1080
ggcattgtgg aggaatgttg cttccgggag tgtgacctgg ccctgctgga gacctactgt	1140
gccaccctg cccggagtga gtga	1164

<210> 234
<211> 1152
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-101

<400> 234	
atgaagctct ccctgggtggc cgcgatgctg ctgctgctct ggggtggcact gctgctgctc	60
agcgcggcga gggccgccgc gtctagaaca ctgtgcggag gggagcttgt agacactctt	120
cagttcgtgt gtggagatcg cgggttcctc ttctctcgcg gaggtggagg ttctaggggt	180
atactggagg agtgttgttt cagggactgt gacttggcgc tcctcgagac ctattgcgcg	240
acgccagcca ggtccgaagg aggtggtggc agtggaggag gagggagtcg gcctagggca	300
gtcccaacct aggaccgcc ggcgccgctg ccgttggtga tctggcatgg gatgggagac	360
agctgttgca atcccttaag catgggtgct attaaaaaa tgggtggagaa gaaaatacct	420
ggaatttacg tcttatcttt agagattggg aagacctga tggaggacgt ggagaacagc	480
ttcttcttga atgtcaattc ccaagtaaca acagtgtgtc aggcacttgc taaggatcct	540
aaattgcagc aaggctacaa tgctatggga ttctcccagg gaggccaatt tctgagggca	600
gtggctcaga gatgcccttc acctcccatg atcaatctga tctcggttgg gggacaacat	660
caagtggttt ttggactccc tcgatgcca ggagagagct ctacatctg tgacttcac	720
cgaaaaacac tgaatgctgg ggcgtactcc aaagtgttc aggaacgcct cgtgcaagcc	780
gaatactggc atgaccccat aaaggaggat gtgtatcgca accacagcat cttcttggca	840
gatataaatc aggagcgggg tatcaatgag tcctacaaga aaaacctgat ggccctgaag	900

aagtttgtga tggtgaaatt cctcaatgat tccattgtgg accctgtaga ttcggagtgg 960
tttggatttt acagaagtgg ccaagccaag gaaaccattc ctttacagga gacctccctg 1020
tacacacagg accgcctggg gctaaaggaa atggacaatg caggacagct agtgtttctg 1080
gctacagaag gggaccatct tcagttgtct gaagaatggt tttatgcca catcatacca 1140
ttccttggat ga 1152

<210> 235
<211> 1152
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-104

<400> 235
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tccctgcatg gacctgcgct 60
tctcggggcgc tgcagcatct ggacccgccg gcgccgctgc cgttggatgat ctggcatggg 120
atgggagaca gctgttgcaa tcccttaagc atgggtgcta ttaaaaaaat ggtggagaag 180
aaaataacctg gaatttacgt cttatcttta gagattggga agacctgat ggaggacgtg 240
gagaacagct tcttcttgaa tgtcaattcc caagtaacaa cagtgtgtca ggcacttgc 300
aaggatccta aattgcagca aggctacaat gctatgggat tctcccaggg aggccaattt 360
ctgagggcag tggctcagag atgcccttca cctcccatga tcaatctgat ctcggttggg 420
ggacaacatc aagtggtttt tggactccct cgatgccag gagagagctc tcacatctgt 480
gacttcatcc gaaaaacact gaatgctggg gcgtactcca aagttgttca ggaacgcctc 540
gtgcaagccg aatactggca tgaccccata aaggaggatg tgtatcgcaa ccacagcatc 600
ttcttggcag atataaatca ggagcgggggt atcaatgagt cctacaagaa aaacctgatg 660
gccctgaaga agtttgtgat ggtgaaattc ctcaatgatt ccattgtgga ccctgtagat 720
tcggagtggg ttggatttta cagaagtggc caagccaagg aaaccattcc cttacaggag 780
acctccctgt acacacagga ccgcctgggg ctaaaggaaa tggacaatgc aggacagcta 840
gtgtttcttg ctacagaagg ggaccatctt cagttgtctg aagaatgggt tttatgccac 900
atcataccat tccttggag acctagagca gtgcctacgc agggagggag tgggagtgga 960
tccacttcat cctctagaac actgtgcgga ggggagcttg tagacactct tcagttcgtg 1020
tgtggagatc gcgggttccct cttctctcgc ggaggtggag gttctagggg tatactggag 1080
gagtgttggt tcagggagtg tgacttggcg ctccctcgaga cctattgcgc gacgccagcc 1140

aggtccgaat ga

1152

<210> 236
<211> 1158
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT-112

<400> 236
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct 60
tctcggggcgc tgcagcatct ggccgcgtct agaacactgt gcggagggga gctttagac 120
actcttcagt tcgtgtgtgg agatcgcggg ttccctcttct ctgcggagg tggagttct 180
aggggtatac tggaggagtg ttgtttcagg gactgtgact tggcgctcct cgagacctat 240
tgcgcgacgc cagccaggtc cgaaggaggt ggtggcagtg gaggaggagg gagtccgcct 300
agggcagtcc caaccagga cccgccggcg ccgctgccgt tggatgatctg gcatgggatg 360
ggagacagct gttgcaatcc cttaagcatg ggtgctatta aaaaaatggt ggagaagaaa 420
atacctggaa ttacgtctt atcttttagag attgggaaga ccctgatgga ggacgtggag 480
aacagcttct tcttgaatgt caattcccaa gtaacaacag tgtgtcaggc acttgctaag 540
gatcctaaat tgcagcaagg ctacaatgct atgggattct cccagggagg ccaatttctg 600
agggcagtgg ctcagagatg ccttcacct cccatgatca atctgatctc ggttggggga 660
caacatcaag gtgttttttg actccctcga tgcccaggag agagctctca catctgtgac 720
ttcatccgaa aaacactgaa tgctggggcg tactccaaag ttgttcagga acgcctcgtg 780
caagccgaat actggcatga ccccataaag gaggatgtgt atcgcaacca cagcatcttc 840
ttggcagata taaatcagga gcggggtatc aatgagtcct acaagaaaaa cctgatggcc 900
ctgaagaagt ttgtgatggt gaaattcctc aatgattcca ttgtggacct tgtagattcg 960
gagtggtttg gattttacag aagtggccaa gccaaaggaaa ccattccctt acaggagacc 1020
tcctgtaca cacaggaccg cctggggcta aaggaaatgg acaatgcagg acagctagtg 1080
tttctggcta cagaaggga ccatcttcag ttgtctgaag aatggtttta tgccacatc 1140
ataccattcc ttggatga 1158

<210> 237
<211> 1158
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT-114

<400> 237

atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct	60
tctcggggcgc tgcagcatct ggccgcgtct agaacactgt gcggagggga gcttgtagac	120
actcttcagt tcgtgtgtgg agatcgcggg ttccctcttct ctgcggagg tggaggttct	180
aggggtatac tggaggagtg ttgtttcagg gagtgtgact tggcgctcct cgagacctat	240
tgcgcgacgc cagccaggtc cgaaggaggt ggtggcagtg gaggaggagg gagtgcgcct	300
agggcagtc ccacccagga ccgcggcg ccgctgccgt tggatgatctg gcatgggatg	360
ggagacagct gttgcaatcc cttaaagcatg ggtgctatta aaaaaatggt ggagaagaaa	420
atacttgaa ttacgtctt atcttttagag attgggaaga ccctgatgga ggacgtggag	480
aacagcttct tcttgaatgt caattcccaa gtaacaacag tgtgtcaggc acttgctaag	540
gatcctaaat tgcagcaagg ctacaatgct atgggattct ccaggagg ccaatttctg	600
agggcagtgg ctcagagatg ccttcacct cccatgatca atctgatctc ggttggggga	660
caacatcaag gtgttttttg actccctcga tgcccaggag agagctctca catctgtgac	720
ttcatccgaa aaacactgaa tgctggggcg tactccaaag ttgttcagga acgcctcgtg	780
caagccgaat actggcatga cccataaag gaggatgtgt atcgcaacca cagcatcttc	840
ttggcagata taaatcagga gcggggtatc aatgagtcct acaagaaaaa cctgatggcc	900
ctgaagaagt ttgtgatggt gaaattcctc aatgattcca ttgtggacct tgtagattcg	960
gagtggtttg gatcttacag aagtggccaa gccaaagaaa ccattccctt acaggagacc	1020
tcctgtaca cacaggaccg cctggggcta aaggaaatgg acaatgcagg acagctagtg	1080
tttctggcta cagaaggga ccatcttcag ttgtctgaag aatggtttta tgccacatc	1140
ataccattcc ttgatga	1158

<210> 238

<211> 1158

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> PPT1-115

<400> 238

atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct	60
---	----

tctcggggcgc tgcagcatct ggctgccgac ccgccggcgc cgctgccgtt ggtgatctgg 120
catgggatgg gagacagctg ttgcaatccc ttaagcatgg gtgctattaa aaaaatgggtg 180
gagaagaaaa tacctggaat ttacgtctta tctttagaga ttgggaagac cctgatggag 240
gacgtggaga acagcttctt cttgaatgtc aattcccaag taacaacagt gtgtcaggca 300
cttgctaagg atcctaaatt gcagcaaggc tacaatgcta tgggattctc ccagggaggc 360
caatttctga gggcagtggc tcagagatgc cttcacctc ccatgatcaa tctgatctcg 420
gttgggggac aacatcaagg tgtttttgga ctccctcgat gccaggaga gagctctcac 480
atctgtgact tcatccgaaa aacactgaat gctggggcgt actccaaagt tgttcaggaa 540
cgctcgtgc aagccgaata ctggcatgac ccataaagg aggatgtgta tcgcaaccac 600
agcatcttct tggcagatat aaatcaggag cggggtatca atgagtccta caagaaaaac 660
ctgatggccc tgaagaagtt tgtgatggtg aaattcctca atgattccat tgtggaccct 720
gtagattcgg agtggtttgg attttacaga agtggccaag ccaaggaaac cattccctta 780
caggagacct ccctgtacac acaggaccgc ctggggctaa aggaaatgga caatgcagga 840
cagctagtgt ttctggctac agaaggggac catcttcagt tgtctgaaga atggttttat 900
gccacatca taccattcct tggaagacct agagcagtgc ctacgcaggg agggagtggg 960
agtggatcca ctcatcctc tagaacctg tgcggagggg agcttgtaga cactcttcag 1020
ttcgtgtgtg gagatcgcg gttcctcttc tctcgcgag gtggaggttc taggggtata 1080
ctggaggagt gttgtttcag ggagtgtgac ttggcgctcc tcgagacctt ttgcgcgacg 1140
ccagccaggt ccgaatga 1158

<210> 239
<211> 1164
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT-116

<400> 239
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgt 60
tctcggggcgc tgcagcatct ggctgccgac ccgccggcgc cgctgccgtt ggtgatctgg 120
catgggatgg gagacagctg ttgcaatccc ttaagcatgg gtgctattaa aaaaatgggtg 180
gagaagaaaa tacctggaat ttacgtctta tctttagaga ttgggaagac cctgatggag 240

gacgtggaga acagcttctt cttgaatgtc aattcccaag taacaacagt gtgtcaggca 300
cttgctaagg atcctaaatt gcagcaaggc tacaatgcta tgggattctc ccagggaggc 360
caatttctga gggcagtggc tcagagatgc ccttcacctc ccatgatcaa tctgatctcg 420
gttgggggac aacatcaagg tgttttttga ctccctcgat gcccaggaga gagctctcac 480
atctgtgact tcatccgaaa aacactgaat gctggggcgt actccaaagt tgttcaggaa 540
cgctcgtgc aagccgaata ctggcatgac ccataaagg aggatgtgta tcgcaaccac 600
agcatcttct tggcagatat aaatcaggag cggggtatca atgagtccta caagaaaaac 660
ctgatggccc tgaagaagtt tgtgatggtg aaattcctca atgattccat tgtggaccct 720
gtagattcgg agtggtttgg attttacaga agtggccaag ccaaggaaac cattccctta 780
caggagacct ccctgtacac acaggaccgc ctggggctaa aggaaatgga caatgcagga 840
cagctagtgt ttctggctac agaaggggac catcttcagt tgtctgaaga atggttttat 900
gcccatca taccattcct tggaagacct agagcagtgc ctacgcaggg agggggtggc 960
agtggcagtg gaggcggcgg ttctctaga acactgtgcg gaggggagct tgtagacact 1020
cttcagttcg tgtgtggaga tcgcggttc ctcttctctc gcggaggtgg aggttctagg 1080
ggtatactgg aggagtgttg tttcaggag tgtgacttgg cgctcctcga gacctattgc 1140
gcgacgccag ccaggtccga atga 1164

<210> 240
<211> 1158
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT1-117

<400> 240
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgt 60
tctcgggcgc tgcagcatct ggacccgccg gcgccgtgc cgttggtgat ctggcatggg 120
atgggagaca gctgttgcaa tcccttaagc atgggtgcta ttaaaaaaat ggtggagaag 180
aaaatacctg gaatttacgt cttatcttta gagattggga agacctgat ggaggacgtg 240
gagaacagct tcttcttgaa tgtcaattcc caagtaacaa cagtgtgtca ggcacttgc 300
aaggatccta aattgcagca aggctacaat gctatgggat tctcccaggg aggccaattt 360
ctgagggcag tggctcagag atgcccttca cctcccatga tcaatctgat ctcggttggg 420
ggacaacatc aaggtgtttt tggactccct cgatgccag gagagagctc tcacatctgt 480

gacttcatcc gaaaaacact gaatgctggg gcgtactcca aagttgttca ggaacgcctc 540
gtgcaagccg aatactggca tgaccccata aaggaggatg tgtatcgcaa ccacagcatc 600
ttcttggcag atataaatca ggagcggggg atcaatgagt cctacaagaa aaacctgatg 660
gccctgaaga agtttgtgat ggtgaaattc ctcaatgatt ccattgtgga ccctgtagat 720
tcggagtggg ttggatttta cagaagtggc caagccaagg aaaccattcc cttacaggag 780
acctccctgt acacacagga ccgcctgggg ctaaaggaaa tggacaatgc aggacagcta 840
gtgtttcttg ctacagaagg ggaccatctt cagttgtctg aagaatgggt ttatgcccac 900
atcataccat tccttggag acctagagca gtgcctacgc agggaggggg tggcagtggc 960
agtggaggcg gcggttcctc tagaacctg tgcggagggg agcttgtaga cactcttcag 1020
ttcgtgtgtg gagatcgcg gttcctcttc tctcgcgag gtggaggttc taggggtata 1080
ctggaggagt gttgtttcag ggagtgtgac ttggcgctcc tcgagacctt ttgcgcgacg 1140
ccagccaggt ccgaatga 1158

<210> 241
<211> 1158
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> PPT-118

<400> 241
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct 60
tctcggggcg tgcagcatct ggctgccgac ccgccggcgc cgctgccgtt ggtgatctgg 120
catgggatgg gagacagctg ttgcaatccc ttaagcatgg gtgctattaa aaaaatgggtg 180
gagaagaaaa tacctggaat ttacgtctta tctttagaga ttgggaagac cctgatggag 240
gacgtggaga acagcttctt ctggaatgtc aattcccaag taacaacagt gtgtcaggca 300
cttgctaagg atcctaaatt gcagcaaggc tacaatgcta tgggattctc ccagggaggc 360
caatttctga gggcagtggc tcagagatgc cttcacctc ccatgatcaa tctgatctcg 420
gttgggggac aacatcaagg tgtttttggg ctccctcgat gcccaggaga gagctctcac 480
atctgtgact tcatccgaaa aacctgaat gctggggcgt actccaaagt tgttcaggaa 540
cgctcgtgc aagccgaata ctggcatgac ccataaagg aggatgtgta tcgcaaccac 600
agcatcttct tggcagatat aaatcaggag cggggtatca atgagtccta caagaaaaac 660

ctgatggccc tgaagaagtt tgtgatggtg aaattcctca atgattccat tgtggaccct 720
gtagattcgg agtggtttgg attttacaga agtggccaag ccaaggaaac cattccctta 780
caggagacct ccctgtacac acaggaccgc ctggggctaa aggaaatgga caatgcagga 840
cagctagtgt ttctggctac agaaggggac catcttcagt tgtctgaaga atggttttat 900
gcccacatca taccattcct tggaagacct agagcagtgc ctacgcaggg aggggggtggc 960
agtggaggcg gcggttcctc tagaactctg tgcggagggg agcttgtaga cactcttcag 1020
ttcgtgtgtg gagatcgcg gttcctcttc tctcgcgag gtggaggttc taggggtata 1080
ctggaggagt gttgtttcag ggagtgtgac ttggcgctcc tcgagacctt ttgcgcgacg 1140
ccagccaggt ccgaatga 1158

<210> 242
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> BiP2AA

<400> 242
atgaagctct ccctggtggc cgcgatgctg ctgctgctct gggtggcact gctgctgctc 60
agcgcggcga gggccgcccgc g 81

<210> 243
<211> 81
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> eSP C6S

<400> 243
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct 60
tctcgggcgc tgcagcatct g 81

<210> 244
<211> 87
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> eSP C6S AA (用於PPT1-112及PPT1-114中)

<400> 244
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct 60

第 257 頁

tctcgggcgc tgcagcatct ggccgcg	87
<210> 245	
<211> 87	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<223> eSP C6S AA (用於PPT1-115、PPT1-116及PPT1-118中) - AA部分使用不同密碼子	
<400> 245	
atggcgtcgc ccggcagcct gtggctcttg gctgtggctc tcctgccatg gacctgcgct	60
tctcgggcgc tgcagcatct ggctgcc	87
<210> 246	
<211> 2295	
<212> DNA	
<213> 人工序列(Artificial Sequence)	
<220>	
<223> WT NAGLU-HPC4	
<400> 246	
atggaggccg tggccgtggc cgccgccgtg ggcgtgctgc tgctggccgg cgccggcggc	60
gccgccggcg acgaggcccg ggaggccgcc gccgtgcggg ccctgggtggc ccggctgctg	120
ggccccggcc ccgccgccga cttcagcggt agcgtggagc gggccctggc cgccaagccc	180
ggcctggaca cctacagcct gggcgggcggc ggcgccgccc ggggtgcgggt gcggggcagc	240
accggcggtg ccgccgccgc cggcctgcac cggtatctgc gggacttctg cggctgccac	300
gtggcctgga gcggcagcca gctgcggctg ccccgggccc tgcccgccgt gcccggcgag	360
ctgaccgagg ccacccccaa ccggtatcgg tactaccaga acgtgtgcac ccagagctac	420
agcttcgtgt ggtgggactg ggccccggtg gagcgggaga tcgactggat ggccctgaac	480
ggcatcaacc tggccctggc ctggagcggc caggaggcca tctggcagcg ggtgtacctg	540
gccctgggcc tgaccaggc cgagatcaac gatttcttca ccggccccgc ctccctggcc	600
tggggccgga tgggcaacct gcacacctgg gacggcccc tgccccaag ctggcacatc	660
aagcagctgt acctgcagca ccgggtgctg gaccagatgc ggagcttcgg catgaccccc	720
gtgctgcccc ctttcgccgg ccacgtgccc gaggcctga cccgggtgtt cccccaagtt	780
aacgtgacca agatgggcag ctggggccac ttcaactgca gctacagctg cagcttcctg	840
ctggcccccg aggaccccat ctccccatc atcggcagcc tgttcctgcg ggagctgac	900

aaggagttcg gcaccgacca catctacggc gccgacacct tcaacgagat gcagcctcca	960
agcagcgagc ccagctacct ggccgcccgc accaccgccg tgtacgaggc catgaccgcc	1020
gtggacaccg aggccgtgtg gctgctgcag ggctggctgt tccagcacca gccccagttc	1080
tggggacctg cccagatccg ggccgtgctg ggcgccgtgc ctagaggacg gctgctggtg	1140
ctggacctgt tcgccgagag ccagcccgtg tacacccgga ccgccagctt ccagggccag	1200
cccttcatct ggtgcatgct gcacaacttc ggcggaacc acggcctgtt cggcgccctg	1260
gaggccgtga acggcgggcc cgaggccgcc cggctgttcc ccaacagcac catggtgggc	1320
accggcatgg ccccgaggg catcagccag aacgaggtgg tgtacagcct gatggccgag	1380
ctgggctggc ggaaggacct cgtgcccgc ctggccgctt gggtgaccag cttcgccgcc	1440
cggcggtacg gcgtgagcca ccccgacgcc ggcgccgctt ggcggtgct gctgcggagc	1500
gtgtacaact gcagcggcga ggctgcccgg ggccacaacc ggagccccct ggtgcggcgg	1560
cccagcctgc agatgaacac cagcatctgg tacaaccgga gcgacgtgtt cgaggcctgg	1620
cggctgctgc tgaccagcg cccagcctg gccaccagcc ccgccttcag atacgacctg	1680
ctggacctga cccggcaggc cgtgcaggag ctggtgagcc tgtactacga ggaggcccg	1740
agcgctacc tgagcaagga gctggccagc ctgctgcggg ccggcggcgt gctggcctac	1800
gagctgctgc ccgccctgga cgaggtgctg gccagcgaca gccggttctt gctgggcagc	1860
tggctggagc agggccgggc cgcgccgtg agcgaggccg agggcgactt ctacgagcag	1920
aacagccggt atcagctgac cctgtgggga cctgagggca acatcctgga ctacgccaac	1980
aagcagctgg ccggcctggt ggccaactac tacaccccaa ggtggcggct gttcctggag	2040
gccctggtgg acagcgtggc ccagggcac ccttccagc agcaccagtt cgacaagaac	2100
gtgttccagc tggagcaggc cttcgtgctg agcaagcagc ggtatcccag ccagcctaga	2160
ggagacaccg tggacctggc caagaagatc ttctgaagt actacccccg gtgggtggcc	2220
ggcagctggg gacttgaggt actgttccaa gggcccagg accaggtaga cccacgactc	2280
attgatggaa aatag	2295

- <210> 247
- <211> 2544
- <212> DNA
- <213> 人工序列(Artificial Sequence)
- <220>
- <223> vIGF2-NAGLU-HPC4

<400> 247
atggaggctg tggctgtggc agctgcggtg ggggtccttc tcctggcccg gcccgggggc 60
gcggcaggcg acgcttctag gacgttgtgt ggtggggaac ttgtcgacac actgcagttt 120
gtctgcggcg accgaggatt tcttttttcc aggcctgcct caagagtatc taggaggtcc 180
cgcggtattg ttgaagagtg ctgttttagg tcatgcgacc ttgcgttggt ggagacatat 240
tgtgctaccc ctgcacgctc tgaaggtgga ggtggttcag gtggtggagg ttccaggcca 300
agggcggtcc ctactcaggc cgaggcccgg gagggccgg ccgtgcgggc cctggtggcc 360
cggctgctgg gccccggccc cgccgcccac ttcagcgtta gcgtggagcg ggccctggcc 420
gccaagcccg gcctggacac ctacagcctg ggcggcgggc gcgccgccc ggtgcgggtg 480
cggggcagca ccggcgtggc cgccgcccgc ggccctgcacc ggtatctgcg ggacttctgc 540
ggctgccacg tggcctggag cggcagccag ctgcggctgc cccggcccct gcccgccgtg 600
cccggcgagc tgaccgaggc ccccccaac cggtatcggt actaccagaa cgtgtgcacc 660
cagagctaca gcttcgtgtg gtgggactgg gcccgggtggg agcgggagat cgactggatg 720
ggcctgaacg gcatcaacct ggccctggcc tggagcggcc aggaggccat ctggcagcgg 780
gtgtacctgg ccctgggcct gaccagggc gagatcaacg agttcttcac cggccccgcc 840
ttctggcct ggggccggat gggcaacctg cacacctggg acggccccct gcctccaagc 900
tggcacatca agcagctgta cctgcagcac cgggtgctgg accagatgcg gagcttcggc 960
atgacccccg tgctgcccgc cttegccggc cacgtgcccg aggccgtgac ccgggtgttc 1020
cccaagtta acgtgaccaa gatgggcagc tggggccact tcaactgcag ctacagctgc 1080
agcttcctgc tggccccga ggacccatc tccccatca tcggcagcct gtctctgcgg 1140
gagctgatca aggagttcgg caccgaccac atctacggcg ccgacacctt caacgagatg 1200
cagcctcaa gcagcgagcc cagctacctg gccgccgcca ccaccgccgt gtacgaggcc 1260
atgaccgccg tggacaccga ggccgtgtgg ctgctgcagg gctggctgtt ccagcaccag 1320
ccccagttct ggggacctgc ccagatccgg gccgtgctgg gcgccgtgcc tagaggacgg 1380
ctgctggtgc tggacctgtt cgccgagagc cagcccgtgt acaccggac cgccagcttc 1440
cagggccagc cttcatctg gtgcatgctg cacaacttcg gcggcaacca cggcctgttc 1500
ggcgccctgg aggccgtgaa cgccggcccc gagggccccc ggctgttccc caacagcacc 1560
atggtgggca ccggcatggc ccccgagggc atcagccaga acgaggtggt gtacagcctg 1620
atggccgagc tgggctggcg gaaggacccc gtgcccagcc tggccgcctg ggtgaccagc 1680

ttcgccgccc ggcggtacgg cgtgagccac cccgacgccg gcgccgcctg gcggctgctg 1740
ctgcggagcg tgtacaactg cagcggcgag gcctgccggg gccacaaccg gagccccctg 1800
gtgcggcggc ccagcctgca gatgaacacc agcatctggt acaaccggag cgacgtgttc 1860
gaggcctggc ggctgctgct gaccagcgcc cccagcctgg ccaccagccc cgccttcaga 1920
tacgacctgc tggacctgac ccggcaggcc gtgcaggagc tggtagacct gtactacgag 1980
gaggcccgga gcgcctacct gagcaaggag ctggccagcc tgctgcgggc cggcggcgtg 2040
ctggcctacg agctgctgcc cggcctggac gaggtgctgg ccagcgacag ccggttcctg 2100
ctgggcagct ggctggagca gggccgggcc gccgccgtga gcgaggccga ggccgacttc 2160
tacgagcaga acagccggtg tcagctgacc ctgtggggac ctgagggcaa catcctggac 2220
tacgccaaca agcagctggc cggcctggtg gccaaactact acaccccaag gtggcggctg 2280
ttcctggagg ccctggtgga cagcgtggcc caggggcatcc ccttcagca gcaccagttc 2340
gacaagaacg tgttccagct ggagcaggcc ttcgtgctga gcaagcagcg gtatcccagc 2400
cagcctagag gagacaccgt ggacctggcc aagaagatct tcctgaagta ctacccccgg 2460
tgggtggccg gcagctgggg acttgaggta ctgttccaag ggcccaggga ccaggtagac 2520
ccacgactca ttgatgaaa atag 2544

<210> 248
<211> 2544
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-17-NAGLU-HPC4

<400> 248
atggaggctg tggctgtggc agctgcggtg ggggtccttc tcctggccgg ggccgggggc 60
gcggcaggcg acgctagcag aacactttgt ggcggagagc tggtagacac cctgcagttt 120
gtgtgtggcg acagaggctt cctgttcagc agacctgcat ccagagttag caggcggtcc 180
agaggaatcg tggaagagtg ctgcttcaga gaatgcgata tggccctgct ggaaacctac 240
tgtgccacac cagccagatc tgaagggtga ggtgggttcag gtggtggagg ttccaggcca 300
agggcggtcc ctactcaggc cgaggccccg gaggccgccg ccgtgcgggc cctggtggcc 360
cggctgctgg gccccggccc cgccgccgac ttcagcgtta gcgtggagcg ggccctggcc 420
gccaagcccc gcctggacac ctacagcctg ggcggcgggc gcgccgcccg ggtgcgggtg 480
cggggcagca ccggcgtggc cgccgccgcc ggccctgcacc ggtatctgcg ggacttctgc 540

ggctgccacg tggcctggag cggcagccag ctgcggctgc cccggccccct gcccgccgtg	600
cccggcgagc tgaccgaggc ccccccaac cggtatcgtt actaccagaa cgtgtgcacc	660
cagagctaca gcttcgtgtg gtgggactgg gcccgggtggg agcgggagat cgactggatg	720
gccctgaacg gcatcaacct ggccctggcc tggagcggcc aggaggccat ctggcagcgg	780
gtgtacctgg ccctgggcct gaccagggcc gagatcaacg agttcttcac cggccccgcc	840
ttcctggcct ggggccggat gggcaacctg cacacctggg acggccccct gcctccaagc	900
tggcacatca agcagctgta cctgcagcac cgggtgctgg accagatgcg gagcttcggc	960
atgacccccg tgctgcccgc cttegccggc cacgtgcccg aggccgtgac ccgggtgttc	1020
ccccaaagta acgtgaccaa gatgggcagc tggggccact tcaactgcag ctacagctgc	1080
agcttcctgc tggccccga ggaccccatc tccccatca tggcagcct gtctctgcgg	1140
gagctgatca aggagttcgg caccgaccac atctacggcg ccgacacctt caacgagatg	1200
cagcctcaa gcagcgagcc cagctacctg gccgccgcca ccaccgccgt gtacgaggcc	1260
atgaccgccg tggacaccga ggccgtgtgg ctgctgcagg gctggctgtt ccagcaccag	1320
ccccagtctt ggggacctgc ccagatccgg gccgtgctgg gcgccgtgcc tagaggacgg	1380
ctgctggctg tggacctgtt cggcgagagc cagcccgtgt acaccggac cgccagcttc	1440
cagggccagc ccttcacttg gtgcatgctg cacaacttcg gcggcaacca cggcctgttc	1500
ggcgccctgg aggccgtgaa cggcgggccc gagggccgcc ggctgttccc caacagcacc	1560
atggtgggca ccggcatggc ccccaggggc atcagccaga acgaggtggt gtacagcctg	1620
atggccgagc tgggctggcg gaaggacccc gtgcccagc tggccgcctg ggtgaccagc	1680
ttcgccgcc ggcggtacgg cgtgagccac cccgacgccg gcgccgcctg gcggctgctg	1740
ctgcggagcg tgtacaactg cagcggcgag gcctgccggg gccacaaccg gagccccctg	1800
gtgcggcggc ccagcctgca gatgaacacc agcatctggt acaaccggag cgacgtgttc	1860
gaggcctggc ggctgctgct gaccagcgcc cccagcctgg ccaccagccc cgccttcaga	1920
tacgacctgc tggacctgac ccggcaggcc gtgcaggagc tgggtgagcct gtactacgag	1980
gaggccccga gcgcctacct gagcaaggag ctggccagcc tgctgcgggc cggcggcgtg	2040
ctggcctacg agctgctgcc cggcctggac gaggtgctgg ccagcgacag ccggttcctg	2100
ctgggcagct ggctggagca ggccccggcc gccgccgtga gcgaggccga ggccgacttc	2160
tacgagcaga acagccggta tcagctgacc ctgtggggac ctgagggcaa catcctggac	2220

tacgccaaca agcagctggc cggcctggtg gccaaactact acaccccaag gtggcggtg 2280
ttcctggagg ccctggtgga cagcgtggcc cagggcatcc ccttcagca gcaccagttc 2340
gacaagaacg tgttcagct ggagcaggcc ttcgtgctga gcaagcagcg gtatcccagc 2400
cagcctagag gagacaccgt ggacctggcc aagaagatct tcctgaagta ctacccccgg 2460
tgggtggccg gcagctgggg acttgaggta ctgttccaag ggcccaggga ccaggtagac 2520
ccacgactca ttgatggaaa atag 2544

<210> 249
<211> 2532
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> vIGF2-31-NAGLU-HPC4

<400> 249
atggaggctg tggctgtggc agctgcggtg ggggtccttc tcctggccgg ggccgggggc 60
gcggcaggcg acgctagcag aacactttgt ggcgagagc tggtagacac cctgcagttt 120
gtgtgtggcg acagaggctt cctgttcagc agaggtggag gtggatctag aggaatcctg 180
gaagagtgtg gcttcagaga ttgcgatctg gccctgctgg aaacctactg tgccacacca 240
gccagatctg aaggtggagg tggttcaggt ggtggaggtt ccaggccaag ggcggtccct 300
actcaggccg agggccggga ggccgccgcc gtgcggggcc tggtagcccg gctgctgggc 360
cccggccccg ccgccgactt cagcgttagc gtggagcggg ccctggccgc caagcccggc 420
ctggacacct acagcctggg cggcgggcggc gccgccggg tgcgggtgcg gggcagcacc 480
ggcgtggccg ccgccgccgg cctgcaccgg tatctgcggg acttctgcgg ctgccacgtg 540
gcctggagcg gcagccagct gcggctgccc cggccccctgc ccgccgtgcc cggcgagctg 600
accgaggcca cccccaaccg gtatcggtac taccagaacg tgtgcacca gagctacagc 660
ttcgtgtggt gggactgggc ccggtgggag cgggagatcg actggatggc cctgaacggc 720
atcaacctgg ccctggcctg gageggccag gaggccatct ggcagcgggt gtacctggcc 780
ctgggcctga cccaggccga gatcaacgag ttcttcaccg gccccgcctt cctggcctgg 840
ggccggatgg gcaacctgca cacctgggac ggccccctgc ctccaagctg gcacatcaag 900
cagctgtacc tgcagcaccg ggtgctggac cagatgcgga gcttcggcat gacccccgtg 960
ctgccccct tcgccggcca cgtgcccag gccgtgacct gggtgttccc ccaagttaac 1020
gtgaccaaga tgggcagctg gggccacttc aactgcagct acagctgcag cttcctgctg 1080

gccccgagg	accccatctt	cccatcatt	ggcagcctgt	tcctgcggga	gctgatcaag	1140
gagttcggca	ccgaccacat	ctacggcgcc	gacaccttca	acgagatgca	gcctccaagc	1200
agcgagccca	gctacctggc	cgccgccacc	accgccgtgt	acgaggccat	gaccgccgtg	1260
gacaccgagg	ccgtgtggct	gctgcagggc	tggctgttcc	agcaccagcc	ccagtctctg	1320
ggacctgccc	agatccgggc	cgtgctgggc	gccgtgccta	gaggacggct	gctggtgctg	1380
gacctgttcg	ccgagagcca	gcccgtgtac	acccggaccg	ccagcttcca	gggccagccc	1440
ttcatctggt	gcatgctgca	caacttcggc	ggcaaccacg	gcctgttcgg	cgccctggag	1500
gccgtgaacg	gcggccccga	ggccgcccgg	ctgttcccca	acagcaccat	ggtgggcacc	1560
ggcatggccc	ccgagggcat	cagccagaac	gaggtggtgt	acagcctgat	ggccgagctg	1620
ggctggcgga	aggaccccg	gcccgaacct	gccgcctggg	tgaccagctt	cgccgcccgg	1680
cggtacggcg	tgagccaccc	cgacgccggc	gccgcctggc	ggctgctgct	gcggagcgtg	1740
tacaactgca	gcggcgaggc	ctgccggggc	cacaaccgga	gccccctggt	gcggcgggcc	1800
agcctgcaga	tgaacaccag	catctggtac	aaccggagcg	acgtgttcga	ggcctggcgg	1860
ctgctgctga	ccagcgcccc	cagcctggcc	accagccccg	ccttcagata	cgacctgctg	1920
gacctgaccc	ggcaggccgt	gcaggagctg	gtgagcctgt	actacgagga	ggccccgagc	1980
gcctacctga	gcaaggagct	ggccagcctg	ctgcggggccg	gcggcgctgct	ggcctacgag	2040
ctgctgcccc	ccctggacga	ggtgctggcc	agcgacagcc	ggttcctgct	gggcagctgg	2100
ctggagcagg	cccggggccg	cgccgtgagc	gaggccgagg	ccgacttcta	cgagcagaac	2160
agccggtatc	agctgacctt	gtggggacct	gagggcaaca	tcctggacta	cgccaacaag	2220
cagctggccg	gcctggtggc	caactactac	accccaaggt	ggcggtgttt	cctggaggcc	2280
ctggtggaca	gcgtggccca	gggcatcccc	ttccagcagc	accagttcga	caagaacgtg	2340
ttccagctgg	agcaggcctt	cgtgctgagc	aagcagcggt	atcccagcca	gcctagagga	2400
gacaccgtgg	acctggccaa	gaagatcttc	ctgaagtact	acccccggtg	ggtggccggc	2460
agctggggac	ttgaggtact	gttccaaggg	cccgaggacc	aggtagaccc	acgactcatt	2520
gatggaaaat	ag					2532
<210>	250					
<211>	2532					
<212>	DNA					
<213>	人工序列(Artificial Sequence)					

<220>
<223> vIGF2-32-NAGLU-HPC4

<400> 250	
atggaggctg tggctgtggc agctgcggtg ggggtccttc tcctggccgg gcccgggggc	60
gcggcaggcg acgctagcag aacactttgt ggcggagagc tgggtggacac cctgcagttt	120
gtgtgtggcg acagaggctt cctgttcagc agaggtggag gtggatctag aggaatcctg	180
gaagagtgct gcttcagaga atgcgatctg gccctgctgg aaacctactg tgccacacca	240
gccagatctg aaggtggagg tggttcaggt ggtggagggt ccaggccaag gccggtccct	300
actcaggccg agggccggga ggccgccgcc gtgcggggccc tgggtggccc gctgctgggc	360
cccgggcccc cgcgcgactt cagcgttagc gtggagcggg ccctggccgc caagcccggc	420
ctggacacct acagcctggg cggcgggcggc gccgcccggg tgcgggtgcg gggcagcacc	480
ggcgtggccg ccgcccggcg cctgcaccgg tatctgcggg acttctgcgg ctgccacgtg	540
gcctggagcg gcagccagct gcggctgccc cggccccctgc ccgccgtgcc cggcgagctg	600
accgaggcca cccccaaccg gtatcggtac taccagaacg tgtgcacca gagctacagc	660
ttcgtgtggt gggactgggc ccggtgggag cgggagatcg actggatggc cctgaacggc	720
atcaacctgg ccctggcctg gagcgggcag gaggccatct ggcagcgggt gtacctggcc	780
ctgggcctga cccaggccga gatcaacgag ttcttcaccg gccccgcctt cctggcctgg	840
ggccggatgg gcaacctgca cacctgggac ggccccctgc ctccaagctg gcacatcaag	900
cagctgtacc tgcagcaccg ggtgctggac cagatgcgga gcttcggcat gacccccgtg	960
ctgccccct tcgccggcca cgtgcccag gccgtgacct ggggtgttccc ccaagttaac	1020
gtgaccaaga tgggcagctg gggccacttc aactgcagct acagctgcag ctctctgctg	1080
ggccccgagg acccatctt cccatcatc ggcagcctgt tcctgcggga gctgatcaag	1140
gagttcggca ccgaccacat ctacggcgcc gacaccttca acgagatgca gcctccaagc	1200
agcgagccca gctacctggc cgccgccacc accgccgtgt acgaggccat gaccgccgtg	1260
gacaccgagg ccgtgtggct gctgcagggc tggctgttcc agcaccagcc ccagtctctg	1320
ggacctgccc agatccgggc cgtgctgggc gccgtgccta gaggacggct gctggtgctg	1380
gacctgttcg ccgagagcca gccctgttac acccggaacc ccagcttcca gggccagccc	1440
ttcatctggt gcatgctgca caacttcggc ggcaaccacg gcctgttcgg cgccctggag	1500
gccgtgaacg gcggccccga ggccgcccgg ctgttcccca acagcaccat ggtgggcacc	1560
ggcatggccc ccgagggcac cagccagaac gaggtggtgt acagcctgat ggccgagctg	1620

ggctggcgga	aggaccccg	gcccgaacctg	gccgcctggg	tgaccagctt	cgccgcccgg	1680
cggtacggcg	tgagccaccc	cgacgccggc	gccgcctggc	ggctgctgct	gcggagcgtg	1740
tacaactgca	gcggcgaggc	ctgccggggc	cacaaccgga	gccccctggt	gcggcgggccc	1800
agcctgcaga	tgaacaccag	catctggtac	aaccggagcg	acgtgttcga	ggcctggcgg	1860
ctgctgctga	ccagcgcccc	cagcctggcc	accagccccg	ccttcagata	cgacctgctg	1920
gacctgacct	ggcaggccgt	gcaggagctg	gtgagcctgt	actacgagga	ggccccggagc	1980
gcctacctga	gcaaggagct	ggccagcctg	ctgcggggccg	gcggcgctgct	ggcctacgag	2040
ctgctgcccc	ccctggacga	ggtgctggcc	agcgacagcc	ggttcctgct	gggcagctgg	2100
ctggagcagg	cccggggccg	cgccgtgagc	gaggccgagg	ccgacttcta	cgagcagaac	2160
agccggtatc	agctgaccct	gtggggacct	gagggcaaca	tcctggacta	cgccaacaag	2220
cagctggccg	gcctggtggc	caactactac	accccaaggt	ggcggtgttt	cctggaggcc	2280
ctggtggaca	gcgtggccca	gggcatcccc	ttccagcagc	accagttcga	caagaacgtg	2340
ttccagctgg	agcaggcctt	cgtgctgagc	aagcagcggt	atcccagcca	gcctagagga	2400
gacaccgtgg	acctggccaa	gaagatcttc	ctgaagtact	acccccggtg	ggtggccggc	2460
agctggggac	ttgaggtact	gttccaaggg	cccaggagcc	aggtagaccc	acgactcatt	2520
gatggaaaat	ag					2532