202348801

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202348801 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：112105862　(22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 17 日

(51)Int. Cl.：*C12N15/31 (2006.01)*　*C12N15/10 (2006.01)*

C40B40/02 (2006.01)　*C12N15/63 (2006.01)*

C12N15/64 (2006.01)

(30)優先權：2022/02/17　美國　63/311,270

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠 (美國) ELI LILLY AND COMPANY　(US)

美國

(72)發明人：阿夫沙爾　賽比德 AFSHAR, SEPIDEH (US)；劉津莎 LIU, JINSHA (CN)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；劉君怡

申請實體審查：有　申請專利範圍項數：35 項　圖式數：5　共 142 頁

(54)名稱

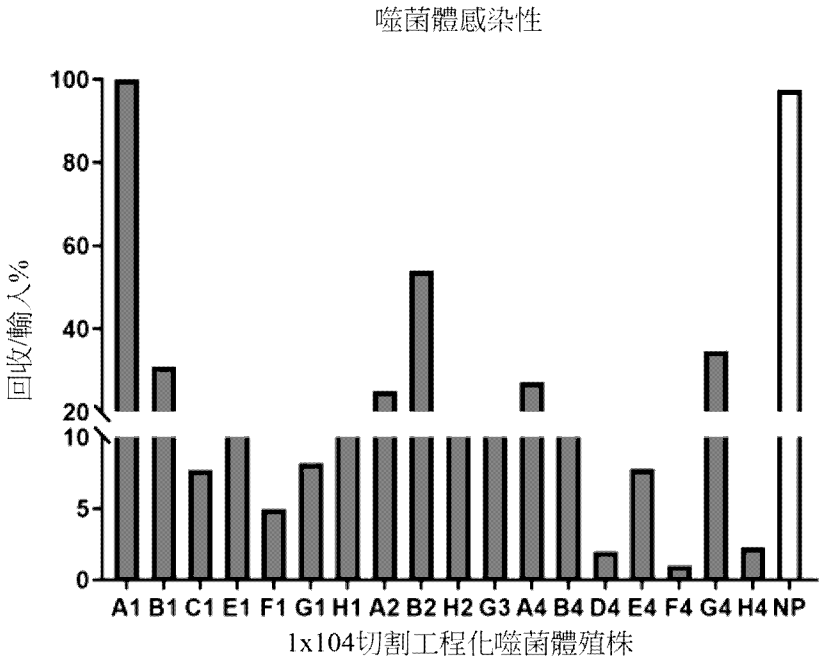
基於噬菌體展示之細胞穿透肽發現平台及製備及使用其之方法

(57)摘要

本發明揭示在 pIII 表面外殼蛋白中，尤其在 GS1 連接子及 GS2 連接子之至少一者中包括修飾以在其中包括肽酶識別胺基酸序列的工程化噬菌體。本發明亦揭示使用此類工程化噬菌體用於發現新穎細胞穿透肽(CPP)之方法。本發明同樣揭示新穎 CPP。

Engineered bacteriophages are disclosed that include modifications in a pIII surface coat protein, especially in at least one of a GS1 and GS2 linker to include a peptidase recognition amino acid sequence therein. Also disclosed are methods of using such engineered bacteriophage for discovering novel cell penetrating peptides (CPPs). Novel CPPs likewise are disclosed.

指定代表圖：



藉由溶酶體萃取物裂解之後的工程化M13噬菌體的感染性

【圖2】

202348801

【發明摘要】

【中文發明名稱】

基於噬菌體展示之細胞穿透肽發現平台及製備及使用其之方法

【英文發明名稱】

PHAGE DISPLAY-BASED CELL-PENETRATING PEPTIDE DISCOVERY PLATFORM AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME

【中文】

本發明揭示在pIII表面外殼蛋白中，尤其在GS1連接子及GS2連接子之至少一者中包括修飾以在其中包括肽酶識別胺基酸序列的工程化噬菌體。本發明亦揭示使用此類工程化噬菌體用於發現新穎細胞穿透肽(CPP)之方法。本發明同樣揭示新穎CPP。

【英文】

Engineered bacteriophages are disclosed that include modifications in a pIII surface coat protein, especially in at least one of a GS1 and GS2 linker to include a peptidase recognition amino acid sequence therein. Also disclosed are methods of using such engineered bacteriophage for discovering novel cell penetrating peptides (CPPs). Novel CPPs likewise are disclosed.

【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

基於噬菌體展示之細胞穿透肽發現平台及製備及使用其之方法

【英文發明名稱】

PHAGE DISPLAY-BASED CELL-PENETRATING PEPTIDE DISCOVERY PLATFORM AND METHODS OF MAKING AND USING THE SAME

【技術領域】

【0001】本發明大體上係關於生物學及蛋白質工程，且更特定言之，係關於噬菌體展示技術，尤其工程化M13噬菌體載體，其中包括，尤其在蛋白質III (pIII)之富含甘胺酸/絲胺酸(GS)1連接子及/或GS2連接子中包括一或多個組織蛋白酶裂解受質以用作新穎細胞穿透肽(CPP)發現平台。

【先前技術】

【0002】RNA干擾(RNAi)為利用雙股RNA (dsRNA)使基因表現靜默的一種過程。RNAi係由存在於細胞中之短(<30個核苷酸)雙股RNA(「dsRNA」)分子誘導(Fire等人, 1998, Nature 391:806-811)。此等稱為「短干擾RNA」或「siRNA」之短dsRNA分子引起與siRNA共用序列同源性之信使RNA (「mRNA」)的破壞(Elbashir等人, 2001, Genes Dev, 15:188-200)。咸信siRNA之一股併入至稱為RNA誘導型緘默化複合體(RISC)之核糖核蛋白複合體中。RISC利用此siRNA股鑑別至少部分地與所併入之siRNA股互補的mRNA分子，且隨後使此等目標mRNA裂解或抑制其轉譯。siRNA非常像多周轉酶一樣明顯再循環，其中1個siRNA分子

能夠誘導約1000個mRNA分子裂解。因此，就抑制目標基因之表現而言mRNA之siRNA介導之RNAi降解比當前可用技術更有效。

【0003】 將治療劑及/或此類治療劑之載劑成功、主動輸送至胞內目標需要細胞膜易位。儘管細胞膜對細胞功能及存活所必需之化合物及分子具有選擇性滲透性，但其為尤其可畏的障壁。由於就治療劑而言胞內目標比細胞表面目標多三至四倍，已研發出多種遞送系統以幫助諸如肽及siRNA之治療劑穿過細胞膜且到達其胞內目標。

【0004】 一種用於治療劑之此類遞送系統為細胞穿透肽(CPP)，其為穿過細胞膜之通用遞送媒介物(參見例如Peraro, L.及Kritzer, J.A.,用於細胞穿透劑肽之新興方法及設計原理(「Emerging methods and design principles for cell-penetrant peptides.」), Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 57, 11868-11881 (2018))且通常用於將各種治療載物，諸如細胞不可滲透之抗體、siRNA及奈米粒子攜帶至具有約三分之二人類蛋白質體之胞內域中(Overington, Al-Lazikani, & Hopkins, 2006)。更具體言之，CPP係短肽之一族，通常長度為5至39個胺基酸，且通常係陽離子性、兩性或疏水性的。不利的是，許多CPP顯示不佳吸收效率且當攜帶載物時主要被捕集於核內體囊泡中，從而導致溶酶體降解。區分細胞質吸收分子與核內體捕集之分子的困難妨礙用於治療目的之真實CPP的鑑別。

【0005】 已知CPP發現及穿透量測方法通常需要CPP上之染料及標籤，以及包括用於藉由顯微鏡或流式細胞分析技術之胞內偵測的複雜哺乳動物細胞工程。當前細胞吸收研究之缺點包括混淆結合染料及標籤之效應與伴以後續降解之頻繁核內體捕集。

【0006】 儘管存在CPP發現及穿透量測方法，但是需要用於以改進

之吸收效率及減少之溶酶體降解(亦即，真實胞質內化)來篩選及發現CPP的額外CPP發現平台。

【發明內容】

【0007】 因此，正在尋求新CPP，其具有改進之胞質吸收效率及具有減少之溶酶體定位且其對將包括肽、多肽及寡核苷酸之治療劑靶向遞送至胞質液有效。為了解決此需要，本發明者設計包括工程化噬菌體庫之基於精心工程化噬菌體的CPP發現平台，以及使用噬菌體庫有效鑑別新穎且出乎意料地有效之CPP的方法。更具體言之，本發明部分基於具有對溶酶體蛋白酶及/或肽酶(包括(但不限於)一或多種組織蛋白酶)敏感之經修飾pIII的工程化M13噬菌體之開發。如本文中所示，經修飾pIII在暴露於溶酶體肽酶之後因為在溶酶體肽酶消化時N1及N2域被移除而失去其感染細菌之能力，其可用於篩選藉由跳過溶酶體定位(亦即CPP藉由直接易位或經由核內體避免達成胞質定位)而穿透至胞質域之推定CPP。值得注意地，後續作用機制研究揭露使用本文中所揭示之基於工程化噬菌體之CPP發現平台鑑別的CPP經由獨特途徑進入細胞。因此，本文中所揭示之CPP發現平台提供用於高通量發現具有極不同於傳統細胞穿透肽之序列的細胞類型選擇性CPP的新穎高效方法。

【0008】 因此，本發明首先描述工程化M13噬菌體，其中工程化噬菌體包括至少經修飾pIII，且其中經修飾pIII包括至少一個充當通用或細胞類型特異性肽酶裂解受質，在一些實施例中包括組織蛋白酶裂解受質之外源肽酶識別胺基酸序列。

【0009】 在一些實施例中，本發明提供具有下式(自胺基末端(N末端)至羧基末端(C末端))之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白：所展示肽-N1-

GS1-N2-GS2-CT，其中肽之C末端融合至N1之N末端，且其中pIII外殼蛋白之GS1及GS2內總共存在1至4個外源肽酶識別胺基酸序列。

【0010】 在一些情形中，將肽酶識別胺基酸序列插入至pIII之GS1連接子及GS2連接子之至少一者中。在其他情形中，將肽酶識別胺基酸序列插入至GS1連接子或GS2連接子，尤其GS2連接子中。在某些情形中，將肽酶識別胺基酸序列插入至GS1連接子及GS2連接子中。在一些情形中，肽酶識別胺基酸序列係作為單一複本插入。在其他情形中，肽酶識別胺基酸序列可作為多個複本插入，諸如肽酶識別胺基酸序列之一個複本、兩個複本或三個複本。在一些情形中，當將肽酶識別胺基酸序列之多個複本插入至GS1連接子及/或GS2連接子中時，肽酶識別胺基酸序列可相同。在其他情形中，當將肽酶識別胺基酸序列之多個複本插入至GS1連接子及/或GS2連接子中時，肽酶識別胺基酸序列可不同。在一些情形中，肽酶識別胺基酸序列為Phe-Leu-Val-Ile-Arg (亦即FLVIR)(SEQ ID NO:4)。

【0011】 在一些情形中，噬菌體為具有SEQ ID NO:1之核苷酸序列的野生型M13，其經修飾以包括編碼pIII中之至少一個外源肽酶識別胺基酸序列的核苷酸序列。在其他情形中，噬菌體為具有SEQ ID NO:2之核苷酸序列的M13 IX104，其經修飾以包括編碼pIII中之至少一個外源肽酶識別胺基酸序列的核苷酸序列。在其他情形中，噬菌體為具有SEQ ID NO:3之核苷酸序列的工程化M13 IX104。在一些情形中，將至少一個外源肽酶識別胺基酸序列插入至pIII之GS1連接子中。在其他情形中，將至少一個外源肽酶識別胺基酸序列插入至pIII之GS2連接子中。在其他情形中，將至少一個外源肽酶識別胺基酸序列插入至GS1連接子及GS2連接子中。

【0012】 在一些情形中，GS1連接子最初具有SEQ ID NO:7或SEQ

ID NO:8之核苷酸序列。在一些情形中，GS2連接子最初具有SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:10之核苷酸序列。

【0013】 在一些情形中，工程化pIII進一步包括連接至其上之CPP。在某些情形中，CPP為已知CPP。在其他情形中，CPP為推定CPP。在一些情形中，推定CPP或已知CPP為具有4至39個胺基酸殘基的肽。在其他情形中，其為具有約8或9個胺基酸之肽。

【0014】 在某些情形中，工程化噬菌體包括SEQ ID NO:3之核苷酸序列。

【0015】 其次，本發明描述包括至少一個充當通用或細胞類型特異性組織蛋白酶裂解受質之外源肽酶識別胺基酸序列的工程化pIII。

【0016】 在一些情形中，將肽酶識別胺基酸序列插入至pIII之GS1連接子及GS2連接子之至少一者中。在其他情形中，將肽酶識別胺基酸序列插入至GS1連接子或GS2連接子，尤其GS2連接子中。在某些情形中，將肽酶識別胺基酸序列插入至GS1連接子及GS2連接子中。在一些情形中，肽酶識別胺基酸序列作為單一複本插入。在其他情形中，肽酶識別胺基酸序列作為多個複本，諸如一個複本、兩個複本或三個複本插入。在一些情形中，肽酶識別胺基酸序列為FLVIR (SEQ ID NO:4)。

【0017】 在某些情形中，工程化pIII由SEQ ID NO:49至SEQ ID NO:56之任一者的核酸序列編碼。

【0018】 第三，本發明提供包括複數個本文之工程化噬菌體之噬菌體殖株的工程化噬菌體群體，其中複數個噬菌體之各噬菌體殖株在pIII上展示相同推定CPP。

【0019】 第四，本發明描述包括本文之工程化噬菌體(亦即經工程化

以在pIII中包含至少一個外源肽酶識別胺基酸序列的噬菌體)之複數個噬菌體殖株的工程化噬菌體庫，其中複數個噬菌體之各噬菌體殖株亦在其pIII上展示推定CPP。在一些情形中，如本文中所描述之工程化噬菌體庫可具有高複雜性(例如>10^9個非依賴性殖株)或極低複雜性(例如10至1000個非依賴性殖株作為聚焦庫)。

【0020】 第五，本發明描述製備工程化噬菌體庫之方法，其包括修飾噬菌體之pIII外殼蛋白以包含至少一個包含如SEQ ID NO:4中所示之胺基酸序列FLVIR的外源肽酶識別胺基酸序列複本之步驟。

【0021】 第六，本發明描述篩選工程化噬菌體庫以得到避開溶酶體隔室之噬菌體殖株的方法，該等方法包括使如本文中所描述之工程化噬菌體庫暴露於目標細胞群體持續預定時間段以獲得內化工程化噬菌體的步驟，其中工程化噬菌體庫中之噬菌體在如本文中所描述之經修飾pIII上包括CPP。該等方法亦包括洗滌目標細胞群體以移除未內化工程化噬菌體及獲得經洗滌細胞群體的步驟。該等方法亦包括溶解經洗滌細胞群體以獲得回收之內化工程化噬菌體的步驟。該等方法亦包括將回收之內化工程化噬菌體鑑別為在該目標細胞群體中避開溶酶體隔室之殖株的步驟。

【0022】 在一些情形中，目標細胞群體為真核細胞群體。在一些情形中，真核細胞群體為哺乳動物細胞群體。在某些情形中，目標細胞群體為胰臟β細胞、脂肪細胞、肺泡上皮細胞、纖維母細胞、骨胳肌肉細胞、心肌細胞、CHO細胞、293細胞、CaCo2細胞或包括(但不限於)背根神經節(DRG)神經元及下視丘神經元之神經元的群體。

【0023】 在一些情形中，CPP為針對目標細胞群體之已知CPP。在其他情形中，CPP為針對目標細胞群體之推定CPP。

【0024】 在一些情形中，該等方法視情況可包括在鑑別步驟之前擴增回收之內化工程化噬菌體的步驟。

【0025】 替代地，本發明描述篩選工程化噬菌體庫以得到對溶酶體酶敏感之噬菌體殖株的方法，該等方法包括使如本文中所描述之工程化噬菌體庫暴露於組織蛋白酶的步驟。該等方法亦包括將庫中已裂解或降解之噬菌體殖株鑑別為溶酶體酶敏感型的步驟。

【0026】 在一些情形中，溶酶體酶為組織蛋白酶。在一些情形中，組織蛋白酶可為組織蛋白酶A、B、C、D、H、L及/或S。

【0027】 第七，本發明描述篩選推定CPP之方法，其包括將如所描述之工程化噬菌體庫暴露於第一目標細胞群體持續足以允許CPP結合及噬菌體內化之預定時間段的步驟，其中工程化噬菌體庫中之噬菌體殖株在如本文中所描述之經修飾pIII上展示獨特的推定CPP。該等方法亦包括洗滌第一目標細胞群體以移除未內化工程化噬菌體及以獲得經洗滌細胞群體的步驟。該等方法亦包括溶解經洗滌細胞群體以獲得回收之內化工程化噬菌體的步驟。該等方法亦包括以下步驟：將回收之工程化噬菌體暴露於第二目標細胞群體持續預定時間段以穿透第二目標細胞群體且以擴增穿透第二目標細胞群體之任何回收之工程化噬菌體。該等方法亦包括鑑別附接至任何經擴增、回收之工程化噬菌體的CPP之步驟。

【0028】 本文中所揭示之CPP的目標細胞群體為真核細胞群體。在一些情形中，真核細胞群體為哺乳動物細胞群體。在某些情形中，哺乳動物細胞群體為胰臟β細胞、脂肪細胞、肺泡上皮細胞、纖維母細胞、骨胳肌肉細胞、心肌細胞、CHO細胞、293細胞、CaCo2細胞或包括(但不限於)背根神經節(DRG)神經元及下視丘神經元之神經元的群體。

【0029】 第八，本發明描述具有胞質定位但不具有溶酶體定位的CPP，其包括選自SEQ ID NO:12至SEQ ID NO:48之任一者之胺基酸序列。可適用於促進治療劑(及/或此類治療劑之載劑)之主動輸送的此類CPP包括(但不限於)肽、蛋白質、脂質奈米粒子(LNP)、聚合脂質媒介物(PLV)、寡核苷酸(例如mRNA、iRNA、siRNA、反義寡核苷酸(ASO)等)、mAb或其片段，及藉由共價鍵或非共價鍵與胞內目標結合用於治療及/或診斷目的之小分子。

【0030】 因此，在某些較佳實施例中，本發明提供遞送治療劑之方法，包括(但不限於)干擾RNA以抑制目標mRNA之表現，由此降低患有目標mRNA相關病症之患者中的目標mRNA水平。

【0031】 本文中平台之一個優點在於其允許富集避開溶酶體定位而是具有胞質定位之CPP噬菌體殖株。

【0032】 本文中平台之一個優點在於其不含化學染料及/或標籤。

【0033】 本文中平台之一個優點在於其可在不同細胞類型中加以篩選以遞送相關載物。

【0034】 本文中平台之一個優點在於對於哺乳動物細胞不需要工程改造。

【0035】 當考慮下文之詳細描述時，除上文所闡述之優勢、效應、特徵及目標以外的優勢、效應、特徵及目標將變得更容易顯而易知。此類詳細描述係指以下圖式，其中：

【圖式簡單說明】

【0036】 圖1繪示如本文中所描述之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白。溶酶體肽酶識別胺基酸序列(在圖1中標示為「蛋白酶受質」)經工程化至

M13噬菌體pIII外殼蛋白之GS2連接子中。在藉由庫中特定噬菌體上所展示之隨機CPP肽引導進入溶酶體隔室時，N1及N2域將大體上藉由溶酶體組織蛋白酶消化移除，導致細菌擴增步驟中之感染性的損失。可進行多輪選擇以移除溶酶體定位化噬菌體殖株，且富集細胞質吸收之噬菌體殖株。引起細胞質定位之隨機肽序列(亦即細胞穿透肽序列)之身分藉由定序分析鑑別。

【0037】 圖2顯示工程化M13噬菌體在pH 5下用個別地分離之CHO細胞溶酶體萃取物處理之情況下之感染性的代表性結果。

【0038】 圖3顯示殖株A1及H4在培育來自CaCo2、HEK及CHO細胞之溶酶體萃取物之情況下的感染性。

【0039】 圖4顯示HEK、N2a及SH-SY5Y細胞中之NNJA CPP-siRNA自身遞送。評估剩餘RNA及細胞存活率之百分比。細胞內剩餘RNA之百分比藉由qRT-PCR在處理後72小時評定(圖4A)且藉由LDH釋放指示之細胞存活率在三種細胞類型中之化合物處理之後評估(圖4B)。

【0040】 圖5顯示藉由圓偏光二色性(CD)分析使用合成NNJA肽的脂質相互作用評定。

【實施方式】

本申請案根據35 U.S.C. §119(e)主張2022年2月17日申請之美國臨時申請案第63/311,270號之權益；其揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0041】 *概述*

【0042】 本文描述基於噬菌體M13之工程化噬菌體庫。M13為用於經由噬菌體展示表現異質肽及抗體片段之常用噬菌體的實例。絲狀M13組裝發生在細菌內膜中。噬菌體外殼蛋白在細胞質中使用細菌蛋白質合成機

構合成且隨後藉由不同信號肽導引至周質。功能性M13噬菌體粒子包括五種類型之表面外殼蛋白，稱為pIII (次要外殼蛋白)、pVI (次要外殼蛋白)、pVII (次要外殼蛋白)、pVIII (主要外殼蛋白)及pIX (次要外殼蛋白)。雖然全部五種此等表面外殼蛋白已用於在M13粒子之表面上展示外源肽，但次要外殼蛋白pIII係最常用於將相關肽錨定至噬菌體外殼表面之表面外殼蛋白。*參見*「《分子生物學方法》(Methods in Molecular Biology)」第178卷，抗體噬菌體展示：方法及方案(Antibody Phage Display: Methods and Protocols)(O'Brien & Aitken eds.)。pIII以5個複本存在於M13噬菌體之近側末端處且在噬菌體感染性、組裝及穩定性中起重要作用。pIII表現為406個胺基酸之多肽且具有3個不同區：N1、N2及C末端(CT)域。*參見*Russel等人(2002)，噬菌體生物學及展示介紹(Introduction to Phage Biology and Display)，《噬菌體展示：實驗室手冊(Phage Display: A Laboratory Manual)》；Cold Spring Harbor Lab. Press。N1域在感染期間參與將病毒DNA易位至細菌(例如大腸桿菌)宿主中，而N2域藉由附接至細菌F菌毛賦予宿主細胞識別。CT域在組合期間參與將pIII蛋白錨定至噬菌體外殼。*參見*Omidfar & Daneshpour (2015) *Expert Opin. Drug Discov.* 10:651-669。在本文中考慮之一些情形中，缺少外源肽酶識別胺基酸序列之pIII由如SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:59、SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65或SEQ ID NO:67中所示之核苷酸序列編碼。同樣，在本文中考慮之一些情形中，缺乏外源肽酶識別胺基酸序列之pIII具有如SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:60、SEQ ID NO:62、SEQ ID NO:63、SEQ ID NO:66或SEQ ID NO:68中所示之胺基酸序列。

【0043】 本文中之工程化噬菌體庫可用於藉由阻斷細菌細胞中之噬菌體擴增經由細胞運輸(諸如胞吞作用)消除位於溶酶體隔室中之噬菌體殖株。CPP選擇用此噬菌體庫藉由將有效肽酶識別胺基酸序列(例如組織蛋白酶識別序列)工程化至pIII之GS1連接子及/或GS2連接子之至少一者中來實現，使得溶酶體蛋白酶(例如組織蛋白酶)可在噬菌體殖株定位於溶酶體隔室中時裂解受質且釋放N1及N2域。在無N1及N2域之情況下，噬菌體在暴露於細菌細胞時失去其感染性。具體言之，藉由經多輪選擇耗盡定位於溶酶體之噬菌體殖株，吾人可富集可有效地跳過胞吞作用及/或避開胞內體溶酶體途徑且定位在胞質域中的噬菌體殖株(參見圖1)。

【0044】 除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與本發明所屬領域的熟悉此項技術者通常所理解相同的含義。儘管與本文中所描述之類似或等效之任何方法及材料可用於本文中之噬菌體庫及CPP之實踐或試驗中，但本文描述較佳方法及材料。

【0045】 此外，藉由不定冠詞「一(a或an)」提及要素並不排除存在多於一個要素的可能性，除非上下文明確要求存在一個且僅存在一個要素。因此，不定冠詞「一個/種(a或an)」通常意謂「至少一個/種」。

【0046】 *定義*

【0047】 如本文中所使用，「約(about)」意謂在統計學上有意義的值範圍內，諸如所陳述濃度、長度、分子量、pH、序列相似性、時間範圍、溫度、體積等。此類值或範圍可在既定值或範圍之一個數量級內，通常在20%內，更通常在10%內，且甚至更通常在5%內。藉由「約」涵蓋之允許變化將取決於研究下之系統，且熟習此項技術者可容易地理解。

【0048】 如本文中所使用，「反義股(antisense strand)」意謂與目

標序列之區域互補的單股寡核苷酸。同樣且如本文中所使用，「有義股(sense strand)」意謂與反義股之區域互補的單股寡核苷酸。

【0049】 如本文中所使用，「組織蛋白酶(cathepsin)」意謂在溶酶體中存在之通常在低pH下活化之天冬胺醯蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶或絲胺酸蛋白酶。用於本文中之組織蛋白酶的實例包括(但不限於)組織蛋白酶A、B、C、D、H、L及/或S。熟習此項技術者應瞭解，此類組織蛋白酶之核苷酸及胺基酸序列可使用公開可用的資料庫，諸如GenBank及UniProt容易地獲得。

【0050】 如本文中所使用，「細胞穿透胜肽(cell penetrating peptide)」或「CPP」意謂具有≤40個胺基酸殘基之肽，其可易位至一個細胞或多個細胞中而不引起膜損害且可用作用於遞送治療劑之載體及/或用作此類治療劑至需要細胞膜易位之胞內目標的載劑。在一些實施例中，CPP為具有4至39個胺基酸殘基的肽。在一些實施例中，CPP為具有4至30個胺基酸殘基的肽。在一些實施例中，CPP為具有5至25個胺基酸殘基的肽。在其他實施例中，CPP為具有7至20個胺基酸殘基的肽。在其他實施例中，CPP為具有8至15個胺基酸殘基的肽。在其他實施例中，CPP為具有8至10個胺基酸殘基的肽。

【0051】 如本文中所使用，「互補(complementary)」或「互補性(complementarity)」意謂允許兩個核苷酸彼此形成鹼基對的兩個核苷酸、核苷或核鹼基之間(例如在兩個相對核酸上或在例如髮夾之單一核酸股之相對區域上)的結構關係。例如，與相對核酸之嘧啶核苷酸互補的一個核酸之嘌呤核苷酸可藉由彼此形成氫鍵而鹼基配對在一起。互補核苷酸可以意謂腺嘌呤與胸腺嘧啶或尿嘧啶配對及鳥嘌呤與胞嘧啶配對之正準華特生

-克里克(Watson-Crick)方式或以允許形成穩定雙螺旋之任何其他方式鹼基配對。同樣，兩個核酸可具有多個核苷酸之彼此互補區域以形成互補性區域。

【0052】如本文中所使用，「去氧核糖核苷酸(deoxyribonucleotide)」意謂當與核糖核苷酸相比時在其戊醣糖之2'位置處具有氫而非羥基的核苷酸。經修飾去氧核糖核苷酸在2'位置處具有一或多個非羥基之原子的修飾或取代，包括在核鹼基、糖或磷酸根基團中修飾或取代之或核鹼基、糖或磷酸根基團之修飾或取代。

【0053】如本文中所使用，「雙股寡核苷酸」或「ds寡核苷酸」意謂呈雙螺旋形式之寡核苷酸。ds寡核苷酸之雙螺旋區之互補鹼基配對可形成於共價分離之核酸股的反向平行核苷酸序列之間。同樣，ds寡核苷酸之雙螺旋區之互補鹼基配對可形成於共價連接之核酸股的反向平行核苷酸序列之間。此外，ds寡核苷酸之雙螺旋區之互補鹼基配對可由經摺疊(例如，經由髮夾)以提供鹼基配對在一起的互補反向平行核苷酸序列的單一核酸股形成。ds寡核苷酸可包括彼此完全經雙螺旋之兩條共價分離的核酸股。然而，ds寡核苷酸可包括部分經雙螺旋之兩條共價分離的核酸股(例如，在一個末端或兩個末端具有突出物)。ds寡核苷酸可包括部分互補之反向平行核苷酸序列，且因此可具有一或多個錯配，其可包括內部錯配或末端錯配。

【0054】如本文中所使用，關於核酸(例如寡核苷酸)之「雙螺旋(duplex)」及「雙螺旋區(duplex region)」意謂經由兩個反向平行核苷酸序列之互補鹼基配對形成的結構，無論其由兩個共價分離的核酸股形成還是由單個摺疊之股形成(例如經由髮夾)。儘管在兩股之間不具有完全互補

性，或當存在無鹼基部分時，仍可能形成雙螺旋。

【0055】 如本文中所使用，「工程化(engineered)」意謂人工的或合成的或經修飾的，關於本文中之核酸序列、胺基酸序列或有機體時尤其如此。例如，「工程化」可係指核酸殘基或胺基酸殘基相對於既定野生型核苷酸或胺基酸序列之變化，諸如添加、缺失及/或取代。

【0056】 如本文中所使用，關於核苷酸、寡核苷酸、聚核苷酸、肽、多肽或蛋白質之「外源(exogenous)」意謂宿主細胞或基因體中通常不存在(亦即，非原生)的核酸序列或胺基酸序列。

【0057】 如本文中所使用，「連接子(linker)」更通常意謂用於使諸如核苷酸(例如寡核苷酸)、肽或多肽之分子與相同或不同種類之另一分子結合的結構。如上文所指出，某些結合物可採用一或多個連接子基團。術語「連接(linkage)」、「連接子(linker)」、「連接子部分(linker moiety)」或簡寫地「L」在本文中用於指例如當兩種或更多種試劑連接以形成細胞穿透肽結合物時可用於將細胞穿透肽與試劑(例如siRNA分子之一股)分離或用於將第一試劑與另一試劑或標記(螢光標記)分離的連接子。連接子可為生理學上穩定的，或可包括可釋放連接子，諸如不穩定連接子或可酶促分解之連接子(例如可蛋白水解裂解之連接子)。在某些態樣中，連接子可為肽連接子。在一些態樣中，連接子可為非肽連接子或非蛋白連接子。在一些態樣中，連接子可為粒子，諸如奈米粒子。連接子可為電荷中性的或可帶有正電荷或負電荷。可逆或不穩定連接子含有可逆或不穩定鍵。在一些實施例中，連接子可能「不穩定」或「可裂解」意謂連接子可經裂解(例如藉由酸性pH或酶)。更具體言之，不穩定鍵為在適當條件下比相同分子中之其他非不穩定共價鍵更不穩定(熱力學上)或更快速斷裂

(動力學上)的共價鍵。分子內不穩定鍵之裂解可導致形成兩個分子。對於熟習此項技術者而言，鍵之裂解或不穩定性大體上根據半衰期(鍵裂解之$t_{1/2}$ (一半之鍵裂解所需的時間))論述。因此，不穩定鍵涵蓋可比分子中之其他鍵更快速地選擇性裂解之鍵。適當條件係藉由不穩定鍵之類型確定且為有機化學中所熟知。不穩定鍵可對pH、氧化或還原條件或試劑、溫度、鹽濃度、酶(諸如酯酶，包括核酸酶及蛋白酶)之存在或所添加試劑之存在敏感。例如，pH增加或降低係用於pH不穩定鍵之適當條件。在其他實施例中，連接子可為「穩定的」或「不可裂解」意謂連接子在生理條件下不裂解。在一些實施例中，連接子用於使治療劑與目標配位體或遞送部分結合。

【0058】如本文中所使用，「富含甘胺酸/絲胺酸1連接子(glycine/serine-rich 1 linker)」或「GS1連接子(GS1 linker)」意謂pIII中之兩個GS連接子之第一連接子，其位於N末端1(N1)域與N末端2(N2)域之間。

【0059】如本文中所使用，「富含甘胺酸/絲胺酸2連接子(glycine/serine-rich 2 linker)」或「GS2連接子(GS2 linker)」意謂pIII中之兩個GS連接子之第二連接子，其位於N2域與C末端(CT)域之間。

【0060】如本文中所使用，「經修飾核苷酸(modified nucleotide)」係指當與對應參考核苷酸比較時具有一或多個化學修飾之核苷酸，該對應參考核苷酸係選自：腺嘌呤核糖核苷酸、鳥嘌呤核糖核苷酸、胞嘧啶核糖核苷酸、尿嘧啶核糖核苷酸、腺嘌呤去氧核糖核苷酸、鳥嘌呤去氧核糖核苷酸、胞嘧啶去氧核糖核苷酸及胸苷去氧核糖核苷酸。經修飾核苷酸可為非天然存在之核苷酸。經修飾核苷酸可在其糖、核鹼基及

/或磷酸根基團中具有例如一或多個化學修飾。另外或替代地，經修飾核苷酸可具有一或多個與對應參考核苷酸結合之化學部分。

【0061】 如本文中所使用，「調變(modulate/modulating)」及其類似術語意謂目標基因之表現、或編碼目標蛋白或蛋白質次單元之RNA分子之水平，或蛋白質或蛋白質次單元之活性被上調或下調，使得表現、水平或活性超過或低於不存在寡核苷酸之情況下所觀測到的表現、水平或活性。例如，關於siRNA之「調變」可意謂抑制或下調目標基因或其蛋白質產物之表現。同樣，關於saRNA之「調變」可意謂刺激或上調目標基因或其蛋白質產物之表現。

【0062】 如本文中所使用，關於CPP、編碼CPP之胺基酸序列或編碼CPP胺基酸序列之核酸序列的術語「NNJA」或「Ninja」意謂CPP及/或編碼CPP之胺基酸或核酸序列由使用本文中所揭示的基於工程化噬菌體之CPP發現平台來鑑別。同樣，除了用此類平台鑑別及/或表徵之CPP外，術語「NNJA」或「Ninja」亦可用於指本文中所揭示的基於工程化噬菌體之CPP發現平台。

【0063】 如本文中所使用，「核苷酸(nucleotide)」意謂具有核苷(核鹼基，例如腺嘌呤、胞嘧啶、鳥嘌呤、胸腺嘧啶或尿嘧啶；及戊醣糖，例如核糖或2'-去氧核苷)及磷酸根基團之有機化合物。「核苷酸」可充當核酸聚合物，諸如脫氧核醣核酸(DNA)及核糖核酸(RNA)之單體單元。

【0064】 如本文中所使用，「寡核苷酸(oligonucleotide)」意謂經連接之核苷酸的聚合物，各核苷酸可經修飾或未經修飾。寡核苷酸之長度通常小於約100個核苷酸。寡核苷酸可為單股(ss)或雙股(ds)。寡核苷酸可

具有或可不具有雙螺旋區。

【0065】 如本文中所使用，「突出物(overhang)」意謂由一個股或區域延伸超出與該一個股或區域形成雙螺旋之互補股的末端而產生之末端核苷酸。突出物可包括一或多個自ds寡核苷酸之5'末端或3'末端處之雙螺旋區延伸出的不成對核苷酸。突出物可為在ds寡核苷酸之反義股或有義股上的3'或5'突出物。

【0066】 如本文中所使用，當與適當參考(例如參考細胞、細胞群體、樣品或個體)比較時，關於基因之「降低之表現(reduced expression)」意謂由基因編碼之RNA轉錄物或蛋白質的量或水平降低及/或細胞、細胞群體、樣品或個體中基因活性的量或水平降低。例如，當與未用ds寡核苷酸處理之細胞相比時，將本文中之寡核苷酸(例如具有反義股之寡核苷酸，該反義股具有與核苷酸序列互補之核苷酸序列)引入細胞中可引起mRNA、蛋白質及/或活性(例如，經由RNAi路徑使mRNA降解)之量或水平降低。類似地，且如本文中所使用，「降低表現(reducing expression)」意謂引起基因之表現降低的動作。具體言之，且如本文中所使用，當與適當參考(例如參考細胞、細胞群體、組織或個體)相比時，「表現之降低(reduction of expression)」意謂細胞、細胞群體、樣品或個體中mRNA、蛋白質及/或活性之量或水平降低。

【0067】 如本文中所使用，「股(strand)」係指經由核苷酸間連接(例如，磷酸二酯連接或硫代磷酸酯連接)而連接在一起之核苷酸的單一連續序列。一股可具有兩個自由末端(例如，5'末端及3'末端)。

【0068】 如本文中所使用，「合成(synthetic)」係指人工合成(例如使用機器，諸如固相核酸合成器)或在其他情況下非來源於通常產生核酸

或其他化合物之天然來源(例如細胞或有機體)的核酸或其他化合物。

【0069】 如本文中所使用，「M13」意謂作為絲狀噬菌體家族之成員的F特異性絲狀(Ff)噬菌體。M13為具有6407個核苷酸之環狀單股(ss)DNA。M13的一個核苷酸序列可如在NCBI參考序列號V00604.2 (SEQ ID NO:1)中所提供。M13的另一核苷酸序列為M13 IX104 (SEQ ID NO:2)。然而，熟習此項技術者應瞭解，M13核苷酸及胺基酸序列之額外實例使用公開可用的資料庫，諸如GenBank及UniProt可容易地獲得。

【0070】 如本文中所使用，「pIII」或「pIII外殼蛋白(pIII coat protein)」意謂具有約406個胺基酸殘基之M13噬菌體表面外殼蛋白(參見例如SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:60或SEQ ID NO:62)，其包括藉由兩個GS連接子連接之三個主要域：N1、N2及CT域。

【0071】 如本文中所使用，「肽酶識別胺基酸序列(peptidase recognition amino acid sequence)」為約5-9個胺基酸長，更通常約4-7個胺基酸長之序列，其涉及具有該序列之肽的肽酶識別及裂解。肽酶識別胺基酸序列之許多實例包括已知藉由組織蛋白酶識別及裂解之胺基酸序列為先前技術中所熟知，且因此不需要本文中之詳細描述。

【0072】 如本文中所使用，術語「蛋白酶(protease)」及「肽酶(peptidase)」可互換使用。

【0073】 如本文中所使用，「aRNA」、「aRNA劑(aRNA agent)」、「RNAa」、「RNAa劑(RNAa agent)」及「RNA活化劑(RNA activating agent)」意謂含有RNA且經由RNA誘導之轉錄活化(RITA)複雜路徑來介導RNA轉錄物之啟動子或其他非編碼轉錄物之目標活化的試劑。aRNA活化、增加、調變或上調細胞中之表現。

【0074】如本文中所使用，「iRNA」、「iRNA劑(iRNA agent)」、「RNAi」、「RNAi劑(RNAi agent)」及「RNA干擾劑(RNA interference agent)」意謂含有RNA且經由RNA干擾例如經由RNA誘導型緘默化複合體(RISC)路徑來介導RNA轉錄物之目標裂解的試劑。在一些實施例中，RNAi劑具有有義股及反義股，且有義股及反義股形成雙螺旋。在一些實施例中，RNAi劑之有義股及反義股的長度為21-23個核苷酸。在其他實施例中，有義股及反義股之長度可能更長，例如25-30個核苷酸，在此情況下，較長RNAi序列首先由Dicer酶處理。iRNA減弱、抑制、調變或降低細胞中之表現。

【0075】如本文中所使用，術語「小干擾RNA (small interfering RNA；siRNA)」、「siRNA分子(siRNA molecule)」或「siRNA」可互換使用且係指誘導RNA干擾(RNAi)路徑之小抑制性RNA雙螺旋。如本文中所使用，此等分子之長度可變化(通常為15-30個鹼基對加視情況存在之突出物)且在反義股中含有與其目標mRNA不同程度的互補性。一些但並非所有siRNA在有義股及/或反義股之5'或3'末端上具有不成對的突出鹼基。術語「siRNA」包括兩個獨立股之雙螺旋，且除非另外說明，否則亦包括可形成包含雙螺旋區之髮夾結構的單股，諸如短髮夾RNA(「shRNA」)。因此，在一些實施例中，聚核苷酸為shRNA分子，此意謂類似於miRNA之雙股RNA分子，通常長度為20-24個鹼基對，且在RNA干擾(RNAi)路徑內操作。其意欲藉由在轉錄之後降解mRNA以防止轉譯來干擾具有互補核苷酸序列之特異性基因的表現。小干擾RNA亦可在此項技術中稱為例如短干擾RNA或緘默化RNA。

【0076】如本文中所使用，「個體(subject)」意謂任何哺乳動物，

包括貓、犬、小鼠、大鼠及靈長類動物，及人類。較佳地，個體意謂人類。此外，「個體(individual)」或「患者(patient)」可與「個體(subject)」互換使用。

【0077】 如本文中所使用，「治療(treatment或treating)」係指其中可減緩、控制、延遲或停止本文中所揭示之病症或疾病之進展，或改善病症或疾病症狀，但未必指示完全消除所有病症或疾病之所有方法。治療包括投與核酸或載體或組合物以用於治療患者，尤其人類之疾病或病況。此外，考慮額外揭示內容以達成期望功效或結果取決於吾人所具有之資料及吾人之申請案標記語言。

【0078】 如本文中所使用，「載體(vector)」意謂能夠將其已接合之另一核酸序列(或多個核酸序列)輸送至宿主細胞或基因體中的核酸分子。一種類型之載體為「質體(plasmid)」，其係指通常為雙股(ds)之環狀DNA環，額外DNA片段可接合至該環狀DNA環。載體之另一類型為病毒載體，其中額外DNA片段可接合至病毒基因體。某些載體能夠在其被引入之宿主細胞中自主複製(例如具有細菌複製起點之細菌載體)。此外，某些載體能夠引導與其可操作地連接之基因(例如編碼相關外源肽或蛋白質之基因)在與適當控制序列(諸如啟動子及操作子序列及複製起始位點)組合時的表現。此類載體通常稱為「表現載體」且亦可包括用於插入編碼相關蛋白質之基因的多個選殖位點。替代地，編碼相關肽或蛋白質之基因可藉由定點突變技術，諸如孔克爾突變誘發(Kunkel mutagenesis)引入。參見例如Handa等人，使用孔克爾方法之快速且可靠的定點突變(Rapid and Reliable Site-Directed Mutagenesis Using Kunkel's Approach)，《分子生物學方法》，第182卷：活體外：突變誘發方案(In Vitro: Mutagenesis

Protocols)，第2版)。

【0079】 *組合物*

【0080】 本文中之組合物包括工程化噬菌體，尤其基於M13之工程化噬菌體。關於M13及噬菌體展示之整體細節可見於例如國際專利申請公開案第WO 2017/091467號。

【0081】 本文中之組合物亦包括工程化pIII外殼蛋白。

【0082】 本文中之組合物亦包括工程化噬菌體庫，尤其基於M13之工程化噬菌體庫。熟習此項技術者應認識到，可產生本文中所揭示之類型的工程化噬菌體庫，其針對特定目標細胞群體相對於所篩選之推定CPP(例如，主庫)具有高多樣性或相對於所篩選之推定CPP或經最佳化之新穎CPP (例如，二級或富集庫)具有較低多樣性。

【0083】 本文中所揭示之組合物包括新穎CPP。在一些實施例中，新穎CPP為具有2至10個胺基酸殘基的肽。在其他實施例中，CPP為具有5至10個胺基酸殘基的肽。在其他實施例中，CPP為具有8至10個胺基酸殘基的肽。此處之組合物亦包括CPP，尤其具有9個胺基酸殘基之CPP。

【0084】 *方法*

【0085】 本文中之方法包括製備工程化噬菌體，尤其基於M13之工程化噬菌體及包括其之庫的方法。

【0086】 孔克爾突變誘發為此項技術中所熟知且不必詳盡描述於本文中。*參見*例如Handa等人(2002)，「使用孔克爾方法之快速且可靠的定點突變」，出處：在活體外突變誘發方案。《分子生物學方法》，第182卷。(Braman 編,Humana Press, Totowa, NJ)。

【0087】 本文中之方法亦包括篩選可避開溶酶體定位之工程化噬菌

體的方法。

【0088】 在一些情形中，篩選工程化噬菌體或工程化噬菌體庫以得到對溶酶體酶敏感或可避開溶酶體定位之噬菌體的方法包含以下步驟：

(a) 提供如本文中所揭示之工程化噬菌體庫；

(b) 使該工程化噬菌體庫暴露於溶酶體酶持續預定時間段以獲得已裂解工程化噬菌體及未裂解工程化噬菌體；及

(c) 將藉由溶酶體酶裂解之噬菌體鑑別為敏感型或為基於不被裂解而避開溶酶體定位之噬菌體。

【0089】 在一些情形中，溶酶體酶為組織蛋白酶，諸如組織蛋白酶A、B、C、D、H、L及S。

【0090】 在一些情形中，本文中所提供之方法包括篩選針對特定類型細胞之推定細胞穿透肽(CPP)的方法，該方法包含以下步驟：

(a) 提供如技術方案14至15中任一項之工程化噬菌體庫；

(b) 將工程化噬菌體庫暴露於第一目標細胞群體持續預定時間段以獲得內化工程化噬菌體；

(c) 洗滌第一目標細胞群體以移除未內化工程化噬菌體及獲得經洗滌目標細胞群體；

(d) 溶解經洗滌第一目標細胞群體及獲得回收之內化工程化噬菌體；

(e) 將該回收之內化工程化噬菌體暴露於第二目標細胞群體持續預定時間段以感染第二目標細胞群體及以獲得經擴增、回收之內化工程化噬菌體；及

(f)鑑別經擴增、回收之工程化噬菌體以得到在第一目標細胞群體中避開溶酶體隔室之殖株。

【0091】 在一些情形中，第一目標細胞群體為真核細胞群體。

【0092】 在一些情形中，第一目標細胞群體為哺乳動物細胞群體。

【0093】 在一些情形中，第一目標細胞群體係選自由以下組成之群：胰臟β細胞、脂肪細胞、肺泡上皮細胞、纖維母細胞、骨胳肌肉細胞、心肌細胞、CHO細胞、293細胞、CaCo2細胞或包括(但不限於)背根神經節(DRG)神經元及下視丘神經元之神經元。

【0094】 本文中之方法亦包括使用本文中之工程化噬菌體或噬菌體庫篩選推定CPP之方法。

【0095】 該等方法亦包括以下步驟：將回收之工程化噬菌體暴露於第二目標細胞群體持續預定時間段以針對第二目標細胞群體進行選擇以用於內化且以擴增穿透第二目標細胞群體之任何回收之工程化噬菌體。當涉及第二目標細胞類型時，熟習此項技術者將認識到，可能視任何新穎CPP中所需的性質而定，存在許多適用的選擇策略。在一些情形中，例如，可藉由針對第一目標細胞群體進行陽性選擇且隨後獲取回收之內化肽-噬菌體，以針對第二目標細胞群體進一步進行選擇以用於內化，由此共同靶向第一目標細胞群體及第二目標細胞群體進行內化。在其他情形中，熟習此項技術者可針對第一目標細胞群體進行反選擇(陰性選擇)，且獲取仍然在細胞外部之肽-噬菌體，及針對第二目標細胞群體進行選擇以用於內化(陽性選擇)。在其他情形中，篩選方法可包括針對平行組中之第一目標細胞群體及第二目標細胞群體進行陽性選擇以用於內化，隨後比較肽命中以用於減除或一致性。

【0096】 在一些情形中，第一目標細胞群體及第二目標細胞群體為真核細胞群體。

【0097】 在一些情形中，第一目標細胞群體及第二目標細胞群體為哺乳動物細胞群體。

【0098】 在一些情形中，第一目標細胞群體及第二目標細胞群體各自選自由以下組成之群：胰臟β細胞、脂肪細胞、肺泡上皮細胞、纖維母細胞、骨胳肌肉細胞、心肌細胞、CHO細胞、293細胞、CaCo2細胞或包括(但不限於)背根神經節(DRG)神經元及下視丘神經元之神經元。

【0099】 該等方法亦包括以下步驟：將回收之工程化噬菌體暴露於細菌細胞群體持續預定時間段以感染細菌細胞群體且以擴增感染目標細胞群體的任何回收之工程化噬菌體。

【0100】 以下非限制性實例出於說明而非限制之目的提供。

【0101】 生成工程化M13噬菌體庫

【0102】 實例1：將組織蛋白酶可裂解受質工程化至噬菌體pIII外殼蛋白之GS1連接子及/或GS2連接子中。

【0103】 **方法：**

【0104】 細胞及試劑：使中國倉鼠卵巢(CHO-2F9內部；CHO)細胞在37℃下在5% CO_2下生長於具有內部製備之培養基(M9195+12 mM L-麩醯胺酸)的懸浮液中。在37℃下在8% CO_2下將Expi293 (293；Life Technologies)細胞亦維持為培養基(目錄號A14351-01；Gibco)中之懸浮體。黏附大腸癌瘤(CaCo2；內部)細胞在37℃下在5% CO_2下在補充有L-麩醯胺酸、10%熱滅活(HI) FBS、1 mM丙酮酸鈉及25 mM HEPES的達爾伯克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium；DMEM)中培養。黏附HEK293 (HEK)細胞生長於補充有10% HI FBS、1x非必需胺基酸、1 mM丙酮酸鈉及0.075%碳酸氫鈉之最低必需培養基(MEM)中且用

於顯微鏡成像及細胞毒性目的。若未指明，則細胞培養試劑購自Gibco。

【0105】 抗體：抗EEA1 (目錄號ab2900；Abcam)；抗LAMP1 (目錄號ab24170；Abcam)。

【0106】 對於共焦成像，抗M13-Alexa 647 (內部)，抗LAMP1 (目錄號9091；Cell Signaling)；抗F-actin-DyLight488 (目錄號PI21833；ThermoFisher); DAPI (目錄號D1306；Invitrogen)；Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 568及Alexa Fluor 647偶合螢光二次抗體(Life Technologies)。

【0107】 亞細胞份化：胞質及核內體萃取係根據來自ThermoFisher Scientific (目錄號89842)及Invent Biotechnologies (目錄號# ED-028)之製造商方案製備。起始細胞數目對於一次胞質萃取為$5x10^6$個細胞，且對於一次胞內體萃取為$3x10^7$個細胞。基於Abcam套組(目錄號ab234047)使來自不同細胞類型之溶酶體分離經最佳化以用於均質化步驟及增加之分離尺度。起始細胞數目對於一次溶酶體分離為$2x10^8$個細胞。

【0108】 組織蛋白酶裂解分析：6種螢光肽受質係購自R&D Systems、Bachem或Chemimpex。組織蛋白酶B及L共用相同螢光肽受質，且其他5種組織蛋白酶識別及裂解特異性螢光肽受質。各組織蛋白酶之相應肽受質如下：組織蛋白酶A (目錄號ES005；R&D Systems)、組織蛋白酶B/L (目錄號ES008；R&D Systems)、組織蛋白酶C (目錄號I-1215；Bachem)、組織蛋白酶D (目錄號ES001；R&D Systems)、組織蛋白酶H (目錄號05859；Chemimpex)及組織蛋白酶S (目錄號ES002; R&D Systems)。利用肽受質評估自不同細胞類型分離個別溶酶體之裂解效率。在37℃下將5 μl之200 μM肽受質與5 μl之溶酶體萃取物一起在檸檬酸鹽緩

衝液(pH 5)中培育30分鐘。基於所附接螢光團在特定波長下偵測各肽受質之螢光發射。藉由減去僅在檸檬酸鹽緩衝液中由肽受質產生的背景螢光使螢光水平正規化。偵測到之較高螢光信號表明來自溶酶體富集之特定組織蛋白酶的較高水平之酶受質裂解活性。

【0109】 將肽可裂解受質工程化至pIII之GS1及/或GS2連接子中：具有可裂解受質之噬菌體殖株係使用野生型M13噬菌體載體或其重組工程化變體產生(*參見*例如國際專利申請公開案第WO 2017/091467號、美國專利申請公開案第2018/0327480號及/或Afshar, S.等人,《蛋白質工程、設計及選擇(Protein Engineering, Design and Selection)》,2020年, 第33卷, 第1-8頁)。使用不具有功能性dUTP酶及尿嘧啶醣苷酶之大腸桿菌菌株RZ1032 (目錄號39737，ATCC)製備M13 IX104噬菌體載體的含有尿嘧啶之ss DNA (du-ssDNA)。

【0110】 設計編碼五殘基FLVIR序列(SEQ ID NO:4)之寡核苷酸序列，且藉由孔克爾突變誘發將相應反向互補寡核苷酸黏合至du-ssDNA IX104載體之pIII GS2連接子區中之各個位置。使用電感受態大腸桿菌DH10B細胞(目錄號18290015，Invitrogen)進行轉型。隨機挑選轉型體池且定序以確認受質存在且確定受質定位。在37℃下在新生長之XL-1藍細胞(內部)存在下在LB培養板上擴增四十個噬菌體殖株隔夜。次日，進行聚合酶鏈反應(PCR)以擴增編碼各噬菌體殖株之pIII的基因III序列。隨後對PCR產物定序以確認GS2連接子中之相應可裂解受質的存在。

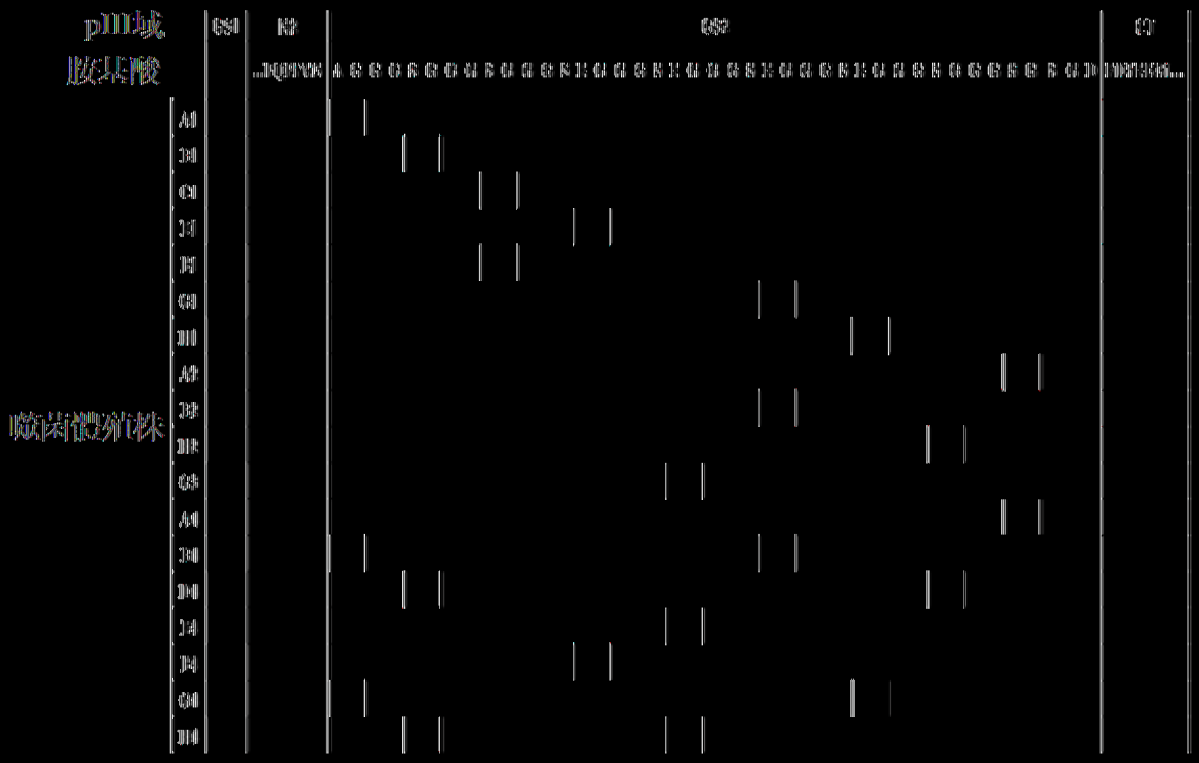
【0111】 生長十輪上述隔夜噬菌體培養物以評估各噬菌體殖株之受質序列保持。在各輪噬菌體培養之後進行桑格定序(Sanger sequencing)以確認受質插入。隨後藉由與來自不同哺乳動物細胞株之溶酶體萃取物一起

培育來評估受質插入之最終噬菌體殖株的組織蛋白酶可接近性。

[0112] 結果：

[0113] 為了使噬菌體感染性減小效應達到最大，將ELVIR序列(SEQ ID NO:4)插入至pIII之GS2連接子中以在組織蛋白酶消化時完全移除N1及N2域。ELVIR序列(SEQ ID NO:4)藉由引入突變誘發反應隨機插入具有單個或多個複本之連接子區中，從而產生40個噬菌體殖株。為確保受質序列在整個多輪選擇過程中保持在適當位置，完成10輪隔夜噬菌體培養且在各輪之後定序確認。在10輪培養之後，收穫具有1、2或3個複本之插入至連接子位點中之ELVIR(SEQ ID NO: 4)的18個獨特噬菌體殖株(表1)。灰色框指示所插入受質序列之定位。GS1及GS2連接子均為富含甘胺酸(Gly)及絲胺酸(Ser)的序列，其核苷酸序列具有高度相似性。因此，幾個ELVIR序列(SEQ ID NO:4)除了出現在除GS2連接子中亦出現在GS1連接子中。

[0114] 表1：工程化M13噬菌體之pIII中之ELIVR序列的定位



【0115】 藉由在37℃下將噬菌體殖株與CHO細胞溶酶體萃取物一起培育來評定18種噬菌體殖株之工程化GS2連接子對活性組織蛋白酶之可接近性(藉由螢光裂解分析確認)。在酸性環境(約pH 5)下用獨立分離之溶酶體重複評定4次。在18種噬菌體殖株中觀測到不同程度之降低噬菌體感染性的傾向，且裸噬菌體仍然具有完全感染性能力(如圖2中之代表性圖形中所示)。在所有噬菌體殖株中，A1及H4高度一致，分別呈現高(若非完整的)感染性及低感染性(98%降低)(A1殖株，平均值=114.8%，SEM=19.11%；H4殖株，平均值=2%，SEM=0.7%；裸噬菌體，平均值=107%，SEM=5.9%，n=4)(資料未示出)。除工程化GS2連接子之差異外，兩種噬菌體殖株均含有與裸噬菌體(NP)相同之主鏈，表明H4殖株中之工程化受質非常有效。

【0116】 在來自除CHO細胞以外的CaCo2及HEK293細胞之溶酶體萃取物中進一步評定殖株A1及H4對活性組織蛋白酶之可接近性。雖然螢光裂解分析表明不同細胞類型中之略微移動組織蛋白酶概況(表2)，但溶酶體組織蛋白酶持續識別及裂解在殖株H4噬菌體中工程化之FLVIR序列(亦即SEQ ID NO:4)，從而在37℃下培育30分鐘之後引起顯著較低感染性(參見圖3)。CaCo2溶酶體：殖株A1 (平均值=79.83%，SEM=9.5%)對比H4 (平均值=34.63%，SEM=13.5%)，p=0.22，n=3。HEK293溶酶體：殖株A1 (平均值=75.1%，SEM=9.7%)對比H4 (平均值=9.5%，SEM=1.6%)，p=0.018，n=3。CHO溶酶體：殖株A1 (平均值=95.58%，SEM=13.8%)對比H4 (平均值=2.738%，SEM=0.8%)，p<0.0001，n=6。

【0117】 表2.藉由組織蛋白酶螢光受質自不同細胞類型之溶酶體分離的活性評估

溶酶體製劑	CaCo2細胞		HEK細胞		CHO細胞	
裂解螢光強度(正規化)	0分鐘	37℃ 30分鐘	0分鐘	37℃ 30分鐘	0分鐘	37℃ 30分鐘
組織蛋白酶A受質	74.076	1056.946	76.665	1608.554	216.232	4695.394
組織蛋白酶B/L受質	95.067	5607.41	286.499	16573.77	676.577	23502.64
組織蛋白酶C受質	1317.411	16523.27	1917.683	27173.22	4.059	6.107
組織蛋白酶D受質	38.594	1453.774	38.22	2217.762	90.872	2438.224
組織蛋白酶H受質	0	174.262	0	114.905	0	56.29
組織蛋白酶S受質	17.079	270.806	113.167	2693.823	105.175	1982.617

【0118】 實例2：噬菌體展示庫建構及CPP選擇

【0119】 方法：

【0120】 細胞及試劑：在37℃下在5%CO_2下將Neuro2a (N2a)細胞在補充有10% HI FBS (目錄號35-011-CV，康寧)的DMEM (10-017-CV,康寧)中培養。在37℃下在5% CO_2下使SH-SY5Y細胞生長於補充有10% HI FBS之呈一比一比率的伊格爾最低必需培養基(EMEM)(目錄號MT10009CV，康寧)與哈姆氏F12培養基(目錄號12-615F, Lonza)中。如先前所描述維持HEK、CaCo2細胞。

【0121】 噬菌體展示庫：肽噬菌體庫係基於具有在GS2連接子中之組織蛋白酶可裂解受質插入之所需M13噬菌體載體的所選主鏈結構(例如，在基於IX104噬菌體載體之所選主鏈結構的8+11載體中)產生。

【0122】 設計編碼隨機胺基酸序列之寡核苷酸之九殘基庫(9NNK)使得隨機NNK區側接與載體互補之核苷酸。使用孔克爾突變誘發使5'-磷酸化反向互補寡核苷酸黏合至du-ss DNA 8+11載體且延伸以形成dsDNA (Sidhu等人(2000),*《酶學方法(Methods Enzymol)》*,328:333-363)。具體言之，且基於噬菌體殖株H4之主鏈結構，以在噬菌體pIII之N末端處所展示之九個胺基酸長度(亦即9NNK)構築隨機肽庫。H4_9NNK庫之多樣性為約$7x10^8$ pfu。

【0123】 使用電感受態大腸桿菌DH10B細胞進行轉型。對轉型體池

進行滴定以確定庫之多樣性。隨後在37℃下在新生長之XL-1藍細胞存在下在LB培養板上擴增噬菌體隔夜。次日，自培養板溶離噬菌體，沈澱，滴定且在-80℃下在50%甘油存在下儲存直至使用為止。

【0124】 在將工程化噬菌體庫應用於哺乳動物細胞之前，將全部培養基用無血清培養基替代，且將細胞在37℃下培育1小時。對於初級選擇，將來自庫之10^{12}個噬菌體與10^{7}個各種經培養之細胞一起培育作為不同選擇組在37℃下在組織培養恆溫箱內(對於懸浮細胞在旋轉器上)培育1小時。此允許藉由在噬菌體上所展示肽主導的內化發生。在內化期間，若展示特定肽之噬菌體粒子在細胞中穿透且經由細胞運輸行進至溶酶體，則噬菌體pIII中之一或多個FLVIR序列(SEQ ID NO:4)藉由溶酶體組織蛋白酶接近及裂解，此引起噬菌體感染性之損失。

【0125】 內化之後，用冷磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)輕輕地洗滌細胞一次，且隨後用冷低pH剝離緩衝液(對於CHO細胞將培養基調節至pH 2.5；對於293及CaCo2細胞，100 mM甘胺酸、150 mM NaCl，pH 2.5)持續5分鐘洗滌兩次。隨後緊接著用冷PBS洗滌細胞3次。將懸浮液中之細胞在4℃下以300 x g離心5分鐘，而將黏附細胞在冰上刮下且直接進行至下一步驟。使用胞質萃取試劑(ThermoFisher Scientific)溫和溶解經洗滌細胞以收集約1.5 ml體積之噬菌體粒子。對與第一PBS洗滌液(視為在細胞外部)及胞質萃取物(視為在細胞內部)合併的內化之後的來自無血清培養基的噬菌體單獨滴定以評估相較於輸入之噬菌體回收。自胞質區回收之噬菌體藉由與5 mL新生長對數中期XL-1藍細胞及40 mL頂部瓊脂一起塗鋪於大LB培養板(目錄號L6100，天惠華)上來擴增。在37℃下培育培養板隔夜。第二天，將LB培養板首先平衡至室溫，且藉由在室溫下與30 mL噬菌體懸浮

液緩衝液(100 mM NaCl，8.1 mM $MgCl_2$，50 mM Tris-HCl，pH 7.5)一起培育2小時來溶離噬菌體。

【0126】 隨後，輕輕地刮擦培養板表面，且收集噬菌體溶離物。溶離之噬菌體樣品經旋轉、沈澱及滴定以用於後續輪選擇。進行五輪選擇。從第三輪輸出(ORD)開始至整體選擇完成，對噬菌體溶菌斑進行隨機拾取、溶離、PCR擴增及藉由桑格定序來定序。ORD 3-5之經擴增噬菌體樣品充當輸入輪(IRD)4-6，藉由下一代定序(NGS)分析以鑑別肽序列及其出現頻率。

【0127】 桑格定序：首先使用核酸外切酶I及Fast AP純化擴增子。經純化PCR產物用作Big Dye Terminator 3.1循環定序化學方法之DNA模板。隨後用Seq DTR MagBind珠粒純化定序反應且將其裝載至Bioanalyzer 3730XL上以藉由毛細電泳法定序。

【0128】 NGS：擴增子經歷2步PCR過程。第一PCR步驟為添加用於Illumina定序引子之SBS位點，且第二PCR步驟為添加Nextera Index以允許樣品解多工。兩個PCR步驟均使用1.8x比率之MagBind RxnPurePlus珠粒純化。經純化PCR產物藉由qPCR使用ViiA 7及Bioanalyzer 2100片段分析儀定量。隨後將樣品以相同莫耳比彙聚且遵循Illumina之MiSeq系統變性及稀釋指導變性。樣品以12.5 pM之濃度裝載於MiSeq上且摻入20% PhiX。MiSeq之運作條件為單一方向130個循環及經由V2奈米試劑套組之1 M讀數。

【0129】 免疫細胞化學及共焦顯微鏡：在洗滌步驟之後，用4%多聚甲醛(PFA)在冰上固定細胞20分鐘。用PBS洗滌經固定細胞三次以移除任何過量PFA且繼之以用0.2% Triton X-100在Tris緩衝鹽水(TBS)中之3%牛

血清白蛋白(BSA)中阻斷1小時及用0.2% triton X-100在TBS中染色抗體。初級抗體與細胞樣品一起在4℃下培育隔夜。在PBS洗滌之後，使用屬種特異性Alexa Fluor 488、Alexa Fluor 568及/或Alexa Fluor 647偶合二級抗體(Life Technologies；格蘭德島，紐約州)進行信號偵測。

【0130】 使用配備有氬雷射之雷射掃描顯微鏡800 NLO (蔡司)在共焦顯微鏡上進行成像分析。初級抗體如下：抗M13-Alexa647 (內部)、抗LAMP1、抗F-actin-DyLight488及DAPI。用二級抗體處理之對照組僅顯示陰性或不可偵測之信號。

【0131】 藉由圓偏光二色性(CD)之脂質相互作用評定：在超純水及1X HBS-N緩衝液存在下進行CPP之二級結構表徵。類似地，使用JASCO-1500 CD光譜儀在模型脂膜(POPC)存在下收集關於CPP之結構狀態的CD光譜。將1 mg/mL肽轉移至0.02 cm路徑長度石英比色管中以進行遠UV-CD量測。以相等濃度(w/v)添加POPC。所有量測在室溫(20℃)下進行。在250-190 nm波長範圍內收集光譜。此外，藉由減去適當對照組來校正肽光譜。使用SSE多變量分析進行二級結構定量分析。

【0132】 光譜量測期間之遠UV CD參數：以標準mdeg模式進行CD光譜量測。掃描速度：50 nm/min；反應：2秒；頻寬：2 nm；[q]。使用下式將橢圓度轉換成平均殘餘橢圓度：

$$[q]_{MRE} = q * MRW/cl，$$

其中MRW=蛋白質或肽之分子量/蛋白質中之肽鍵數目。

【0133】 經由JASCO-1500中之CD多變量SSE進行圓偏光二色性光譜之反褶積以計算螺旋、β摺疊及無規捲曲結構的%。CD儀器ID號：M610823。

【0134】 肽合成及結合：自CPC科學排序合成肽，純度為90%至95%。內部進行諸如CPP至siRNA之化學結合。呈單體或樹枝狀聚合物形式之NNJA肽在肽之C末端的末端處藉由點擊化學結合至靶向次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸核糖轉移酶(HPRT)基因之siRNA(內部設計，由Biosynthesis合成)。

【0135】 NNJA-siRNA阻斷基因表現分析：將一萬個細胞，諸如HEK、N2a及SH-SY5Y細胞塗鋪於Accell培養基中，繼之以化合物(siRNA對照組、NNJA-siRNA或膽固醇-siRNA)處理。所試驗之化合物的濃度在2 μM下開始，繼之以1:5倍稀釋。隨後在37℃與5% CO_2下培育細胞72小時。化合物(亦即NNJA-siRNA)實現之阻斷基因表現效率藉由qRT-PCR、使用Cells to Ct繼之以具有HPRT引子/探針之TaqMan (目錄號A25603，賽默飛世爾)評定。藉由CytoTox 96非放射性細胞毒性分析(目錄號G1780，普洛麥格)評估細胞存活率。使用3參數曲線擬合在Prism中產生統計學分析。

【0136】 統計：除非另行說明，否則使用平均值標準誤差(SEM)、雙因子變異數分析及多重比較檢驗在GraphPad Prism (9.1.1版)上進行統計分析。統計結果(例如，p值)描述於圖例且使用95%之信賴區間。

【0137】 結果：

【0138】 各輪選擇之噬菌體效價回收的輸出/輸入比率隨著選擇輪數進展而增加(表3)。結果表明在具有細胞穿透性之噬菌體上展示的肽藉由各細胞類型中基於細胞之淘選過程逐漸富集。在基於細胞之選擇之前藉由隨機挑選溶菌斑之桑格定序檢查20種天然存在之胺基酸在原生庫之九個位置中之各者處的出現表明觀測到胺基酸之頻率相當均等，其中在各位置無

殘餘偏差(資料未示出)。

【0139】 隨後使用來自稍後輪選擇之富集CPP進行相同分析。從來自三個選擇組之隨機挑選之噬菌體溶菌斑鑑別之肽序列藉由其選擇輪數ORD3、4及5來組合及概述(資料未示出)。總體而言，圖案在三輪選擇之後開始顯露，且特定殘基在特定位置受到青睞。例如，甲硫胺酸(Met)及白胺酸(Leu)在第一位置(N末端)處占主導，而絲胺酸(Ser)及蘇胺酸(Thr)共用第二位置之主要頻率。脯胺酸(Pro)重複序列在肽序列之中間及末端處積聚。當個別地評估來自ORD5之三個選擇組時偏差圖案亦為一致的，然而諸如在位置3、4及6處具有細胞類型偏好(資料未示出)。引人注目地，自三個選擇組發現之所有CPP均呈線性，且具有極高等電點(PI)值(大部分PI為約9-12)(資料未展示)。

【0140】 表3：各輪選擇之後自胞質液域之噬菌體效價回收的百分比。將輸出噬菌體效價根據輸入效價正規化且顯示為回收百分比。

細胞類型	ORD1	ORD2	ORD3	ORD4	ORD5
CHO	0.038	0.003	0.012	0.048	0.6
expi293	0.035	0.009	0.065	0.75	2.4
CaCo2	0.00017	0.0015	0.006	0.012	0.018

【0141】 為了確認CPP之內化，首先藉由共焦顯微鏡試驗來自IRD6之噬菌體樣品(經擴增ORD5)在HEK細胞中之內化。將來自3個選擇組之IRD6噬菌體連同2個陰性對照組(例如裸噬菌體及原生庫噬菌體)單獨地添加至黏附HEK細胞且在處理之前在37℃下培育1小時以用於成像。藉由抗M13抗體在共焦顯微鏡下偵測已穿透之噬菌體粒子。藉由用長絲肌蛋白抗體染色來勾勒細胞膜輪廓，且藉由DAPI探測細胞核。自對照組偵測到最低抗M13抗體信號，表明裸噬菌體或原生噬菌體庫本身均不穿透HEK細胞。在由選擇產生之富集CPP組中，內化之噬菌體粒子之信號強度主要在

胞質區中偵測到且顯著升高。與選自CHO及CaCo2細胞之肽-噬菌體相比，選自293細胞之肽-噬菌體(IRD6_293)顯示在HEK細胞中之較高內化水平，表明細胞類型偏好。

【0142】 另外，在具有z堆疊功能之共焦顯微鏡下評定HEK細胞中來自IRD6_293池之內化噬菌體粒子的亞細胞定位。抗M13抗體所偵測之噬菌體信號位於細胞質區內且不與EEA1 (早期胞內體)或LAMP1 (溶酶體)染色共定位。結果表明IRD6_293肽看起來進入HEK細胞之細胞質域且進一步使新穎噬菌體庫及選擇過程之作用機制有效。使用在CaCo2細胞中內化之相同噬菌體樣品觀測到相當之結果。在細胞質域中偵測到增加之噬菌體信號且未利用EEA1或LAMP1染色共定位。

【0143】 在具有高出現頻率之內化肽中，基於NGS分析自三個選擇組選擇出最多出現及/或富集的37個NNJA肽，且構築為同源(單株)NNJA噬菌體樣品(亦即NNJA肽)。一些NNJA肽序列共用自3個細胞選擇組，而其他序列為細胞類型優先或特異性的(表4)，表明肽之區別化內化機制用於不同細胞類型中。藉由共焦成像在HEK及CaCo2細胞中評定純化肽噬菌體之穿透及亞細胞定位。在37℃下將噬菌體上之同源NNJA肽添加至細胞中進行1小時內化。洗滌細胞且充分剝離表面結合之噬菌體，繼之以免疫細胞化學染色及共焦顯微鏡成像。在表4中概述在噬菌體上使用NNJA肽之不同水平的胞質內化。基於NGS分析(資料未示出)，在HEK及CaCo2細胞中NNJA肽之內化水平大體上分別與細胞類型選擇之出現水平一致。

表4：推定CPP胺基酸序列及細胞類型胞質內化

	藉由共焦顯微鏡偵測之細胞類型內化	
肽	HEK細胞	CaCo2細胞
NNJA_1 (SEQ ID NO:12)	+++	++
NNJA_2 (SEQ ID NO:13)	+	+/-
NNJA_3 (SEQ ID NO:14)	+	+/-
NNJA_4 (SEQ ID NO:15)	++	+/-
NNJA_5 (SEQ ID NO:16)	++	++
NNJA_6 (SEQ ID NO:17)	++	+/-
NNJA_7 (SEQ ID NO:18)	++	+++
NNJA_8 (SEQ ID NO:19)	+	+/-
NNJA_9 (SEQ ID NO:20)	+	+/-
NNJA_10 (SEQ ID NO:21)	+	+/-
NNJA_11 (SEQ ID NO:22)	+++	++
NNJA_12 (SEQ ID NO:23)	++	+/-
NNJA_13 (SEQ ID NO:24)	+++	+/-
NNJA_14 (SEQ ID NO:25)	+	+/-
NNJA_15 (SEQ ID NO:26)	+++	+++
NNJA_16 (SEQ ID NO:27)	++	+/-
NNJA_17 (SEQ ID NO:28)	+++	+/-
NNJA_18 (SEQ ID NO:29)	++	+/-
NNJA_19 (SEQ ID NO:30)	++	+
NNJA_20 (SEQ ID NO:31)	++	+
NNJA_21 (SEQ ID NO:32)	+	+
NNJA_22 (SEQ ID NO:33)	+	+/-
NNJA_23 (SEQ ID NO:34)	++	-
NNJA_24 (SEQ ID NO:35)	+	-
NNJA_25 (SEQ ID NO:36)	+	+/-
NNJA_26 (SEQ ID NO:37)	+	+/-
NNJA_27 (SEQ ID NO:38)	+	+
NNJA_28 (SEQ ID NO:39)	+	+++
NNJA_29 (SEQ ID NO:40)	+++	+/-
NNJA_30 (SEQ ID NO:41)	+++	+++
NNJA_31 (SEQ ID NO:42)	+	+/-
NNJA_32 (SEQ ID NO:43)	+	+/-
NNJA_33 (SEQ ID NO:44)	+	+/-
NNJA_34 (SEQ ID NO:45)	+/-	+
NNJA_35 (SEQ ID NO:46)	++	++
NNJA_36 (SEQ ID NO:47)	+/-	+/-
NNJA_37 (SEQ ID NO:48)	+/-	+/-

【0144】在包括N2a及SH-SY5Y細胞之額外細胞類型中藉由共焦顯微鏡進一步評估噬菌體上之肽NNJA_15以評定穿透。將噬菌體樣品引入至所靶向細胞中且使其在37℃下內化1小時。隨後如先前針對共焦成像及

分析所描述處理細胞。在N2a與SH-SY5Y細胞中，藉由抗M13抗體在細胞質域中偵測到適中水平之噬菌體上之NNJA-15，其中未利用LAMP1染色共定位。結果表明除最初篩選之細胞類型以外，NNJA肽亦可穿透其他細胞類型。

【0145】 為了評定作為合成肽之NNJA肽是否可在哺乳動物細胞中進一步遞送運載物，所選肽與靶向HPRT基因之siRNA結合以用於自遞送評定。除NNJA肽之單體型式以外，對模擬噬菌體上所展示之肽的多複本及結構的樹枝狀肽進行評估。將化合物引入至各種細胞類型(例如HEK、N2a及SH-SY5Y細胞)，且研究HPRT基因之減弱基因表現效率，以在72小時之後剩餘RNA之百分比顯示(參見圖4A)。與膽固醇結合之HPRT siRNA充當陽性對照，且裸siRNA及非靶向對照(NTC) siRNA-膽固醇充當陰性對照。總體而言，NNJA樹枝狀聚合物提供增加之穿透水平，導致較高siRNA減弱基因表現，且幾個所試驗之樹枝狀聚合物達成約80%基因縮減，具有單位數奈莫耳水平之半最大抑制性濃度(IC_{50})值(圖中未示)。結果表明肽之多價性有助於穿透率。有趣的是，NNJA_1之單體型式相比於其樹枝狀聚合物便於siRNA進入且在HEK及N2a細胞中達成較高減弱基因表現，而樹枝狀聚合物在SH-SY5Y細胞中表現較好。在所有三種細胞類型中，NNJA_5單體提供與其樹枝狀聚合物對應物相比對siRNA遞送之較優穿透。

【0146】 藉由乳酸脫氫酶(LDH)釋放量測之細胞存活率示於圖4B中。與對照組相比，NNJA肽不會誘發顯著細胞死亡。在N2a細胞中，在NNJA樹枝狀聚合物組中觀測到較低存活率；然而，在肽-siRNA之較高處理濃度下存活率恢復。LDH釋放所指示之存活率可能並未反映真實細胞毒

性，但在某些處理條件下適度LDH釋放。

【0147】 為研究NNJA肽之潛在作用機制，在脂質體存在下藉由圓偏光二色性(CD)光譜法評估作為合成單體肽之高度內化NNJA肽中之4者的潛在脂質相互作用。1-軟脂醯基-2-油醯基-sn-丙三氧基-3-磷酸膽鹼(POPC)為最常見脂質體之一，其代表哺乳動物細胞質膜之脂質組分且在此分析法中用於生物物理學評估。所有4種肽呈現類似二級結構特徵，但二級結構內容(例如螺旋、片及旋轉(資料未示出))不同。在與POPC相互作用之後，在NNJA_19而非NNJA_1、NNJA_5或NNJA_15之二級結構特徵中觀測到強度及CD信號最大值之顯著改變(以虛線顯示)。因此，與脂質雙層直接相互作用看似可能為NNJA_19之穿透機制，而NNJA_1、NNJA_5或NNJA_15看似利用不同機制進入細胞質域，諸如胞吞作用路徑(參見圖5)。

序列表

【0148】 以下核酸序列及/或胺基酸序列在本發明中提及且提供於下文中以供參考。

【0149】 SEQ ID NO: 1-野生型M13核酸序列

atgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaa
cttgatttctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggttttcatggtgacgttttccggccttgctaatggtaatggtgctactggt
gatttttgctggctctaatttcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataatttcaccttttaatgaataatttttccgtcaaatatttacctttccc
tccctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtcttttatgcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgt
ggtgtctttgcgtttctttttatatgttgccaccttttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtcttaatcatgcca
agtcttttgggtatttccgttattattgcgtttcctcgggtttccttctggtaactttgttcggctatctgcttacttttcttaaaaaagggcttcg
gtaagatagctattgctatttcattgtttcttgctcttattattgggcttaactcaattcttgtgggttatctctctgatattagcgcgtcaaatta
cctctgacttgttcagggtgtcagttaatttctccgtctaatgcgcttccctgttttatgttatttctctctgtaaaggctgctatttttcat
tttgacgttaaacaaaaaaatcgtttcttatttggattgggataaataatatggctgtttattttgtaactggcaaattaggctctggaaagc
acgctcgttaagcgttggtaagatttcagggataaaaatttgtagcttgggtgcaaaatagcaaactaatcttgatttaaaggcttcaaaaacctcc
cgcaagtcgggaggttcgctaaaaacgcctcgcgttcttagaatacccggataagcctttctatatctgatttgcttgctatttgggcgcgg
gtaatgatttcctacgatgaaaataaaaacggctttgtttgtctcgatgagtgcggtactggttttaatacccgttcttggaatgataagc
gaaagacagccgattattgattggtttctacatgctcgtaaattagggatggatattatttttcttgttcaggacttatctattgttgataaa
acaggcgcgttctgcattagctgaacatgttgttttattgtcgtcgtctggacaggaattacttttacctttgtcggtactttatattctcttatt
actggctcgaaaatgcctctgcctaaattacatgttggcgttgttaaatatggcgatttctcaattaagccctactgttgagccgttggctt
tatactggtaagaattgtataacgcatatgatactaaacaggctttttctagtaatttatgatttccggtgttatttcttatttaacgcctttatt
tatcacacggtcgctatttcaaaccattaaatttaggtcagaagatgaaattaactaaaatatatttgaaaaaagttttctcgcgttctttg
tcttgcgattggatttgcatcagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggtaaaaaagctagtctctcagacctatg
attttgataaaatcactatttgactcttctcagcgtcttaatctaagctatcgctatgtttcaaggatttctaagggaaaaattaatttaatagc
gacgatttacagaaagcaaggttatcactcacatatatttgatttatgtactgttccattaaaaaaaggtaatcaaatgaaattgttaaaat
gtaattaatttttgttttcttgatgtttgttttcatcatcttcttttgctcaggtaattgaaatgaataatttcgcctctgcgcgattttgtaaactgg
tatttcaaagcaatcaggcgaatccgttattgttttctcccgatgtaaaaggtactgttactgtatatttcatctgacgttaaacctgaaaaat
ctacgcaatttcttttatttctgtttttacgtgctaataatttttgatatggttggttcaatttccttccataaatttcagaaggtataatccaaaacaatc
aggattatattgatgaattgccatcatctgataatcaggaatatgatgataatttccgctccttctggtggttttcttgttttccgcaaaatga
taatgttactcaaacttttaaaattaataacgttcgggcaaaggatttaatacgagttgtcgaaatgttttgtaaagtctaatactttctaaat
cctcaaatgtattatctattgacggctctaatctattagttgttagtgcacctaaagatattttagataacctttcctcaatttccttttctactgt
tgattttgccaactgaccagatattgattgaggggttttgatattttgaggttcagcaaggtgatgcttttagattttttcatttgctgcttgcgtct
cagcgtgggcactgttgcaggcgggtgttaatactgaccgcctcacctctgttttatcttctgcgtggtgttcgttcgggtatttttaatggcc
gatgttttagggctatcagttcgcgcattaaagactaatagccatttcaaaaatattgtctgtgccacgtattcttacgcttttcaggtcag
aaggggttctatctctgttggccagaatgtcccttttattactgggtcgtgtgactgggtgaatctgccaatgtaaataattccattttcagacg
attgagcgtcaaaatgtaggtattttccatgagcgttttttcctgttgcaatggctggcggtaatattgttctggatattaccagcaaggcc
cgatagttgagttcttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgcctacaacgggttaatttgcgtgatggacagga

ctctttactcggtggcctcactgattataaaaacacttctcaagattctggcgtaccgttcctgtctaaaatccctttaatcggcctcct

gtttagctcccgctctgattccaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccatagtacgcgccctgtagcggcgc

attaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgctttcttcc

cttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccgatttagtgctttacggcac

ctcgaccccaaaaaacttgatttgggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagt

ccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcgggctattcttttgatttataagggattttgcc

gatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaatattaacgtttacaatttaaatatttg

cttatacaatcttcctgtttttggggcttttctgattatcaaccggggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgatt

ctcttgtttgctccagactctcaggcaatgacctgatagcctttgtagacctctcaaaaatagctaccctctccggcatgaatttatca

gctagaacggttgaatatcatattgatggtgatttgactgtctccggcctttctcacccttttgaatctttacctacacattactcaggca

ttgcatttaaaatatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtattacagggtcataatgt

ttttggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttgccttgcctgtatgatttattggatgtt

[0150] SEQ ID NO: 2 - M13 IX104核酸序列

aatgctactactattagtagaattgatgccaccttttcagctcgcgccccaaatgaaaatatagctaaacaggttattgaccatttgcg

aaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaactgttacatggaatgaaacttccagacaccgtact

ttagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcaccagattcagcaattaagctctaagccatctgcaaaaatgacctcttatcaaaa

ggagcaattaaaggtactctctaatcctgacctgttggagtttgcttccggtctggttcgctttgaagctcgaattaaaacgcgatatt

tgaagtctttcgggcttcctcttaatctttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgattta

tggtcattctcgttttctgaactgtttaaagcatttgagggggattcaatgaatatttatgacgattccgcagtattggacgctatccagt

ctaaacattttactattaccccctctggcaaaacttcttttgcaaaagcctctcgctattttggtttttatcgtcgtctggtaaacgagggt

tatgatagtgttgctcttactatgcctcgtaattccttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggtattcctaaatctcaactgatg

aatctttctacctgtaataatgttgttccgttagttcgttttattaacgtagatttttcttcccaacgtcctgactggtataatgagccagttc

ttaaaatcgcataaggtaattcacaatgattaaagttgaaattaaaccatctcaagcccaatttactactcgttctggtgtttctcgtca

gggcaagccttattcactgaatgagcagctttgttacgttgatttgggtaatgaatatccggttcttgtcaagattactcttgatgaagg

tcagccagcctatgcgcctggtctgtacaccgttcatctgtcctctttcaaagttggtcagttcggttcccttatgattgaccgtctgcg

cctcgttccggctaagtaacatggagcaggtcgcggatttcgacacaatttatcaggcgatgatacaaatctccgttgtactttgttt

cgcgcttggtataatcgctgggggtcaaagatgagtgttttagtgtattcttttgcctctttcgttttaggttggtgccttcgtagtggca

ttacgtatttttacccgtttaatggaaacttcctcatgaaaaagtctttagtcctcaaagcctctgtagccgttgctaccctcgttccgatg

ctgtctttcgctgctgagggtgacgatcccgcaaaagcggcctttaactccctgcaagcctcagcgaccgaatatatcggttatgc

gtgggcgatggttgttgtcattgtcggcgcaactatcggtatcaagctgtttaagaaattcacctcgaaagcaagctgataaaccga

tacaatttaaaggctcctttttggagcctttttttttggagattttcaacgtgaaaaaattattattcgcaattcctttagttgttcctttctattct

cactccgctgaaactgttgaaagttgttttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaaccgtctggaaagcgacgacaaaaacttttag
atcgttacgctaactatgagggctgtctttggaatgctacagggcgttgtagttttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatg
ggttcctattgggctttgctatcccttgaaaatgagggtggtggctctgagggtgggcgggttctgagggtgggcgggttctgagggtggc
ggtactaaaacctccttgagtacggtgatacacctattcccgggctatacttatatcaaacccttctcgtacgggcacttatccgccttggtactg
agcaaaaacccccgctaaatcctaaatcctttctcttgaggagtctcagccttcttaatacttttcatgtttcagaataaatagggttccgaaatagg
cagggggcattaaactgttttatacgggcactgttactcaaggcactgacccccgttaaaaacttattaccagtacactccttgtatcatcaaa
aagccatgtatgacgcttactggaacggtaaatttcagaggactgcgctttccatttctggcttttaatgaggattttatttgttttgtgaatatc
aaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggc
tggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggcggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaa
aaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaagcggcaaacttt
gatctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgat
ttgctggctctaatcccaaatgcctcaagtcggtgacggtgataatttcacccttaatgaataatttccgtcaatattacctttcccctcc
ctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtctttatgcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaactttattccgtggt
gtctttgcgtttctttttatatgttgccaccttttatgtatgtattttctacgttgctaacatactgcgtaataaggagtcttaatcatgccagtt
ctttttgggtatttccgttattattgcgtttcctcggtttccttctggtaactttgttcggctatctgcttactttcttaaaaagggcttcggtaa
gatagctatgctatttcatttgtttctgtcttattattgggcttaactcaattcttgtgggttatctctctgatattagcgctcaattaccct
ctgacttttgttcagggtgttcagttaatttctcccgtctaatgcgcttccctgttttttatgttattctctctgtaaaggcgtgctatttttcatttttg
acgttaaacaaaaaaatcgtttcttatttggattgggataaataatatgggctgttatttttgtaactggcaaattagggctctgggaaagacg
ctcgttagcgttggtaagattcagggataaaattgtagctgggtgcaaaatagcaactaatcttgattttaaggcttcaaaacctcccgcc
aagtcgggaggttcgctaaaacgcctcgcgttcttagaatacccggataagcgcttctatatctgattttgcttgctattgggcgcggtaa
tgatttcctacgatgaaaatataaaaacgggcttgcttgttctcgatgagtgcggtactggttttaatacccgttcttgtgaatgataaggaaa
gacagccgattattgattggtttctacatgctcgtaaattagggatgggatattatttttcttgttcaggacttatctattgttgataaaacag
gcgcgtttctgcattagcttgaacatgttgttttattgtcgtctgttgcacgaattacttttacctttttgtcggtactttattatttctcttattttactg
gctcgaaaatgcctctgcctaaattacattgttgcgttgttaaatatgggcgatttctcaattaagccctactgttgagcgttgcgctttttata
ctggtaagaatttgtataacgcatatgatactaaaacaggctttttctagtaattatgattccggtgttttatcttatttaacgcctttatttttatc
acacggtcggtatttcaaaccattaaattttagggtcagaaagatgaagcttactaaaaatatatttgaaaaagtttttcacgcgttctttgtgtctt
gcgattggattgcatcagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggtaaaaaggtagtttgtgaaaaattaattaatagcgac
gatttacagaagcaaggttatttcacacacatatattgatttatgtactgtttccatttaaaaaaggtaaattcaaatgaaattgttaaatgtaa
ttaatttttgttttctttgatgttgttgttttcatcatcttcttttgcgtcagggtaaatggaaatgaataaatcgcgcttctgcgcgcgattttgtaactttggtatt
caaagcaatcaggcgaatccgttattgttttctcccgatgtaaaaaggtactgttactgtatatttcatctgacgttaaaaccgtgaaaaatctta
cgcaatttcttttatttctgttttacggtgctaataatttttgatatggttggttcaaatcctttccataattcagaaggtataaatccaaacaaatcag

gattatattgatgaattgccatcatctgataatcaggaatatgatgataattccgctcctttctgggtggtttctttgtttccggcaaaaatgata
atctttactcaaactttaaaattaataacgttcgggcaaaggatttaatacgagttgtcgaattgtttgtaaagtctaatacttctaaatc
ctcaaatgtattatctattgacggctctaatctattagttgttagtgcaccttaaagatatttagataaccttcctcaatttcctttctactgtt
gatttgccaactgaccagatattgattgcgcgtttgatatttgcaggttcagcaaggcgatgccttagattttcatttgctgctggctctc
agcgtgcgcacctgttgcaggccgcgttaaatactgaccgcctcaccttgtttatcttctgctgcttgcgttcggctatttaatgcgcg
atgtttacgggctatcagttccgcgcattaaagactaatagccattcaaaaatatttgtctgtgccacgtatcttacgctttcaggtcgaga
agcgttttatctcttcccagaatctccgttttattactgcgctgctgcaactggtgaatctccaaatgtaaataatccatttcagacgat
ttgagcgtcaaaatgtaggtatttccatgagcgtttttccgttgcaatggctggcggtaatattgttctggatattaccagcaaggccg
atagtttgagttcttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgcgacaacgcttaatttgcgtgatggacagact
cttttactcggtggcctcactgattataaaaacacgtttctcaagattctgggcgtaccgttcctgtctaaaatccctttaatcggcctcctgt
ttagctcccgctctgattccaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccatagtacgcgccctgtagcggcgcatt
aagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgctttcttcccct
tcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccgatttagtgctttacggcacct
cgaccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagtc
cacgttcttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcgggctattcttttgatttataagggattttgccg
atttcggtaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaatgcgaattttaacaaaatattaacgtttacaatttaaatatttgcttatacaat
cttcctgtttttggggcttttctgattatcaaccgggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgatttcttgttg
ctccagacttctcaggcaatgacctgatagcctttgtagatctctcaaaaatagctaccctctccggcattaatttatcagctagaacgg
ttgaatatcatattgatggtgatttgactgtctccggcctttctcaccctttgaatctttaccttacacattactcaggcattgcatttaaa
atatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtattacagggtcataatgtttttggtacaa
ccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttgccttgcctgtatgatttattggacgtt

[0151] SEQ ID NO: 3 - 工程化M13 IX104核酸序列

aatgctactactattagtagaattgatgccaccttttcagctcgcgccccaaatgaaaatatagctaaacaggttattgaccatttgcg
aaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaactgttacatcgaaatgaaaccttccagacaccgtact
ttagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcaccagatttcagcaattaagctctaagccatctgcaaaaatgacctcttatcaaaag
gaggcaataaaggtactctaatcctgacctgttggagtttgcttccggtctggttcgctttgaagctcgaattaaaacgcgatatt
tgaagtctttcgggcttcctctttaatctttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgatttat
ggtcattctcgttttctgaactgtttaaagcatttgagggggattcaatgaatatttatgacgattccgcagtatttggacgctatccagt
ctaaacaattttactattaccccctctggcaaaactcttttgcaaaagcctctcgctattttggttttatcgtcgtctggtaaacgaggga
ttatgataggttgtgctcttactatgcctcgtaattcctttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggtattcctaaatctcaactgat
aatcttctaccgtgtaataattctgttccgttagttccgtttattaacgtagatttttcttcccaacgtcctgactggtataatgagccagttc

tttgtcggtactttatattctcttattactggctcgaaaatgcctctgcctaaattacattgttggcgttgttaaatatggcgattctcaattaa
agccctactgttgagcgttggctttatactggtaagaattttgtataacgcatatgatactaaacaggctttttctagtaatttatgattccgg
tgtttattctttattaacgcctttatttatcacacggtcgggtatttcaaaccattaaaatttaggtcagaagatgaaattactaaaatatatt
tgaaaaaggtttcacgcgtctttgtcttgcgatttggatttgcatcagcatttacatatagttatataacccaacctaagccgtgagggtta
aaaaggtagtctctcagacctatgatttttgataaattcactattgactcttctcagcgtcttaatctaagctatcgctatgtttcaaggat
tctaagggaaaattaatttatagcgacgatttacagaagcaaacggttatcacctcacaatatattgatttatgtactgtttccatttaaaaaa
ggtaattcttaatgaaattgttaaatgtaattaatttttgttttcttgatgctttgttcatcatcttcttttgctcaggttaattgaaatgaataattc
gcctctggcgcgatttgtaactggtattcaaagcaatcaggcgaatccgttattgttctcccgatgtaaaaggtactgttactgtatat
attcatctgacgttaaacctgaaaatctacgcaatttctttatttcgtttttacggtgcttaataatttttgatatggttggttcaattcctccataa
ttcagaaggtataatccaaacaaatcaggattatattgatgaaatttgccatcatctgatattcaggaatatgatgataattccgctctcctttg
gtggtttcttttcttccgcaaaatgataatgttacttcaaactttttaaaatttaataacgttcgggcaaaggattttaatacgagttgtcgaatt
gtttgtaaggtctaatactttataatcctcaaatgtatttatctattgatggtcttaatctattagttgttagtgcaccttaaagatatttttaga
taaccttcctcaatttccttttctactgttgatttgccaactgaccagatattgattgaggggtttgatattgaggttcagccaaggtgatgcctt
tagatttttcatttgctgctgctctcagcgtggcactgttgcaaggcgggtgttaatactgatcgcctcaccttctgttttatcttctgccctgg
ttgttgttccggtatttttaatggcgatgtttttaggcgtatcagttgggcgcatttaaagactaatagccatttcaaaaatatttgtctgtgccaa
cgtattcttacgctttcaggtcagaagggttctatctctgttggccagaatgtcccttttattactggtcgtctgttgaaggtgtgaatctgcc
aatctaaataaatccatttcagacgattgagcgtcaaaatgtaggtatttccatgagcgttttttcctgttgcaatggctggcggtaatatt
gttctggatattaccagcaaggccgatagtttgagttcttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgcgacaacc
ggtaaattccgtgatgacagactcttttactcggtggccttactgattataaaaacacttctcaaggattctgggtaccgtttcctgtc
ataaaatccctttaatcggcctcctgtttagctcccccgtctgattccaaccgaggaaagcaacgttatacgtgctctgtcaaagcaaccata
gtacccgccccttgtaccggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctag
cgcccgctccttcgctttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttagggt
tccgatttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacgg
tttttcgccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctatt
cttttgatttataagggattttgccgatttcggtctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaacgcgaattttaacaaaatattaacgttt
acaatttaaaatatttgctatacaatctccgtttttgggcgctttctgatatcaacgggcgtacatatgatgacatgctagtttacga
ttaccgttcatcgattctcttgtttgctccagacttctcaggcaaatgaccgatagccttgtagatctctcaaaaatagctaccctctccc
ggcattaatttatcagctagaacggttgaatatcatattgatggtgatttgactgtctccggcctttctcaccctttttgaatctttaccttac
acattactcaggcattgcatttaaaatatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtattaca
gggtcataatgtttttggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttgccttgcctgtatgatt
attggaagtt

[0152] SEQ ID NO: 4 - 人工核苷酸序列

FLVIR

|0153| SEQ ID NO:5 - 1X104之M13 pIII核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttc
ctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtac
taaacctcctgagtacggtgatacacctatcccgggctatacttatatcaacccctctgacggcactttatccgcctggtactgagca
aaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcaggaataattgggttccgaaataggcagg
gggcattaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaaactattaccagtacactcctgtatcatcaaaagc
catgtatgacgcttactggaacgtaaattcagagactgcgctttccatttggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaagg
ccaatcgtctgacctgcctcaaccttcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggct
ctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaaa
gatgcaaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaactgattc
tgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgct
ggctctaatcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcaccttttaatgaataatttccgtcaatatttaccttcccctcccctcaa
tcggttgaatgtcgcccttttgtctttatgcgctgggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaactattatcccgtgttgtctt
tcgttctttttatatgttgccaccttttatgtatgtatttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct

|0154| EQ ID NO: 6 - 1X104之M13 pIII胺基酸序列

AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQC
YGTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGT
YPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTVTQGTDPVK
TYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPVN
AGGGSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANK
GAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGFIGDVSGLANGNGATGDFAG
SNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFSAGKPYEFSIDCDKINL
FRGVFAFLLYVATFMYVFSTFANILRNKES

|0155| SEQ ID NO: 7 - 1X104之GS1連接子核酸序列

ggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggcta

|0156| SEQ ID NO:8 - 1X104之GS1連接子胺基酸序列

GGGSEGGGSEGGGSEGGG

|0157| SEQ ID NO: 9 - 1X104之GS2連接子核酸序列

ggtggcggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaa
gaaatggcgaacgcgaacgcggatgaagacaacgagaagcgtctaggtcttactgtt

[0158] SEQ ID NO:10 - 1X104之GS2連接子胺基酸序列

GGGSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSG

[0159] SEQ ID NO:11 - M13 8+11噬菌體載體之pIII核酸序列

gccgagacagtgcgagagctgcctgcgccaagtcgcacaccgagaacagcgttcaccaatgttttgcgaagcgatgataagacgcctgga
ccgctatgccaattacgaagggtgcttatgcgaacgcaaccgggtgggttgtgtgcacagcgcgatgagacgccaatgctatggcacc
tgggtgccgatcggtctggcaatttccgagaacgaaggcggagggtagcgaaggagctgcgaagtgaaggcggagcgatcggga
agcgggtggcacaaagccaccagaatatgggagacaccccgatttcagggtacacgtacatiaatccgctggatggtacataccc
tccaggcaccgaacagaatccggcaaaacccgaacccgagcctggaagaaagccaaccgctgaacacatttatgttccaaaaaca
accgttttcgtaaccgtcaaggagccctgaccgtatacaccggtacagtgacccagggtacaggatccggtgaagagcctactatca
atatacaccggtagcagcaaggcaatgtacgatgcatattggaatggcaagtttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacga
agacccgttttgtgtgcgaataccagggtcagagcagcgatttaccgcagccaccgggtaacgcagggtggtgaagcggagg
ggaagtggcggtggtcagaagggcggagggatcggaagggagggtggaagtgaaggagcgaagggagggggatca
ggaggtggtagcggaagtggcgcacticgactacgagaaatggccaatgcaaacaaaggcgcaatgacagagaacgcagac
gagaatgcactgcaaagtgatgcaaaggggtaagctggacagcgttgcaaccgactatggagcagcaattacggcgtttatcgga
gatgtcagcggtctggcgaacggcaacggagcaacaggcgacticgcaggtagcaacagccagatggcacacgttggagat
ggcgacaacagtccgctgatgaacaacttcgccagtacctgccgagtctgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtacgttttcg
ggcaggcaagcgctacgagtcagtcatgactgcgataaagatiaatctttttcgcgagttttcgcatcctgctgtacgtggcaa
cgttcatgtacgttttcagcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaaagc

[0160] SEQ ID NO: 12 - 人工胺基酸序列(NNJA_1)

MSTRGPTPA

[0161] SEQ ID NO: 13 - 人工胺基酸序列(NNJA_2)

MTAPAPGLQ

[0162] SEQ ID NO: 14 - 人工胺基酸序列(NNJA_3)

MTSSSDLRL

[0163] SEQ ID NO：15 - 人工胺基酸序列(NNJA_4)

LSSRTTYQG

[0164] SEQ ID NO: 16 - 人工胺基酸序列(NNJA_5)

MTSKNTQIG

|(0165)| SEQ ID NO: 17 - 人工胺基酸序列(NNJA_6)

MSDVGEETT

|(0166)| SEQ ID NO: 18 - 人工胺基酸序列(NNJA_7)

MQPMGSTAS

|(0167)| SEQ ID NO: 19 - 人工胺基酸序列(NNJA_8)

MTPSRLPPS

|(0168)| SEQ ID NO: 20 - 人工胺基酸序列(NNJA_9)

MSKQNYHVV

|(0169)| SEQ ID NO: 21 - 人工胺基酸序列(NNJA_10)

MAGYRSAVN

|(0170)| SEQ ID NO: 22 - 人工胺基酸序列(NNJA_11)

MTTKDVATQ

|(0171)| SEQ ID NO: 23 - 人工胺基酸序列(NNJA_12)

MTRTSTEPT

|(0172)| SEQ ID NO: 24 - 人工胺基酸序列(NNJA_13)

MTTPNPKVR

|(0173)| SEQ ID NO: 25 - 人工胺基酸序列(NNJA_14)

LTRQTNLEV

|(0174)| SEQ ID NO: 26 - 人工胺基酸序列(NNJA_15)

SSRPPIVTP

|(0175)| SEQ ID NO: 27 - 人工胺基酸序列(NNJA_16)

YTRPMSAPN

|(0176)| SEQ ID NO: 28 - 人工胺基酸序列(NNJA_17)

FTSPPTDPR

|(0177)| SEQ ID NO: 29 - 人工胺基酸序列(NNJA_18)

MGNWTPHGT

|(0178)| SEQ ID NO: 30 - 人工胺基酸序列(NNJA_19)

MTSSRDAPA

|(0179)| SEQ ID NO: 31 - 人工胺基酸序列(NNJA_20)

MSRQSVHTT

|(0180)| SEQ ID NO: 32 - 人工胺基酸序列(NNJA_21)

FTSQTKVAM

|(0181)| SEQ ID NO: 33 - 人工胺基酸序列(NNJA_22)

MSRPSSTLL

|(0182)| SEQ ID NO: 34 - 人工胺基酸序列(NNJA_23)

MSTPLDRTN

|(0183)| SEQ ID NO: 35 - 人工胺基酸序列(NNJA_24)

MQMATSTPA

|(0184)| SEQ ID NO: 36 - 人工胺基酸序列(NNJA_25)

MSKPTRLPV

|(0185)| SEQ ID NO: 37 - 人工胺基酸序列(NNJA_26)

LTTTRSLPS

|(0186)| SEQ ID NO: 38 - 人工胺基酸序列(NNJA_27)

MGSPPTYRP

|(0187)| SEQ ID NO: 39 - 人工胺基酸序列(NNJA_28)

MSLKSTPTP

[0188] SEQ ID NO: 40 - 人工胺基酸序列(NNJA_29)

MSTAPPSRT

[0189] SEQ ID NO: 41 - 人工胺基酸序列(NNJA_30)

MTSPNIAEP

[0190] SEQ ID NO: 42 - 人工胺基酸序列(NNJA_31)

ASKVPPSGP

[0191] SEQ ID NO: 43 - 人工胺基酸序列(NNJA_32)

AASTRPPQL

[0192] SEQ ID NO: 44 - 人工胺基酸序列(NNJA_33)

MSQRLSEHD

[0193] SEQ ID NO: 45 - 人工胺基酸序列(NNJA_34)

RLAKAPPVS

[0194] SEQ ID NO: 46 - 人工胺基酸序列(NNJA_35)

MSRTNTTVN

[0195] SEQ ID NO: 47 - 人工胺基酸序列(NNJA_36)

MSNPLSLPA

[0196] SEQ ID NO: 48 - 人工胺基酸序列(NNJA_37)

MSNTFDRSE

[0197] SEQ ID NO: 49 - 包括1X104之胺基酸序列之工程化pIII (殖株_H4)的核酸序列

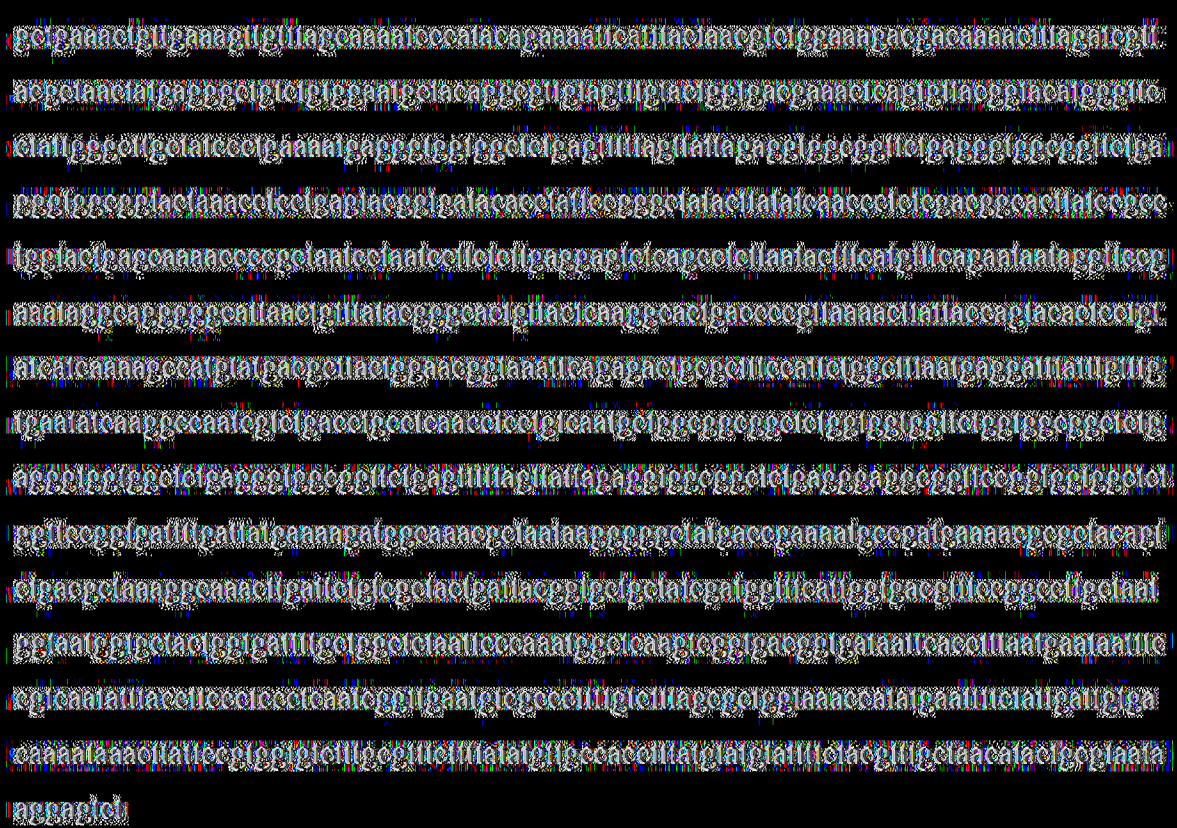
gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatcagggctgtctctgaaatcctacaggcgtttagttgtactgctgacgaaactcagtgttacggtacatgggttc
ctattgggcttgctatccctgaaaatcagggttggtggctctgagcgtgcggttctgaggctgcgcgtttcgaggctgcgcggtac
taaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcaaccctctgacggcactttatccgcctggtactgagcaa
aaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataaatacctgtgatgtatgc
gggcattaaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaactattaccagtacactcctgtatcatcaaaagc
catgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaagg
ccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggcggttct
gagggtggcggctctgagtttttagttattacagttcggcttcgatgcggtcggcactgagcgtggttcgcgtcgtttgcgtt
ctggttcggctgattttgattatgaaaatatgaacgcaatcgctaatgcgctgatgcgaaaatgcgcgatgcaaaacgcgctaca
gtctgacgctaaaggcaaacttgatttctgcgctactgattacggtgctgctatcgatgcttttcattggtgacgtttcgggcctgcta
atggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatt
tcgtgcaatatttacctttcctcctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtg
acaaaataaactttatccgtgctttccttttatatgttgccaccttttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaat
aaggagtct

[0198] SEQ ID NO: 50 - 包括1X104之胺基酸序列之工程化pIII (殖株 G3)的核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatcagggctgtctctgaaatcctacaggcgtttagttgtactgctgacgaaactcagtgttacggtacatgggttc
ctattgggcttgctatccctgaaaatcagggttggtggctctgagcgtgcggttctgaggctgcgcgtttcgaggctgcgcggtac
taaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcaaccctctgacggcactttatccgcctggtactgagcaaaa
aaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataaatacctgtgatgtatgcg
ggcattaaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaactattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatg
tatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaa
tcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggcggttctga
gggtggcggctctgagtttttagttattacagttcggcttcgatgcggtcggcactgagcgtggttcgcgtcgtttgcgttctga
tttttgattatgaaaatatgaacgcaatcgctaatgcgctgatgcgaaaatgcgcgatgcaaaacgcgctacagtctgacgctaaa
ggcaaacttgatttctgcgctactgattacggtgctgctatcgatgcttttcattggtgacgtttcgggcctgctaatggtaatggtg
ctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatttcgtgcaa
tatttacctttcctcctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgac
aaaataaactttatccgtgctttccttttatatgttgccaccttttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataa
ggagtct

[0199] SEQ ID NO: 51 - 包括1X104之胺基酸序列之工程化pIII

(菌株 G1)的核酸序列



[0200] SEQ ID NO: 52 – 包括1X104之胺基酸序列之工程化pIII

(菌株 D4)的核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatgagggctgtctgtggaattgctacagcgcgtttagattttatctgctgacgcaaaccagtgtttacggtacatgggttc
ctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtgtggctctgagtttagattatgaagatgccgtttctgagcgtgcggttctga
gggtggtgcgtactaaaccttcctgagtacggtgatacaccgattccggcatacttatatcaacccttctgcagcggcactttatccgcctgttgtactgaagca
aaaccccgctgatcctaatccttctcttgaggagtctcagccttcttaatacttttcatgtttcagaataaatagattccgaaataggcagg
gggcattaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagc
catgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaagg
ccaatcgtctgacctgcctcaaccttcctgtcaatgctggcggcggctctttttttagttattagaggtgggtctgttgtggcggctct
gaggggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccttttttagttattagaggtggtggct
ctgggttccgggtgatttttgatttatgaaaaggatggcaaacgctaataagggggctgatgccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagt
ctgacgctaaaaggcaaactgattctgtggtactgattaccgtgctgtgatgatggtttcatggtgtagctttccggccttgctaat
ggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcaccttttaatgaataatttc
cgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtctttatgcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtga
caaaataaactttatccgtggtgtctttgcgtttctttttatatgttgccaccttttatgtatgtatttctacgtttgctaacatactgcgtaata
aggagtct

[0201] SEQ ID NO: 53 – 包括1X104之胺基酸序列之工程化pIII (殖株 F4)的核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatgagggctgtctgtggaattgctacagcgcgtttagattttatctgctgacgcaaaccagtgtttacggtacatgggttc
ctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtgtggctctgagtttagattatgaagatgccgtttctgagcgtgcggttctga
gggtggtgcgtactaaaccttcctgagtacggtgatacaccgattccggcatacttatatcaacccttctgcagcggcactttatccgcc
tgttgtactgaagcaaaaccccgctgatcctaatccttctcttgaggagtctcagccttcttaatacttttcatgtttcagaataaatagattccg
aaataggcagggggcattaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaaacttattaccagtacactcctgt
atcatcaaaagccatgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgttt
tgaatatcaaggccaatcgtctgacctgcctcaaccttcctgtcaatgctggcggcggctctttttttagttattagaggtgggtctgt
agttttagttattagaggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccttttttagttattag
aggtggtggctctgggttccgggtgatttttgatttatgaaaaggatggcaaacgctaataagggggctgatgccgaaaatgccgatg
aaaacgcgctacagtctgacgctaaaaggcaaactgattctgtggtactgattaccgtgctgtgatgatggtttcatggtgtagctttc
cggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcaccttt
taatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtctttatgcgctggtaaaccatatgaattttc
tattgattgtgacaaaataaactttatccgtggtgtctttgcgtttctttttatatgttgccaccttttatgtatgtatttctacgtttgctaa
catactgcgtaataaggagtct

[0202] SEQ ID NO: 54 – 包括1X104之胺基酸序列之工程化pIII

(菌株 B4)的核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatgagggctgtctctggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttc
ctattgggcttgcctatcccgaaaatgagggtgtggcgctcgagttttagttattagaggtgggcggttctgagggtggcgctgtact
acctcctgagtacggtgatacacctatttccggcgtatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaa
ccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataatggttccgaaataggcagggggc
cattaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatg
tatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccatttgcttttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaa
tcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctttttttagttattagaggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagg
gtggtggctctgagggtggcggttctgagtttttagttattagaggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggt
tccggtgatttttgattatgaaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctg
acgctaaaggcaaacttgatttctgtggctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggt
aatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatttccgt
caatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtctttatgcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaa
aataaacttatttccgtggtgtctttgcgtttctttttatatgttgccaccttttatgtatgtatttctacgtttgctaacatactgcgtaataagg
agtct

[0203] SEQ ID NO: 55 - 包括1X104之胺基酸序列之工程化pIII

(菌株 A4)的核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatgagggctgtctctggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttc
ctattgggcttgcctatcccgaaaatgagggtgtggcgctcgagttttagttattagaggtgggcggttctgagggtggcgctgtact
acctcctgagtacggtgatacacctatttccggcgtatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaa
ccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataatggttccgaaataggcagggggc
attaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatg
tatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccatttgcttttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaa
tcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctttttttagttattagaggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagg
gtggtggctctgagggtggcggttctgagtttttagttattagaggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggt
tccggtgatttttgattatgaaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctg
acgctaaaggcaaacttgatttctgtggctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggt
aatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatttccgt
caatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgcccttttgtctttatgcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaa
aataaacttatttccgtggtgtctttgcgtttctttttatatgttgccaccttttatgtatgtatttctacgtttgctaacatactgcgtaataagg
agtct

[0204] SEQ ID NO: 56 - 包括1X104之胺基酸序列的工程化pIII (殖株 F1)的核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatgagggctgtctctggaaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttc
ctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagtttagttattagaggtgcggttctgagggtggcggctacgtaa
accctctgactacggtgatacaacctatccgtggctatactatatcaacccttctgcacggcacttatccgcctggtactgagcaaaa
ccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagccttaatacttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcagggggg
cattaactgtttatacgggcactgtttactcaaggcactgaccccgttaaaactttattacagtacacttcctgtatcatcaaaagccatg
tatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaa.
tcgtctgacctgccttcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctttttagtttattagagttgcggcgctgagg
gtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccgtgcctcgtggctccgagtttgtt
tttgaaaaagatgcgcaaacgcgtaataagcgcggcgtatgacggaaaatacccgcatgaaaacgcgcgtacgtctgacgctaaaggca
aacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactg
gtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcaccttaatgaataattcgccgtcaatatttaccttc
cctccctcaatcggttgaatgtcgcccttgttcttttagcgcgtgtaaaccatatgaattttctattgattgttgacaaaataaacttattcc
gtgtcgtcttgcgtttctttatatgttgccaccttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct

[0205] SEQ ID NO: 57 - 8+11拷貝之核酸序列

aatgctactactattagtagaattgatgccaccttttcagctcgcgccccaaatgaaaatatagctaaacaggttattgaccatttgcg
aaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattggggaatcaactgttatatggaatgaaacttccagacaccgtactt
tagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcattatattcagcaattaagctctaagccatctgcaaaaatgacctcttatcaaaag
gagcaattaaagggtactctctaatcctgacctgttggagtttgcttccggtctggttcgcttgaagctcgaattaaaacgcgatatt
gaagtcttcgggcttcctctttaatctttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgattatg
gtcatttcgttttctgaactgtttaaagcatttgagggggatttcaatgaatattttatgacgattccgcagtattggacgctatccagtct

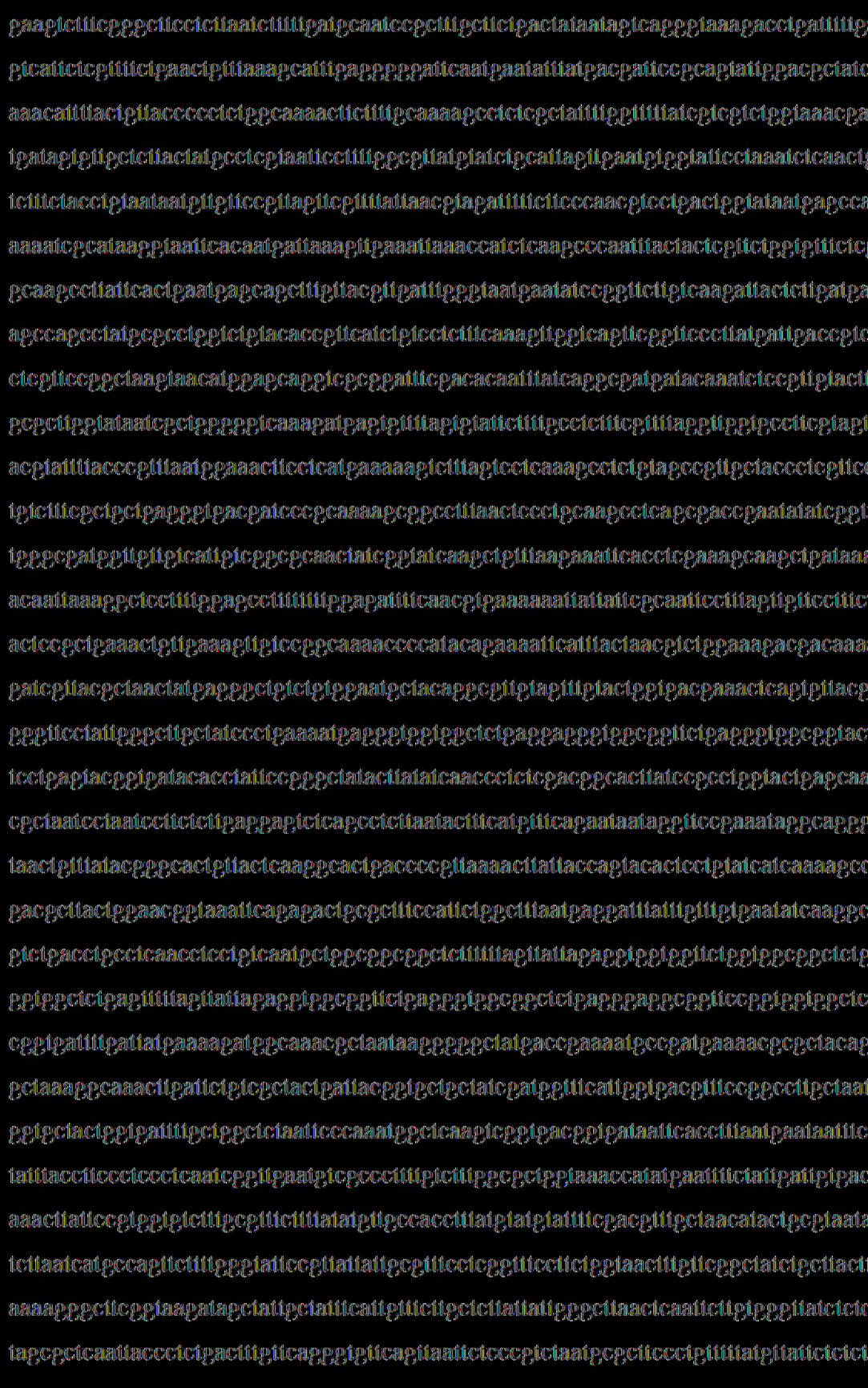
aaacatttactgtaccccctctggcaaaacttctttgcaaaagcctctcgctatttggttttatcgtcgtctggtaaacgagggtta
tgatagtgttgctcttactatgcctcgtaaattccttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggtatttcctaaaatctcaactgatgaa
tctttctacctgtaaataaatgttgtttccgttagttcgttttattaacgtagatttttcttcccaacgtcctgactggtataaatgaggccagttctt
aaaaatcgcataaggtaatttcacaatgattaaagttgaaattaaaccatctcaagcccaatttactactcgttctggtgtttctcgtcagg
gcaaggccttatttcactgaatgagcagctttgttacgttgatttgggtaatgaatatccggttcttgtcaagattactcttgatgaaggtc
aggccagcctatgcgcctggtctgtacaccgttcatctgtcctcttcaaagttggtcagttcggttcccttatgattgacctgtcgcc
ctcgttccggctaaggtaacatggaggcaggtcgcggatttcgacacaaatttatcaggcgatgatacaaatctccgttgtactttgtttc
gcgcttggataatcgcctgggggtcaaagatgaggtgttttagtgtatttcttttgcctctttcgttttaggttggtgccttcgtagtggcatt
acgtatttaccccgttgaatggaaacttcctcatgaaaaagtcttttagtcctcaaagcctctgtagccgttgctaccctcgttccgatgc
tgtctttcgcctgctgaggtgacgatcccgcaaaagcggcctttaactccctgcaagcctcagcgaccgaatatatcggttatgcg
tgggcgatggttgttgtcattgtcggcgcaactatcggtatcaagctgtttaagaaaattcacctcgaaagcaagctgataaaccgat
acaattaaagcctccttttgcagccttttttttgcagatttcaacgtggtaaaaaattattattcgcaatttccttttagttgttccttctattctc
actccgctgaaactgttgaaagttgtccggcaaaaacccccatacagaaaattcatttactaacgtctgggaaagacgacaaaaacttta
gatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacat
gggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctcctgagtgcgggtggcggttctgagggtggcggtactaaaacc
tcctgagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcgaacccttctgacggcacttatccgccttggtactgagcgaaaaccc
cgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagccctctaatacttttcatgttttcagaataaatagattccgaaataggcagggggcat
taacttgttatacgggcacgtgtactcaaggcactgaccccgttaaaactattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtat
gacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgcttttccatttctggcttaatgaggatttatttgttttgtgaatatcaaggccaatc
gtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggtttctgaggtggtggctctgagg
gtggcggttctgaggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggc
aaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaactgattctgtcgct
actgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggcttct
aatcccaaagctcaagtcggtgacggtgataattcaccttttaatgaataatttccgtcaatattttaccttccctccctcaaatcggtt
gaatgtcgcccttttgtcttttggcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaactttattccgtggtgtctttgcgttt
ctttatatgttgccaccttttatgtatgtattttcgacgttttgctaacatactgcgtaataaggagtcttaatcatgccagttcttttgggtat
tccgttattattcgttccttcggttccttctggtaacttttgttcggctatctgcttacttttcttaaaaagggcttcggtaagatagctatt
gctatttcattgtttcttgctcttattattgggcttaactcaattcttgtgggttatctctctgatattagcgcttcaatttacccttctgacttttgtt
cagggtgttcagttaatttctcccgtctaatgcgcttccctgttttttatgttattctctctgtaaaggctgctatttcatttttgacgttaaaac
aaaaaaatcgttttcttatttggattgggataaataatatggctgtttattttgtaactggcaaaattagggctctgcaaaggcgctcgttagc
gttggtaagattcaggataaaattgtagcttgggtgcaaaatagcaactaatcttgattttaaggcttcaaaacctcccgcaagtcggg
aggttcgctaaaacgcctcgcgttcttagaataccggataagccttctatatctgatttgcttgctattgggcgcggtaatgattcctta

cgatgaaaatataaaaaccggctgctgttctcgatgagtgcggtactggttaatacccgttcttggaatgataagggaaagacagcc
gattattgattggtttctacatgctcgtaaattaggatgggatattatttttcttgttcaggacttatctattgttgataaacaggcgcgttc
tgcattagctgaacatgttgttttattgtcgtcgtctggacagaattacttacctttgtcggtactttatattctcttattactggctcgaaa
atgcctctgcctaaattacatgttggcgttgttaaatatggcgatttcaattaagccctactgttgagcgttggcttttatactggtaag
aatttgtataacgcatatgatactaaacaggctttttctagtaattatgattccggtgttttatcttatttaacgccttatttatcacacggtc
ggtatttcaaaccattaaatttaggtcagaaagatgaagcttactaaaaatatattgaaaaagtttcacgcgtctttttgtctttcgatggg
attgcatcagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggttaaaaaggtagtctctcagacctatgatttttgataaatt
cactattgactctttcagcgtcttaatctaagctatcgctatgtttcaaggatctaagggaaaattaattaatagcgacgatttacag
aagcaaggttatcactcacatatattgatttatgtactgtttccatttaaaaaaggtaatttcaaatgaaattgttaaatgtaatttaatttttgtt
ttcttgatgtttgttttcatcatctttcttttgctcaggtaattgaaatgaataatttcgcctctgcgcgatttttgtaacttggtatttcaaagcaat
cagggcgaatccgttattgttttctcccgatgtaaaaggtactgttactgtatatttcatctgacgttaaaacctgaaaatctacgcaatttctt
tatttctgtttttacgtgcaaatgatttttgatatggtaggttctaaccctttccattatttcagaagtataatccaaacaatcaggattatattga
tgaattgccatcatctgataatcaggaatatgatgataatttccgctccttctggtggtttcttgttccgcaaaatgataatgttactcaa
actttaaaaattaataacgttcgggcaaaggattaatacgagttgtcgaattgtttgtaaagtctaaatacttctaaaatccttcaaatgtatt
atctatttgacgggctctaatctattagttgttagtgctccttaaagatatttttagataacctttccttcaatttccttttcaaacttgttgatttgccaaact
gaccagatattgattgagggtttgatatttgaggttcagcaaggtgatgcttttagatttttcatttgctgctggctctcagccgtggcact
gttgcaggcgggtgttaatactgaccgcctcacctctgttttatcttctgctggtggttcgttcggtatttttaatggcgatgttttagggct
atcagttcgcgcattaaagactaaatagccatttcaaaaaatattgtctgtgccacgtatttcttacgctttcaggttcagtcgaaaggttctatctc
tgttggccagaatgtcccttttattactggtcgtgtgactggtgaatctgccaatgtaaataattccatttcagacgattgagcgtcaaaa
atgtaggtatttccatgagcgttttcctgttgcaatggctggcggtaatattgttctggtattaccagcaaggccgatagttgagtt
cttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgctacaacggttaatttgcgtgatggacagactcttttactcggtgg
cctcactgattataaaaacacttctcaggattctggcgtaccgttcctgtctaaaatcccttaatcggcctcctgttagctcccgct
ctgattctaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccatagtacgcgccctgtagcggcgcattaagcgcggcg
ggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctccttcgcttcttcccttcctttctcgccca
cgttcgccggcttccccgtcaagctctaaatcgggggctcccttagggttccgattagtgcttacggcacctcgaccccaaaaa
aacttgattagggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttctttaat
agtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttgatttataaggattttgccgatttcggaaacca
ccatcacacaggatttcgccttgctggggcaaaccagcgtggaccgcttgctgcaacttctcaggggccaggcggtgaagggc
aatcagctgttgcccgtctcgctggtgaaaagaaaaaccaccctggcgcccaatacgcaaaccgcctctccccgcgcgttggccg
gattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcact
cattaggcaccccaggctttacactttatgcttccggctcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacggccaagg
agacagtcataatgaaatacctattgcctacggcagccgctggatttgttattactcgctgcccaaccagccatgggctaacgggg

ggaattccgggggccctttaaagaaattgcgatacgaattcttaaaggccccccgaattccccccgttataacgggcgaggatcc
gcgcgagcaaaagctcattagtgaagaggatcttgagacagtggagagctgcctggcaagccggcacaccgagaacagcttca
ccaatgttgcaaggatgataagaccctgcaccgctatgccaattacgaaggttgcttatgcaacgcaaccgctgtgcttctgtgc
acagcgcgatgagacccaatgctatggcaccttgggtccgatcgctctggcaattccggagaaccaaaggccgaggtagcgaag
gaggtggaagtgaaggcggaggatggaagcggctgcacaaaagccaccagaaatatggagacaccccgattccaggttaca
cctacattaatccgctgcatggtacataccctccaggcaccgaacagaatcggcaaaaccgaaccgagcctggaagaaaagc
caaccgcgtgaacacattatgttccaaaacaaccgtttcgtaaccgtcaaggagcccttgaccgtatacaccggtacagtgaccca
ggctacagatccggtgaagaccgtactatcaatatacaccgcttagcagcaaaggcaatgtacatgcatattgcaatggcaagttcc
gtcatttgtcattcatagcggtttcaacgaagaccgtttgtgtcgaatacgaggtcagagcagcgatttaccgcagccacgc
gttaacgcagctgctgcaaggcgaagcggcaagtttcggcgtggtcagaaggccgtgatcatccgaaggaggtggcagtgaat
gaggcggaacgcaaggagcgcgatcatgaggtggtagcggaagtcgcgcacttcgacgtacgagaagatggccaatgccaaac
aaatggcgcaatgacagagaacgcagacgagaatgcacttccaaagtgatgcaaaggctaagcgtgcacagcgttgccaacgcac
tatggaccagccaattgacggcttatcgtgagatgtcagcgggtctgcgcaacgtcgaacgcatcacagcgcgacttcgcaggctag
caacagccagatgccacaggtggagatgcgcacaacagtccgcgtgatgaacaacttcgccagtacctccgcgagctgcgccac
aaagccgtgagttccgtccgtacctttcgtctcagtcgcaagccgtacgagttcagccatgcgcctgcgataagattaatcttttcgc
cgagttttcgccattccgtgctctacgtggcaacgtttcatgtacgtttttcaggcaccttggcgaaatatcttacgcaacaaagaaagcgtaag
caatagcgtaagaggcccgcaccgatcgccctttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatggcgcctttgccgtggtttcggc
atccagaagcgctcccgtaaagcgtggcgtggagtggcattcttcctgaggccgatactgtcgtcgtcccctcaaactggcagatgca
cggttacgatgcgcccatctacaccaacgtgacctatcccattacggtcaatccgccgtttgttcccacggagaatccgacgggtt
gttactcgctcacatttaatgttgatgaaagctggctacaggaaggccagacgcgaattatttttgatggccgttcctatttggttaaaaa
atgagctgatttaacaaaaatttaatgcgaattttaacaaaatattaacgtttacaattttaaatattgctatacaatcttcctgttttttggg
gcttttctgattatcaaccggggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgattctcttgtttgctccagactctcag
gcaatgacctgatagcctttgtagatctctcaaaaatagctaccctctccggcattaatttatcagctagaacggttgaatatcatatt
gatggtgatttgactgtctccggcctttctcaccctttgaatctttacctacacattactcaggcattgcatttaaaatatatgagggttc
taaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtattacagggtcataaatgtttttctactcaccagttagcttttat
gctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttgccttgcctgtatgatttattggatgtt

[0206] SEQ ID NO: 58 - 8P+11P減黴之H4啶菌黴核酸序列

aatgctactactattagtagaattgatgccaccttttcagctcgcgccccaaatgaaaatatagctaaacaggttattgaccatttgcg
aaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaactgttatatggaatgaaacttccagacaccgtactt
tagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcattatattcagcaattaagctctaagccatccgcaaaaatgacctcttatcaaaag
gagcaattaaaggtactctctaatcctgacctgttggagtttgcttccggtctggttgccttgttgaagcttgtaattaaaactgcgataatt



agctctggaaagacgctcgttagcgttggtaagattcagataaaaattgtatctgggtgcaaaatagcaactaatcttgattaag
gcttcaaaacctcccgcaagtcgggaggttcgctaaaacgcctcgcgttcttagaaataccggataagccttctatatctgatttgctt
gctattgggcgcggtaatgatttcctacgatgaaaatataaaaacggcttgcttgttctcgatgagtgcggtactgggttaatacccgtt
cttggaatgataagggaaagacagccgattattgattggtttctacatgctcgtaaattaggatgggatattatttttctttgttcaggactt
atctatttgttgataaacaggcgcgcgttctgcattagctgaacatgttgttttattgtcgtcgtctggacagaattacttacctttttgtcggta
ctttatatttctcttcttattacttggctcgaaaatgcctctgccttaaattacatgttgcgcttgttaaatatgggcgatttctcaatttaagccctact
gttgagcgttgcttttatactggtaagaattttgtataacgcatatgatactaaacaggctttttctagtaattatgattccggtgttttatttct
tatttaacgccttatttatcacacggtcggtatttcaaaccattaaatttaggtcagaagatgaagctactaaaatatatttgaaaaaagt
ttcacgcgttcttttgtcttgcgattggattttgcatcagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggttaaaaaaggtag
tctctcagaccttatgatttttgataaatttcactattgactcttctcagcgtcttaaatctaagctatcgctatgttttcaaggattctaaaggga
aaattaaattaatagcgacgatttacagaagcaaggttatttcactcacatatattgatttatgtactgttccattaaaaaaaggtaaatttcaa
atgaaaattgttaaatgtaattaatttttgttttcttgatgtttgttttcatcatctcttttgctcaggtaattgaaatgaataaattcgccctctgcg
cgatttttgtaactttggtatttcaaagcaatcagggcgaatccgttattgtttctcccgatgtaaaaggtactgttactgtatatttcatctgac
gttaaacctgaaaatctacgcaatttctttatttctgttttacgtgcaaatgattttgtatggtaggttctaacccttccattatttcagaaag
tataatccaaaacaatcaggattatattgatgaattgccatcatctgataatcaggaatatgatgataatttccgcttccttctggtgttttct
ttgttccgcaaaaatgataatgttactcaaacttttaaaattaataacgttcgggcaaaggattaatacgagttgtcgaattgttttgtaaaa
gtctaatactcttaaatcctcaaatgtattatctattgacggctctaatctattagttgttagtgctcctaaagatatttatgataaccttcct
caatttcttttcaacttgttgattttccaaactgaccagatattgattgaggttttgatatttgaggttcagcaaggtgatgcttagatttttc
atttgctgcttggctctcagccgtggcactgttgcaggcggtgttaatactgaccgcctcacctctgttttatcttctgctggtggttcgtt
cggtatttttaatggcgatgttttaggctatcagttcgcgcattaaagactaatagccatttcaaaaatatttgtctgtgccacgtatttctt
acgctttcaggtcagaaggggttctatctctgttgccagaatgtccctttttattactggtcgtgtgactggtgaatctgccaatgtaaaat
aatccatttcagacgattgagcgtcaaaatgtaggtatttccatgagcgttttttcctgttgcaatggcttggcggtaatatttgttctggat
attaccagcaaggccgatagttttgagttcttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaaggatttgctacaacggttaatttt
gcgtgatggacagactcttttactcggtggcctcactgattataaaaaacacttctcaggattctggcgtaccgttcctgtgtcaaaatcc
cttttaatcggcctcctgttttagctcccgctctgattctaacgagaaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccatagtacgcgc
cctgtagcggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgc
ctccttcgcttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggcttccccgtcaagctctaaatcgggggctcccttagggttccgatt
tagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgattgggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcg
ccctttgacgttggagtccacgttcttttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcggtctattcttttga
ttataagggattttgccgatttcggaaccaccatcacacaggattttcgcctgctggggcaaaccagccgtggacccgcttgctgca
actctctcagggccaggcggtgaagggcaatcagctgttgcccgtctcgctggtgaaaagaaaaaccaccctggcgcccccaata
cgcaaaccgccttctcccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtga

gcgcaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccccaggcttgacactttatgcttccggctcgtataatgtgtggaatt
gtgagcggataacaatttcacacggaaggagacagtcataatgaaatacctattgcctacggcagccgctggattgttattactc
gctgcccaaccagccatggcctaacggggggaattcggggggcccttaaagaattcgcatacgaattcttaaagggcccccc
gaattccccccgttataacggccggagcatctggcgagcaaaagctcattagtgaacaggatcttgagacagtggagagctgcct
ggccaagccgcacaccgagaacagcttcaccaatgtttggaaggatgataagaccctggaccgctatgccaattacgaaggttg
cttatggaacgcaacccggtgtggttgtgtgcacaggcgatgagaccaatgctatggcacctgggtgccgatcggtctggcaatt
ccggagaacgaaggcggaggtagcgaaggaggtggaagtgaaggcggaggatccggaaggggctggcacaaagccacca
gaatatggagacaccccgattccaggttacacctacattaatccgctggatggtacatacccctcccaggcaccgaacagaatccgg
caaacccgaacccgagcctggaagaaagccaaccgctgaacacattatgttccaaaacaaccgttttcgtaaccgtcaaggag
ccctgaccgtatacaccggtacagtgacccagggtacagatccggtgaagacctactatcaatatacaccggttagcagcaagg
caatgtacgatgcatattggaatggcaagttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacgaagacccgtttgtgtgccgaatacca
gggtcagagcagcgatttaccgcagccaccggttaacgcaggtggtggaagctttttagttattagaggaggggggaagtggcgg
gtggtcagaaggcggaggatcggaatttttagttattagaggaggtggcagtgaaggaggcggaagcgaaggaggcggat
caggaggtggtagcggaagtggcgacttcgactacgagaagatggccaatgcaaacaaaggcgcaatgacagagaacgcag
acgagaatgcactgcaaagtgatgcaaacggtaagctggacagcgttgcaaccgactatggagcagcaattgacggctttatcg
gagatgtcagcggtctggcgaacggcaacggagcaacaggcgacttcgcaggtagcaacagccagatggcacaggttggag
atggcgacaacagtccgctgatgaacaactttcgccagtacctgccgagtctgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtacgttt
cggtgcaggcaagccgtacgagttcagcatcgactgcgataagattaatctttttcgcggagttttcgcattcctgctgtacgtggc
aacgttcatgtacgttttcagcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaagctaagcaatagcgaagaggcccgcaccgatc
gcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcgaatggcgctttgcctggtttccggcaccagaagcggtgccggaaagctgg
ctggagtgcgatcttcctgaggccgatactgtcgtcgtcccctcaaactggcagatgcacggttacgatgcgcccatctacacca
acgtgacctatcccattacggtcaatccgccgtttgttcccacggagaatccgacgggttgttactcgctcacatttaatgttgatga
aagctggctacaggaaggccagacgcgaattatttttgatggcgttcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaatg
cgaattttaacaaaatattaacgtttacaatttaaatatttgcttatacaatcttcctgtttttggggcttttctgattatcaaccggggtac
atatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgattctcttgtttgctccagactctcaggcaatgacctgatagcctttgtaga
tctctcaaaaatagctaccctctccggcattaatttatcagctagaacggttgaatatcatattgatggtgatttgactgtctccggcct
ttctcacccttttgaatctttacctacacattactcaggcattgcatttaaaatatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaat
aaaggcttctcccgcaaaagtattacagggtcataatgtttttggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaatttg
ctaattctttgccttgcctgtatgattattggacgtt

【0207】 SEQ ID NO: 59 – 野生型M13噬菌體之pIII核酸序列

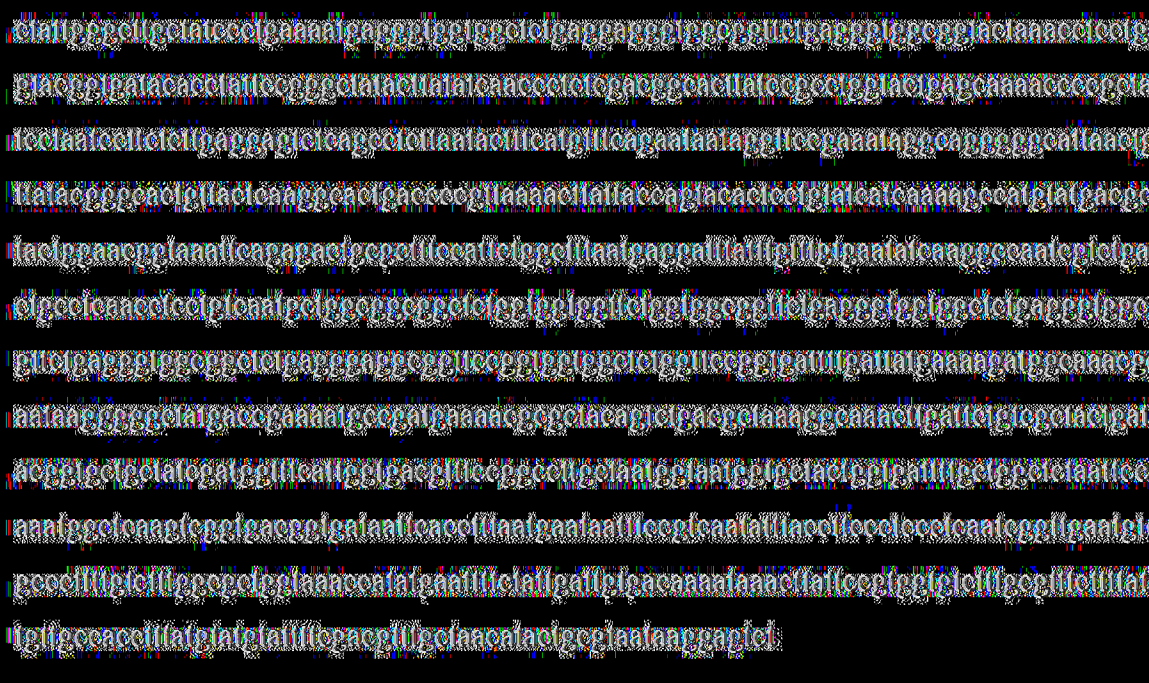
gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatccccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgtt
acgctaactatgagggctgtctgtggaattgctacagcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcc
tattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacgg
taaatcctcctgagtacggtgatacacctatteeggcgctaactatgcatcaacctgtgcagcgtcactttatccgcgccgtacctga
aaccccgcgtaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataaaggttccgaaatagcgcag
gccatttaacgtcttatacggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaactattaccgattgcactccctgtatcatcaaaagcc
atgtatgacgcttactggaacgtaaattctagagctggcgttccatctgtcttttaatgaggattccatttgttgtgaatatcaaagg
ccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggct
ctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaaa
gatggcaaacgcgtaataaggcgggtgctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaactgattc
tggctacatgattacggttgtgcatcgatggttttattggtgacgttccggccttgctaatgtaatgttgctatttgctgatttgct
ggctctaattcccaaaatggctcaagtcgtgacggtgataatttcacgttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaa
tcggttgaatgtcgcccttttgtctttatgcgatgggtaaaccatatgaatttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctt
tcgttttcttttatatgttgccaccttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct

[0208] SEQ ID NO: 60 - 野生型M13噬菌體之pIII胺基酸序列

AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQC
YGTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGT
YPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTVTQGTDPVK
TYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPVN
AGGGSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANK
GAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGFIGDVSGLANGNGATGDFAG
SNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFSAGKPYEFSIDCDKINL
FRGVFAFLLYVATFMYVFSTFANILRNKES

[0209] SEQ ID NO: 61 - M13 8+11噬菌體載體之野生型pIII核酸序列

gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatccccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgt
tacgctaactatgagggctgtctgtggaattgctacagcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttc



[0210] SEQ ID NO: 62 (由重組及野生型g.III基因(無信號肽)編碼之成熟噬菌體M13表面蛋白P.III)

AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQC
YGTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGT
YPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTVTQGTDPVK
TYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPVN
AGGGSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANK
GAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGFIGDVSGLANGNGATGDFAG
SNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFGAGKPYEFSIDCDKIN
FRGVFAFLLYVATFMYVFSTFANILRNKES

[0211] SEQ ID NO: 63 (由突變野生型g.III (無信號肽)編碼之成熟突變噬菌體M13表面蛋白P.III (L8P + S11P胺基酸取代))

AETVESCPAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQC
YGTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGT
YPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTVTQGTDPVK
TYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPVN
AGGGSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANK
GAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGFIGDVSGLANGNGATGDFAG
SNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFGAGKPYEFSIDCDKIN
FRGVFAFLLYVATFMYVFSTFANILRNKES

[0212] SEQ ID NO:64 (重組g.III基因之核苷酸序列(無信號肽編碼序列))

gccgagacagtgcgagagctgcctgcgccaagtcgcacaccgagaacagcttcaccaatgttgcgaaggcatgataagaccccgca
ccgctatgccaattacgaaggttgctatgcgaacgcaaccgctgtgcttgtgcacaggcgatgcagacccaatgctatgcgcacc
tgcgtgccgatcgctctgcgcaattccgcgagaacgaaagccgcgaggtagcgaagcgaggtgcgaagtgaagccgcgagcgatcgca
agggcgtgcgcacaaagccaccacgagaatatgcgagacaccccgattccaggttacacctacattaatccgctcgatgctacataccc
tccaggcaccgaacagaatccggcaaacccgaaccccgagcctgcgaagaaagccaaccgctgaacacatttatgttccaaaaca
accgtttcgtaaccgtcaagcgagccctgaccgtatacaccggtacagtgacccagcggtacagatccggtgaagacctactatca
atatacaccggttagcagcaaggcaatgtacgatgcatatggcaatgttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacgca
agaccttttgtgtgcgaataccagggtcagagcagcgattaccgcagccaccggttaacgcagtggtggcaagcggcgagcgc
gaagtggccgtggctcagaaggcggagcatcggaagcgagtgcgagtgaagcgagcgcgaagcgaagcgagcgcgcgatcag
gaggtggtagcggcgaagtggcgactcgactacgagaagatggccaatgcaaacaaagccgcgaatgacagagaacgcagacg
agaatgcactgcaaagtgatgcaaaggctaagctggacagcgtgcaaaccgactatggagcagcaatgacggcttatcggag
atgtcagcggtctggcgaacggcaacggagcaacagccgacttcgcagtagcaacagccagatggcacagggtggagatg
gcgacaacagtccgctatgaacaacttcgccagtacctgccgagtctgccacaaagccgtcgagtggccgtccgttttgtttcggt
gcaggcaagccgtacgagttcagcatcgactcgataagatttaatctttttcgcgagtttttcgcatttcctgctgtacgtggcaacg
ttcatgtacgttttcagcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaaagc

[0213] SEQ ID NO: 65 (突變野生型g.III基因之核苷酸序列(編碼L8P + S11P胺基酸取代)(無信號肽編碼序列))

gccgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcg
ttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggtt
cctattgggcttggctaccctgaaaatgagggtgttcactgcggtggagtgtctgaaggcggttctgagggtggtcgttctgagggtgggtct
ctaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcaacccttctgacggcacttatccgcctggtactgagc
aaaacccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatacttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcagg

ggggcattaacttgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaag
ccatgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaag
gccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtgg
ctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaaa
agatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgatt
ctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttg
ctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctc
aatcggttgaatgtcgcccttttgtctttggcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtc
tttgcgtttcttttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct

[0214] SEQ ID NO: 66 - M13 8+11噬菌體載體之野生型pIII胺基酸序列

AETVESCPAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQC
YGTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGTYPPG
TEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTVTQGTDPVKTYYQ
YTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDLFVCEYQGQSSDLPQPPVNAGGG
SGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANKGAMT
ENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGFIGDVSGLANGNGATGDFAGSNSQ
MAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFGAGKPYEFSIDCDKINLFRGV
FAFLLYVATFMYVFSTFANILRNKES

[0215] SEQ ID NO: 67 - M13 8+11噬菌體載體之pIII核酸序列

gccgagacagtggagagctgcctggccaagccgcacaccgagaacagcttcaccaatgtttggaaggatgataagaccctgga
ccgctatgccaattacgaaggttgcttatggaacgcaaccggtgtggttgtgtgcacaggcgatgagacccaatgctatggcacc
tgggtgcccatcggtctggcaattccggagaacgaaggcggcggtagcgaaggaggtggaagtgaaggcggaggatcgga
agggggtggcacaaagccaccagaatatggagacaccccgattccaggttacacctacattaatccgctggatggtacataccc
tccaggcaccgaacagaatccggcaaacccgaacccgagcctggaagaaagccaaccgctgaacacatttatgttccaaaaca
accgttttcgtaaccgtcaaggagccctgaccgtatacaccggtacagtgacccagggtacagatccggtgaagacctactatca
atatacaccggttagcagcaaggcaatgtacgatgcatattggaatggcaagttccgtgattgtgcattccatagcggtttcaacga
agacctgtttgtgtgcgaataccagggtcagagcagcgatttaccgcagccacccgttaacgcaggtggcggaagcggaggc
ggaagtggcggtggctcagaaggcggcagcgaaggaggtggcagtgaaggaggcggaagcgaaggcggaggcggatca
ggaggtggtagcggaagtggcgacttcgactacgagaagatggccaatgcaaacaaaggcgcaatgacagagaacgcagac

gagaatgcactgcaaagtgatgcaaagcgctaagctggacagcgttgcaaccgactatggagcagcaattacgcgcttttatcgga

gatgtcagcggctctggcgaaacggcaacggagcaacaggcgacttcgcagglagcaacagccagatggcacaggttggagat

ggcgacaacagtccgctgatgaacaacttlcgccagtaccigccgagtctgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtacgttttcg

gtgcaggcaagccgtacgagtlcagcatcgactgcgataagattaatctttttcgcgcgagttttcgcatlcctgctgtacgtggcaa

cgttcatgtacgttttcagcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaagc

[(0216)] SEQ ID NO: 68 - M13 8-11噬菌體被膜之pIII胺基酸序列

AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQC

YGTWVPIGLAIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGT

YPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQGALTVYTGTVTQGTDPVK

TYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPVN

AGGGSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANK

GAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGFIGDVSGLANGNGATGDFAG

SNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPYVFGAGKPYEFSIDCDKINL

FRGVFAFLLYVATFMYVFSTFANILRNKES

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3" fileName="C254187SEQA.xml"
softwareName="WIPO Sequence" softwareVersion="2.2.0" productionDate="2023-05-
11">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/311,270</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-02-17</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>22339</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/311,270</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-02-17</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">美商美國禮來大藥廠(ELI LILLY AND
COMPANY)</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>ELI LILLY AND COMPANY</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">基於噬菌體展示之細胞穿透肽發現平台及製備及使
用其之方法</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>68</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6407</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6407</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q3">
```

<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>M13 bacteriophage</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>M13噬菌體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aacgctactactattagtagaattgatgccacctttcagctcgcgccccaaatgaaaatat
agctaaacaggttattgaccatttgcgaaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaa
ctgttacatggaatgaaacttccagacaccgtactttagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcaccagattcag
caattaagctctaagccatccgcaaaaatgacctcttatcaaaaggagcaattaaaggtactctctaatcctgacctgtt
ggagtttgcttccggtctggttcgctttgaagctcgaattaaaacgcgatatttgaagtctttcgggcttcctcttaatc
ttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgatttatggtcattctcgttt
tctgaactgtttaaagcatttgaggggattcaatgaatatttatgacgattccgcagtattggacgctatccagtctaa
acattttactattacccccctctggcaaaacttcttttgcaaaagcctctcgctattttggtttttatcgtcgtctggtaa
acgagggttatgatagtgttgctcttactatgcctcgtaattccttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggt
attcctaaatctcaactgatgaatctttctacctgtaataatgttgttccgttagttcgttttattaacgtagatttttc
ttcccaacgtcctgactggtataatgagccagttcttaaaatcgcataaggtaattcacaatgattaaagttgaaattaa
accatctcaagcccaatttactactcgttctggtgtttctcgtcagggcaagccttattcactgaatgagcagctttgtt
acgttgatttgggtaatgaatatccggttcttgtcaagattactcttgatgaaggtcagccagcctatgcgcctggtctg
tacaccgttcatctgtcctctttcaaagttggtcagttcggttcccttatgattgaccgtctgcgcctcgttccggctaa
gtaacatggagcaggtcgcggatttcgacacaatttatcaggcgatgatacaaatctccgttgtactttgtttcgcgctt
ggtataatcgctgggggtcaaagatgagtgttttagtgtattctttcgcctctttcgttttaggttggtgccttcgtagt
ggcattacgtattttacccgtttaatggaaacttcctcatgaaaaagtctttagtcctcaaagcctctgtagccgttgct
accctcgttccgatgctgtctttcgctgctgagggtgacgatcccgcaaaagcggcctttaactccctgcaagcctcagc
gaccgaatatatcggttatgcgtgggcgatggttgttgtcattgtcggcgcaactatcggtatcaagctgtttaagaaat
tcacctcgaaagcaagctgataaaccgatacaattaaaggctccttttggagccttttttttttggagattttcaacatga
aaaaattattattcgcaattcctttagttgttcctttctattctcactccgctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaa
ccccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggttgtct
gtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgcta
tccctgaaaatgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcct
gagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaa
ccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaata
ggcaggggcattaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcct
gtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgagga
tccattcgtttgtgaatatcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtg
gttctggtggcggctctgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggt
ggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataaggggggctatgaccgaaaatgccgatga
aaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattg
gtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggt

gacggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgcccttt
tgtctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttc
ttttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtcttaatcatgccag
ttcttttgggtattccgttattattgcgtttcctcggtttccttctggtaactttgttcggctatctgcttacttttctt
aaaaagggcttcggtaagatagctattgctatttcattgtttcttgctcttattattgggcttaactcaattcttgtggg
ttatctctctgatattagcgctcaattaccctctgactttgttcagggtgttcagttaattctcccgtctaatgcgcttc
cctgtttttatgttattctctctgtaaaggctgctattttcatttttgacgttaaacaaaaaatcgtttcttatttggat
tgggataaataatatggctgtttattttgtaactggcaaattaggctctggaaagacgctcgttagcgttggtaagattc
aggataaaattgtagctgggtgcaaaatagcaactaatcttgatttaaggcttcaaaacctcccgcaagtcgggaggttc
gctaaaacgcctcgcgttcttagaataccggataagccttctatatctgatttgcttgctattgggcgcggtaatgattc
ctacgatgaaaataaaaacggcttgcttgttctcgatgagtgcggtacttggtttaatacccgttcttggaatgataagg
aaagacagccgattattgattggtttctacatgctcgtaaattaggatgggatattatttttcttgttcaggacttatct
attgttgataaacaggcgcgttctgcattagctgaacatgttgtttattgtcgtcgtctggacagaattactttacctttt
tgtcggtactttatattctcttattactggctcgaaaatgcctctgcctaaattacatgttggcgttgttaaatatggcg
attctcaattaagccctactgttgagcgttggctttatactggtaagaatttgtataacgcatatgatactaaacaggct
ttttctagtaattatgattccggtgtttattcttatttaacgccttatttatcacacggtcggtatttcaaaccattaaa
tttaggtcagaagatgaaattaactaaaatatatttgaaaaagttttctcgcgttctttgtcttgcgattggatttgcat
cagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggttaaaaaggtagtctctcagacctatgattttgataaa
ttcactattgactcttctcagcgtcttaatctaagctatcgctatgttttcaaggattctaagggaaaattaattaatag
cgacgatttacagaagcaaggttattcactcacatatattgatttatgtactgtttccattaaaaaaggtaattcaaatg
aaattgttaaatgtaattaattttgttttcttgatgtttgtttcatcatcttcttttgctcaggtaattgaaatgaataa
ttcgcctctgcgcgattttgtaacttggtattcaaagcaatcaggcgaatccgttattgtttctcccgatgtaaaaggta
ctgttactgtatattcatctgacgttaaacctgaaaatctacgcaatttctttatttctgttttacgtgctaataatttt
gatatggttggttcaattccttccataattcagaagtataatccaaacaatcaggattatattgatgaattgccatcatc
tgataatcaggaatatgatgataattccgctccttctggtggtttctttgttccgcaaaatgataatgttactcaaactt
ttaaaattaataacgttcgggcaaaggatttaatacgagttgtcgaattgtttgtaaagtctaatacttctaaatcctca
aatgtattatctattgacggctctaatctattagttgttagtgcacctaaagatattttagataaccttcctcaattcct
ttctactgttgatttgccaactgaccagatattgattgagggtttgatatttgaggttcagcaaggtgatgctttagatt
tttcatttgctgctggctctcagcgtggcactgttgcaggcggtgttaatactgaccgcctcacctctgttttatcttct
gctggtggttcgttcggtatttttaatggcgatgttttagggctatcagttcgcgcattaaagactaatagccattcaaa
aatattgtctgtgccacgtattcttacgctttcaggtcagaagggttctatctctgttggccagaatgtccctttttatta
ctggtcgtgtgactggtgaatctgccaatgtaaataatccatttcagacgattgagcgtcaaaatgtaggtatttccatg
agcgtttttcctgttgcaatggctggcggtaatattgttctggatattaccagcaaggccgatagtttgagttcttctac
tcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgctacaacggttaatttgcgtgatggacagactcttttactcg
gtggcctcactgattataaaaacacttctcaagattctggcgtaccgttcctgtctaaaatccctttaatcggcctcctg
tttagctcccgctctgattccaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccatagtacgcgccctgtagcg
gcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttc
gctttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccg
atttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgatttgggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgataga
cggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccct

atctcgggctattcttttgatttataagggattttgccgatttcggcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaa
atttaacgcgaattttaacaaaatattaacgtttacaatttaaatatttgcttatacaatcttcctgtttttggggcttt
tctgattatcaaccggggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgattctcttgtttgctccaga
ctctcaggcaatgacctgatagcctttgtagacctctcaaaaatagctaccctctccggcatgaatttatcagctagaac
ggttgaatatcatattgatggtgatttgactgtctccggcctttctcacccttttgaatctttacctacacattactcag
gcattgcatttaaaatatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtatta
cagggtcataatgtttttggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttgcc
ttgcctgtatgatttattggatgtt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6398</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6398</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>genomic DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q80">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>M13 bacteriophage</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>M13噬菌體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatgctactactattagtagaattgatgccacctttcagctcgcgccccaaatgaaaatat
agctaaacaggttattgaccatttgcgaaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaa
ctgttacatggaatgaaacttccagacaccgtactttagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcaccagattcag
caattaagctctaagccatctgcaaaaatgacctcttatcaaaaggagcaattaaaggtactctctaatcctgacctgtt
ggagtttgcttccggtctggttcgctttgaagctcgaattaaaacgcgatatttgaagtctttcgggcttcctcttaatc
ttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgatttatggtcattctcgttt
tctgaactgtttaaagcatttgaggggattcaatgaatatttatgacgattccgcagtattggacgctatccagtctaa
acattttactattacccccctctggcaaaacttcttttgcaaaagcctctcgctattttggtttttatcgtcgtctggtaa

acgagggttatgatagtgttgctcttactatgcctcgtaattccttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggt
attcctaaatctcaactgatgaatctttctacctgtaataatgttgttccgttagttcgttttattaacgtagatttttc
ttcccaacgtcctgactggtataatgagccagttcttaaaatcgcataaggtaattcacaatgattaaagttgaaattaa
accatctcaagcccaatttactactcgttctggtgtttctcgtcagggcaagccttattcactgaatgagcagctttgtt
acgttgatttgggtaatgaatatccggttcttgtcaagattactcttgatgaaggtcagccagcctatgcgcctggtctg
tacaccgttcatctgtcctctttcaaagttggtcagttcggttcccttatgattgaccgtctgcgcctcgttccggctaa
gtaacatggagcaggtcgcggatttcgacacaatttatcaggcgatgatacaaatctccgttgtactttgtttcgcgctt
ggtataatcgctgggggtcaaagatgagtgttttagtgtattctttcgcctctttcgttttaggttggtgccttcgtagt
ggcattacgtattttacccgtttaatggaaacttcctcatgaaaaagtctttagtcctcaaagcctctgtagccgttgct
accctcgttccgatgctgtctttcgctgctgagggtgacgatcccgcaaaagcggcctttaactccctgcaagcctcagc
gaccgaatatatcggttatgcgtgggcgatggttgttgtcattgtcggcgcaactatcggtatcaagctgtttaagaaat
tcacctcgaaagcaagctgataaaccgatacaattaaaggctccttttggagccttttttttttggagattttcaacgtga
aaaaattattattcgcaattcctttagttgttcctttctattctcactccgctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaa
tcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtct
gtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgcta
tccctgaaaatgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcct
gagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaa
ccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaata
ggcaggggggcattaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcct
gtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgagga
tttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtg
gttctggtggcggctctgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggt
ggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataaggggggctatgaccgaaaatgccgatga
aaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattg
gtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggt
gacggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttcccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttt
tgtctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttc
ttttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtcttaatcatgccag
ttcttttgggtattccgttattattgcgtttcctcggtttccttctggtaactttgttcggctatctgcttacttttctt
aaaaagggcttcggtaagatagctattgctatttcattgtttcttgctcttattattgggcttaactcaattcttgtggg
ttatctctctgatattagcgctcaattaccctctgactttgttcagggtgttcagttaattctcccgtctaatgcgcttc
cctgtttttatgttattctctctgtaaaggctgctattttcatttttgacgttaaacaaaaaatcgtttcttatttggat
tgggataaataatatggctgtttattttgtaactggcaaattaggctctggaaagacgctcgttagcgttggtaagattc
aggataaaattgtagctgggtgcaaaatagcaactaatcttgatttaaggcttcaaaacctcccgcaagtcgggaggttc
gctaaaacgcctcgcgttcttagaataccggataagccttctatatctgatttgcttgctattgggcgcggtaatgattc
ctacgatgaaaataaaaacggcttgcttgttctcgatgagtgcggtacttggtttaatacccgttcttggaatgataagg
aaagacagccgattattgattggtttctacatgctcgtaaattaggatgggatattatttttcttgttcaggacttatct
attgttgataaacaggcgcgttctgcattagctgaacatgttgtttattgtcgtcgtctggacagaattactttacctttt
tgtcggtactttatattctcttattactggctcgaaaatgcctctgcctaaattacatgttggcgttgttaaatatggcg
attctcaattaagccctactgttgagcgttggctttatactggtaagaatttgtataacgcatatgatactaaacaggct

ttttctagtaattatgattccggtgtttattcttatttaacgccttatttatcacacggtcggtatttcaaaccattaaa
tttaggtcagaagatgaagcttactaaaatatatttgaaaaagttttcacgcgttctttgtcttgcgattggatttgcat
cagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggttaaaaaggtagtctctcagacctatgattttgataaa
ttcactattgactcttctcagcgtcttaatctaagctatcgctatgttttcaaggattctaagggaaaattaattaatag
cgacgatttacagaagcaaggttattcactcacatatattgatttatgtactgtttccattaaaaaaggtaattcaaatg
aaattgttaaatgtaattaattttgttttcttgatgtttgtttcatcatcttcttttgctcaggtaattgaaatgaataa
ttcgcctctgcgcgattttgtaacttggtattcaaagcaatcaggcgaatccgttattgtttctcccgatgtaaaaggta
ctgttactgtatattcatctgacgttaaacctgaaaatctacgcaatttctttatttctgttttacgtgctaataatttt
gatatggttggttcaattccttccataattcagaagtataatccaaacaatcaggattatattgatgaattgccatcatc
tgataatcaggaatatgatgataattccgctccttctggtggtttctttgttccgcaaaatgataatgttactcaaactt
ttaaaattaataacgttcgggcaaaggatttaatacgagttgtcgaattgtttgtaaagtctaatacttctaaatcctca
aatgtattatctattgacggctctaatctattagttgttagtgcacctaaagatattttagataaccttcctcaattcct
ttctactgttgatttgccaactgaccagatattgattgagggtttgatatttgaggttcagcaaggtgatgctttagatt
tttcatttgctgctggctctcagcgtggcactgttgcaggcggtgttaatactgaccgcctcacctctgttttatcttct
gctggtggttcgttcggtatttttaatggcgatgttttagggctatcagttcgcgcattaaagactaatagccattcaaa
aatattgtctgtgccacgtattcttacgctttcaggtcagaagggttctatctctgttggccagaatgtccctttttatta
ctggtcgtgtgactggtgaatctgccaatgtaaataatccatttcagacgattgagcgtcaaaatgtaggtatttccatg
agcgtttttcctgttgcaatggctggcggtaatattgttctggatattaccagcaaggccgatagtttgagttcttctac
tcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgctacaacggttaatttgcgtgatggacagactcttttactcg
gtggcctcactgattataaaaacacttctcaagattctggcgtaccgttcctgtctaaaatccctttaatcggcctcctg
tttagctcccgctctgattccaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccatagtacgcgccctgtagcg
gcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttc
gctttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccg
atttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgatttgggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgataga
cggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccct
atctcgggctattcttttgatttataagggattttgccgatttcggtaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaatgc
gaattttaacaaaatattaacgtttacaatttaaatatttgcttatacaatcttcctgtttttggggcttttctgattat
caaccggggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgattctcttgtttgctccagactctcaggc
aatgacctgatagcctttgtagatctctcaaaaatagctaccctctccggcattaatttatcagctagaacggttgaata
tcatattgatggtgatttgactgtctccggcctttctcaccctttgaatctttacctacacattactcaggcattgcat
ttaaaatatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtattacagggtcat
aatgtttttggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttgccttgcctgta
tgatttattggacgtt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>6428</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..6428</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q81">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatgctactactattagtagaattgatgccacctttcagctcgcgccccaaatgaaaatat
agctaaacaggttattgaccatttgcgaaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaa
ctgttacatggaatgaaacttccagacaccgtactttagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcaccagattcag
caattaagctctaagccatctgcaaaaatgacctcttatcaaaaggagcaattaaaggtactctctaatcctgacctgtt
ggagtttgcttccggtctggttcgctttgaagctcgaattaaaacgcgatatttgaagtctttcgggcttcctcttaatc
ttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgatttatggtcattctcgttt
tctgaactgtttaaagcatttgaggggattcaatgaatatttatgacgattccgcagtattggacgctatccagtctaa
acattttactattacccccctctggcaaaacttcttttgcaaaagcctctcgctattttggtttttatcgtcgtctggtaa
acgagggttatgatagtgttgctcttactatgcctcgtaattccttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggt
attcctaaatctcaactgatgaatctttctacctgtaataatgttgttccgttagttcgttttattaacgtagatttttc
ttcccaacgtcctgactggtataatgagccagttcttaaaatcgcataaggtaattcacaatgattaaagttgaaattaa
accatctcaagcccaatttactactcgttctggtgtttctcgtcagggcaagccttattcactgaatgagcagctttgtt
acgttgatttgggtaatgaatatccggttcttgtcaagattactcttgatgaaggtcagccagcctatgcgcctggtctg
tacaccgttcatctgtcctctttcaaagttggtcagttcggttcccttatgattgaccgtctgcgcctcgttccggctaa
gtaacatggagcaggtcgcggatttcgacacaatttatcaggcgatgatacaaatctccgttgtactttgtttcgcgctt
ggtataatcgctgggggtcaaagatgagtgttttagtgtattctttcgcctctttcgttttaggttggtgccttcgtagt
ggcattacgtattttacccgtttaatggaaacttcctcatgaaaaagtctttagtcctcaaagcctctgtagccgttgct
accctcgttccgatgctgtctttcgctgctgagggtgacgatcccgcaaaagcggcctttaactccctgcaagcctcagc
gaccgaatatatcggttatgcgtgggcgatggttgttgtcattgtcggcgcaactatcggtatcaagctgtttaagaaat
tcacctcgaaagcaagctgataaaccgatacaattaaaggctccttttggagccttttttttttggagattttcaacgtga
aaaaattattattcgcaattcctttagttgttcctttctattctcactccgctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaa
tcccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtct
```

gtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgcta
tccctgaaaatgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcct
gagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaa
ccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaata
ggcaggggcattaactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcct
gtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgagga
tttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctcttttttag
ttattagaggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggctctgagtttttagttattagaggtggcggttctgag
ggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaa
taaggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactg
attacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgct
ggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttc
cctccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaa
taaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacata
ctgcgtaataaggagtcttaatcatgccagttcttttgggtattccgttattattgcgtttcctcggtttccttctggta
actttgttcggctatctgcttacttttcttaaaaagggcttcggtaagatagctattgctatttcattgtttcttgctct
tattattgggcttaactcaattcttgtgggttatctctctgatattagcgctcaattaccctctgactttgttcagggtg
ttcagttaattctcccgtctaatgcgcttccctgtttttatgttattctctctgtaaaggctgctattttcatttttgac
gttaaacaaaaaatcgtttcttatttggattgggataaataatatggctgtttattttgtaactggcaaattaggctctg
gaaagacgctcgttagcgttggtaagattcaggataaaattgtagctgggtgcaaaatagcaactaatcttgatttaagg
cttcaaaacctcccgcaagtcgggaggttcgctaaaacgcctcgcgttcttagaataccggataagccttctatatctga
tttgcttgctattgggcgcggtaatgattcctacgatgaaaataaaaacggcttgcttgttctcgatgagtgcggtactt
ggtttaatacccgttcttggaatgataaggaaagacagccgattattgattggtttctacatgctcgtaaattaggatgg
gatattatttttcttgttcaggacttatctattgttgataaacaggcgcgttctgcattagctgaacatgttgtttattg
tcgtcgtctggacagaattactttacctttttgtcggtactttatattctcttattactggctcgaaaatgcctctgccta
aattacatgttggcgttgttaaatatggcgattctcaattaagccctactgttgagcgttggctttatactggtaagaat
ttgtataacgcatatgatactaaacaggctttttctagtaattatgattccggtgtttattcttatttaacgccttattt
atcacacggtcggtatttcaaaccattaaatttaggtcagaagatgaagcttactaaaatatatttgaaaaagttttcac
gcgttctttgtcttgcgattggatttgcatcagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggttaaaaag
gtagtctctcagacctatgattttgataaattcactattgactcttctcagcgtcttaatctaagctatcgctatgtttt
caaggattctaagggaaaattaattaatagcgacgatttacagaagcaaggttattcactcacatatattgatttatgta
ctgtttccattaaaaaaggtaattcaaatgaaattgttaaatgtaattaattttgttttcttgatgtttgtttcatcatc
ttcttttgctcaggtaattgaaatgaataattcgcctctgcgcgattttgtaacttggtattcaaagcaatcaggcgaat
ccgttattgtttctcccgatgtaaaaggtactgttactgtatattcatctgacgttaaacctgaaaatctacgcaatttc
tttatttctgttttacgtgctaataattttgatatggttggttcaattccttccataattcagaagtataatccaaacaa
tcaggattatattgatgaattgccatcatctgataatcaggaatatgatgataattccgctccttctggtggtttctttg
ttccgcaaaatgataatgttactcaaacttttaaaattaataacgttcgggcaaaggatttaatacgagttgtcgaattg
tttgtaaagtctaatacttctaaatcctcaaatgtattatctattgacggctctaatctattagttgttagtgcacctaa
agatattttagataaccttcctcaattcctttctactgttgatttgccaactgaccagatattgattgagggtttgatat
ttgaggttcagcaaggtgatgctttagattttcatttgctgctggctctcagcgtggcactgttgcaggcggtgttaat

actgaccgcctcacctctgttttatcttctgctggtggttcgttcggtatttttaatggcgatgttttagggctatcagt
tcgcgcattaaagactaatagccattcaaaaatattgtctgtgccacgtattcttacgctttcaggtcagaagggttcta
tctctgttggccagaatgtccctttattactggtcgtgtgactggtgaatctgccaatgtaaataatccatttcagacg
attgagcgtcaaaatgtaggtatttccatgagcgtttttcctgttgcaatggctggcggtaatattgttctggatattac
cagcaaggccgatagtttgagttcttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgctacaacggtta
atttgcgtgatggacagactcttttactcggtggcctcactgattataaaaacacttctcaagattctggcgtaccgttc
ctgtctaaaatccctttaatcggcctcctgtttagctcccgctctgattccaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgt
caaagcaaccatagtacgcgccctgtagcggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctaca
cttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgctttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagc
tctaaatcgggggctcccttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgatttgggtgatg
gttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcgcccttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactc
ttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcgggctattcttttgatttataagggattttgccgatttcggtaaa
aaatgagctgatttaacaaaaatttaatgcgaattttaacaaaatattaacgtttacaatttaaatatttgcttatacaa
tcttcctgtttttggggcttttctgattatcaaccggggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatc
gattctcttgtttgctccagactctcaggcaatgacctgatagcctttgtagatctctcaaaaatagctaccctctccgg
cattaatttatcagctagaacggttgaatatcatattgatggtgatttgactgtctccggcctttctcacccttttgaat
ctttacctacacattactcaggcattgcatttaaaatatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaag
gcttctcccgcaaaagtattacagggtcataatgtttttggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgct
taattttgctaattctttgccttgcctgtatgatttattggacgtt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q82">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FLVIR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q83">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagggt
ggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac
ttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt
ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggctct
gagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatga
aaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaac
```

ttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggt
gctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataattt
ccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttagcgctggtaaaccatatgaatttt
ctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacctttatgtatgtattt
tctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>406</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..406</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q84">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQCYGTWVPIGL
AIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGTYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFR
NRQGALTVYTGTVTQGTDPVKTYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDLFVCEYQGQSSDLPQPPVNAGGGSG
GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANKGAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGF
IGDVSGLANGNGATGDFAGSNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFSAGKPYEFSIDCDKINLFRGVFA
FLLYVATFMYVFSTFANILRNKES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>55</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..55</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q85">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggta</INSDS
eq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="8">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>18</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..18</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q86">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GGGSEGGGSEGGGSEGGG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>117</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..117</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q87">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>ggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggctctgagggtggcgg
ttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggt</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>39</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..39</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q88">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>GGGSGGGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSG</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>1218</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..1218</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q89">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccgagacagtggagagctgcctggccaagtcgcacaccgagaacagcttcaccaatgtttg
gaaggatgataagaccctggaccgctatgccaattacgaaggttgcttatggaacgcaaccggtgtggttgtgtgcacag
gcgatgagacccaatgctatggcacctgggtgccgatcggtctggcaattccggagaacgaaggcggaggtagcgaagga
ggtggaagtgaaggcggaggatcggaaggggtggcacaaagccaccagaatatggagacaccccgattccaggttacac
ctacattaatccgctggatggtacataccctccaggcaccgaacagaatccggcaaacccgaacccgagcctggaagaaa
gccaaccgctgaacacatttatgttccaaaacaaccgttttcgtaaccgtcaaggagccctgaccgtatacaccggtaca
gtgacccagggtacagatccggtgaagacctactatcaatatacaccggttagcagcaaggcaatgtacgatgcatattg
gaatggcaagtttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacgaagacccgtttgtgtgcgaataccagggtcagagca
gcgatttaccgcagccaccggttaacgcaggtggtggaagcggaggggaagtggcggtgggtcagaaggcggaggatcg
gaaggaggtgggagtgaaggaggggaagcgaaggaggggatcaggaggtggtagcggaagtggcgacttcgactacga
gaagatggccaatgcaaacaaaggcgcaatgacagagaacgcagacgagaatgcactgcaaagtgatgcaaagggtaagc
tggacagcgttgcaaccgactatggagcagcaattgacggctttatcggagatgtcagcggtctggcgaacggcaacgga
gcaacaggcgacttcgcaggtagcaacagccagatggcacaggttggagatggcgacaacagtccgctgatgaacaactt
tcgccagtacctgccgagtctgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtacgttttcggtgcaggcaagccgtacgagttca
gcatcgactgcgataagattaatctttttcgcggagttttcgcattcctgctgtacgtggcaacgttcatgtacgttttc
agcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q90">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSTRGPTPA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q91">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MTAPAPGLQ</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q92">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MTSSSDLRL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q93">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>LSSRTTYQG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q94">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MTSKNTQIG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="17">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
```

```
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q95">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSHVGFETT</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
```

```
  <INSDSeq_sequence>MQPMGSTAS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q97">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MTPSRLPPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
```

```
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q98">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSKQNYHVV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q99">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MAGYRSAVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
```

<SequenceData sequenceIDNumber="22">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q100">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MTTKHVATQ</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="23">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>

```
      <INSDQualifier id="q101">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MTRTSTEPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="24">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q102">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MTTPNPKVR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="25">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
```

```
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q103">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LTRQTNLEV</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="26">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q104">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
```

```
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>SSRPPIVTP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="27">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q105">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>YTRPMSAPN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q106">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>FTSPPTEPR</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q107">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MGNWTPHGT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q108">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MTSSRDAPA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="31">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q109">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MSRQSVHTT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="32">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q110">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>FTSQTKVAM</INSDSeq_sequence>
```

```
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q111">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSRPSSTLL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="34">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q112">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSTPLDRTN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="35">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q113">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MQMATSTPA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="36">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q114">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MSKPTRLPV</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="37">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q115">
```

```
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>LTTTRSLPS</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="38">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q116">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MGSPPTYRP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q117">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSLKSTPHP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q118">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MSTAPPSRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q119">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MTSPNIAEP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="42">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
```

```
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q120">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>ASKVPPSGP</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="43">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q121">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
```

```
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>AASTRPPQL</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="44">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q122">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSQRLSHHD</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="45">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q123">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RLAKAPPVS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="46">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q124">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSRTNTTVN</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="47">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
     </INSDQualifier>
     <INSDQualifier id="q125">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
     </INSDQualifier>
    </INSDFeature_quals>
   </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MSNPLSLPA</INSDSeq_sequence>
 </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="48">
 <INSDSeq>
  <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
   <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_quals>
     <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q126">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>MSNTFHRSE</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="49">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1248</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1248</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q127">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaacttttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagggt
ggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac
ttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt
ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
```

gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctttttttagttattagaggtggtggttctggtggcggctct
gagggtggtggctctgagtttttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtgg
tggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaa
acgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggt
gacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtga
cggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttttg
tctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttctt
ttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequ
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="50">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1233</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1233</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q128">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagttt
ttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac
ttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt

ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggctct
gagtttttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccgg
tgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataaggggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctg
acgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggcctt
gctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacc
tttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttagcgctggta
aaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacc
tttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="51">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1248</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1248</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q129">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagttt
ttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacc
tattccgggctatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatc

cttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaact
gtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccat
gtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaat
atcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctct
gagggtggtggctctgagggtggcggttctgagtttttagttattagaggtggcggctctgagggaggcggttccggtgg
tggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataaggggggctatgaccgaaaatgccgatgaaa
acgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggt
gacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtga
cggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttcccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttg
tctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttctt
ttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="52">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1248</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1248</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q130">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagggt
ggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac

ttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt
ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctttttttagttattagaggtggtggttctggtggcggctct
gagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccttttttagttattagaggtgg
tggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaa
acgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggt
gacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtga
cggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttttg
tctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttctt
ttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="53">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1248</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1248</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q131">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagttt

ttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacc
tattccgggctatacttatatcaacccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatc
cttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaact
gtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccat
gtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaat
atcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctct
gagtttttagttattagaggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtgg
tggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaa
acgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggt
gacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtga
cggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttg
tctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttctt
ttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct
ence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="54">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1248</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1248</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q132">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg

gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagttt
ttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac
ttatatcaacccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt
ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctttttagttattagaggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctct
gagggtggtggctctgagggtggcggttctgagttttagttattagaggtggcggctctgagggaggcggttccggtgg
tggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaa
acgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggt
gacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtga
cggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttcccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttg
tctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttctt
ttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct
</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="55">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1248</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..1248</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q133">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>

<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagttt
ttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacc
tattccgggctatacttatatcaacccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatc
cttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaact
gtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccat
gtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaat
atcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctct
gagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctttttagt
tattagaggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaa
acgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggt
gacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtga
cggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttg
tctttagcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttctt
ttatatgttgccacctttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequ
ence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="56">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1233</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1233</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q134">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagttt
ttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac
ttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt
ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctttttttagttattagaggtggcggctct
gagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccgg
tgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctg
acgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggcctt
gctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacc
tttaatgaataatttccgtcaatatttaccttcccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttagcgctggta
aaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacc
tttatgtatgtattttctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="57">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8489</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8489</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q135">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatgctactactattagtagaattgatgccacctttcagctcgcgccccaaatgaaaatat
agctaaacaggttattgaccatttgcgaaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaa
ctgttatatggaatgaaacttccagacaccgtactttagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcattatattcag
caattaagctctaagccatctgcaaaaatgacctcttatcaaaaggagcaattaaaggtactctctaatcctgacctgtt
ggagtttgcttccggtctggttcgctttgaagctcgaattaaaacgcgatatttgaagtctttcgggcttcctcttaatc
tttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgatttatggtcattctcgttt
tctgaactgtttaaagcatttgaggggattcaatgaatatttatgacgattccgcagtattggacgctatccagtctaa
acattttactgttacccccctctggcaaaacttcttttgcaaaagcctctcgctattttggtttttatcgtcgtctggtaa
acgagggttatgatagtgttgctcttactatgcctcgtaattccttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggt
attcctaaatctcaactgatgaatctttctacctgtaataatgttgttccgttagttcgttttattaacgtagatttttc
ttcccaacgtcctgactggtataatgagccagttcttaaaatcgcataaggtaattcacaatgattaaagttgaaattaa
accatctcaagcccaatttactactcgttctggtgtttctcgtcagggcaagccttattcactgaatgagcagctttgtt
acgttgatttgggtaatgaatatccggttcttgtcaagattactcttgatgaaggtcagccagcctatgcgcctggtctg
tacaccgttcatctgtcctctttcaaagttggtcagttcggttcccttatgattgaccgtctgcgcctcgttccggctaa
gtaacatggagcaggtcgcggatttcgacacaatttatcaggcgatgatacaaatctccgttgtactttgtttcgcgctt
ggtataatcgctgggggtcaaagatgagtgttttagtgtattcttttgcctctttcgttttaggttggtgccttcgtagt
ggcattacgtattttacccgtttaatggaaacttcctcatgaaaaagtctttagtcctcaaagcctctgtagccgttgct
accctcgttccgatgctgtctttcgctgctgagggtgacgatcccgcaaaagcggcctttaactccctgcaagcctcagc
gaccgaatatatcggttatgcgtgggcgatggttgttgtcattgtcggcgcaactatcggtatcaagctgtttaagaaat
tcacctcgaaagcaagctgataaaccgatacaattaaaggctccttttggagccttttttttggagattttcaacgtgaa
aaaattattattcgcaattcctttagttgttcctttctattctcactccgctgaaactgttgaaagttgtccggcaaaac
ccccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctg
tggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctat
ccctgaaaatgagggtggtggctctgaggagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgata
cacctattccgggctatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcct
aatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcatt
aactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaag
ccatgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgt
gaatatcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcgg
ttctgagggtggtggctctgagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggtt
ccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataaggggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacag
tctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccgg
ccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataatt
cacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttcccctcccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttggcgct
ggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgc
cacctttatgtatgtattttcgacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtcttaatcatgccagttcttttgggtat
tccgttattattgcgtttcctcggtttccttctggtaactttgttcggctatctgcttacttttcttaaaaagggcttcg

gtaagatagctattgctatttcattgtttcttgctcttattattgggcttaactcaattcttgtgggttatctctctgat
attagcgctcaattaccctctgactttgttcagggtgttcagttaattctcccgtctaatgcgcttccctgtttttatgt
tattctctctgtaaaggctgctattttcatttttgacgttaaacaaaaaatcgtttcttatttggattgggataaataat
atggctgtttattttgtaactggcaaattaggctctggaaagacgctcgttagcgttggtaagattcaggataaaattgt
agctgggtgcaaaatagcaactaatcttgatttaaggcttcaaaacctcccgcaagtcgggaggttcgctaaaacgcctc
gcgttcttagaataccggataagccttctatatctgatttgcttgctattgggcgcggtaatgattcctacgatgaaaat
aaaaacggcttgcttgttctcgatgagtgcggtacttggtttaatacccgttcttggaatgataaggaaagacagccgat
tattgattggtttctacatgctcgtaaattaggatgggatattatttttcttgttcaggacttatctattgttgataaac
aggcgcgttctgcattagctgaacatgttgtttattgtcgtcgtctggacagaattactttacctttgtcggtacttta
tattctcttattactggctcgaaaatgcctctgcctaaattacatgttggcgttgttaaatatggcgattctcaattaag
ccctactgttgagcgttggctttatactggtaagaatttgtataacgcatatgatactaaacaggctttttctagtaatt
atgattccggtgtttattcttatttaacgccttatttatcacacggtcggtatttcaaaccattaaatttaggtcagaag
atgaagcttactaaaatatatttgaaaaagttttcacgcgttctttgtcttgcgattggatttgcatcagcatttacata
tagttatataacccaacctaagccggaggttaaaaaggtagtctctcagacctatgattttgataaattcactattgact
cttctcagcgtcttaatctaagctatcgctatgttttcaaggattctaagggaaaattaattaatagcgacgatttacag
aagcaaggttattcactcacatatattgatttatgtactgtttccattaaaaaaggtaattcaaatgaaattgttaaatg
taattaattttgttttcttgatgtttgtttcatcatcttcttttgctcaggtaattgaaatgaataattcgcctctgcgc
gattttgtaacttggtattcaaagcaatcaggcgaatccgttattgtttctcccgatgtaaaaggtactgttactgtata
ttcatctgacgttaaacctgaaaatctacgcaatttctttatttctgttttacgtgcaaatgattttgatatggtaggtt
ctaacccttccattattcagaagtataatccaaacaatcaggattatattgatgaattgccatcatctgataatcaggaa
tatgatgataattccgctccttctggtggtttctttgttccgcaaaatgataatgttactcaaacttttaaaattaataa
cgttcgggcaaaggatttaatacgagttgtcgaattgtttgtaaagtctaatacttctaaatcctcaaatgtattatcta
ttgacggctctaatctattagttgttagtgctcctaaagatattttagataaccttcctcaattcctttcaactgttgat
ttgccaactgaccagatattgattgagggtttgatatttgaggttcagcaaggtgatgctttagatttttcatttgctgc
tggctctcagcgtggcactgttgcaggcggtgttaatactgaccgcctcacctctgttttatcttctgctggtggttcgt
tcggtatttttaatggcgatgttttagggctatcagttcgcgcattaaagactaatagccattcaaaaatattgtctgtg
ccacgtattcttacgctttcaggtcagaagggttctatctctgttggccagaatgtccctttttattactggtcgtgtgac
tggtgaatctgccaatgtaaataatccatttcagacgattgagcgtcaaaatgtaggtatttccatgagcgtttttcctg
ttgcaatggctggcggtaatattgttctggatattaccagcaaggccgatagtttgagttcttctactcaggcaagtgat
gttattactaatcaaagaagtattgctacaacggttaatttgcgtgatggacagactcttttactcggtggcctcactga
ttataaaaacacttctcaggattctggcgtaccgttcctgtctaaaatccctttaatcggcctcctgtttagctcccgct
ctgattctaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccatagtacgcgccctgtagcggcgcattaagcgc
ggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccctagcgcccgctcctttcgctttcttcccttc
cctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcgggggctccctttagggttccgatttagtgcttta
cggcacctcgaccccaaaaaacttgatttgggtgatggttcacgtagtgggccatcgccctgatagacggtttttcgccc
tttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactggaacaacactcaaccctatctcgggctatt
cttttgatttataagggattttgccgatttcggaaccaccatcacacaggattttcgcctgctggggcaaaccagcgtgg
accgcttgctgcaactctctcagggccaggcggtgaagggcaatcagctgttgcccgtctcgctggtgaaaagaaaaacc
accctggcgcccaatacgcaaaccgcctctccccgcgcgttggccgattcattaatgcagctggcacgacaggtttcccg
actggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcactcattaggcaccccaggcttgacactttatg

cttccggctcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacacgccaaggagacagtcataatgaaataccta
ttgcctacggcagccgctggattgttattactcgctgcccaaccagccatggcctaacgggggggaattcgggggggccctt
taaagaattcgcatacgaattctttaaagggccccccgaattcccccccgttataacggcggaggatctggcgagcaaaag
ctcattagtgaagaggatcttgagacagtggagagctgcctggccaagccgcacaccgagaacagcttcaccaatgtttg
gaaggatgataagaccctggaccgctatgccaattacgaaggttgcttatggaacgcaaccggtgtggttgtgtgcacag
gcgatgagacccaatgctatggcacctgggtgccgatcggtctggcaattccggagaacgaaggcggaggtagcgaagga
ggtggaagtgaaggcggaggatcggaaggggtggcacaaagccaccagaatatggagacaccccgattccaggttacac
ctacattaatccgctggatggtacataccctccaggcaccgaacagaatccggcaaacccgaacccgagcctggaagaaa
gccaaccgctgaacacatttatgttccaaaacaaccgttttcgtaaccgtcaaggagccctgaccgtatacaccggtaca
gtgacccagggtacagatccggtgaagacctactatcaatatacaccggttagcagcaaggcaatgtacgatgcatattg
gaatggcaagtttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacgaagacccgtttgtgtgcgaataccagggtcagagca
gcgatttaccgcagccaccggttaacgcaggtggtggaagcggaggggaagtggcggtgggtcagaaggcggaggatcg
gaaggaggtgggagtgaaggaggggaagcgaaggaggggatcaggaggtggtagcggaagtggcgacttcgactacga
gaagatggccaatgcaaacaaaggcgcaatgacagagaacgcagacgagaatgcactgcaaagtgatgcaaagggtaagc
tggacagcgttgcaaccgactatggagcagcaattgacggctttatcggagatgtcagcggtctggcgaacggcaacgga
gcaacaggcgacttcgcaggtagcaacagccagatggcacaggttggagatggcgacaacagtccgctgatgaacaactt
tcgccagtacctgccgagtctgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtacgttttcggtgcaggcaagccgtacgagttca
gcatcgactgcgataagattaatctttttcgcggagttttcgcattcctgctgtacgtggcaacgttcatgtacgttttc
agcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaagctaagcaatagcgaagaggcccgcaccgatcgcccttcccaacag
ttgcgcagcctgaatggcgaatggcgctttgcctggtttccggcaccagaagcggtgccggaaagctggctggagtgcga
tcttcctgaggccgatactgtcgtcgtcccctcaaactggcagatgcacggttacgatgcgcccatctacaccaacgtga
cctatcccattacggtcaatccgccgtttgttcccacggagaatccgacgggttgttactcgctcacatttaatgttgat
gaaagctggctacaggaaggccagacgcgaattatttttgatggcgttcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaa
aaatttaatgcgaattttaacaaaatattaacgtttacaatttaaatatttgcttatacaatcttcctgtttttggggct
tttctgattatcaaccggggtacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgattctcttgtttgctcca
gactctcaggcaatgacctgatagcctttgtagatctctcaaaaatagctaccctctccggcattaatttatcagctaga
acggttgaatatcatattgatggtgatttgactgtctccggcctttctcacccttttgaatctttacctacacattactc
aggcattgcatttaaaatatatgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtat
tacagggtcataatgtttttggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttg
ccttgcctgtatgatttattggacgtt</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="58">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>8549</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8549</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>aatgctactactattagtagaattgatgccacctttcagctcgcgccccaaatgaaaatat
agctaaacaggttattgaccatttgcgaaatgtatctaatggtcaaactaaatctactcgttcgcagaattgggaatcaa
ctgttatatggaatgaaacttccagacaccgtactttagttgcatatttaaaacatgttgagctacagcattatattcag
caattaagctctaagccatctgcaaaaatgacctcttatcaaaaggagcaattaaaggtactctctaatcctgacctgtt
ggagtttgcttccggtctggttcgctttgaagctcgaattaaaacgcgatatttgaagtctttcgggcttcctcttaatc
ttttgatgcaatccgctttgcttctgactataatagtcagggtaaagacctgatttttgatttatggtcattctcgttt
tctgaactgtttaaagcatttgaggggattcaatgaatatttatgacgattccgcagtattggacgctatccagtctaa
acattttactgttacccccctctggcaaaacttcttttgcaaaagcctctcgctattttggtttttatcgtcgtctggtaa
acgagggttatgatagtgttgctcttactatgcctcgtaattccttttggcgttatgtatctgcattagttgaatgtggt
attcctaaatctcaactgatgaatctttctacctgtaataatgttgttccgttagttcgttttattaacgtagatttttc
ttcccaacgtcctgactggtataatgagccagttcttaaaatcgcataaggtaattcacaatgattaaagttgaaattaa
accatctcaagcccaatttactactcgttctggtgtttctcgtcagggcaagccttattcactgaatgagcagctttgtt
acgttgatttgggtaatgaatatccggttcttgtcaagattactcttgatgaaggtcagccagcctatgcgcctggtctg
tacaccgttcatctgtcctctttcaaagttggtcagttcggttcccttatgattgaccgtctgcgcctcgttccggctaa
gtaacatggagcaggtcgcggatttcgacacaatttatcaggcgatgatacaaatctccgttgtactttgtttcgcgctt
ggtataatcgctgggggtcaaagatgagtgttttagtgtattcttttgcctctttcgttttaggttggtgccttcgtagt
ggcattacgtattttacccgtttaatggaaacttcctcatgaaaaagtctttagtcctcaaagcctctgtagccgttgct
accctcgttccgatgctgtctttcgctgctgagggtgacgatcccgcaaaagcggcctttaactccctgcaagcctcagc
gaccgaatatatcggttatgcgtgggcgatggttgttgtcattgtcggcgcaactatcggtatcaagctgtttaagaaat
tcacctcgaaagcaagctgataaaccgatacaattaaaggctccttttggagccttttttttggagattttcaacgtgaa
aaaattattattcgcaattcctttagttgttcctttctattctcactccgctgaaactgttgaaagttgtccggcaaaac
cccatacagaaaattcatttactaacgtctggaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctg
tggaatgctacaggcgttgtagtttgtactggtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctat
ccctgaaaatgagggtggtggctctgaggagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgata
cacctattccgggctatacttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcct
```

aatccttctcttgaggagtctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcatt
aactgtttatacgggcactgttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaag
ccatgtatgacgcttactggaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgt
gaatatcaaggccaatcgtctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctttttagttattagaggtgg
tggttctggtggcggctctgagggtggtggctctgagttttagttattagaggtggcggttctgagggtggcggctctg
agggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaacgctaataagggggctatg
accgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcgctactgattacggtgctgc
tatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgattttgctggctctaattccc
aaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatatttaccttccctccctcaatcg
gttgaatgtcgccctttgtctttggcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtgacaaaataaacttattccg
tggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacctttatgtatgtattttcgacgtttgctaacatactgcgtaataagg
agtcttaatcatgccagttcttttgggtattccgttattattgcgtttcctcggtttccttctggtaactttgttcggct
atctgcttacttttcttaaaaagggcttcggtaagatagctattgctatttcattgtttcttgctcttattattgggctt
aactcaattcttgtgggttatctctctgatattagcgctcaattaccctctgactttgttcagggtgttcagttaattct
cccgtctaatgcgcttccctgtttttatgttattctctctgtaaaggctgctattttcatttttgacgttaaacaaaaaa
tcgtttcttatttggattgggataaataatatggctgtttattttgtaactggcaaattaggctctggaaagacgctcgt
tagcgttggtaagattcaggataaaattgtagctgggtgcaaaatagcaactaatcttgatttaaggcttcaaaacctcc
cgcaagtcgggaggttcgctaaaacgcctcgcgttcttagaataccggataagccttctatatctgatttgcttgctatt
gggcgcggtaatgattcctacgatgaaaataaaaacggcttgcttgttctcgatgagtgcggtacttggtttaatacccg
ttcttggaatgataaggaaagacagccgattattgattggtttctacatgctcgtaaattaggatgggatattatttttc
ttgttcaggacttatctattgttgataaacaggcgcgttctgcattagctgaacatgttgtttattgtcgtcgtctggac
agaattactttacctttgtcggtactttatattctcttattactggctcgaaaatgcctctgcctaaattacatgttgg
cgttgttaaatatggcgattctcaattaagccctactgttgagcgttggctttatactggtaagaatttgtataacgcat
atgatactaaacaggctttttctagtaattatgattccggtgtttattcttatttaacgccttatttatcacacggtcgg
tatttcaaaccattaaatttaggtcagaagatgaagcttactaaaatatatttgaaaaagttttcacgcgttctttgtct
tgcgattggatttgcatcagcatttacatatagttatataacccaacctaagccggaggttaaaaaggtagtctctcaga
cctatgattttgataaattcactattgactcttctcagcgtcttaatctaagctatcgctatgttttcaaggattctaag
ggaaaattaattaatagcgacgatttacagaagcaaggttattcactcacatatattgatttatgtactgtttccattaa
aaaaggtaattcaaatgaaattgttaaatgtaattaattttgttttcttgatgtttgtttcatcatcttcttttgctcag
gtaattgaaatgaataattcgcctctgcgcgattttgtaacttggtattcaaagcaatcaggcgaatccgttattgtttc
tcccgatgtaaaaggtactgttactgtatattcatctgacgttaaacctgaaaatctacgcaatttctttatttctgttt
tacgtgcaaatgattttgatatggtaggttctaacccttccattattcagaagtataatccaaacaatcaggattatatt
gatgaattgccatcatctgataatcaggaatatgatgataattccgctccttctggtggtttctttgttccgcaaaatga
taatgttactcaaacttttaaaattaataacgttcgggcaaaggatttaatacgagttgtcgaattgtttgtaaagtcta
atacttctaaatcctcaaatgtattatctattgacggctctaatctattagttgttagtgctcctaaagatattttagat
aaccttcctcaattcctttcaactgttgatttgccaactgaccagatattgattgagggtttgatatttgaggttcagca
aggtgatgctttagatttttcatttgctgctggctctcagcgtggcactgttgcaggcggtgttaatactgaccgcctca
cctctgttttatcttctgctggtggttcgttcggtatttttaatggcgatgttttagggctatcagttcgcgcattaaag
actaatagccattcaaaaatattgtctgtgccacgtattcttacgctttcaggtcagaagggttctatctctgttggcca
gaatgtccctttttattactggtcgtgtgactggtgaatctgccaatgtaaataatccatttcagacgattgagcgtcaaa

atgtaggtatttccatgagcgtttttcctgttgcaatggctggcggtaatattgttctggatattaccagcaaggccgat
agtttgagttcttctactcaggcaagtgatgttattactaatcaaagaagtattgctacaacggttaatttgcgtgatgg
acagactcttttactcggtggcctcactgattataaaaacacttctcaggattctggcgtaccgttcctgtctaaaatcc
ctttaatcggcctcctgtttagctcccgctctgattctaacgaggaaagcacgttatacgtgctcgtcaaagcaaccata
gtacgcgccctgtagcggcgcattaagcgcggcgggtgtggtggttacgcgcagcgtgaccgctacacttgccagcgccc
tagcgcccgctcctttcgctttcttcccttcctttctcgccacgttcgccggctttccccgtcaagctctaaatcggggg
ctcccttagggttccgatttagtgctttacggcacctcgaccccaaaaaacttgatttgggtgatggttcacgtagtgg
gccatcgccctgatagacggtttttcgccctttgacgttggagtccacgttctttaatagtggactcttgttccaaactg
gaacaacactcaaccctatctcgggctattcttttgatttataagggattttgccgatttcggaaccaccatcacacagg
attttcgcctgctggggcaaaccagcgtggaccgcttgctgcaactctctcagggccaggcggtgaagggcaatcagctg
ttgcccgtctcgctggtgaaaagaaaaaccaccctggcgcccaatacgcaaaccgcctctccccgcgcgttggccgattc
attaatgcagctggcacgacaggtttcccgactggaaagcgggcagtgagcgcaacgcaattaatgtgagttagctcact
cattaggcaccccaggcttgacactttatgcttccggctcgtataatgtgtggaattgtgagcggataacaatttcacac
gccaaggagacagtcataatgaaatacctattgcctacggcagccgctggattgttattactcgctgcccaaccagccat
ggcctaacgggggggaattcgggggggccctttaaagaattcgcatacgaattctttaaagggccccccgaattcccccccgt
tataacggcggaggatctggcgagcaaaagctcattagtgaagaggatcttgagacagtggagagctgcctggccaagcc
gcacaccgagaacagcttcaccaatgtttggaaggatgataagaccctggaccgctatgccaattacgaaggttgcttat
ggaacgcaaccggtgtggttgtgtgcacaggcgatgagacccaatgctatggcacctgggtgccgatcggtctggcaatt
ccggagaacgaaggcggaggtagcgaaggaggtggaagtgaaggcggaggatcggaaggggtggcacaaagccaccaga
atatggagacaccccgattccaggttacacctacattaatccgctggatggtacataccctccaggcaccgaacagaatc
cggcaaacccgaacccgagcctggaagaaagccaaccgctgaacacatttatgttccaaaacaaccgttttcgtaaccgt
caaggagccctgaccgtatacaccggtacagtgacccagggtacagatccggtgaagacctactatcaatatacaccggt
tagcagcaaggcaatgtacgatgcatattggaatggcaagtttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacgaagacc
cgtttgtgtgcgaataccagggtcagagcagcgatttaccgcagccaccggttaacgcaggtggtggaagctttttagtt
attagaggaggggaagtggcggtgggtcagaaggcggaggatcggaatttttagttattagaggaggtgggagtgaagg
agggggaagcgaaggaggggatcaggaggtggtagcggaagtggcgacttcgactacgagaagatggccaatgcaaaca
aaggcgcaatgacagagaacgcagacgagaatgcactgcaaagtgatgcaaagggtaagctggacagcgttgcaaccgac
tatggagcagcaattgacggctttatcggagatgtcagcggtctggcgaacggcaacggagcaacaggcgacttcgcagg
tagcaacagccagatggcacaggttggagatggcgacaacagtccgctgatgaacaactttcgccagtacctgccgagtc
tgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtacgttttcggtgcaggcaagccgtacgagttcagcatcgactgcgataagatt
aatctttttcgcggagttttcgcattcctgctgtacgtggcaacgttcatgtacgttttcagcaccttcgccaatatctt
acgcaacaaagaaagctaagcaatagcgaagaggcccgcaccgatcgcccttcccaacagttgcgcagcctgaatggcga
atggcgctttgcctggtttccggcaccagaagcggtgccggaaagctggctggagtgcgatcttcctgaggccgatactg
tcgtcgtcccctcaaactggcagatgcacggttacgatgcgcccatctacaccaacgtgacctatcccattacggtcaat
ccgccgtttgttcccacggagaatccgacgggttgttactcgctcacatttaatgttgatgaaagctggctacaggaagg
ccagacgcgaattatttttgatggcgttcctattggttaaaaaatgagctgatttaacaaaaatttaatgcgaattttaa
caaaatattaacgtttacaatttaaatatttgcttatacaatcttcctgtttttggggcttttctgattatcaaccgggg
tacatatgattgacatgctagttttacgattaccgttcatcgattctcttgtttgctccagactctcaggcaatgacctg
atagcctttgtagatctctcaaaaatagctaccctctccggcattaatttatcagctagaacggttgaatatcatattga
tggtgatttgactgtctccggcctttctcaccctttgaatctttacctacacattactcaggcattgcatttaaaatat

atgagggttctaaaaatttttatccttgcgttgaaataaaggcttctcccgcaaaagtattacagggtcataatgttttt
ggtacaaccgatttagctttatgctctgaggctttattgcttaattttgctaattctttgccttgcctgtatgatttatt
ggacgtt</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="59">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q137">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtttagcaaaatcccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggttgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagggt
ggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac
ttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt
ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatccattcgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggctct
gagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatga
aaagatggcaaacgctaataaggggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaac
ttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggt
gctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataattt

ccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttagcgctggtaaaccatatgaatttt
ctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacctttatgtatgtattt
tctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="60">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>406</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..406</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q138">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
<NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQCYGTWVPIGL
AIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGTYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFR
NRQGALTVYTGTVTQGTDPVKTYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPVNAGGGSG
GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANKGAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGF
IGDVSGLANGNGATGDFAGSNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFSAGKPYEFSIDCDKINLFRGVFA
FLLYVATFMYVFSTFANILRNKES</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="61">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>1206</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>

```
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1206</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q139">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gctgaaactgttgaaagttgtccggcaaaaccccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgaggag
ggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatacttatatcaaccc
tctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagtctcagcctctta
atactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcactgttactcaaggc
actgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactggaacggtaaatt
cagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgtctgacctgcctc
aacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggttctgagggtggtggctctgagggtggcggt
tctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatgaaaagatggcaaa
cgctaataaggggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaacttgattctgtcg
ctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggtgctactggtgat
tttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataatttccgtcaatattt
accttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttggcgctggtaaaccatatgaattttctattgattgtg
acaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacctttatgtatgtattttcgacgtttgct
aacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="62">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>406</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..406</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q140">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQCYGTWVPIGL
AIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGTYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFR
NRQGALTVYTGTVTQGTDPVKTYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDLFVCEYQGQSSDLPQPPVNAGGGSG
GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANKGAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGF
IGDVSGLANGNGATGDFAGSNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFGAGKPYEFSIDCDKINLFRGVFA
FLLYVATFMYVFSTFANILRNKES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="63">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>406</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..406</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q141">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AETVESCPAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQCYGTWVPIGL
AIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGTYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFR
NRQGALTVYTGTVTQGTDPVKTYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDLFVCEYQGQSSDLPQPPVNAGGGSG
GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANKGAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGF
IGDVSGLANGNGATGDFAGSNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFGAGKPYEFSIDCDKINLFRGVFA
FLLYVATFMYVFSTFANILRNKES</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="64">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>1218</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..1218</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q142">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
```

```
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccgagacagtggagagctgcctggccaagtcgcacaccgagaacagcttcaccaatgtttg
gaaggatgataagaccctggaccgctatgccaattacgaaggttgcttatggaacgcaaccggtgtggttgtgtgcacag
gcgatgagacccaatgctatggcacctgggtgccgatcggtctggcaattccggagaacgaaggcggaggtagcgaagga
ggtggaagtgaaggcggaggatcggaaggggtggcacaaagccaccagaatatggagacaccccgattccaggttacac
ctacattaatccgctggatggtacataccctccaggcaccgaacagaatccggcaaacccgaacccgagcctggaagaaa
gccaaccgctgaacacatttatgttccaaaacaaccgttttcgtaaccgtcaaggagccctgaccgtatacaccggtaca
gtgacccagggtacagatccggtgaagacctactatcaatatacaccggttagcagcaaggcaatgtacgatgcatattg
gaatggcaagtttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacgaagacctgtttgtgtgcgaataccagggtcagagca
gcgatttaccgcagccaccggttaacgcaggtggtggaagcggaggggaagtggcggtgggtcagaaggcggaggatcg
gaaggaggtgggagtgaaggaggggaagcgaaggaggggatcaggaggtggtagcggaagtggcgacttcgactacga
gaagatggccaatgcaaacaaaggcgcaatgacagagaacgcagacgagaatgcactgcaaagtgatgcaaagggtaagc
tggacagcgttgcaaccgactatggagcagcaattgacggctttatcggagatgtcagcggtctggcgaacggcaacgga
gcaacaggcgacttcgcaggtagcaacagccagatggcacaggttggagatggcgacaacagtccgctgatgaacaactt
tcgccagtacctgccgagtctgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtttgttttcggtgcaggcaagccgtacgagttca
gcatcgactgcgataagattaatctttttcgcggagttttcgcattcctgctgtacgtggcaacgttcatgtacgttttc
agcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="65">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccgaaactgttgaaagttgtccggcaaaaccccatacagaaaattcatttactaacgtctg
gaaagacgacaaaactttagatcgttacgctaactatgagggctgtctgtggaatgctacaggcgttgtagtttgtactg
gtgacgaaactcagtgttacggtacatgggttcctattgggcttgctatccctgaaaatgagggtggtggctctgagggt
ggcggttctgagggtggcggttctgagggtggcggtactaaacctcctgagtacggtgatacacctattccgggctatac
ttatatcaaccctctcgacggcacttatccgcctggtactgagcaaaaccccgctaatcctaatccttctcttgaggagt
ctcagcctcttaatactttcatgtttcagaataataggttccgaaataggcaggggcattaactgtttatacgggcact
gttactcaaggcactgaccccgttaaaacttattaccagtacactcctgtatcatcaaaagccatgtatgacgcttactg
gaacggtaaattcagagactgcgctttccattctggctttaatgaggatttatttgtttgtgaatatcaaggccaatcgt
ctgacctgcctcaacctcctgtcaatgctggcggcggctctggtggtggttctggtggcggctctgagggtggtggctct
gagggtggcggttctgagggtggcggctctgagggaggcggttccggtggtggctctggttccggtgattttgattatga
aaagatggcaaacgctaataagggggctatgaccgaaaatgccgatgaaaacgcgctacagtctgacgctaaaggcaaac
ttgattctgtcgctactgattacggtgctgctatcgatggtttcattggtgacgtttccggccttgctaatggtaatggt
gctactggtgattttgctggctctaattcccaaatggctcaagtcggtgacggtgataattcacctttaatgaataattt
ccgtcaatatttaccttccctccctcaatcggttgaatgtcgccctttgtctttggcgctggtaaaccatatgaatttt
ctattgattgtgacaaaataaacttattccgtggtgtctttgcgtttcttttatatgttgccacctttatgtatgtattt
tctacgtttgctaacatactgcgtaataaggagtct</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="66">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>402</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..402</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

```
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AETVESCPAKPHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQCYGTWVPIGL
AIPENEGGGSEEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGTYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFRNRQG
ALTVYTGTVTQGTDPVKTYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDLFVCEYQGQSSDLPQPPVNAGGGSGGGSG
GGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANKGAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGFIGDV
SGLANGNGATGDFAGSNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPFVFGAGKPYEFSIDCDKINLFRGVFAFLLY
VATFMYVFSTFANILRNKES</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="67">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>1218</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>DNA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..1218</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>other DNA</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q145">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>gccgagacagtggagagctgcctggccaagtcgcacaccgagaacagcttcaccaatgtttg
gaaggatgataagaccctggaccgctatgccaattacgaaggttgcttatggaacgcaaccggtgtggttgtgtgcacag
gcgatgagacccaatgctatggcacctgggtgccgatcggtctggcaattccggagaacgaaggcggaggtagcgaagga
ggtggaagtgaaggcggaggatcggaaggggtggcacaaagccaccagaatatggagacaccccgattccaggttacac
ctacattaatccgctggatggtacataccctccaggcaccgaacagaatccggcaaacccgaacccgagcctggaagaaa
gccaaccgctgaacacatttatgttccaaaacaaccgttttcgtaaccgtcaaggagccctgaccgtatacaccggtaca
gtgacccagggtacagatccggtgaagacctactatcaatatacaccggttagcagcaaggcaatgtacgatgcatattg
```

gaatggcaagtttcgtgattgtgcatttcatagcggtttcaacgaagacccgtttgtgtgcgaataccagggtcagagca
gcgatttaccgcagccaccggttaacgcaggtggtggaagcggaggggaagtggcggtgggtcagaaggcggaggatcg
gaaggaggtgggagtgaaggaggggaagcgaaggaggggatcaggaggtggtagcggaagtggcgacttcgactacga
gaagatggccaatgcaaacaaaggcgcaatgacagagaacgcagacgagaatgcactgcaaagtgatgcaaagggtaagc
tggacagcgttgcaaccgactatggagcagcaattgacggctttatcggagatgtcagcggtctggcgaacggcaacgga
gcaacaggcgacttcgcaggtagcaacagccagatggcacaggttggagatggcgacaacagtccgctgatgaacaactt
tcgccagtacctgccgagtctgccacaaagcgtcgagtgccgtccgtacgttttcggtgcaggcaagccgtacgagttca
gcatcgactgcgataagattaatctttttcgcggagttttcgcattcctgctgtacgtggcaacgttcatgtacgttttc
agcaccttcgccaatatcttacgcaacaaagaaagc</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="68">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>406</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..406</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q146">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       <NonEnglishQualifier_value>合成構築體</NonEnglishQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>AETVESCLAKSHTENSFTNVWKDDKTLDRYANYEGCLWNATGVVVCTGDETQCYGTWVPIGL
AIPENEGGGSEGGGSEGGGSEGGGTKPPEYGDTPIPGYTYINPLDGTYPPGTEQNPANPNPSLEESQPLNTFMFQNNRFR
NRQGALTVYTGTVTQGTDPVKTYYQYTPVSSKAMYDAYWNGKFRDCAFHSGFNEDPFVCEYQGQSSDLPQPPVNAGGGSG
GGSGGGSEGGGSEGGGSEGGGSEGGGSGGGSGSGDFDYEKMANANKGAMTENADENALQSDAKGKLDSVATDYGAAIDGF
IGDVSGLANGNGATGDFAGSNSQMAQVGDGDNSPLMNNFRQYLPSLPQSVECRPYVFGAGKPYEFSIDCDKINLFRGVFA
FLLYVATFMYVFSTFANILRNKES</INSDSeq_sequence>

```
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種具有下式(自胺基末端(N末端)至羧基末端(C末端))之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白：所展示肽-N1-GS1-N2-GS2-CT，其中該所展示肽之該C末端融合至N1之該N末端，且其中在該pIII外殼蛋白之GS1及GS2內總共存在1至4個外源肽酶識別胺基酸序列。

【請求項2】

如請求項1之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中噬菌體為絲狀噬菌體。

【請求項3】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中該絲狀噬菌體為M13噬菌體。

【請求項4】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中該M13噬菌體另外由SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:57中所示之核酸序列編碼。

【請求項5】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中在該pIII外殼蛋白之GS1及GS2內總共存在1至3個外源肽酶識別胺基酸序列。

【請求項6】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中在該pIII外殼蛋白之GS1及GS2內總共存在兩個外源肽酶識別胺基酸序列。

【請求項7】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中在該pIII外殼蛋白之GS1及GS2內存在一個外源肽酶識別胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中存在一個插入至該pIII外殼蛋白之GS1連接子或GS2連接子中之外源肽酶識別胺基酸序列。

【請求項9】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中至少一個外源肽酶識別胺基酸序列為FLVIR (SEQ ID NO:4)。

【請求項10】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中將一個外源肽酶識別胺基酸序列插入至該pIII外殼蛋白之該GS2連接子中。

【請求項11】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中將該外源肽酶識別胺基酸序列插入至該pIII外殼蛋白之該GS1連接子中。

【請求項12】

如請求項1或2之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白，其中該所展示肽為細胞穿透肽(CPP)或推定CPP。

【請求項13】

一種噬菌體，其包含如請求項1至12中任一項之經修飾噬菌體pIII外殼蛋白。

【請求項14】

一種噬菌體庫，其包含複數個如請求項13之噬菌體。

【請求項15】

如請求項14之噬菌體庫，其中該經修飾噬菌體pIII外殼蛋白包含由選自由SEQ ID NO:49至SEQ ID NO:56組成之群的核酸編碼之胺基酸序列。

【請求項16】

一種製備具有經修飾噬菌體pIII外殼蛋白之工程化噬菌體的方法，其包含以下步驟：

(a)修飾噬菌體之pIII外殼蛋白以在該pIII外殼蛋白之GS1及GS2內包含總共1至4個外源肽酶識別胺基酸序列，及

(b)獲得具有下式(自胺基末端(N末端)至羧基末端(C末端))之該經修飾噬菌體pIII外殼蛋白的工程化噬菌體：所展示肽-N1-GS1-N2-GS2-CT，其中該所展示肽之該C末端融合至N1之該N末端。

【請求項17】

如請求項16之方法，其中將至少一個外源肽酶識別胺基酸序列插入至該經修飾噬菌體pIII外殼蛋白之富含甘胺酸/絲胺酸(GS)1連接子及GS2連接子中。

【請求項18】

如請求項17之方法，其中將至少一個外源肽酶胺基酸序列插入至該經修飾噬菌體pIII外殼蛋白之該GS1連接子中。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中將至少一個外源肽酶胺基酸序列插入至該經修飾噬菌體pIII外殼蛋白之該GS2連接子中。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中經修飾pIII包含由選自由SEQ ID NO:49至SEQ ID NO:56組成之群的核酸序列編碼之胺基酸序列。

【請求項21】

如請求項20之方法，其中該所展示肽為CPP或推定CPP。

【請求項22】

一種篩選工程化噬菌體庫以得到避開溶酶體隔室之殖株的方法，該方法包含以下步驟：

提供如請求項14至15中任一項之工程化噬菌體庫；

將該工程化噬菌體庫暴露於目標細胞群體持續預定時間段以獲得內化工程化噬菌體；

洗滌該目標細胞群體以移除未內化工程化噬菌體及獲得經洗滌目標細胞群體；

溶解該經洗滌目標細胞群體及獲得回收之內化工程化噬菌體；及

將回收之工程化噬菌體鑑別為在該目標細胞群體中避開溶酶體隔室之殖株。

【請求項23】

如請求項22之方法，其進一步包含以下步驟：

在將該回收之工程化噬菌體鑑別為在該目標細胞群體中避開溶酶體隔室之殖株的步驟之前，擴增該回收之內化工程化噬菌體。

【請求項24】

如請求項22或23之方法，其中該目標細胞群體為真核細胞群體。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該真核細胞群體為哺乳動物細胞群體。

【請求項26】

如請求項25之方法，其中該哺乳動物細胞群體係選自由以下組成之

群：胰臟β細胞、脂肪細胞、肺泡上皮細胞、纖維母細胞、骨胳肌肉細胞、心肌細胞、CHO細胞、293細胞、CaCo2細胞或包括(但不限於)背根神經節(DRG)神經元及下視丘神經元之神經元。

【請求項27】

一種篩選工程化噬菌體或工程化噬菌體庫以得到對溶酶體酶敏感之噬菌體的方法，該方法包含以下步驟：

提供如請求項14至15中任一項之工程化噬菌體庫；

使該工程化噬菌體庫暴露於溶酶體酶持續預定時間段以獲得已裂解工程化噬菌體及未裂解工程化噬菌體；及

鑑別由該溶酶體酶裂解之噬菌體。

【請求項28】

如請求項27之方法，其中該溶酶體酶為組織蛋白酶。

【請求項29】

如請求項28之方法，其中該組織蛋白酶係選自由組織蛋白酶A、B、C、D、H、L及S組成之群。

【請求項30】

一種篩選推定細胞穿透肽(CPP)之方法，該方法包含以下步驟：

提供如請求項14至15中任一項之工程化噬菌體庫；

將該工程化噬菌體庫暴露於第一目標細胞群體持續預定時間段以獲得內化工程化噬菌體；

洗滌該第一目標細胞群體以移除未內化工程化噬菌體及獲得經洗滌目標細胞群體；

溶解經洗滌第一目標細胞群體及獲得回收之內化工程化噬菌體；

將該回收之內化工程化噬菌體暴露於第二目標細胞群體持續預定時間段以感染該第二目標細胞群體及以獲得經擴增、回收之內化工程化噬菌體；及

鑑別該經擴增、回收之工程化噬菌體以得到在該第一目標細胞群體中避開溶酶體隔室之殖株。

【請求項31】

如請求項30之方法，其中該第一目標細胞群體為真核細胞群體。

【請求項32】

如請求項31之方法，其中該真核細胞群體為哺乳動物細胞群體。

【請求項33】

如請求項32之方法，其中該哺乳動物細胞群體係選自由以下組成之群：胰臟β細胞、脂肪細胞、肺泡上皮細胞、纖維母細胞、骨胳肌肉細胞、心肌細胞、CHO細胞、293細胞、CaCo2細胞或包括(但不限於)背根神經節(DRG)神經元及下視丘神經元之神經元。

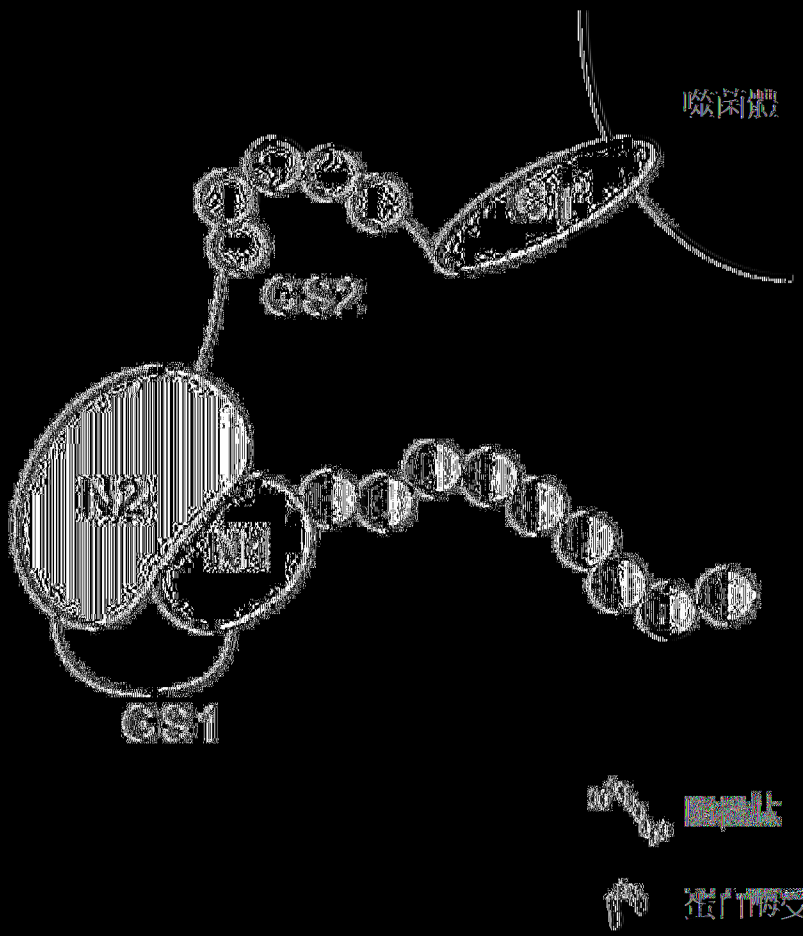
【請求項34】

一種選自由SEQ ID NO:12至SEQ ID NO:48組成之群的CPP。

【請求項35】

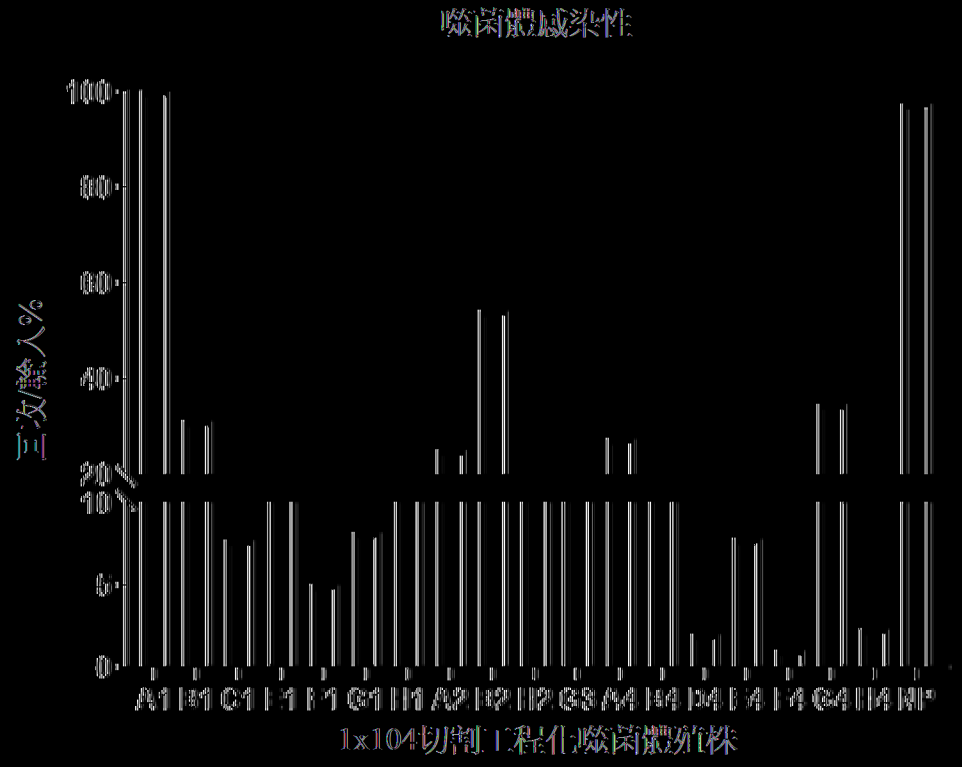
一種化合物，其包含：1)藉由使用如請求項22至33中任一項之方法鑑別之CPP；及2)肽、蛋白質、LNP、PLV、mRNA、iRNA、siRNA、ASO、mAb片段或小分子。

[(發明圖式)]



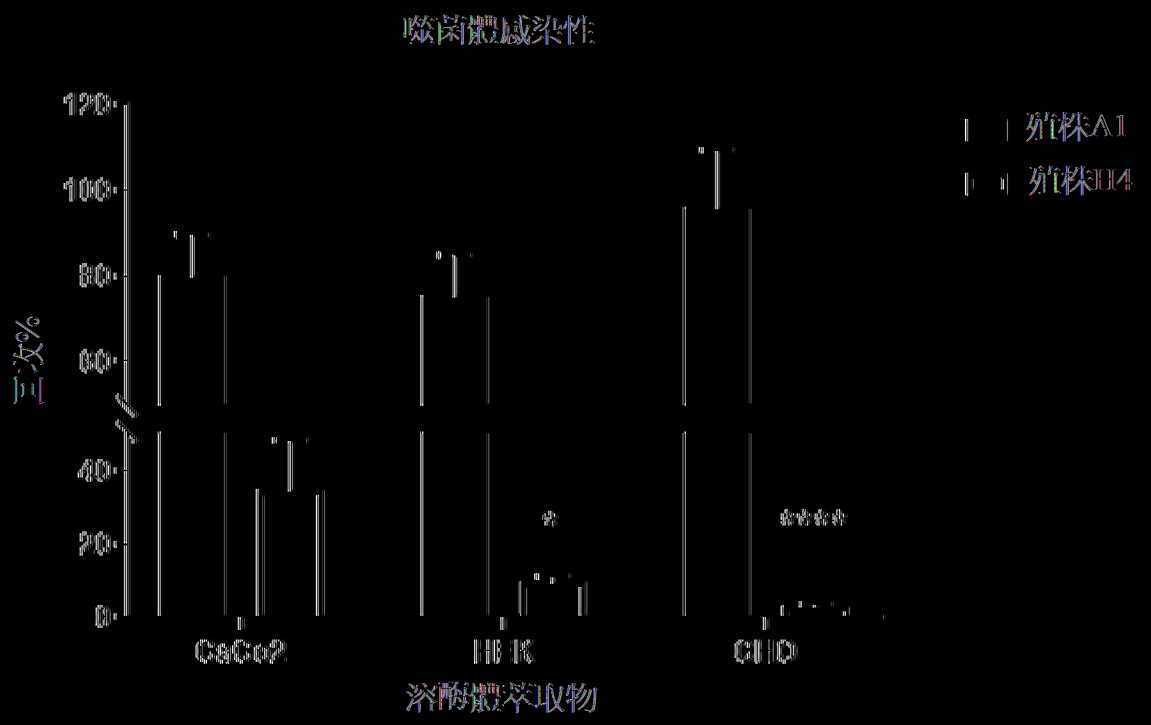
噬菌體展示(CCP)平台中使用之經修飾M13 pIII外殼蛋白

[(圖1)]



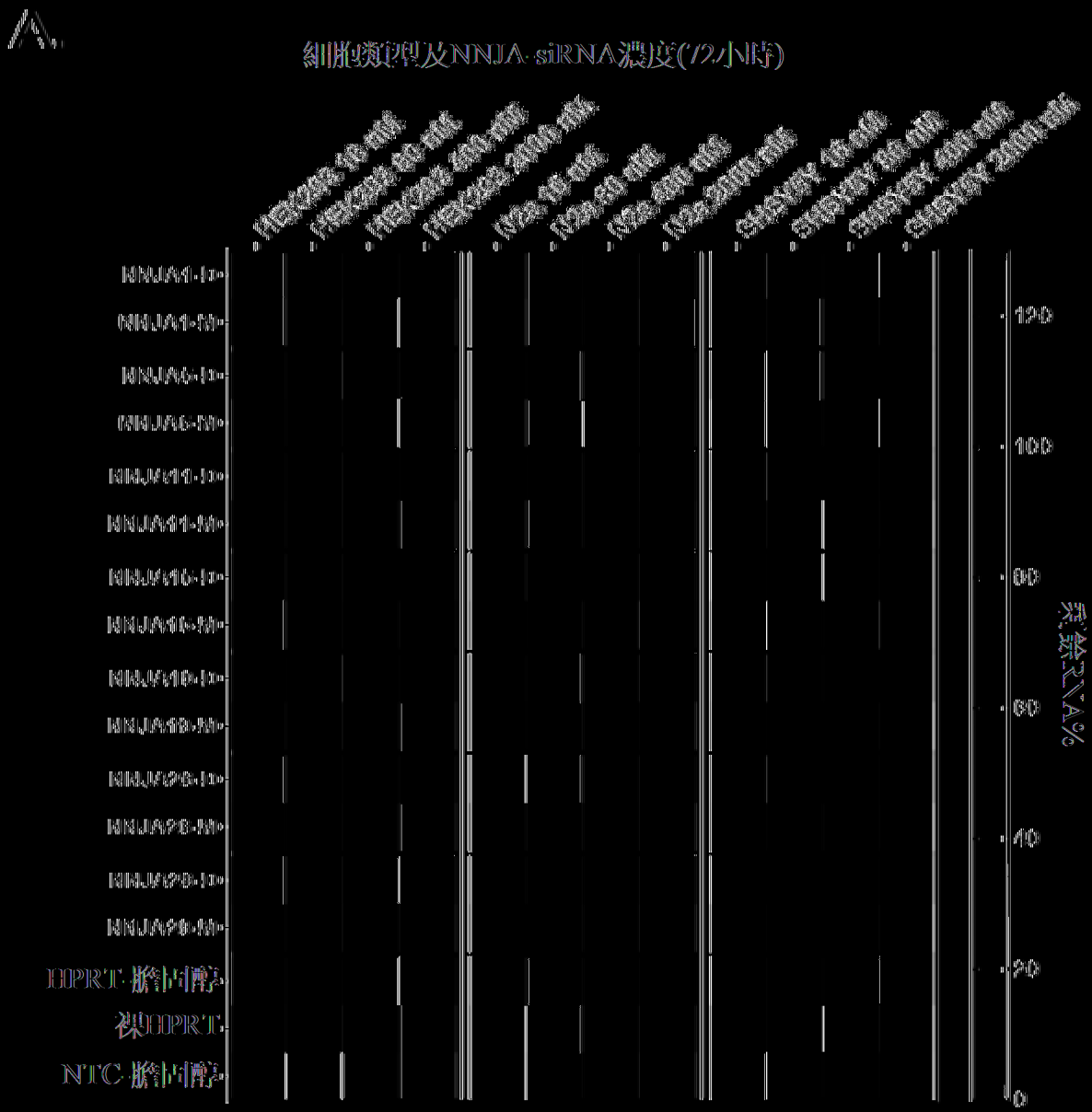
藉由溶酶萃取物裂解之後的工程化M13噬菌體的感染性

(圖2)



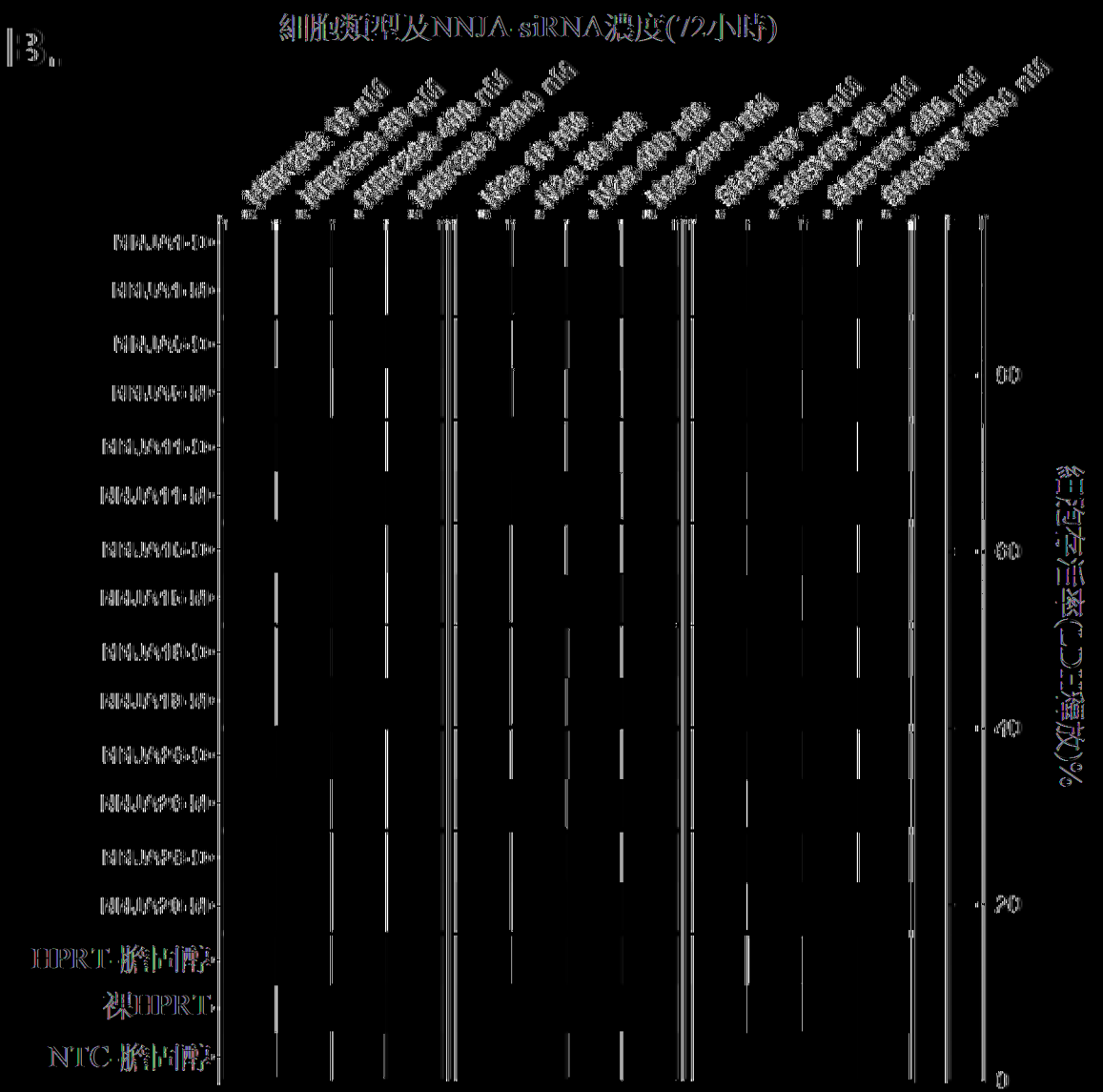
藉由來自CaCo2、HEK及CHO細胞之消化酵素萃取物培育之後菌株A1及H4噬菌體的感染性

(圖3)



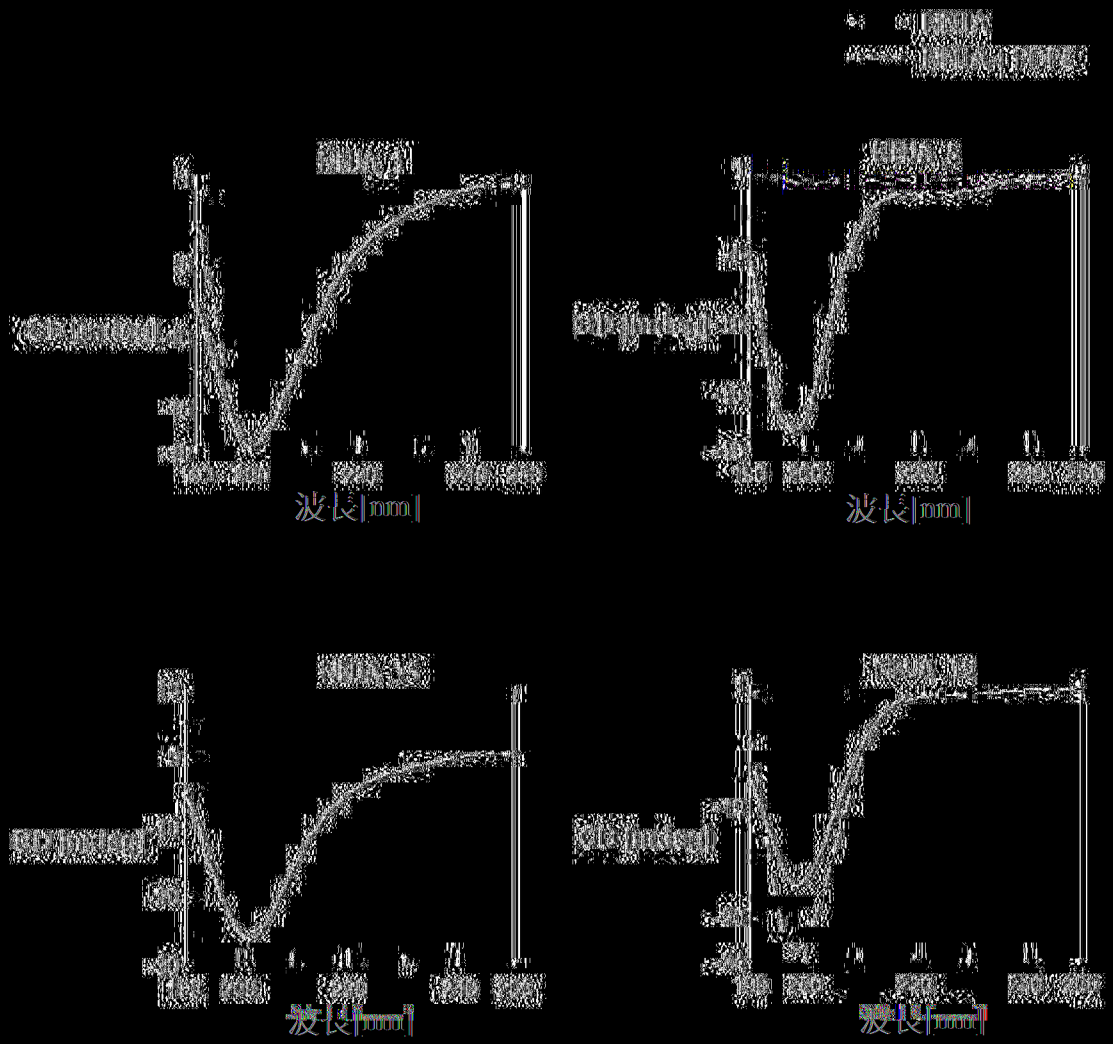
HEK、N2a及SH-SY5Y細胞中之NNJA-siRNA介導遞送

|(圖4A)|



HEK、N2a及SH-SY5Y細胞中之NNJA-siRNA傳遞

(圖4B)



藉由CD分析之與合成NNIA肽的脂質相互作用評定

[(圖5)]