(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 116528892 A
(43)申请公布日 2023.08.01

(21)申请号 202180072573.3
(22)申请日 2021.10.28
(30)优先权数据
63/106,832 2020.10.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.04.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/057084 2021.10.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/094106 EN 2022.05.05
(71)申请人 再生生物股份有限公司
地址 美国马里兰
(72)发明人 X·王 D·麦克多加尔德 J·布鲁德尔 Y·刘 O·达诺斯 W-H·李 C·乔 E·布德津斯基 M·赫格斯 M·石
(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 陈晓娜
(51)Int.Cl.
A61K 39/12(2006.01)

权利要求书8页 说明书139页
序列表205页 附图26页

(54)发明名称

用于眼部适应症的载体化抗TNF-α抗体

(57)摘要

描述了用于将与TNF-α、IL6或IL6-R结合的完全人翻译后修饰的治疗性单克隆抗体或其抗原结合片段递送到人受试者以治疗眼部适应症，特别是非感染性葡萄膜炎的组合物和方法。编码所述抗体的核苷酸序列在rAAV载体中递送，所述载体靶向眼部组织细胞以使转基因表达。

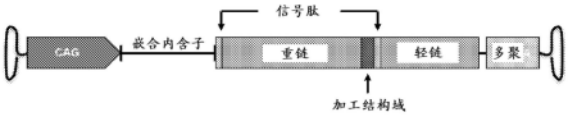

图 1A

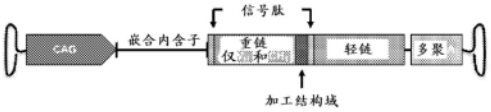

图 1B

CN 116528892 A

1.一种用于治疗有需要的人受试者的非感染性葡萄膜炎的药物组合物,所述药物组合物包含腺相关病毒(AAV)载体,所述腺相关病毒(AAV)载体具有:

(c)具有对眼部组织细胞的趋向性的病毒衣壳;和

(d)包含侧接有AAV反向末端重复序列(ITR)的表达盒的人工基因组,其中所述表达盒包含转基因,所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或它们的抗原结合片段的重链和轻链,与促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接;

其中所述AAV载体被配制用于对所述人受试者进行视网膜下、玻璃体内、鼻内、前房内、脉络膜上或全身性施用。

2.如权利要求1所述的药物组合物,其中所述病毒衣壳与AAV血清型1(AAV1)、血清型2(AAV2)、血清型AAV2.7m8(AAV2.7m8)、血清型3(AAV3)、血清型3B(AAV3B)、血清型4(AAV4)、血清型5(AAV5)、血清型6(AAV6)、血清型7(AAV7)、血清型8(AAV8)、血清型rh8(AAVrh8)、血清型9(AAV9)、血清型9e(AAV9e)、血清型rh10(AAVrh10)、血清型rh20(AAVrh20)、血清型rh39(AAVrh39)、血清型hu.37(AAVhu.37)、血清型rh73(AAVrh73),或血清型rh74(AAVrh74)、血清型hu51(AAV.hu51)、血清型hu21(AAV.hu21)、血清型hu12(AAV.hu12)或血清型hu26(AAV.hu26)的氨基酸序列是至少95%同一的。

3.如权利要求1或2所述的药物组合物,其中所述AAV衣壳是AAV8、AAV3B、AAV2.7m8或AAVrh73。

4.如权利要求1至3所述的药物组合物,其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

5.如权利要求1至4所述的药物组合物,其中所述调控序列包括来自表1的调控序列。

6.如权利要求5所述的药物组合物,其中所述调控序列是CAG启动子(SEQ ID NO:74)、CB启动子(SEQ ID NO:273或274)、人视紫红质激酶(GRK1)启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)、人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)或Best1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)。

7.如权利要求1至6中任一项所述的药物组合物,其中所述转基因包含在编码所述mAb的重链与轻链的核苷酸序列之间的弗林蛋白酶/2A接头。

8.如权利要求7所述的药物组合物,其中所述弗林蛋白酶2A接头是具有氨基酸序列RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNP GP(SEQ ID NO:143或144)的弗林蛋白酶/T2A接头。

9.如权利要求1至8中任一项所述的药物组合物,其中所述转基因编码位于所述抗原结合片段的所述重链和所述轻链的N-末端的信号序列,所述信号序列指导所述人眼部组织细胞中的分泌和翻译后修饰。

10.如权利要求9所述的药物组合物,其中所述信号序列是MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)或来自表2的信号序列。

11.如权利要求1至10中任一项所述的药物组合物,其中转基因具有如下结构:信号序列-重链-弗林蛋白酶位点-2A位点-信号序列-轻链-多聚A。

12.如权利要求1至11中任一项所述的药物组合物,其中所述抗TNFα抗体是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗或它们的抗原结合片段。

13.如权利要求1至12中任一项所述的药物组合物，其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链；或具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链。

14.如权利要求1至13中任一项所述的药物组合物，其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:26的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:27的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:28的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:29的核苷酸序列；或编码所述重链的SEQ ID NO:30的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:31的核苷酸序列。

15.如权利要求1至11中任一项所述的药物组合物，其中所述抗IL6或抗IL6R抗体是萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗或它们的抗原结合片段。

16.如权利要求1至11或15中任一项所述的药物组合物，其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链；包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链以及具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链；或具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链。

17.如权利要求1、11或15-16中任一项所述的药物组合物，其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:32的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:33的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:34的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:35的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:36的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:37的核苷酸序列；其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:38的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:39的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:40的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:41的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:42的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:43的核苷酸序列；其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:44的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:45的核苷酸序列；或编码所述重链的SEQ ID NO:183的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:184的核苷酸序列。

18.如权利要求1至17所述的药物组合物，其中所述抗原结合片段是Fab、$F(ab')_2$或scFv。

19.如权利要求1至18中任一项所述的药物组合物，其中所述mAb或其抗原结合片段是

高糖基化突变体，或者其中所述mAb的所述Fc多肽是糖基化或无糖基化的。

20.如权利要求1至19中任一项所述的药物组合物，其中所述人工基因组是自互补的。

21.如权利要求1至20中任一项所述的药物组合物，其中所述人工基因组是构建体EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、CAG.阿达木单抗.IgG、CAG.阿达木单抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG、CB.VH4i.阿达木单抗.IgG或Best1/GRK1.VH4i.阿达木单抗.IgG。

22.一种包含腺相关病毒(AAV)载体的组合物，所述载体具有：

a.病毒AAV衣壳，其任选与AAV血清型1(AAV1)、血清型2(AAV2)、血清型3(AAV3)、血清型3B(AAV3B)、血清型4(AAV4)、血清型5(AAV5)、血清型6(AAV6)、血清型7(AAV7)、血清型8(AAV8)、血清型rh8(AAVrh8)、血清型9(AAV9)、血清型9e(AAV9e)、血清型rh10(AAVrh10)、血清型rh20(AAVrh20)、血清型rh39(AAVrh39)、血清型hu.37(AAVhu.37)、血清型rh73(AAVrh73)或血清型rh74(AAVrh74)、血清型hu51(AAV.hu51)、血清型hu21(AAV.hu21)、血清型hu12(AAV.hu12)或血清型hu26(AAV.hu26)的氨基酸序列是至少95％同一的；和

b.包含侧接有AAV反向末端重复序列(ITR)的表达盒的人工基因组，其中所述表达盒包含转基因，所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb抗IL6抗体或抗IL6R抗体或它们的抗原结合片段的重链和轻链，与促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接；

c.其中所述转基因编码位于所述mAb的重链和轻链的N-末端的信号序列，所述信号序列指导所述mAb在眼部组织细胞中的分泌和翻译后修饰。

23.如权利要求22所述的组合物，其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

24.如权利要求22或23所述的组合物，其中所述AAV衣壳是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73。

25.如权利要求22至24所述的组合物，其中所述抗TNFα抗体是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗或它们的抗原结合片段。

26.如权利要求22至25中任一项所述的药物组合物，其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链；或具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链。

27.如权利要求22至26所述的药物组合物，其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:26的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:27的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:28的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:29的核苷酸序列；或编码所述重链的SEQ ID NO:30的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:31的核苷酸序列。

28.如权利要求22至27中任一项所述的药物组合物，其中所述抗IL6或抗IL6R抗体是萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗或它们的抗原结合片段。

29.如权利要求22至24或27中任一项所述的药物组合物，其中所述全长mAb或所述抗原

结合片段包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链;包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链以及具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;或具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链。

30.如权利要求22-24或28-29中任一项所述的药物组合物,其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:32的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:33的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:34的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:35的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:36的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:37的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:38的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:39的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:40的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:41的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:42的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:43的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:44的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:45的核苷酸序列;或编码所述重链的SEQ ID NO:183的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:184的核苷酸序列。

31.如权利要求22至30中任一项所述的组合物,其中所述转基因包含在编码所述mAb的重链与轻链的核苷酸序列之间的弗林蛋白酶/2A接头。

32.如权利要求22至31中任一项所述的组合物,其中编码弗林蛋白酶2A接头的核酸被并入到所述表达盒中编码所述重链序列与轻链序列的核苷酸序列之间,从而产生具有如下结构的构建体:信号序列-重链-弗林蛋白酶位点-2A位点-信号序列-轻链-多聚A。

33.如权利要求22至32所述的组合物,其中所述弗林蛋白酶2A接头是具有氨基酸序列RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVES NPGP(SEQ ID NO:143或144)的弗林蛋白酶/T2A接头。

34.如权利要求22至33中任一项所述的组合物,其中所述信号序列是MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)或来自表2的信号序列。

35.如权利要求22至34中任一项所述的组合物,其中所述人工基因组是自互补的。

36.如权利要求22至27或31至35中任一项所述的组合物,其中所述人工基因组是构建体EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、CAG.阿达木单抗.IgG、CAG.阿达木单抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG、CB.VH4i.阿达木单抗.IgG或Best1/GRK1.VH4i.阿达木单抗.IgG。

37.一种治疗有需要的人受试者的非感染性葡萄膜炎的方法,其包括对所述受试者视网膜下、玻璃体内、鼻内、前房内、脉络膜上或全身性施用治疗有效量的包含重组AAV的组合物,所述重组AAV包含转基因,所述转基因编码抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6RmAb或它们的

抗原结合片段，与控制所述转基因在眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接。

38.一种治疗有需要的人受试者的非感染性葡萄膜炎的方法，其包括：对所述受试者视网膜下、玻璃体内、鼻内、前房内、脉络膜上或全身性施用治疗有效量的包含转基因的重组核苷酸表达载体，所述转基因编码抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或它们的抗原结合片段，与控制所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接，使得形成释放抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或它们的抗原结合片段的人翻译后修饰(HuPTM)形式的储库。

39.如权利要求37或38所述的方法，其中所述抗TNFαmAb是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗。

40.如权利要求37至39所述的方法，其中所述全长抗TNFαmAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链；或具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链。

41.如权利要求37至40所述的方法，其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:26的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:27的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:28的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:29的核苷酸序列；或编码所述重链的SEQ ID NO:30的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:31的核苷酸序列。

42.如权利要求37至38中任一项所述的方法，其中所述抗IL6或抗IL6R抗体是萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗或它们的抗原结合片段。

43.如权利要求37至38或42中任一项所述的方法，其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链；包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链以及具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链；或具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链。

44.如权利要求37至38或42至43中任一项所述的方法，其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:32的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:33的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:34的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:35的核苷酸序列；编码

所述重链的SEQ ID NO:36的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:37的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:38的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:39的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:40的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:41的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:42的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:43的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:44的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:45的核苷酸序列;或编码所述重链的SEQ ID NO:183的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:184的核苷酸序列。

45.如权利要求37至44所述的方法,其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

46.如权利要求37至44中任一项所述的方法,其中所述病毒衣壳与AAV血清型1(AAV1)、血清型2(AAV2)、血清型AAV2.7m8(AAV2.7m8)、血清型3(AAV3)、血清型3B(AAV3B)、血清型4(AAV4)、血清型5(AAV5)、血清型6(AAV6)、血清型7(AAV7)、血清型8(AAV8)、血清型rh8(AAVrh8)、血清型9(AAV9)、血清型9e(AAV9e)、血清型rh10(AAVrh10)、血清型rh20(AAVrh20)、血清型rh39(AAVrh39)、血清型hu.37(AAVhu.37)、血清型rh73(AAVrh73)或血清型rh74(AAVrh74)、血清型hu51(AAV.hu51)、血清型hu21(AAV.hu21)、血清型hu12(AAV.hu12)或血清型hu26(AAV.hu26)的氨基酸序列是至少95%同一的。

47.如权利要求37至46中任一项所述的方法,其中所述AAV衣壳是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73。

48.如权利要求37至46中任一项所述的方法,其中所述调控序列包括来自表1或表1a的调控序列。

49.如权利要求48所述的方法,其中所述调控序列是CAG启动子(SEQ ID NO:74)、CB启动子(SEQ ID NO:273或274)、人视紫红质激酶(GRK1)启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)、人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)或Best1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)。

50.如权利要求37至49中任一项所述的方法,其中所述转基因包含在编码所述mAb的重链与轻链的核苷酸序列之间的弗林蛋白酶/2A接头。

51.如权利要求50所述的方法,其中所述弗林蛋白酶2A接头是具有氨基酸序列RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(SEQ ID NO:143或144)的弗林蛋白酶/T2A接头。

52.如权利要求37至51中任一项所述的方法,其中所述转基因编码位于所述抗原结合片段的重链和轻链的N-末端的信号序列,所述信号序列指导所述人眼部组织细胞中的分泌和翻译后修饰。

53.如权利要求52所述的方法,其中所述信号序列是MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)或来自表2的信号序列。

54.如权利要求37至53中任一项所述的方法,其中转基因具有如下结构:信号序列-重链-弗林蛋白酶位点-2A位点-信号序列-轻链-多聚A。

55.如权利要求37至54中任一项所述的方法,其中所述mAb是高糖基化突变体,或者其中所述mAb的所述Fc多肽是糖基化或无糖基化的。

56.如权利要求37至55中任一项所述的方法,其中所述mAb含有α2,6-唾液酸化聚糖。

57.如权利要求37至56中任一项所述的方法,其中所述mAb是糖基化的,但不含有可检

测的NeuGc和/或α-Gal。

58.如权利要求37至57中任一项所述的方法,其中所述mAb含有酪氨酸硫酸化。

59.如权利要求37至58中任一项所述的方法,其中通过用所述重组核苷酸表达载体转导培养物中的人眼部组织细胞并且使所述mAb或其抗原结合片段表达来确认所述mAb或其抗原结合片段的所述HuPTM形式的产生。

60.如权利要求37或59所述的方法,其中所述治疗有效量被确定为足以在房水、玻璃体液、RPE、视网膜和/或眼前节/前房中维持至少10ng/ml的浓度。

61.如权利要求37或60所述的方法,其中所述治疗有效量被确定为足以将最佳矫正视敏度(BCVA)提高>=2条ETDRS线或logMAR增加、根据SUN分类的前房和后房的炎症活动减少和/或玻璃体雾度等级降低。

62.如权利要求37至61中任一项所述的方法,其中所述rAAV是自互补的。

63.如权利要求37至62中任一项所述的方法,其中所述转基因在构建体EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、CAG.阿达木单抗.IgG、CAG.阿达木单抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG、CB.VH4i.阿达木单抗.IgG或Best1/GRK1.VH4i.阿达木单抗.IgG内。

64.一种产生重组AAV的方法,其包括:

(c)培养含有以下的宿主细胞:

(i)包含侧接有AAV ITR的顺式表达盒的人工基因组,其中所述顺式表达盒包含转基因,所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb、抗IL6或抗IL6R或其抗原结合片段,与促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接;

(ii)缺少AAV ITR的反式表达盒,其中所述反式表达盒编码AAV rep和AAV衣壳蛋白,所述AAV rep和AAV衣壳蛋白与表达控制元件可操作地连接,所述表达控制元件驱动所述AAV rep和所述AAV衣壳蛋白在培养物中的宿主细胞中的表达,并且以反式供应所述AAV rep和所述AAV衣壳蛋白,其中所述衣壳具有眼部组织细胞趋向性;

(iii)足够的腺病毒辅助功能以允许复制和由所述AAV衣壳蛋白包装所述人工基因组;以及

(d)从所述细胞培养物中回收包裹所述人工基因组的重组AAV。

65.如权利要求64所述的方法,其中所述转基因编码包含阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗的重链和轻链可变结构域的基本上全长或全长mAb或抗原结合片段,其中所述AAV衣壳蛋白是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳蛋白。

66.如权利要求64或65所述的方法,其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

67.一种宿主细胞,其含有:

d.包含侧接有AAV ITR的顺式表达盒的人工基因组,其中所述顺式表达盒包含转基因,所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或其抗原结合片段,与促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接;

e.缺少AAV ITR的反式表达盒,其中所述反式表达盒编码AAV rep和AAV衣壳蛋白,所述AAV rep和AAV衣壳蛋白与表达控制元件可操作地连接,所述表达控制元件驱动所述AAV

rep和所述AAV衣壳蛋白在培养物中的宿主细胞中的表达，并且以反式供应所述AAV rep和所述AAV衣壳蛋白，其中所述衣壳具有眼部组织细胞趋向性；

f.足够的腺病毒辅助功能以允许复制和由所述AAV衣壳蛋白包装所述人工基因组。

68.如权利要求67所述的宿主细胞，其中所述转基因编码包含阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗的重链和轻链可变结构域的基本上全长或全长mAb或抗原结合片段。

69.如权利要求67或68所述的宿主细胞，其中所述AAV衣壳蛋白是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳蛋白。

70.如权利要求67至69所述的宿主细胞，其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

用于眼部适应症的载体化抗TNF-α抗体

[0001] 1.引言

[0002] 描述了用于将与肿瘤坏死因子α(TNFα)、白介素-6(IL6)或白介素-6受体(IL6R)结合的完全人翻译后修饰(HuPTM)的治疗性单克隆抗体(“mAb”)或与TNFα、IL6或IL6R结合的治疗性mAb的HuPTM抗原结合片段(例如,该治疗性mAb的完全人糖基化(HuGly)Fab)递送至被诊断患有非感染性葡萄膜炎(NIU)的人受试者的组合物和方法。

[0003] 2.发明背景

[0004] 治疗性mAb已被证明在治疗多种疾病和病状中是有效的。然而,因为这些剂仅在短时间段内有效,所以经常需要持续长时间反复注射,从而给患者带来相当大的治疗负担。

[0005] 葡萄膜炎包括一组以葡萄膜道炎症为特征的异质性疾病。根据炎症的病因,一般可以将葡萄膜炎分类为感染性的或非感染性的(自身免疫病症),这可能与全身性疾病有关或无关。此外,葡萄膜炎在解剖学上可以被分类为前葡萄膜炎、中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎或全葡萄膜炎,并且它们可具有急性、慢性或复发性病程。临床表现多种多样,症状可包括视力模糊、畏光、眼部疼痛和显著的视力障碍(Valenzuela等人,Front Pharmacol.2020;11:655)。

[0006] 非感染性葡萄膜炎是以葡萄膜(虹膜、睫状体和脉络膜)的炎症为特征的严重威胁视力的眼内炎性病状。非感染性葡萄膜炎被认为是由免疫介导的对眼部抗原的反应引起的,并且是发达国家的工作年龄人口中的不可逆转性失明的主要原因。葡萄膜炎治疗的目标是控制炎症、防止复发和保护视力以及最大程度地减少药物治疗的副作用。目前,非感染性葡萄膜炎的护理标准包括施用皮质类固醇作为一线剂,但在一些情况下需要更具有攻击性的疗法。这包括合成免疫抑制剂,如抗代谢药(甲氨蝶呤、吗替麦考酚酸酯和硫唑嘌呤)、钙调神经磷酸酶抑制剂(环孢霉素、他克莫司)和烷化剂(环磷酰胺、苯丁酸氮芥)。在对皮质类固醇和常规免疫抑制治疗变得不耐受或难治的那些患者中,生物制剂已经成为儿童和成人葡萄膜炎的有效疗法,其是基于靶向参与疾病发病机制的相关免疫途径。目前的免疫调节疗法包括利用mAb(如英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、戈利木单抗(golimumab)和聚乙二醇化赛妥珠单抗(certolizumab-pegol))或利用TNF受体融合蛋白依那西普(etanercept)实现的TNFα抑制。在这方面,抗TNF剂(英夫利昔单抗和阿达木单抗)就有利结局而言已显示出最强的结果。当常规免疫抑制治疗和/或抗TNF-α疗法失败时,推荐使用其它生物制剂。最新疗法中的一些着重于阻断白介素作用(例如抗IL6疗法)(Ming等人,Drug Des Devel Ther.2018;12:2005-2016)。

[0007] 阿达木单抗是皮下自行施用的针对TNF-α的完全人源化单克隆抗体。自2016年获得批准以来,它是治疗成人非感染性葡萄膜炎的使用和研究最多的生物药物(Ming等人,Drug Des Devel Ther.2018;12:2005-2016)。英夫利昔单抗(Remicade®)是自2001年开始使用的嵌合单克隆抗体。它具有25%的鼠类结构域和75%的人源化结构域。它经FDA批准的用途是用于RA、银屑病性关节炎、IBD和AS,但不用于非感染性葡萄膜炎。它仅静脉内施用,通常与甲氨蝶呤联合,以防止产生针对药物的抗体。英夫利昔单抗与全身性施用的多种副作用相关,这些副作用是诸如充血性心力衰竭、潜伏性结核的再激活和感染风险的增加,所

有这些都可以通过玻璃体内施用药物来最小化。戈利木单抗(Simponi®)是以每4周50mg的剂量皮下施用的完全人源化单克隆抗体。虽然几乎没有证据,但它在患有阿达木单抗或英夫利昔单抗难治性非感染性葡萄膜炎的患者中的功效已被描述,因此通常将戈利木单抗保留作为这种无反应者亚组的治疗。

[0008] 需要更有效的治疗来减轻罹患非感染性葡萄膜炎的患者的治疗负担。玻璃体内药物已经成为葡萄膜炎患者的有前景的药物施用模式,因为它们对靶组织提供大量药物,消除了全身性毒性的风险。减少或排除定期眼部施用的需要将减轻患者负担并且改善疗法。

3.发明内容

[0009] 通过基因疗法递送的治疗性抗体具有优于注射或输注的治疗性抗体的若干优点,而注射或输注的治疗性抗体随着时间流逝而消散,从而产生峰值和谷值水平。与反复注射抗体相反,转基因产物抗体的持续表达允许在作用部位存在更一致水平的抗体,并且对患者来说风险更小且更方便,因为需要进行的注射更少。此外,由转基因表达的抗体以与直接注射的抗体不同的方式被翻译后修饰,这是由于在翻译期间和之后存在不同的微环境。不受任何特定理论的束缚,这导致抗体具有不同的扩散、生物活性、分布、亲和力、药代动力学和免疫原性特征,使得递送至作用部位的抗体与直接注射的抗体相比是“生物更优品(biobetter)”。因此,本文提供了用于抗TNFα、抗IL6或抗IL6R基因疗法(特别是重组AAV基因疗法)的组合物和方法,其被设计成靶向眼睛并产生转基因储库,以用于表达抗TNFα抗体(特别是阿达木单抗或其抗原结合片段)或抗IL6或抗IL6R抗体,该抗体在rAAV组合物施用后的20天、30天、40天、50天、60天或90天内产生抗体的治疗性或预防性血清水平。

[0010] 描述了用于向被诊断患有非感染性葡萄膜炎或适应于用治疗性抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb治疗的其它病状的患者(人受试者)全身性递送抗TNFα、抗IL6或抗IL6R HuPTM mAb或抗TNFα、抗IL6或治疗性mAb的抗IL6R HuPTM抗原结合片段(例如,治疗性mAb的完全人糖基化Fab(HuGlyFab))的组合物和方法。治疗性mAb的此类抗原结合片段包括Fab、$F(ab')_2$或scFv(单链可变片段)(本文统称为“抗原结合片段”)。如本文所用的“HuPTM Fab”可包括mAb的其它抗原结合片段。在替代实施方案中,可以使用全长mAb。递送可有利地经由基因疗法完成(例如,通过给被诊断患有适应于用治疗性抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb治疗的病状的患者施用编码治疗性抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb或其抗原结合片段(或任一者的高糖基化衍生物)的病毒载体或其它DNA表达构建体来完成),以在患者的眼睛中或者(在替代实施方案中)肝脏和/或肌肉中产生永久性储库,所述储库将HuPTM mAb或治疗性mAb的抗原结合片段(例如,人糖基化转基因产物)或肽连续供应给一个或多个眼部组织,其中所述mAb或其抗原结合片段或肽发挥其治疗或预防作用。

[0011] 提供了基因疗法载体,特别是rAAV基因疗法载体,该基因疗法载体在施用给人受试者时,例如在施用编码抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体的载体后20、30、40、50、60或90天导致抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体的表达达到最大值或稳态血清浓度。在某些实施方案中,例如在抗体结合测定(例如酶联免疫吸附测定(ELISA)结合测定或基于表面等离子体共振(SPR)的实时动力学测定)中,抗体优选在皮摩尔或纳摩尔范围内与其靶标结合,并且/或者在适当的测定中表现出生物活性。

[0012] 用于递送转基因的重组载体包括非复制型重组腺相关病毒载体(“rAAV”)。在实施

方案中,AAV类型具有对视网膜细胞的趋向性,例如AAV的AAV8亚型。然而,可以使用其它病毒载体,包括但不限于慢病毒载体;痘苗病毒载体或被称为"裸DNA"构建体的非病毒表达载体。转基因的表达可由组成型或组织特异性表达控制元件,特别是作为眼部组织、肝脏和/或肌肉特异性控制元件的元件,例如表1和1a的一个或多个元件来控制。

[0013] 在某些实施方案中,由转基因编码的HuPTM mAb或HuPTM抗原结合片段可包括但不限于以下治疗性抗体的全长或抗原结合片段:与TNFα结合的治疗性抗体,特别是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗,或与IL6或IL6R结合的治疗性抗体,包括萨特利珠单抗(satralizumab)、沙利姆单抗(sarilumab)、司妥昔单抗(siltuximab)、克拉扎珠单抗(clazakizumab)、西鲁库单抗(sirukumab)、奥洛珠单抗(olokizumab)、厄利珠单抗(erilimzumab)、戈利珠单抗(gerilizumab)或托珠单抗(tocilizumab),参见例如图1A和1B。

[0014] 设计用于治疗性抗体的基因疗法构建体以使得重链和轻链均被表达。重链和轻链的编码序列可以在单个构建体中被工程化,其中重链和轻链被可切割的接头或IRES分开,从而表达分开的重链和轻链多肽。在特定的实施方案中,接头是弗林蛋白酶T2A接头(SEQ ID NO:143或144)。在某些实施方案中,编码序列编码Fab或$F(ab')_2$或scFv。在某些实施方案中,抗体的全长重链和轻链被表达。在其它实施方案中,构建体表达scFv,其中重链和轻链可变结构域经由柔性不可切割的接头连接。在某些实施方案中,构建体从N-末端表达NH_2-V_L-接头-V_H-COOH或NH_2-V_H-接头-V_L-COOH。

[0015] 此外,自体内转基因表达的抗体不太可能含有与通过重组技术如蛋白质聚集和蛋白质氧化产生的抗体相关的降解产物。由于高蛋白质浓度、与制造设备和容器的表面相互作用以及利用某些缓冲系统的纯化,聚集成为与蛋白质生产和储存相关的问题。促进聚集的这些条件在基因疗法的转基因表达中不存在。氧化(如甲硫氨酸、色氨酸和组氨酸氧化)也与蛋白质生产和储存相关,并且由应激细胞培养条件、金属和空气接触以及缓冲液和赋形剂中的杂质引起。自体内转基因表达的蛋白质也可能在应激条件下氧化。然而,人类及许多其他生物体都配备有抗氧化防御系统,该抗氧化防御系统不仅降低氧化应激,而且有时还修复和/或逆转氧化。因此,体内产生的蛋白质不太可能呈氧化形式。聚集和氧化都可能影响效力、药代动力学(清除率)和免疫原性。

[0016] 在人受试者的眼部组织细胞中产生HuPTM mAb或HuPTM Fab应该会产生"生物更优"分子,以用于经由基因疗法实现疾病治疗(例如,通过将编码治疗性mAb的全长HuPTM mAb或HuPTM Fab的病毒载体或其它DNA表达构建体施用于被诊断患有该mAb的疾病适应症的患者(人受试者)来实现疾病治疗),以在受试者中产生永久性储库,所述储库连续供应由受试者的经转导细胞产生的人糖基化、硫酸化的转基因产物。HuPTMmAb或HuPTM Fab的cDNA构建体应包括确保转导的人细胞进行正确的共翻译和翻译后加工(糖基化和蛋白质硫酸化)的信号肽。

[0017] 作为基因疗法的替代或另外的治疗,可以通过重组DNA技术在人细胞系中产生全长HuPTM mAb或HuPTM Fab,并且可以将糖蛋白施用于患者。

[0018] 本文提供的方法涵盖组合疗法,该组合疗法涉及向患者全身性递送全长HuPTM抗抗TNFα、抗IL6或抗IL6R、mAb或HuPTM抗抗TNFα、抗IL6或抗IL6R Fab,并且伴随着施用其它可用治疗(treatment)。可以在基因疗法治疗之前、同时或之后施用另外的治疗。此类另外

的治疗可包括但不限于具有治疗性mAb的共同疗法。

[0019] 还提供了制造病毒载体，特别是基于AAV的病毒载体的方法。在具体的实施方案中，供应了产生重组AAV的方法，其包括培养含有人工基因组的宿主细胞，所述人工基因组包含侧接有AAV ITR的顺式表达盒，其中所述顺式表达盒包含编码治疗性抗体的转基因，所述转基因与将控制转基因在人细胞中表达的表达控制元件可操作地连接；缺少AAV ITR的反式表达盒，其中所述反式表达盒编码AAV rep和衣壳蛋白，所述AAV rep和衣壳蛋白与表达控制元件可操作地连接，所述表达控制元件驱动所述AAV rep和衣壳蛋白在培养物中的宿主细胞中的表达，并且以反式供应rep和cap蛋白；足够的腺病毒辅助功能以允许复制和由AAV衣壳蛋白包装人工基因组；以及从细胞培养物中回收包裹人工基因组的重组AAV。

[0020] 发明人发现，静脉内施用包含优化表达盒的基于AAV8的载体在非人灵长类动物中产生剂量依赖性的且持续的血清抗体浓度，所述优化表达盒含有肝特异性启动子和具有经修饰的弗林蛋白酶-T2A加工信号的密码子优化且CpG耗尽的转基因。因此，提供了包含rAAV载体的组合物，所述rAAV载体包含优化表达盒，所述优化表达盒含有肝特异性启动子和具有经修饰的弗林蛋白酶-T2A加工信号的密码子优化且CpG耗尽的转基因，所述rAAV载体表达转基因，例如抗TNFα(包括阿达木单抗)、抗IL6或抗IL6R治疗性抗体的重链和轻链。还提供了施用和制造的方法。

[0021] 3.1说明性实施方案

[0022] 物质的组合物

[0023] 1.一种用于治疗有需要的人受试者的非感染性葡萄膜炎的药物组合物，所述药物组合物包含腺相关病毒(AAV)载体，所述腺相关病毒(AAV)载体具有：

[0024] (a)具有对眼部组织细胞的趋向性的病毒衣壳；和

[0025] (b)包含侧接有AAV反向末端重复序列(ITR)的表达盒的人工基因组，其中所述表达盒包含转基因，所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或它们的抗原结合片段的重链和轻链，与促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接；

[0026] 其中所述AAV载体被配制用于对所述人受试者进行视网膜下、玻璃体内、鼻内、前房内、脉络膜上或全身性施用。

[0027] 2.如第1段所述的药物组合物，其中所述病毒衣壳与AAV血清型1(AAV1)、血清型2(AAV2)、血清型AAV2.7m8(AAV2.7m8)、血清型3(AAV3)、血清型3B(AAV3B)、血清型4(AAV4)、血清型5(AAV5)、血清型6(AAV6)、血清型7(AAV7)、血清型8(AAV8)、血清型rh8(AAVrh8)、血清型9(AAV9)、血清型9e(AAV9e)、血清型rh10(AAVrh10)、血清型rh20(AAVrh20)、血清型rh39(AAVrh39)、血清型hu.37(AAVhu.37)、血清型rh73(AAVrh73)或血清型rh74(AAVrh74)、血清型hu51(AAV.hu51)、血清型hu21(AAV.hu21)、血清型hu12(AAV.hu12)或血清型hu26(AAV.hu26)的氨基酸序列是至少95％同一的。

[0028] 3.如第1或2段中任一段所述的药物组合物，其中所述AAV衣壳是AAV8、AAV3B、AAV2.7m8或AAVrh73。

[0029] 4.如第1至3段所述的药物组合物，其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞(schlemm's canal cell)、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

[0030] 5.如第1至4段所述的药物组合物,其中所述调控序列包括来自表1或表1a的调控序列。

[0031] 6.如第5段所述的药物组合物,其中所述调控序列是CAG启动子(SEQ ID NO:74)、人视紫红质激酶(GRK1)启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)、人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)、CB启动子(SEQ ID NO:273或274)或Best1/GRK串联启动子(SEQ ID NO:275)。

[0032] 7.如第1至6段中任一段所述的药物组合物,其中所述转基因包含在编码所述mAb的重链与轻链的核苷酸序列之间的弗林蛋白酶/2A接头。

[0033] 8.如第7段所述的药物组合物,其中所述弗林蛋白酶2A接头是具有氨基酸序列RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(SEQ ID NO:143或144)的弗林蛋白酶/T2A接头。

[0034] 9.如第1至8段中任一段所述的药物组合物,其中所述转基因编码位于所述抗原结合片段的重链和轻链的N-末端的信号序列,所述信号序列指导所述人眼部组织细胞中的分泌和翻译后修饰。

[0035] 10.如第9段所述的药物组合物,其中所述信号序列是MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)或来自表2的信号序列。

[0036] 11.如第1至10段中任一段所述的药物组合物,其中转基因具有如下结构:信号序列-重链-弗林蛋白酶位点-2A位点-信号序列-轻链-多聚A(PolyA)。

[0037] 12.如第1至11段中任一段所述的药物组合物,其中所述抗TNFα抗体是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗或它们的抗原结合片段。

[0038] 13.如第1至12段中任一段所述的药物组合物,其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链;或具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链。

[0039] 14.如第1至13段中任一段所述的药物组合物,其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:26的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:27的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:28的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:29的核苷酸序列;或编码所述重链的SEQ ID NO:30的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:31的核苷酸序列。

[0040] 15.如第1至11段中任一段所述的药物组合物,其中所述抗IL6或抗IL6R抗体是萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗或它们的抗原结合片段。

[0041] 16.如第1至11或15段中任一段所述的药物组合物,其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链;包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:

14的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链以及具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;或具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链。

[0042] 17.如第1、11或15-16段中任一段所述的药物组合物,其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:32的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:33的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:34的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:35的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:36的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:37的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:38的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:39的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:40的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:41的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:42的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:43的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:44的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:45的核苷酸序列;或编码所述重链的SEQ IDNO:183的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:184的核苷酸序列。

[0043] 18.如第1至17段所述的药物组合物,其中所述抗原结合片段是Fab、$F(ab')_2$或scFv。

[0044] 19.如第1至18段中任一段所述的药物组合物,其中所述mAb或其抗原结合片段是高糖基化突变体,或者其中所述mAb的所述Fc多肽是糖基化或无糖基化的。

[0045] 20.如第1至19段中任一段所述的药物组合物,其中所述人工基因组是自互补的。

[0046] 21.如第1至20段中任一段所述的药物组合物,其中所述人工基因组是构建体EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、CAG.阿达木单抗.IgG、CAG.阿达木单抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG、CB.VH4i.阿达木单抗.IgG、CBlong.VH4.阿达木单抗.IgG或Best1.GRK.VH4.阿达木单抗.IgG。

[0047] 22.一种包含腺相关病毒(AAV)载体的组合物,所述载体具有:

[0048] a.病毒AAV衣壳,其任选与AAV血清型1(AAV1)、血清型2(AAV2)、血清型3(AAV3)、血清型3B(AAV3B)、血清型4(AAV4)、血清型5(AAV5)、血清型6(AAV6)、血清型7(AAV7)、血清型8(AAV8)、血清型rh8(AAVrh8)、血清型9(AAV9)、血清型9e(AAV9e)、血清型rh10(AAVrh10)、血清型rh20(AAVrh20)、血清型rh39(AAVrh39)、血清型hu.37(AAVhu.37)、血清型rh73(AAVrh73)或血清型rh74(AAVrh74)、血清型hu51(AAV.hu51)、血清型hu21(AAV.hu21)、血清型hu12(AAV.hu12)或血清型hu26(AAV.hu26)的氨基酸序列是至少95%同一的;和

[0049] b.包含侧接有AAV反向末端重复序列(ITR)的表达盒的人工基因组,其中所述表达盒包含转基因,所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb抗IL6抗体或抗IL6R抗体或它们的抗原结合片段的重链和轻链,与促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接;

[0050] c.其中所述转基因编码位于所述mAb的重链和轻链的N-末端的信号序列,所述信号序列指导所述mAb在眼部组织细胞中的分泌和翻译后修饰。

[0051] 23.如第22段所述的组合物,其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状

体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

[0052] 24.如第22或23段所述的组合物，其中所述AAV衣壳是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73。

[0053] 25.如第22至24段所述的组合物，其中所述抗TNFα抗体是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗或它们的抗原结合片段。

[0054] 26.如第22至25段中任一段所述的药物组合物，其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链；或具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链。

[0055] 27.如第22至26段所述的药物组合物，其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:26的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:27的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:28的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:29的核苷酸序列；或编码所述重链的SEQ ID NO:30的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:31的核苷酸序列。

[0056] 28.如第22至27段中任一段所述的药物组合物，其中所述抗IL6或抗IL6R抗体是萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗或它们的抗原结合片段。

[0057] 29.如第22至24或27段中任一段所述的药物组合物，其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链；包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链；具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链以及具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链；或具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链。

[0058] 30.如第22-24或28-29段中任一段所述的药物组合物，其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:32的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:33的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:34的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:35的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:36的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:37的核苷酸序列；其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:38的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:39的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:40的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:41的核苷酸序列；编码所述重链的SEQ ID NO:42的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:43的核苷酸序列；其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:44的核

苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:45的核苷酸序列;或编码所述重链的SEQ ID NO:183的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:184的核苷酸序列。

[0059] 31.如第22至30段中任一段所述的组合物,其中所述转基因包含在编码所述mAb的重链与轻链的核苷酸序列之间的弗林蛋白酶/2A接头。

[0060] 32.如第22至31段中任一段所述的组合物,其中编码弗林蛋白酶2A接头的核酸被并入到所述表达盒中编码所述重链序列与轻链序列的核苷酸序列之间,从而产生具有如下结构的构建体:信号序列-重链-弗林蛋白酶位点-2A位点-信号序列-轻链-多聚A。

[0061] 33.如第22至32段所述的组合物,其中所述弗林蛋白酶2A接头是具有氨基酸序列RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNP GP(SEQ ID NO:143或144)的弗林蛋白酶/T2A接头。

[0062] 34.如第22至33段中任一段所述的组合物,其中所述信号序列是MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)或来自表2的信号序列。

[0063] 35.如第22至34段中任一段所述的组合物,其中所述人工基因组是自互补的。

[0064] 36.如第22至27或31至35段中任一段所述的组合物,其中所述人工基因组是构建体EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、CAG.阿达木单抗.IgG、CAG.阿达木单抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG、CB.VH4i.阿达木单抗.IgG、CBlong.VH4i.阿达木单抗.IgG或Best1/GRK1.VH4i.阿达木单抗.IgG。

[0065] 治疗方法

[0066] 37.一种治疗有需要的人受试者的非感染性葡萄膜炎的方法,其包括对所述受试者视网膜下、玻璃体内、鼻内、前房内、脉络膜上或全身性施用治疗有效量的包含重组AAV的组合物,所述重组AAV包含转基因,所述转基因编码抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6RmAb或它们的抗原结合片段,与控制所述转基因在眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接。

[0067] 38.一种治疗有需要的人受试者的非感染性葡萄膜炎的方法,其包括:对所述受试者视网膜下、玻璃体内、鼻内、前房内、脉络膜上或全身性施用治疗有效量的包含转基因的重组核苷酸表达载体,所述转基因编码抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或它们的抗原结合片段,与控制所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接,使得形成释放抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或它们的抗原结合片段的人翻译后修饰(HuPTM)形式的储库。

[0068] 39.如第37或38段所述的方法,其中所述抗TNFαmAb是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗。

[0069] 40.如第37至39段所述的方法,其中所述全长抗TNFαmAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链;或具有SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链。

[0070] 41.如第37至40段所述的方法,其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:26的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:27的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:28的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:29的核苷酸序列;或编码所述重链的SEQ

ID NO:30的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:31的核苷酸序列。

[0071] 42.如第37至38段中任一段所述的方法,其中所述抗IL6或抗IL6R抗体是萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗或它们的抗原结合片段。

[0072] 43.如第37至38或42段中任一段所述的方法,其中所述全长mAb或所述抗原结合片段包含具有SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:10的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链;包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;具有SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链以及具有SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链;或具有SEQ ID NO:21的氨基酸序列的重链和任选的具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列的Fc多肽以及具有SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链。

[0073] 44.如第37至38或42至43段中任一段所述的方法,其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:32的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:33的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:34的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:35的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:36的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:37的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:38的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:39的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:40的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:41的核苷酸序列;编码所述重链的SEQ ID NO:42的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:43的核苷酸序列;其中所述转基因包含编码所述重链的SEQ ID NO:44的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:45的核苷酸序列;或编码所述重链的SEQ ID NO:183的核苷酸序列和编码所述轻链的SEQ ID NO:184的核苷酸序列。

[0074] 45.如第37至44段所述的方法,其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

[0075] 46.如第37至44段中任一段所述的方法,其中所述病毒衣壳与AAV血清型1(AAV1)、血清型2(AAV2)、血清型AAV2.7m8(AAV2.7m8)、血清型3(AAV3)、血清型3B(AAV3B)、血清型4(AAV4)、血清型5(AAV5)、血清型6(AAV6)、血清型7(AAV7)、血清型8(AAV8)、血清型rh8(AAVrh8)、血清型9(AAV9)、血清型9e(AAV9e)、血清型rh10(AAVrh10)、血清型rh20(AAVrh20)、血清型rh39(AAVrh39)、血清型hu.37(AAVhu.37)、血清型rh73(AAVrh73)或血清型rh74(AAVrh74)、血清型hu51(AAV.hu51)、血清型hu21(AAV.hu21)、血清型hu12(AAV.hu12)或血清型hu26(AAV.hu26)的氨基酸序列是至少95%同一的;

[0076] 47.如第37至46段中任一段所述的方法,其中所述AAV衣壳是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73。

[0077] 48.如第37至46段中任一段所述的方法,其中所述调控序列包括来自表1的调控序

列。

[0078] 49.如第48段所述的方法,其中所述调控序列是人视紫红质激酶(GRK1)启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)或人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)。

[0079] 50.如第37至49段中任一段所述的方法,其中所述转基因包含在编码所述mAb的重链与轻链的核苷酸序列之间的弗林蛋白酶/2A接头。

[0080] 51.如第50段所述的方法,其中所述弗林蛋白酶2A接头是具有氨基酸序列RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(SEQ ID NO:143或144)的弗林蛋白酶/T2A接头。

[0081] 52.如第37至51段中任一段所述的方法,其中所述转基因编码位于所述抗原结合片段的重链和轻链的N-末端的信号序列,所述信号序列指导所述人眼部组织细胞中的分泌和翻译后修饰。

[0082] 53.如第52段所述的方法,其中所述信号序列是MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)或来自表2的信号序列。

[0083] 54.如第37至53段中任一段所述的方法,其中转基因具有如下结构:信号序列-重链-弗林蛋白酶位点-2A位点-信号序列-轻链-多聚A。

[0084] 55.如第37至54段中任一段所述的方法,其中所述mAb是高糖基化突变体,或者其中所述mAb的所述Fc多肽是糖基化或无糖基化的。

[0085] 56.如第37至55段中任一段所述的方法,其中所述mAb含有α2,6-唾液酸化聚糖。

[0086] 57.如第37至56段中任一段所述的方法,其中所述mAb是糖基化的,但不含可检测的NeuGc和/或α-Gal。

[0087] 58.如第37至57段中任一段所述的方法,其中所述mAb含有酪氨酸硫酸化。

[0088] 59.如第37至58段中任一段所述的方法,其中通过用所述重组核苷酸表达载体转导培养物中的人眼部组织细胞并且使所述mAb或其抗原结合片段表达来确认所述mAb或其抗原结合片段的所述HuPTM形式的产生。

[0089] 60.如第37或59段所述的方法,其中所述治疗有效量被确定为足以在房水、玻璃体液、RPE、视网膜和/或眼前节/前房中维持至少10ng/ml的浓度。

[0090] 61.如第37或60段所述的方法,其中所述治疗有效量被确定为足以将最佳矫正视敏度(BCVA)提高>=2条ETDRS线或logMAR增加、根据SUN分类的前房和后房的炎症活动减少和/或玻璃体雾度等级降低。

[0091] 62.如第37至61段中任一段所述的方法,其中所述rAAV是自互补的。

[0092] 63.如第37至62段中任一段所述的方法,其中所述转基因在构建体EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab scAAV、CAG.阿达木单抗.IgG、CAG.阿达木单抗.Fab、GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG、CB.VH4i.阿达木单抗.IgG、CBlong.VH4i.阿达木单抗.IgG或Best1/GRK1.VH4i.阿达木单抗.IgG内。

[0093] 制造方法

[0094] 64.一种产生重组AAV的方法,其包括:

[0095] (a)培养含有以下的宿主细胞:

[0096] (i)包含侧接有AAV ITR的顺式表达盒的人工基因组,其中所述顺式表达盒包含转基因,所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb、抗IL6或抗IL6R或其抗原结合片段,与

促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接；

[0097] (ii)缺少AAV ITR的反式表达盒，其中所述反式表达盒编码AAV rep和AAV衣壳蛋白，所述AAV rep和AAV衣壳蛋白与表达控制元件可操作地连接，所述表达控制元件驱动所述AAV rep和所述AAV衣壳蛋白在培养物中的宿主细胞中的表达，并且以反式供应所述AAV rep和所述AAV衣壳蛋白，其中所述衣壳具有眼部组织细胞趋向性；

[0098] (iii)足够的腺病毒辅助功能以允许复制和由所述AAV衣壳蛋白包装所述人工基因组；并

[0099] (b)从所述细胞培养物中回收包裹所述人工基因组的重组AAV。

[0100] 65.如第64段所述的方法，其中所述转基因编码包含阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗的重链和轻链可变结构域的基本上全长或全长mAb或抗原结合片段，其中所述AAV衣壳蛋白是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳蛋白。

[0101] 66.如第64或65段所述的方法，其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

[0102] 67.一种宿主细胞，其含有：

[0103] a.包含侧接有AAV ITR的顺式表达盒的人工基因组，其中所述顺式表达盒包含转基因，所述转基因编码基本上全长或全长抗TNFαmAb、抗IL6 mAb或抗IL6R mAb或其抗原结合片段，与促进所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接；

[0104] b.缺少AAV ITR的反式表达盒，其中所述反式表达盒编码AAV rep和AAV衣壳蛋白，所述AAV rep和AAV衣壳蛋白与表达控制元件可操作地连接，所述表达控制元件驱动所述AAV rep和所述AAV衣壳蛋白在培养物中的宿主细胞中的表达，并且以反式供应所述AAV rep和所述AAV衣壳蛋白，其中所述衣壳具有眼部组织细胞趋向性；

[0105] c.足够的腺病毒辅助功能以允许复制和由所述AAV衣壳蛋白包装所述人工基因组。

[0106] 68.如第67段所述的宿主细胞，其中所述转基因编码包含阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗的重链和轻链可变结构域的基本上全长或全长mAb或抗原结合片段。

[0107] 69.如第67或68段所述的宿主细胞，其中所述AAV衣壳蛋白是AAV2.7m8、AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳蛋白。

[0108] 70.如第67至69段所述的宿主细胞，其中所述眼部组织细胞是角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、视网膜细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

4.附图说明

[0109] 图1A-1B.含有表达盒的rAAV载体基因组构建体的示意图，所述表达盒编码由弗林蛋白酶-2A接头分开的治疗性mAb的重链和轻链，与CAG启动子可操作地连接，由表达元件控制，侧接有AAV ITR。所述转基因可包含编码具有Fc区的全长重链和轻链(A)或Fab部分的重

链和轻链(B)的核苷酸序列。

[0110] 图2A-2C.针对肿瘤坏死因子(TNFα)的治疗性抗体阿达木单抗(A)、英夫利昔单抗(B)和戈利木单抗(C)的Fab区的转基因构建体的氨基酸序列。糖基化位点为粗体。谷氨酰胺糖基化位点;天冬酰胺的(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺的(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(斜体)如图例中所指示。互补决定区(CDR)加有下划线。铰链区以灰色突出显示。

[0111] 图3A-3H.萨特利珠单抗(A)、沙利姆单抗(B)、司妥昔单抗(C)、克拉扎珠单抗(D)、西鲁库单抗(E)、奥洛珠单抗(F)、戈利珠单抗(G)或托珠单抗(H)的Fab区的转基因构建体的氨基酸序列。糖基化位点为粗体。谷氨酰胺糖基化位点;天冬酰胺的(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺的(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(斜体)如图例中所指示。互补决定区(CDR)加有下划线。铰链区以灰色突出显示。

[0112] 图4.具有眼部组织趋向性的各种衣壳的Clustal多重序列比对。可通过自其它经比对的AAV衣壳的相应位置“招募”氨基酸残基来对AAV8衣壳进行氨基酸取代(在底行中以粗体显示)。以灰色显示的序列=高变区。AAV衣壳的氨基酸序列被赋予如图4中所示的序列ID号。

[0113] 图5可附接至全长mAb的HuGlyFab区或抗原结合结构域的聚糖。(改编自Bondt等人,2014,Mol&Cell Proteomics 13.1:3029-3039)。

[0114] 图6.IgG1(SEQ ID NO:61)、IgG2(SEQ ID NO:62)和IgG4(SEQ ID NO:63)的恒定重链区(CH2和CH3)的Clustal多重序列比对。从重链的残基219至残基230的铰链区以斜体显示。氨基酸的编号采用EU格式。

[0115] 图7.载体化阿达木单抗(AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG)以三种不同的剂量(1e7、1e8和1e9 vg/眼睛)在眼部组织(视网膜、视网膜色素上皮(RPE)和眼前节)中的表达水平。PBS用作媒介物对照,且AAV.GFP用作对照载体。相对于蛋白质的总量(g)描绘阿达木单抗表达水平(ng)。

[0116] 图8..载体化阿达木单抗(AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG)以三种不同的剂量(1e7、1e8和1e9 vg/眼睛)在眼部组织(视网膜、视网膜色素上皮(RPE)和眼前节)中的表达水平。PBS用作媒介物对照,且AAV.GFP用作对照载体。阿达木单抗表达水平(ng)被描绘为每ml的浓度。

[0117] 图9A和9B示出不同抗体序列的比对。A)抗体的重链序列。自上而下:SEQ ID NO:23的氨基酸1-229、SEQ ID NO:3的氨基酸1-228、SEQ ID NO:5的氨基酸1-237、SEQ ID NO:7的氨基酸1-224、SEQ ID NO:9的氨基酸1-224、SEQ ID NO:11的氨基酸1-227、SEQ ID NO:13的氨基酸1-228、SEQ ID NO:15的氨基酸1-227、SEQ ID NO:17的氨基酸1-224、SEQ ID NO:19的氨基酸1-230、SEQ ID NO:21的氨基酸1-228。B)抗体的轻链序列。自上而下:SEQ ID NO:24的氨基酸1-229、SEQ ID NO:4的氨基酸1-228、SEQ ID NO:6的氨基酸1-237、SEQ ID NO:8的氨基酸1-224、SEQ ID NO:10的氨基酸1-224、SEQ ID NO:12的氨基酸1-227、SEQ ID NO:14的氨基酸1-228、SEQ ID NO:16的氨基酸1-227、SEQ ID NO:18的氨基酸1-224、SEQ ID NO:20的氨基酸1-230、SEQ ID NO:22的氨基酸1-228。

[0118] 图10A和10B显示在从小鼠眼睛(在视网膜下施用之后)中提取的载体表达的阿达木单抗(10A)和市售阿达木单抗(10B)的竞争性ELISA测定中比较的与各种浓度的小鼠或人

TNFα的结合。

[0119] 图11A和B示出剂量反应研究的结果。A描绘将CHO/DG44-tm TNFα细胞用作靶细胞且E/T比率为25:1的ADCC剂量反应研究的结果。B.在CDC剂量反应研究中，将CHO/DG44-tm TNFα细胞用作具有5％正常人血清补体(NHSC)的靶细胞。阳性对照(阿达木单抗)、样品(AAV-阿达木单抗)和阴性对照(人IgG1)的剂量反应和最佳拟合值示于A和B中。

[0120] 图12描绘施用不同剂量的hTNFα(50ng、100ng和170ng)的3个(大鼠)组以及对照(媒介物)组和未处理组随时间推移的总得分。

[0121] 图13显示在以1.0E+9GC/眼睛和3.0E+8GC/眼睛在视网膜下注射AAV8.CAG.阿达木单抗后21天，Lewis大鼠的眼睛中的阿达木单抗水平(如通过利用包被有重组人TNF的孔的ELISA所测量)分别具有86.0ng/眼睛和17.1ng/眼睛的阿达木单抗/眼睛。

[0122] 图14描绘在视网膜下施用剂量为1.0E08或1.0E09的剂量AAV8.CAG.阿达木单抗或AAV8.GRK1.阿达木单抗及媒介物对照之后在施用后4至5周来自小鼠的眼部组织RPE、视网膜和眼前节中的阿达木单抗水平。

5.具体实施方式

[0123] 描述了用于向被诊断患有非感染性葡萄膜炎或适应于用治疗性mAb治疗的其它适应症的患者(人受试者)全身性递送完全人翻译后修饰(HuPTM)的治疗性单克隆抗体(mAb)或治疗性抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb的HuPTM抗原结合片段(例如，治疗性mAb的完全人糖基化Fab(HuGlyFab))的组合物和方法。递送可有利地经由基因疗法完成(例如，通过对被诊断患有适应于用治疗性mAb治疗的病状的患者(人受试者)施用编码治疗性mAb或其抗原结合片段(或任一者的高糖基化衍生物)的病毒载体或其它DNA表达构建体来完成)，以在患者的组织或器官(特别是眼睛)中产生永久性储库，所述储库将HuPTM mAb或该治疗性mAb的抗原结合片段(例如，人糖基化转基因产物)连续供应到受试者的眼部组织中，所述mAb或其抗原结合片段在该眼部组织中发挥其治疗作用。

[0124] 在某些实施方案中，由转基因编码的HuPTM mAb或HuPTM抗原结合片段是(但不限于)结合TNFα(特别是阿达木单抗，关于阿达木单抗的Fab部分的重链和轻链序列，参见图2A)、IL6或IL6R的HuPTM mAb或HuPTM的全长或抗原结合片段。

[0125] 本文提供的组合物和方法以在眼部组织中(例如，在玻璃体液或房水中)或在血清中对于治疗或改善非感染性葡萄膜炎或可用抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体治疗的其它适应症的症状是治疗或预防有效的水平从例如位于受试者的眼睛或肝脏/肌肉中的病毒基因组的储库中全身性递送抗TNFα，特别是阿达木单抗、抗IL6或抗IL6R抗体。本文鉴定了用于将编码治疗性抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体的转基因递送到人受试者的细胞(包括，在实施方案中，一种或多种眼部组织细胞)的病毒载体，及与编码抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体的重链和轻链的核苷酸序列可操作地连接的调控元件，所述调控元件促进所述抗体在所述细胞中(在实施方案中，在所述眼部组织细胞中)的表达。本文的表1和表1a中提供了此类调控元件，包括眼部组织特异性调控元件。因此，可以按适当的剂量将此类病毒载体递送到人受试者，使得在施用后至少20、30、40、50或60天，抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体以治疗有效的水平存在于所述人受试者的血清或眼部组织中。在实施方案中，抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体的治疗有效水平(在人试验、动物模型等中)被确定为将最佳矫正视敏度(BCVA)提高>＝2条

ETDRS线或logMAR增加、根据SUN分类的前房和后房的炎症活动减少和/或玻璃体雾度等级降低。

[0126] 由转基因编码的HuPTM mAb或HuPTM抗原结合片段可包括但不限于与TNFα结合的治疗性抗体(包括但不限于阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗),或与IL6或IL6R结合的治疗性抗体(包括但不限于萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗)的全长或抗原结合片段。前述的抗原结合片段的重链和轻链的氨基酸序列提供于下文的表7中。具有SEQ ID NO:1、3、5、7、9、11、13、15、17、19、21或23的氨基酸序列(分别由核苷酸序列SEQ ID NO:26、28、30、32、34、36、38、40、42或44编码)的重链可变结构域和具有SEQ ID NO:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20或22的氨基酸序列(分别由核苷酸序列SEQ ID NO:27、29、31、33、35、37、39、41、43或45编码)的轻链可变结构域。由转基因编码的HuPTM mAb或HuPTM抗原结合片段可包括但不限于治疗性抗体的全长或抗原结合片段或被工程化成在Fab结构域上含有另外的糖基化位点的抗原结合片段(例如,参见Courtois等人,2016,mAbs 8:99-112,该文献中对在全长抗体的Fab结构域上高糖基化的抗体的衍生物的描述的全部内容以引用的方式并入本文)。

[0127] 用于递送转基因的重组载体包括非复制型重组腺相关病毒载体(“rAAV”)。rAAV出于多种原因是特别有吸引力的载体——它们可以被修饰成优先靶向选择的特定器官;并且有数百种衣壳血清型可供选择以获得所需的组织特异性,以及/或者以避免被预先存在的针对一些AAV的患者抗体中和。本文使用的AAV类型优先靶向眼睛,即具有对视网膜细胞的趋向性。此类rAAV包括但不限于基于AAV的载体,该基于AAV的载体包含来自AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAV9、AAV9e、AAVrh10、AAVrh20、AAVrh39、AAVhu.37、AAVrh73、AAVrh74、AAV.hu51、AAV.hu21、AAV.hu12或AAV.hu26中的一者或多者的衣壳组分。在某些实施方案中,本文提供的基于AAV的载体包含来自AA2.7m8、AAV3B、AAV8、AAV9、AAVrh10、AAV10或AAVrh73血清型中的一者或多者的衣壳。

[0128] 然而,可以使用其它病毒载体,包括但不限于慢病毒载体;痘苗病毒载体或被称为“裸DNA”构建体的非病毒表达载体。转基因的表达可由组成型或组织特异性表达控制元件来控制。

[0129] 基因疗法构建体被设计成使得重链和轻链都被表达。在某些实施方案中,抗体的全长重链和轻链被表达。在某些实施方案中,编码序列编码Fab或$F(ab')_2$或scFv。重链和轻链应以大约相等的量被表达,换言之,重链和轻链以大约1:1的重链与轻链比率被表达。重链和轻链的编码序列可以在单个构建体中被工程化,其中重链和轻链被可切割的接头或IRES分开,从而表达分开的重链和轻链多肽。在具体实施方案中,将重链和轻链分开的接头是弗林蛋白酶-2A接头,例如弗林蛋白酶-F2A接头RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(SEQ ID NO:143或144)或弗林蛋白酶-T2A接头RKRR(GSG)EGR GSLLTCGDVEENPGP(SEQ ID NO:141或142)。在某些实施方案中,构建体从N-末端至C-末端表达NH2-VL-接头-VH-COOH或NH 2-VH-接头-VL-COOH。在其它实施方案中,构建体从N-末端至C-末端表达NH2-信号或定位序列-VL-接头-VH-COOH或NH2-信号或定位序列-VH-接头-VL-COOH。在其它实施方案中,构建体表达其中重链和轻链可变结构域经由柔性不可切割的接头连接的scFv。

[0130] 在某些实施方案中,本文公开的核酸(例如,多核苷酸)和核酸序列可以例如经由本领域技术人员已知的任何密码子优化技术(参见例如Quax等人,2015,Mol Cell 59:149-

161的综述)进行密码子优化,并且也可以被优化以减少CpG二聚体。表8中提供了阿达木单抗重链和轻链的密码子优化序列(SEQ ID NO:46至60)。每条重链和轻链均需要信号序列来确保正确的翻译后加工和分泌(除非表达为scFv,其中只有N-末端链需要信号序列)。本文公开了用于使治疗性抗体的重链和轻链在人细胞中表达的有用的信号序列。示例性重组表达构建体示于图1A和1B中。

[0131] HuPTM mAb或HuPTM Fab(包括HuPTM scFv)的产生应该会产生“生物更优”分子以用于经由基因疗法实现疾病治疗(例如,通过将编码全长HuPTM mAb或该治疗性mAb的HuPTM Fab或其它抗原结合片段(如scFv)的病毒载体或其它DNA表达构建体施用于被诊断患有该mAb的疾病适应症的患者(人受试者)来实现疾病治疗),以在受试者中产生永久性储库,所述储库连续供应由受试者的经转导细胞产生的人糖基化、硫酸化的转基因产物。HuPTM mAb或HuPTM Fab或HuPTM scFv的cDNA构建体应包括确保经转导的人细胞进行正确的共翻译和翻译后加工(糖基化和蛋白质硫酸化)的信号肽。

[0132] 适合于施用于人受试者的药物组合物包含重组载体在配制缓冲液中的悬浮液,所述配制缓冲液包含生理上相容的水性缓冲液、表面活性剂和任选的赋形剂。此种配制缓冲液可包含多糖、表面活性剂、聚合物或油中的一者或多者。

[0133] 作为基因疗法的替代或另外的治疗,可以通过重组DNA技术在人细胞系中生产全长HuPTM mAb或HuPTM Fab或其其它抗原结合片段,并且可以将糖蛋白施用于患者。可用于此类重组糖蛋白生产的人细胞系包括但不限于人胚胎肾293细胞(HEK293)、纤维肉瘤HT-1080、HKB-11、CAP、HuH-7和视网膜细胞系、PER.C6或RPE(仅举几例)(例如,参见Dumont等人,2015,Crit.Rev.Biotechnol.36(6):1110-1122,该文献中关于可用于重组产生HuPTM mAb、HuPTM Fab或HuPTM scFv产物(例如HuPTM Fab糖蛋白)的人细胞系的综述的全部内容以引用的方式并入)。为确保完全糖基化(特别是唾液酸化)和酪氨酸-硫酸化,可通过将宿主细胞工程化成共表达α-2,6-唾液酸转移酶(或α-2,3-唾液酸转移酶和α-2,6-唾液酸转移酶两者)和/或负责人细胞中的酪氨酸-O-硫酸化的TPST-1和TPST-2酶来增强用于生产的细胞系。

[0134] 并不是必需要将在基因疗法或蛋白质疗法方法中生产的每种分子完全糖基化和硫酸化。而是,产生的糖蛋白群体应具有充分的糖基化(包括2,6-唾液酸化)和硫酸化以展现出功效。本发明的基因疗法治疗的目标是减缓或遏制疾病的进展。

[0135] 本发明的方法涵盖涉及向患者递送全长HuPTM mAb或HuPTM Fab或其抗原结合片段以及伴随着施用其它可用治疗的组合疗法。可以在基因疗法治疗之前、同时或之后施用另外的治疗。此类另外的治疗可包括但不限于具有治疗性mAb的共同疗法。

[0136] 还提供了制造病毒载体,特别是基于AAV的病毒载体的方法。在具体的实施方案中,供应了产生重组AAV的方法,其包括培养含有人工基因组的宿主细胞,所述人工基因组包含侧接有AAV ITR的顺式表达盒,其中所述顺式表达盒包含编码治疗性抗体的转基因,所述转基因与将控制转基因在人细胞中表达的表达控制元件可操作地连接;缺少AAV ITR的反式表达盒,其中所述反式表达盒编码AAV rep和衣壳蛋白,所述AAV rep和衣壳蛋白与表达控制元件可操作地连接,所述表达控制元件驱动所述AAV rep和衣壳蛋白在培养物中的宿主细胞中的表达,并且以反式供应rep和cap蛋白;足够的腺病毒辅助功能以允许复制和由AAV衣壳蛋白包装人工基因组;以及从细胞培养物中回收包裹人工基因组的重组AAV。

[0137] 5.1构建体

[0138] 本文提供了编码抗TNFα、抗IL6或抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段(特别是HuGlyFab)或HuPTM mAb抗原结合片段的高糖基化衍生物的病毒载体或其它DNA表达构建体。本文提供的病毒载体及其它DNA表达构建体包括用于将转基因递送到靶细胞的任何合适的方法。递送转基因的构件(means)包括病毒载体、脂质体、其它含脂质的复合物、其它大分子复合物、合成修饰的mRNA、未修饰的mRNA、小分子、非生物活性分子(例如,金颗粒)、聚合化分子(例如,树枝状聚合物)、裸DNA、质粒、噬菌体、转座子、粘粒或附加体。在一些实施方案中,载体是靶向载体,例如靶向眼部组织细胞的载体或具有对眼部组织细胞的趋向性的载体。

[0139] 在一些方面,本公开提供了供使用的核酸,其中所述核酸包含作为本文所述的转基因的编码HuPTM mAb或HuGlyFab或其其它抗原结合片段的核苷酸序列,该核苷酸序列与遍在启动子、眼部组织特异性启动子或诱导型启动子可操作地连接,其中所述启动子被选择用于在靶向所述转基因的表达的组织中表达。启动子可例如是CB7/CAG启动子(SEQ ID NO:73)和相关的上游调控序列、巨细胞病毒(CMV)启动子、EF-1α启动子(SEQ ID NO:76)、mU1a(SEQ ID NO:75)、UB6启动子、鸡β-肌动蛋白(CBA)启动子和眼部组织特异性启动子,如人视紫红质激酶(GRK1)启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)或人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)。关于有用的启动子的列表,参见表1和1a。

[0140] 在某些实施方案中,本文提供了包含一种或多种核酸(例如,多核苷酸)的重组载体。所述核酸可包含DNA、RNA,或DNA和RNA的组合。在某些实施方案中,所述DNA包含选自由启动子序列、所关注的基因(转基因,例如编码HuPTMmAb或HuGlyFab或其它抗原结合片段的重链和轻链的核苷酸序列)的序列、非翻译区和终止序列组成的组的序列中的一种或多种。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含与所关注的基因可操作地连接的启动子。

[0141] 在某些实施方案中,本文公开的核酸(例如,多核苷酸)和核酸序列可以例如经由本领域技术人员已知的任何密码子优化技术(参见例如Quax等人,2015,Mol Cell 59:149-161的综述)进行密码子优化。

[0142] 在具体实施方案中,本文所述的构建体包含以下组分:(1)侧接表达盒的AAV2反向末端重复序列;(2)一个或多个控制元件,b)任选地,鸡β-肌动蛋白或其它内含子,和c)兔β-球蛋白多聚A信号;以及(3)编码mAb或Fab的重链和轻链的核酸序列,该核酸序列由自切割弗林蛋白酶(F)/(F/T)2A接头(SEQ ID NO:141-144)分开,从而确保表达等量的重链和轻链多肽。示例性构建体示于图1A和1B中。

[0143] 在具体实施方案中,本文所述的构建体包含以下组分:(1)侧接表达盒的AAV2反向末端重复序列;(2)GRK1启动子(SEQ ID NO:77),b)任选地,VH4内含子(SEQ ID NO:80)或其它内含子,和c)兔β-球蛋白多聚A信号(SEQ ID NO:78);以及(3)使用编码重链的Fab部分(包括铰链区序列)加上适当同种型的重链及轻链的Fc多肽的序列编码包含重链和轻链序列的全长抗体的核酸序列,其中重链和轻链核苷酸序列由自切割弗林蛋白酶(F)/(F/T)2A接头(SEQ ID NO:141-144)分开,从而确保表达等量的重链和轻链多肽。

[0144] 5.1.1mRNA载体

[0145] 在某些实施方案中,作为DNA载体的替代,本文提供的载体是编码所关注的基因

(例如转基因,例如HuPTMmAb或HuGlyFab或其其它抗原结合片段)的经修饰mRNA。例如在Hansson等人,J.Biol.Chem.,2015,290(9):5661-5672中教导了用于将转基因递送到视网膜色素上皮细胞的经修饰和未经修饰的mRNA的合成,该文献全文以引用的方式并入本文。在某些实施方案中,本文提供了编码HuPTMmAb、HuPTM Fab或HuPTM scFv的经修饰mRNA。

[0146] 5.1.2病毒载体

[0147] 病毒载体包括腺病毒、腺相关病毒(AAV,例如AAV2.7m8、AAV8、AAV9、AAVrh10、AAV10)、慢病毒、辅助依赖性腺病毒、单纯疱疹病毒、痘病毒、日本血球凝集素病毒(hemagglutinin virus of Japan,HVJ)、甲病毒(alphavirus)、痘苗病毒和逆转录病毒载体。逆转录病毒载体包括基于鼠白血病病毒(MLV)的载体和基于人免疫缺陷病毒(HIV)的载体。甲病毒载体包括西门利克森林病毒(semliki forest virus,SFV)和辛德毕斯病毒(sindbis virus,SIN)。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体是重组病毒载体。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体被改成使得它们在人类中有复制缺陷。在某些实施方案中,所述病毒载体是杂交载体,例如置于“无助”腺病毒载体中的AAV载体。在某些实施方案中,本文提供了包含来自第一病毒的病毒衣壳和来自第二病毒的病毒包膜蛋白的病毒载体。在具体实施方案中,第二病毒是水疱性口炎病毒(VSV)。在更具体的实施方案中,包膜蛋白是VSV-G蛋白。

[0148] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体是基于HIV的病毒载体。在某些实施方案中,本文提供的基于HIV的载体包含至少两种多核苷酸,其中gag和pol基因来自HIV基因组,且env基因来自另一种病毒。

[0149] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体是基于单纯疱疹病毒的病毒载体。在某些实施方案中,本文提供的基于单纯疱疹病毒的载体被修饰成使得它们不包含一个或多个立即早期(IE)基因,从而使它们无细胞毒性。

[0150] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体是基于MLV的病毒载体。在某些实施方案中,本文提供的基于MLV的载体包含最多8kb的异源DNA代替病毒基因。

[0151] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体是基于慢病毒的病毒载体。在某些实施方案中,本文提供的慢病毒载体来源于人慢病毒。在某些实施方案中,本文提供的慢病毒载体来源于非人慢病毒。在某些实施方案中,本文提供的慢病毒载体被包装到慢病毒衣壳中。在某些实施方案中,本文提供的慢病毒载体包含以下元件中的一者或多者:长末端重复序列、引物结合位点、多聚嘌呤区(polypurine tract)、att位点和衣壳化位点。

[0152] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体是基于甲病毒的病毒载体。在某些实施方案中,本文提供的甲病毒载体是重组复制缺陷型甲病毒。在某些实施方案中,本文提供的甲病毒载体中的甲病毒复制子通过在其病毒体表面上展示功能性异源配体而靶向于特定的细胞类型。

[0153] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体是基于AAV的病毒载体。在某些实施方案中,本文提供的基于AAV的载体不编码AAV rep基因(复制所需)和/或AAV cap基因(合成衣壳蛋白所需)(rep和cap蛋白可由反式包装细胞来提供)。已经鉴定了多种AAV血清型。在某些实施方案中,本文提供的基于AAV的载体包含来自一种或多种AAV血清型的组分。在优选的实施方案中,本文提供的基于AAV的载体包含来自对眼部组织、肝脏和/或肌肉具有趋向性的一种或多种AAV血清型的组分。在某些实施方案中,本文提供的基于AAV的载体包含来

自AAV1、AAV2、AAV3、AAV3B、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAVrh8、AAV9、AAV9e、AAVrh10、AAVrh20、AAVrh39、AAVhu.37、AAVrh73、AAVrh74、AAV.hu51、AAV.hu21、AAV.hu12或AAV.hu26中的一者或多者的衣壳组分。在某些实施方案中，本文提供的基于AAV的载体是或包含来自AAV8、AAV3B、AAV9、AAV10、AAVrh73或AAVrh10血清型中的一者或多者的组分。提供了这样的病毒载体，其中所述衣壳蛋白是AAV8衣壳蛋白(SEQ ID NO:196)、AAV3B衣壳蛋白(SEQ ID NO:190)或AAVrh73衣壳蛋白(SEQ ID NO:202)的变体，且所述衣壳蛋白例如与AAV8衣壳蛋白(SEQ ID NO:196)、AAV3B衣壳蛋白(SEQ ID NO::190)或AAVrh73衣壳蛋白(SEQ ID NO:202)的氨基酸序列是至少95％、96％、97％、98％、99％或99.9％同一的，同时保留天然衣壳的生物学功能。在某些实施方案中，所编码的AAV衣壳具有SEQ ID NO:196的序列，所述SEQ ID NO:196的序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸取代，并且保留了AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳的生物学功能。图4提供了不同AAV血清型的衣壳蛋白的氨基酸序列与潜在的氨基酸的比较比对，所述潜在的氨基酸可基于标记为SUBS的行中的比较而在所比对序列中的某些位置处被取代。因此，在具体实施方案中，AAV载体包含具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个氨基酸取代的AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳变体，所述氨基酸取代在天然AAV衣壳序列中如图4的SUBS行中所标识的那个位置处不存在。AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳的氨基酸序列提供于图4中。

[0154] hu37衣壳的氨基酸序列可见于国际申请PCT WO 2005/033321(其SEQ ID NO:88)，且rh8衣壳的氨基酸序列可见于国际申请PCT WO 03/042397(SEQ ID NO:97)。rh64R1序列的氨基酸序列见于WO2006/110689(Rh.64序列的R697W取代，该Rh.64序列是WO 2006/110689的SEQ ID NO:43)。

[0155] 在一些实施方案中，基于AAV的载体包含来自一种或多种AA V血清型的组分。在一些实施方案中，本文提供的基于AAV的载体包含来自以下中的一者或多者的衣壳组分：AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15、AAV16、AAVS3、AAV.rh8、AAV.rh10、AAV.rh20、AAV.rh39、AAV.rh46、AAV.rh73、AAV.Rh74、AAV.RHM4-1、AAV.hu37、AAV.Anc80、AAV.Anc80L65、AA V.7m8、AAV.PHP.B、AAV.PHP.eB、AAV2.5、AAV2tYF、AAV3B、AAV.LK03、AAV.HSC1、AAV.HSC2、AAV.HSC3、AAV.HSC4、AAV.HSC5、AAV.HSC6、AAV.HSC7、AAV.HSC8、AAV.HSC9、AA V.HSC10、AAV.HSC11、AAV.HSC12、AAV.HSC13、AAV.HSC14、AAV.HSC15或AAV.HSC16，或其它rAAV颗粒，或它们中的两者或更多者的组合。在一些实施方案中，本文提供的基于AAV的载体包含来自以下中的一者或多者的组分：AAV1、AAV2、AAV3、AA V4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15、AAV16、AAVS3、AAV.rh8、AAV.rh10、AAV.rh20、AAV.rh39、AAV.rh46、AAV.rh73、AAV.Rh74、AAV.RHM4-1、AAV.hu37、AAV.Anc80、AAV.Anc80L65、AAV.7m8、AAV.PHP.B、AAV.PHP.eB、AAV2.5、AAV2tYF、AAV3B、AAV.LK03、AAV.HSC1、AAV.HSC2、AAV.HSC3、AAV.HSC4、AAV.HSC5、AAV.HSC6、AAV.HSC7、AAV.HSC8、AAV.HSC9、AA V.HSC10、AAV.HSC11、AAV.HSC12、AAV.HSC13、AAV.HSC14、AAV.HSC15或AAV.HSC16，或其它rAAV颗粒，或这些血清型中的两者或更多者的组合。在一些实施方案中，rAAV颗粒包含与例如选自以下的AAV衣壳血清型的VP1、VP2和/或VP3序列至少80％或更高百分比同一的(例如85％、85％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、99.5％等，即最多100％同一的)

衣壳蛋白:AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10、AAV11、AAV12、AAV13、AAV14、AAV15、AAV16、AAVS3、AAV.rh8、AAV.rh10、AA V.rh20、AAV.rh39、AAV.rh46、AAV.rh73、AAV.Rh74、AAV.RHM 4-1、AAV.hu37、AAV.Anc80、rAAV.Anc80L65、AAV.7m8、AAV.PHP.B、AAV.PHP.eB、AAV2.5、AAV2tYF、AAV3B、AAV.LK03、AAV.HSC1、AAV.HSC2、AAV.HSC3、AAV.HSC4、AAV.HSC5、AAV.HSC6、AAV.HSC7、AAV.HSC8、AAV.HSC9、AAV.HSC10、AAV.HSC11、AAV.HSC12、AAV.HSC13、AAV.HSC14、AAV.HSC15或AAV.HSC16或它们的衍生物、修饰或假型。

[0156] 在特定实施方案中,用于本文的组合物和方法中的重组AAV是AAVS3(包括其变体)(参见例如美国专利申请第20200079821号,其全文以引用的方式并入本文)。在特定实施方案中,rAAV颗粒包含AAV-LK03或AAV3B的衣壳,如Puzzo等人,2017,Sci.Transl.Med.29(9):418中所述,该文献全文以引用的方式并入。在特定实施方案中,用于本文的组合物和方法中的AAV是US 10,301,648中公开的任何AAV,如AAV.rh46或AAV.rh73。在一些实施方案中,用于本文的组合物和方法中的重组AAV是Anc80或Anc80L65(参见例如Zinn等人,2015,Cell Rep.12(6):1056-1068,该文献全文以引用的方式并入)。在特定实施方案中,用于本文的组合物和方法中的AAV是US 9,585,971中公开的任何AAV,如AAV-PHP.B。在特定实施方案中,用于本文的组合物和方法中的AAV是AAV2/Rec2或AA V2/Rec3载体,该载体具有来源于AAV8和血清型cy5、rh20或rh39的杂交衣壳序列(参见例如Issa等人,2013,PLoS One 8(4):e60361,该文献中关于这些载体的内容以引用的方式并入本文)。在特定实施方案中,用于本文的组合物和方法中的AAV是以下专利文献(这些中的每一者的全文以引用的方式并入本文)中的任一者中公开的AAV:US 7,282,199;US 7,906,111;US 8,524,446;US 8,999,678;US 8,628,966;US 8,927,514;US 8,734,809;US9,284,357;US 9,409,953;US 9,169,299;US 9,193,956;US 9,458,517;US 9,587,282;US 2015/0374803;US 2015/0126588;US 2017/0067908;US 2013/0224836;US 2016/0215024;US 2017/0051257;PCT/US2015/034799;和PCT/EP2015/053335。在一些实施方案中,rAAV颗粒具有与以下专利和专利申请(这些中的每一者的全文以引用的方式并入本文)中的任一者中公开的AAV衣壳的VP1、VP2和/或VP3序列至少80%或更高百分比同一的(例如85%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%等,即最多100%同一的)衣壳蛋白:美国专利号7,282,199、7,906,111、8,524,446、8,999,678、8,628,966、8,927,514、8,734,809;US 9,284,357、9,409,953、9,169,299、9,193,956、9,458,517和9,587,282;美国专利申请公布号2015/0374803、2015/0126588、2017/0067908、2013/0224836、2016/0215024、2017/0051257;和国际专利申请号PCT/US2015/034799、PCT/EP2015/053335。

[0157] 在一些实施方案中,rAAV颗粒包含美国专利号9,840,719和WO 2015/013313中公开的任何AAV衣壳,如AAV.Rh74和RHM4-1,这些专利文献中的每一者的全文以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,rAAV颗粒包含WO 2014/172669中公开的任何AAV衣壳,如AAV rh.74,该专利文献全文以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,rAAV颗粒包含如Georgiadis等人,2016,Gene Therapy 23:857-862和Georgiadis等人,2018,Gene Therapy 25:450中所述的AAV2/5的衣壳,这些文献中的每一者的全文以引用的方式并入。在一些实施方案中,rAAV颗粒包含WO 2017/070491中公开的任何AAV衣壳,如AAV2tYF,该专利文献全文以引用的方式并入本文。在一些实施方案中,rAAV颗粒包含美国专利号8,628,966、US 8,

927,514、US 9,923,120和WO 2016/049230中公开的任何AAV衣壳，如HSC1、HSC2、HSC3、HSC4、HSC5、HSC6、HSC7、HSC8、HSC9、HSC10、HSC11、HSC12、HSC13、HSC14、HSC15或HSC16，这些专利文献中的每一者的全文以引用的方式并入。

[0158] 在一些实施方案中，rAAV颗粒具有以下专利文献中公开的衣壳蛋白：国际申请公布号WO 2003/052051(参见例如'051公布的SEQ ID NO:2)、WO 2005/033321(参见例如'321公布的SEQ ID NO:123和88)、WO 03/042397(参见例如'397公布的SEQ ID NO:2、81、85和97)、WO 2006/068888(参见例如'888公布的SEQ ID NO:1和3-6)、WO 2006/110689(参见例如'689公布的SEQ ID NO:5-38)、WO2009/104964(参见例如'964公布的SEQ ID NO:1-5、7、9、20、22、24和31)、WO 2010/127097(参见例如'097公布的SEQ ID NO:5-38)和WO 2015/191508(参见例如'508公布的SEQ ID NO:80-294)以及美国申请公布号20150023924(参见例如'924公布的SEQ ID NO:1、5-10)，这些专利文献中的每一者的全文以引用的方式并入本文。在一些实施方案中，rAAV颗粒具有与以下专利文献中公开的AAV衣壳的VP1、VP2和/或VP3序列至少80％或更高百分比同一的(例如85％、85％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％、99.5％等，即最多100％同一的)衣壳蛋白：国际申请公布号WO 2003/052051(参见例如'051公布的SEQ ID NO:2)、WO 2005/033321(参见例如'321公布的SEQ ID NO:123和88)、WO 03/042397(参见例如'397公布的SEQ ID NO:2、81、85和97)、WO 2006/068888(参见例如'888公布的SEQ ID NO:1和3-6)、WO 2006/110689(参见例如'689公布的SEQ ID NO:5-38)、WO2009/104964(参见例如964公布的SEQ ID NO:1-5、7、9、20、22、24和31)、WO 2010/127097(参见例如'097公布的SEQ ID NO:5-38)和WO 2015/191508(参见例如'508公布的SEQ ID NO:80-294)以及美国申请公布20150023924(参见例如'924公布的SEQ ID NO:1、5-10)。

[0159] 在另外的实施方案中，rAAV颗粒包含假型化AAV衣壳。在一些实施方案中，假型化AAV衣壳是rAAV2/8或rAAV2/9假型化AAV衣壳。生产和使用假型化rAAV颗粒的方法是本领域中已知的(参见例如Duan等人，J.Virol.，75:7662-7671(2001)；Halbert等人，J.Virol.，74:1524-1532(2000)；Zolotukhin等人，Methods 28:158-167(2002)；和Auricchio等人，Hum.Molec.Genet.10:3075-3081，(2001)。

[0160] 在本文所述的方法中的某些方法中使用基于AAV8、基于AAV3B和基于AAVrh73的病毒载体。例如美国专利号7,282,199B2、美国专利号7,790,449B2、美国专利号8,318,480B2、美国专利号8,962,332B2和国际专利申请号PCT/EP2014/076466中教导了基于AAV的病毒载体的核苷酸序列以及制备重组AAV和AAV衣壳的方法，这些专利文献中的每一者的全文以引用的方式并入本文。一方面，本文提供了编码转基因(例如，HuPTM Fab)的基于AAV(例如，AAV8、AAV3B、AAVrh73或AAVrh10)的病毒载体。包括AAV8、AAV3B、AAVrh73和AAVrh10在内的AAV衣壳的氨基酸序列提供于图4中。

[0161] 在某些实施方案中，在上文中可以使用单链AAV(ssAAV)。在某些实施方案中，可以使用自互补载体，例如scAAV(参见例如Wu,2007,Human Gene Therapy,18(2):171-82；McCarty等人，2001,Gene Therapy，第8卷，第16期，第1248-1254页；以及美国专利号6,596,535、7,125,717和7,456,683，这些文献中的每一者的全文以引用的方式并入本文)。

[0162] 在某些实施方案中，本文所述的方法中使用的病毒载体是基于腺病毒的病毒载体。重组腺病毒载体可被用于在编码HuPTMmAb或HuGlyFab或抗原结合片段的转基因中转

移。重组腺病毒可以是第一代载体，该第一代载体具有E1缺失、具有或不具有E3缺失，并且具有插入到任一缺失区中的表达盒。重组腺病毒可以是第二代载体，该第二代载体含有E2和E4区的完全或部分缺失。辅助病毒(helper)依赖性腺病毒仅保留腺病毒反向末端重复序列和包装信号(phi)。转基因插入在包装信号与3'ITR之间，具有或不具有填充序列(stuffer sequence)以保持基因组接近大约36kb的野生型大小。用于产生腺病毒载体的示例性方案可见于Alba等人，2005，"Gutless adenovirus:last generation adenovirus for gene therapy,"Gene Therapy 12:S18-S27，该文献全文以引用的方式并入本文。

[0163] 在某些实施方案中，本文所述的方法中使用的病毒载体是基于慢病毒的病毒载体。重组慢病毒载体可被用于在编码HuPTM mAb抗原结合片段的转基因中转移。使用四种质粒制备构建体：含有Gag/pol序列的质粒、含有Rev序列的质粒、含有包膜蛋白的质粒(例如，VSV-G)以及具有包装元件和抗TNFα抗原结合片段基因的顺式质粒。

[0164] 为了生产慢病毒载体，将四种质粒共转染到细胞(例如，基于HEK293的细胞)中，由此尤其可使用聚乙烯亚胺或磷酸钙作为转染剂。然后在上清液中收获慢病毒(慢病毒需要从细胞中出芽以具有活性，因此不需要/不应进行细胞收获)。将上清液过滤(0.45μm)，然后添加氯化镁和全能核酸酶(benzonase)。进一步的下游工艺可能有很大的变化，其中使用TFF和柱色谱法是与GMP最相容的工艺。其它则使用带有/不带有柱色谱法的超速离心。用于生产慢病毒载体的示例性方案可见于Lesch等人，2011，"Production and purification of lentiviral vector generated in 293T suspension cells with baculoviral vectors,"Gene Therapy 18:531-538；和Ausubel等人，2012，"Production of CGMP-Grade Lentiviral Vectors,"Bioprocess Int.10(2):32-43，这两篇文献全文以引用的方式并入本文。

[0165] 在具体实施方案中，用于本文所述的方法的载体是这样的载体，该载体编码HuPTM mAb，使得在将该载体引入到相关细胞中后，所述细胞表达HuPTM mAb的糖基化和/或酪氨酸硫酸化变体。

[0166] 5.1.3基因表达的启动子和修饰剂

[0167] 在某些实施方案中，本文提供的载体包含调节基因递送或基因表达的组分(例如，"表达控制元件")。在某些实施方案中，本文提供的载体包含调节基因表达的组分。在某些实施方案中，本文提供的载体包含影响与细胞的结合或向细胞的靶向的组分。在某些实施方案中，本文提供的载体包含影响多核苷酸(例如，转基因)在摄取后在细胞内的定位的组分。在某些实施方案中，本文提供的载体包含可用作例如用于检测或选择已吸收多核苷酸的细胞的可检测或可选择的标志物的组分。

[0168] 在某些实施方案中，本文提供的病毒载体包含一种或多种控制转基因的表达的启动子。这些启动子(及控制转录的其它调控元件，如增强子)可以是组成型的(促进遍在表达)，或者可以在眼睛中特异性或选择性地表达。在某些实施方案中，启动子是组成型启动子。

[0169] 在某些实施方案中，启动子是CB7(也称为CAG启动子)(参见Dinculescu等人，2005,Hum Gene Ther 16:649-663，该文献全文以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中，CAG(SEQ ID NO:74)或CB7启动子(SEQ ID NO:73)包括增强由载体驱动的转基因的表达的其它表达控制元件。在某些实施方案中，所述其它表达控制元件包括鸡β-肌动蛋白内含

子和/或兔β-球蛋白多聚A信号(SEQ ID NO:78)。在某些实施方案中,启动子包含TATA框。在某些实施方案中,启动子包含一个或多个元件。在某些实施方案中,所述一个或多个启动子元件可相对于彼此反向或移动。在某些实施方案中,启动子的元件被定位成协同发挥作用。在某些实施方案中,启动子的元件被定位成独立发挥作用。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含一种或多种选自由以下组成的组的启动子:人CMV立即早期基因启动子、SV40早期启动子、劳斯肉瘤病毒(RS)长末端重复序列和大鼠胰岛素启动子。在某些实施方案中,本文提供的载体包含一种或多种选自由AAV、MLV、MMTV、SV40、RSV、HIV-1和HIV-2LTR组成的组的长末端重复序列(LTR)启动子。

[0170] 在某些实施方案中,本文提供的载体包含一种或多种组织特异性启动子(例如,视网膜特异性启动子)。在特定实施方案中,本文提供的病毒载体包含眼部组织细胞特异性启动子,诸如人视紫红质激酶(GRK1)启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)或人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)。

[0171] 提供了就表达盒中串联元件的排列而言是嵌合的核酸调控元件。一般而言,调控元件具有多种功能,作为转录起始或调控的识别位点、与细胞特异性机构协作从而驱动信号传导后的表达和增强下游基因的表达。

[0172] 在某些实施方案中,启动子是诱导型启动子。在某些实施方案中,启动子是低氧诱导型启动子。在某些实施方案中,启动子包含低氧诱导因子(HIF)结合位点。在某些实施方案中,启动子包含HIF-1α结合位点。在某些实施方案中,启动子包含HIF-2α结合位点。在某些实施方案中,HIF结合位点包含RCGTG(SEQ ID NO:227)基序。关于HIF结合位点的位置和序列的细节,参见例如Schödel等人,Blood,2011,117(23):e207-e217,该文献全文以引用的方式并入本文。在某些实施方案中,启动子包含除HIF转录因子之外的低氧诱导的转录因子的结合位点。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含一个或多个在低氧下优先翻译的IRES位点。关于低氧诱导型基因表达和其中所涉及因子的教导,参见例如Kenneth和Rocha,Biochem J.,2008,414:19-29,该文献全文以引用的方式并入本文。在具体实施方案中,低氧诱导型启动子是人N-WASP启动子,参见例如Salvi,2017,Biochemistry and Biophysics Reports 9:13-21(关于N-WASP启动子的教导以引用的方式并入)或者是低氧诱导的人Epo的启动子,参见例如Tsuchiya等人,1993,J.Biochem.113:395-400(关于Epo低氧诱导型启动子的公开内容以引用的方式并入)。在其它实施方案中,启动子是药物诱导型启动子,例如通过施用雷帕霉素或其类似物诱导的启动子。参见例如PCT公布WO94/18317、WO 96/20951、WO 96/41865、WO 99/10508、WO 99/10510、WO 99/36553和WO 99/41258以及US 7,067,526中雷帕霉素诱导型启动子的公开内容,这些专利文献中关于药物诱导型启动子的全部公开内容特此以引用的方式并入。

[0173] 本文提供了含有某些遍在和组织特异性的启动子的构建体。此类启动子包括合成和串联启动子。启动子的实例及核苷酸序列提供于下表1和1a中。表1还包括可用于本文提供的表达盒的其它调控元件的核苷酸序列。

[0174] 表1.启动子及其它调控元件序列

[0175]

名称/ SEQ ID NO.	序列
CAG/CB7 SEQ ID NO: 73	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccat atatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaac gacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggac tttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaa gtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctg gcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattag tcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctcccatctcccc cccctccccacccccaattttgtatttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcg gggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcgg ggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccga aagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcg cggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgc ctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcg ggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttct gtggctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcg gctcgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcg ctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcag tgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggggctg cgaggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagggggt gtgggcgcgtcggtcgggctgcaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgag cacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacggggcgtggcgcggggctcgccgt gccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcgggggcggggccgcctc gggccggggagggctcgggggaggggcgcggcggccccccggagcgccggcgg ctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcg cagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgca

[0176]

名称/ SEQ ID NO.	序列
	ccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgg gcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttctccctctccagcctcg gggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttc ggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttct ttttcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttggcaaag
CAG (CMV-鸡 B-肌动蛋白启动 子-嵌合内含子) SEQ ID NO: 74	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcccat atatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaac gacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggac tttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaa gtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctg gcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtattag tcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctcccc ccccctccccacccccaattttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggggcg gggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcgg ggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccga aagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagcgcg cggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgccgc ctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcg ggacggcccttctcctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttct gtggctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcg gctcgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgcggctccgcg ctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcggggctttgtgcgctccgcag tgtgcgcgaggggagcgcggccgggggcggtgccccgcggtgcgggggggggctg cgagggggaacaaaggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggt gtgggcgcgtcggtcgggctgcaaccccccctgcacccccctccccgagttgctgag cacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacgggggcgtggcgcggggctcgccgt gccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgggcgggggcggggccgcctc gggccggggagggctcgggggagggggcgcggcggcccccggagcgccggcgg ctgtcgaggcgcggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcg cagggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgca ccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaaggaaatgg gcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcccccttctccctctccagcctcg gggctgtccgcgggggggacggctgccttcgggggggacggggcagggcggggttc ggcttctggcgtgtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttct ttttcctacag
mU1a SEQ ID NO: 75	atggaggcggtactatgtagatgagaattcaggagcaaactgggaaaagcaactgctt ccaaatatttgtgatttttacagtgtagttttggaaaaactcttagcctaccaattcttctaagt gttttaaaatgtgggagccagtacacatgaagttatagagtgttttaatgaggcttaaatat ttaccgtaactatgaaatgctacgcatatcatgctgttcaggctccgtggccacgcaact catact
EF-1α (核心) SEQ ID NO: 76	gggcagagcgcacatcgcccacagtccccgagaagttgggggggaggggtcggcaa ttgaacgggtgcctagagaaggtggcgcggggtaaactgggaaagtgatgtcgtgta ctggctccgcctttttcccgagggtgggggagaaccgtatataagtgcagtagtcgccg tgaacgttctttttcgcaacgggtttgccgccagaacacag

[0177]

人 UbC SEQ ID NO:211	Gtctaacaaaaaagccaaaaacggccagaatttagcggacaatttactagtctaacact gaa Aattacatattgacccaaatgattacatttcaaaaggtgcctaaaaaacttcacaaaaca cactCgccaaccccgagcgcatagttcaaaaccggagcttcagctacttaagaagata ggtacataaAaccgaccaaagaaactgacgcctcacttatccctcccctcaccagagg tccggcgcctgtcgaTtcaggagagcctaccctaggcccgaaccctgcgtcctgcga cggagaaaagcctaccgcacaCctaccggcaggtggccccaccctgcattataagc caacagaacgggtgacgtcacgacacgaCgagggcgcgcgctcccaaaggtacgg gtgcactgcccaacggcaccgccataactgccgcccCcgcaacagacgacaaacc gagttctccagtcagtgacaaacttcacgtcagggtccccagatgGtgccccagccca tctcacccgaataagagctttcccgcattagcgaaggcctcaagaccttgggTtcttgc cgcccaccatgccccccaccttgtttcaacgacctcacagcccgcctcacaagcgtctt cCattcaagactcgggaacagccgccattttgctgcgctccccccaaccccccagttca gggcaaccTtgctcgcggacccagactacagcccttggcggtctctccacacgcttcc gtcccaccgagcggccCggcggccacgaaagccccggccagcccagcagcccgc tactcaccaagtgacgatcacagcgaTccacaaacaagaaccgcgacccaaatccc ggctgcgacggaactagctgtgccacacccggcgCgtccttatataatcatcggcgtt caccgccccacggagatccctccgcagaatcgccgagaagggActacttttcctcgc ctgttccgctctctggaaagaaaaccagtgccctagagtcacccaagtcccgtCctaaa atgtccttctgctgatactggggttctaaggccgagtcttatgagcagcgggccgctgtc ctGagcgtccgggcggaaggatcaggacgctcgctgcgcccttcgtctgacgtggca gcgctcgccgtgaggaggggggcgcccgcgggaggcgccaaaacccggcgcgg aggcc
CB 启动子 SEQ ID NO: 273	gacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcc catatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccc aacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagg gactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacat caagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgc ctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtat tagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctc ccccccctccccaccccccaatttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggg gcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgagggg cggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctc cgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagc gcgcggcgggcgg
CB 长启动子 SEQ ID NO: 274	gacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagttcatagcc catatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggcccgcctggctgaccgccc aacgacccccgcccattgacgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagg gactttccattgacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacat caagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgc ctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacatctacgtat tagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttctgcttcactctccccatctc ccccccctccccaccccccaatttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggg gcgggggggggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgagggg cggggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctc cgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggccctataaaaagcgaagc gcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccgtgccccgctccgccgc cgcctcgcgccgcccgccccggctctgactgaccgcgttactcccacaggtgagcg

[0178]

人红视蛋白 (RedO) (光感受器特异性) SEQ ID NO: 212	ggaggctgaggggtggggaaagggcatgggtgtttcatgaggacagagcttc cgtttcat gcaatgaaaagagtttggagacggatggtggtgactggactatacacttaca cacggtag cgatggtacactttgtattatgtatattttaccacgatctttttaaagtgtc aaaggcaa atggccaaatggttccttgtcctatagctgtagcagccatcggctgttagtg acaaagcc cctgagtcaagatgacagcagcccccataactcctaatcggctctcccgcgt ggagtcat ttaggagtagtcgcattagagacaagtccaacatctaatcttccaccctggc cagggccc cagctggcagcgagggtgggagactccgggcagagcagagggcgctgacatt ggggcccg gcctggcttgggtccctctggcctttccccaggggccctctttccttggggc tttcttgg gccgccactgctcccgctcctctcccccccatcccacccccctcacccccctcgt tcttcata tccttctctagtgctccctccactttcatccacccttctgcaagagtgtggg accacaaa tgagttttcacctggcctggggacacacgtgcccccacaggtgctgagtgac tttctagg acagtaatctgctttaggctaaaatgggacttgatcttctgttagccctaat catcaatt agcagagccggtgaaggtgcagaacctaccgcctttccaggcctcctcccac ctctgcca cctccactctccttcctgggatgtgggggctggcacacgtgtggcccagggc attggtgg gattgcactgagctgggtcattagcgtaatcctggacaagggcagacagggc gagcggag ggccagctccggggctcaggcaaggctgggggcttcccccagacaccccact cctcctct gctggacccccacttcatagggcacttcgtgttctcaaagggcttccaaata gcatggtg gccttggatgcccagggaagcctcagagttgcttatctccctctagacagaa ggggaatc tcggtcaagagggagaggtcgccctgttcaaggccacccagccagctcatgg cggtaatg ggacaaggctggccagccatcccaccctcagaagggacccggtggggcaggt gatctcag aggaggctcacttctgggtctcacattcttggatccggttccaggcctcggc cctaaata gtctccctgggctttcaagagaaccacatgagaaaggaggattcgggctctg agcagttt caccacccacccccccagtctgcaaatcctgacccgtgggtccacctgcccca aaggcgga cgcaggacagtagaagggaacagagaacacataaacacagagagggccacag cggctccc acagtcaccgccaccttcctggcggggatgggtggggcgtctgagtttggttt cccagcaa atccctctgagccgcccttgcgggctcgcctcaggagcaggggagcaagagg tgggagga ggaggtctaagtcccaggcccaattaagagatcaggtagtgtagggtttggg agctttta aggtgaagaggcccgggctgatcccacaggccagtataaagcgccgtgaccc tcaggtga tgcgccagggccggctgccgtcggggacagggctttccatagcc

[0179]

人视紫红质 (Rho) (光感受器特异性) SEQ ID NO:213	Agatcttcccc a cctagccacc tggcaaactg ctccttctct caaaggccca aacatggcct cccagactgc aacccccagg cagtcaggcc ctgtctccac aacctcacag ccaccctgga cggaatctgc ttcttcccac atttgagtcc tcctcagccc ctgagctcct ctgggcaggg ctgtttcttt ccatctttgt attcccaggg gcctgcaaat aaatgtttaa tgaacgaaca agagagtgaa ttccaattcc atgcaacaag gattgggctc ctgggcccta ggctatgtgt ctggcaccag aaacggaagc tgcaggttgc agcccctgcc ctcatggagc tcctcctgtc agaggagtgt ggggactgga tgactccaga ggtaacttgt gggggaacga acaggtaagg ggctgtgtga cgagatgaga gactgggaga ataaaccaga aagtctctag ctgtccagag gacatagcac agaggcccat ggtccctatt tcaaacccag gccaccagac tgagctggga ccttgggaca gacaagtcat gcagaagtta ggggaccttc tcctccctttt tcctggatgg atcctgagta ccttctcctc cctgacctca ggcttcctcc tagtgtcacc ttggcccctc ttagaagcca attaggccct cagtttctgc agcggggatt aatatgatta tgaacacccc caatctccca gatgctgatt cagccaggag cttaggaggg ggaggtcact ttataagggt ctgggggggt cagaacccag agtc (外显子 1 在 5339 处起始; 还参见 Bennett,J., Sun,D. 和 Kariko,K. Sequence analysis of the 5.34-kb 5' flanking region of the human rhodopsin-encoding gene. Gene 167 (1-2), 317-320 (1995))

[0180]

小鼠视锥遏制蛋白启动子(CAR)*(光感受器特异性)* SEQ ID NO:214	TGGCCCTGGCATTCCCCTATACTGGGACATAGAACCT TCACAGGACCAAGGGCCTCTCCTCCCATTGATGACT GACTAGGCCATCCTCTAGCTACATAGGTGGTGGAGC CTAGAGTCCCTCCTTGTGTACTCTTTGGTGGTGGTTA CTCTGGGGGTACTAGGTTAGTTCGTATTGTTGTTCCT CCTAGGGGACTGCAAACCCCTTCAGCTCCTTGGGTCC TTTCTCTAGTTCCTTCTTTGGGGACCCTGTGCTCAGTT CAATGGATGGCCAATTTCCTTCTTAAATGCCCCTAGC AGTAACTGTTAGGTCTCAATCCCAAGACAAATGTCT GAGGTGCCTATTTAACAGATCAAAGCGGACCTGTCC TCAGGTTAACCCAGTCACTCCCTGTACCTCAGTCCCT ACCCATCACAATTCTCCAGCCCATGAGCTTCGGGCTG TACTTCCCCAACGGGTTCTCCCATTTTGGGTACATGG CCTTTTTTTTTTACCTTTTTGGTTCCTTTGGCCTTTTGG CTTTTGGCTTCCAGGGCTTCTGGATCCCCCCCCAACCC CTCCCATACACATACACATGTGCACTCGTGCACTCAA CCCAGCACAGGATAATGTTCATTCTTGACCTTTCCAC ATACATCTGGCTATGTTCTCTCTCTTATCTACAATAA ATCTCCTCCACTATACTTAGGAGCAGTTATGTTCTTC TTCTTTCTTTCTTTTTTTTTTTTTTTTCATTCAGTAACA TCATCAGAATCCCCTAGCTCTGGCCTACCTCCTCAGT AACAATCAGC**TGATCCCTGGCCACTAATCTGTACT** **CACTAATCTGTTTTCCAAACTCTTGGCCCCTGAGC** **TAATTATAGCAGTGCTTCATGCCACCCACCCCAAC** **CCTATCCTTGTTCTCTGACTCCCACTAATCTACAC** **ATTCAGAGGATTGTGGATATAAGAGGCTGGGAGG** **CCAGCTTAGCAACCAGAGCTCGAGGCTGATGCGA** **GCTTCATCTCTTCCCTC**
小鼠视锥遏制蛋白启动子(CAR)*(光感受器特异性)* SEQ ID NO:215	TTTTTTTTTTACCTTTTTGGTTCCTTTGGCCTTTTGGCT TTTGGCTTCCAGGGCTTCTGGATCCCCCCCCAACCCCT CCCATACACATACACATGTGCACTCGTGCACTCAAC CCAGCACAGGATA ATGTTCATTCTTGACCTTTCCACATACATCTGGCTAT GTTCTCTCTCTTATCTACAATAAATCTCCTCCACTAT ACTTAGGAGCAGTTATGTTCTTCTTCTTTCTTTCTTTT TTTTTTTTTTTTCATTCAGTAACATCATCAGAATCCCC TAGCTCTGGCCTACCTCCTCAGTAACAATCAGC**TGA** **TCCCTGGCCACTAATCTGTACTCACTAATCTGTTT** **TCCAAACTCTTGGCCCCTGAGCTAATTATAGCAGT** **GCTTCATGCCACCCACCCCAACCCTATCCTTGTTC** **TCTGACTCCCACTAATCTACACATTCAGAGGATTG** **TGGATATAAGAGGCTGGGAGGCCAGCTTAGCAAC** **CAGAGCTCGAGGCTGATGCGAGCTTCATCTCTTC** **CCTC**

[0181]

小鼠视锥遏制蛋白启动子(CAR)*(光感受器特异性)* SEQ ID NO:216	**TGATCCCTGGCCACTAATCTGTACTCACTAATCTG TTTTCCAAACTCTTGGCCCCTGAGCTAATTATAGC AGTGCTTCATGCCACCCACCCCAACCCTATCCTTG TTCTCTGACTCCCACTAATCTACACATTCAGAGGA TTGTGGATATAAGAGGCTGGGAGGCCAGCTTAGC AACCAGAGCTCGAGGCTGATGCGAGCTTCATCTC TTCCCTC**
人视紫红质激酶(RK)或 GRK1 *(光感受器特异性)* SEQ ID NO:217	gggcccca gaagcctggt ggttgtttgt ccttctcagg ggaaaagtga ggcggccccct tggaggaagg ggccgggcag aatgatctaa tcggattcca agcagctcag gggattgtct ttttctagca ccttcttgcc actcctaagc gtcctccgtg accccggctg ggatttagcc tggtgctgtg tcagccccgg
人斑萎蛋白(Human Bestrophin) 1 (BEST1)启动子 *(又名 hVMD2 启动子)* SEQ ID NO:218	AAGG ACTCCTTTGT GGAGGTCCTG GCTTAGGGAG TCAAGTGACG GCGGCTCAGC ACTCACGTGG GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG TGGGCAGGGG CACTGGCCAC AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC GCCAGACC +38
人斑萎蛋白(Human Bestrophin) 1 (BEST1)启动子 *(又名 hVMD2 启动子)* SEQ ID NO:219	GTCAAGTGACG GCGGCTCAGC ACTCACGTGG GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG TGGGCAGGGG CACTGGCCAC AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC GCCAGACC (转录起始位点残基在+1 处加有下划线)
人斑萎蛋白(Human Bestrophin) 1 (BEST1)启动子 *(又名 hVMD2 启动子)* SEQ ID NO:220	CTCAGC ACTCACGTGG GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG TGGGCAGGGG CACTGGCCAC AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC GCCAGAC (转录起始位点残基在+1 处加有下划线)

[0182]

人斑萎蛋白(Human Bestrophin) 1 (BEST1)启动子 *(又名 hVMD2 启动子)* SEQ ID NO:221	TTAATAAACA TTTGGGCGAT TCTTACGGCC TCTAAAGACC AAGAACCACT GCTGCCTAGA GCTCTGCTCT CTTCATTGAA CAATACAAGA GGAGTGTGTA GGTAGACACC CACCACTTCC AACAGCTTAG GAGAGCCCTT GAGTATGGAT TGATGTATTA AAATTTATTG AATCACATGC TGAGATTTTC ACCAGCTGCC CGTGGGGATC TGGGCATTTA TTCCCATATT GCACTGGCTG GCTGGAAGCC AGCAGCATAA ACTCCAGGGC TGTTCTGTCA ACCCCCACCA GACTCACCCC GCTCCACCAG CCCCGGCAGG CTTCTCCTTC CATCTCTCTG AAGCAACTTA CTGATGGGCC CTGCCAGCCA ATCACAGCCA GAATAACGTA TGATGTCACC AGCAGCCAAT CAGAGCTCCT CGTCAGCATA TGCAGAATTC TGTCATTTTA CTAGGGTGAT GAAATTCCCA AGCAACACCA TCCTTTTCAGATAAGGGCAC TGAGGCTGAG AGAGGAGCTG AAACCTACCC GGCGTCACCA CACACAGGTG GCAAGGCTGG GACCAGAAAC CAGGACTGTT GACTGCAGCC CGGTATTCAT TCTTTCCATA GCCCACAGGG CTGTCAAAGA CCCCAGGGCC TAGTCAGAGG CTCCTCCTTC CTGGAGAGTT CCTGGCACAG AAGTTGAAGC TCAGCACAGC CCCCTAACCC CCAACTCTCT CTGCAAGGCC TCAGGGGTCA GAACACTGGT GGAGCAGATC CTTTAGCCTC TGGATTTTAG GGCCATGGTA GAGGGGGTGT TGCCCTAAAT TCCAGCCCTG GTCTCAGCCC AACACCCTCC AAGAAGAAAT TAGAGGGGCC ATGGCCAGGC TGTGCTAGCC GTTGCTTCTG AGCAGATTAC AAGAAGGGAC CAAGACAAGG ACTCCTTTGT GGAGGTCCTG GCTTAGGGAG TCAAGTGACG GCGG**CTCAGC ACTCACGTGG** **GCAGTGCCAG CCTCTAAGAG TGGGCAGGGG CACTGGCCAC** **AGAGTCCCAG GGAGTCCCAC CAGCCTAGTC GCCAGACC**TT CTGTGGGATC ATCGGACCCA (转录起始位点残基在+1 处加有下划线；最小活性启动子区为粗体)
GRK1 启动子 SEQ ID NO:77	GGGCCCCAGAAGCCTGGTGGTTGTTTGTCCTTCTCAG GGGAAAAGTGAGGCGGCCCCTTGGAGGAAGGGGCC GGGCAGAATGATCTAATCGGATTCCAAGCAGCTCAG GGGATTGTCTTTTTCTAGCACCTTCTTGCCACTCCTA AGCGTCCTCCGTGACCCCGGCTGGGATTTAGCCTGGT GCTGTGTCAGCCCCGGGCTCCCAGGGGCTTCCCAGT GGTCCCCAGGAACCCTCGACAGGGCCAGGGCGTCTC TCTCGTCCAGCAAGGGCAGGGACGGGCCACAGGCCA AGGGC

[0183]

Best/GRK1 串联启动子 SEQ ID NO: 275	GTCGACAAATTCTGTCATTTTACTAGGGTGATGAAAT TCCCAAGCAACACCATCCTTTTCAGATAAGGGCACT GAGGCTGAGAGAGGAGCTGAAACCTACCCGGGGTC ACCACACACAGGTGGCAAGGCTGGGACCAGAAACC AGGACTGTTGACTGCAGCCCGGTATTCATTCTTTCCA TAGCCCACAGGGCTGTCAAAGACCCCAGGGCCTAGT CAGAGGCTCCTCCTTCCTGGAGAGTTCCTGGCACAG AAGTTGAAGCTCAGCACAGCCCCCTAACCCCCAACT CTCTCTGCAAGGCCTCAGGGGTCAGAACACTGGTGG AGCAGATCCTTTAGCCTCTGGATTTTAGGGCCATGGT AGAGGGGGTGTTGCCCTAAATTCCAGCCCTGGTCTC AGCCCAACACCCTCCAAGAAGAAATTAGAGGGGCCA TGGCCAGGCTGTGCTAGCCGTTGCTTCTGAGCAGATT ACAAGAAGGGACTAAGACAAGGACTCCTTTGTGGAG GTCCTGGCTTAGGGAGTCAAGTGACGGCGGCTCAGC ACTCACGTGGGCAGTGCCAGCCTCTAAGAGTGGGCA GGGGCACTGGCCACAGAGTCCCAGGGAGTCCCACCA GCCTAGTCGCCAGAtCTAGAGGGCCCCAGAAGCCTG GTGGTTGTTTGTCCTTCTCAGGGGAAAAGTGAGGCG GCCCCTTGGAGGAAGGGGCCGGGCAGAAGATCTAAT CGGATTCCAAGCAGCTCAGGGGATTGTCTTTTTCTAG CACCTTCTTGCCACTCCTAAGCGTCCTCCGTGACCCC GGCTGGGATTTAGCCTGGTGCTGTGTCAGCCCCGGG CTCCCAGGGGCTTCCCAGTGGTCCCCAGGAACCCTC GACAGGGCCAGGGCGTCTCTCTCGTCCAGCAAGGGC AGGGACGGGCCACAGGCCAAGGGCCTTAAGC
上游 Kozak 序列	GCCACC
兔 β-球蛋白多聚 A SEQ ID NO:78	gatctttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttc tggctaataaaggaaatttatttttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcg
嵌合内含子 SEQ ID NO:79	gtaagtatcaaggttacaagacaggtttaaggagaccaatagaaactgggcttgtcgag acagagaagactcttgcgtttctgataggcacctattggtcttactgacatccactttgcct ttctctccacag
VH4 内含子 SEQ ID NO:80	gtgagtatctcagggatccagacatggggatatgggaggtgcctctgatcccagggct cactgtgggtctctctgttcacag
SV40 内含子 SEQ ID NO:27284	gtaagtttagtctttttgtcttttatttcaggtcccggatccggtggtggtgcaaatcaaaga actgctcctcagtggatgttgcctttacttctag
5'ITR SEQ ID NO:81	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgac ctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaact ccatcactaggggttcct
5'-ITR (自互补 AAV 缺失的 D-序列) SEQ ID NO:82	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgac ctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagagagggagtgg
3'-ITR AAV SEQ ID NO:83	gaaccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggc cgcccgggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcg agcgagcgcgcagagagggagtggccaa

[0184]

3'-ITR (自互补 AAV 缺失的 D-序列) SEQ ID NO:84	ttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcg cccgacgcccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag

[0185] 表1a.其它调控序列

[0186]

LSPX1 SEQ ID NO:228	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcattta ctctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatcca ggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttac tctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccgg cgcgccagggctggaagctacctttgtctagaaggctcagaggcacaca ggagtttctgggctcaccctgccccccttccaaccccctcagttcccatcctcc agcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcct actcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacac acagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagac ctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgaccccttggaatttcgg tggagaggagcagaggttgtcctggcgtggtttaggtagtgtgagagggg tacccggggatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtga gagcagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacg ccacccccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtaca atgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagc gtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagc ccctgtttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcag cctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagg gccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LSXP2 SEQ ID NO:229	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagagggtctagaaggctcagaggcacacaggagtttctggg ctcaccctgcccccttccaacccctcagttcccatcctccagcagctgtttgt gtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtcccta aaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccct gcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctgggccca tgccacctccaacatccactcgaccccttggaatttcggtggagaggagca gaggttgtcctggcgtggtttaggtagtgtgagaggggtacccggggatct tgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggc cagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccccctcca ccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacaatgactcctttcg gtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagc

[0187]

	gtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcc tccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttg cccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcct cagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LTP1 SEQ ID NO:230	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcattta ctctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatcca ggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttac tctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccgg cgcgccagggctggaagctacctttgacatcatttcctctgcgaatgcatgt ataatttctacagaacctattagaaaggatcacccagcctctgcttttgtacaa ctttcccttaaaaaactgccaattccactgctgtttggcccaatagtgagaac tttttcctgctgcctcttggtgcttttgcctatggcccctattctgcctgctgaag acactcttgccagcatggacttaaaccccctccagctctgacaatcctctttct cttttgttttacatgaagggtctggcagccaaagcaatcactcaaagttcaaa ccttatcatttttttgctttgttcctcttggccttggttttgtacatcagctttgaaaa taccatcccagggttaatgctggggttaatttataactaagagtgctctagttt tgcaatacaggacatgctataaaaatggaaagatgttgctttctgagaggat cttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagaggg ccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccccctcc accttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttc ggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcag cgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctc ctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgtt gcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcc tcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LTP2 SEQ ID NO:231	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagagggtctagagcccttaagctagcaggttaatttttaaaaa gcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctct ggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccaggttaatttttaaaaa gcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctct ggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccggcgcgccagggct ggaagctacctttgacatcatttcctctgcgaatgcatgtataatttctacaga acctattagaaaggatcacccagcctctgcttttgtacaactttcccttaaaaa actgccaattccactgctgtttggcccaatagtgagaacttttttcctgctgcct cttggtgcttttgcctatggcccctattctgcctgctgaagacactcttgccag catggacttaaacccctccagctctgacaatcctctttctcttttgttttacatga agggtctggcagccaaagcaatcactcaaagttcaaaccttatcatttttttgc tttgttcctcttggccttggttttgtacatcagctttgaaaataccatcccaggg

[0188]

	ttaatgctggggttaatttataactaagagtgctctagttttgcaatacaggac atgctataaaaatggaaagatgttgctttctgagaggatcttgctaccagtgg aacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggt actctcccagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacag gacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtg gaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcg actcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactgg ggtgaccttggttaatattcaccagcagcctccccgttgcccctctggatc cactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggca ccaccactgacctgggacagt
LTP3 SEQ ID NO:232	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcattta ctctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatcca ggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttac tctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccagatccgg cgcgccagggctggaagctacctttgacatcatttcctctgcgaatgcatgt ataatttctacagaacctattagaaaggatcacccagcctctgcttttgtacaa ctttcccttaaaaaactgccaattccactgctgtttggcccaatagtgagaac ttttttcctgctgcctcttggtgcttttgcctatggcccctattctgcctgctgaag acactcttgccagcatggacttaaacccctccagctctgacaatcctctttct cttttgttttacatgaagggtctggcagccaaagcaatcactcaaagttcaaa ccttatcatttttttgctttgttcctcttggccttggttttgtacatcagctttgaaaa taccatcccagggttaatgctggggttaatttataactaagagtgctctagttt tgcaatacaggacatgctataaaaatggaaagatgttgctttctgagaggat cttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagaggg ccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccccctcc accttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttc ggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcag cgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctc ctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctccccgtt gcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcc tcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagtaaaacaggtaagtccg ctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcat gtccctaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagc cctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctg gcctctactaaccatgttcatgttttcttttttttctacaggtcctgggtgacga acag
LMTP6 SEQ ID NO:233	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagagggccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggca

[0189]

	aggcctggggacacccgagatgcctggttataattaacccagacatgtgg ctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccct ggtggatcccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctg gggacacccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgccccc ccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatc ccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacac ccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgcccccccccccc ccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatcccctgcat gcgaagatcttcgaacaaggctgtgggggactgagggcaggctgtaaca ggcttgggggccagggcttatacgtgcctgggactcccaaagtattactgtt ccatgttcccggcgaagggccagctgtcccccgccagctagactcagca cttagtttaggaaccagtgagcaagtcagcccttggggcagcccatacaa ggccatggggctgggcaagctgcacgcctgggtccggggtgggcacgg tgcccgggcaacgagctgaaagctcatctgctctcaggggcccctccctg gggacagcccctcctggctagtcacaccctgtaggctcctctatataaccc aggggcacaggggctgcccctcattctaccaccacctccacagcacagac agacactcaggagccagccagcgtcgagatcttgctaccagtggaacag ccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctc ccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttggacacaggacgc tgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaagc tgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactca gatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtga ccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgc ttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccacc actgacctgggacagt
LMTP13 SEQ ID NO:234	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagaggggtacccggggatcttgctaccagtctagaggccgt ccgccctcggcaccatcctcacgacacccaaatatggcgacgggtgagg aatggtggggagttatttttagagcggtgaggaaggtgggcaggcagcag gtgttggcgctctaaaaataactcccgggagttatttttagagcggaggaat ggtggacacccaaatatggcgacggttcctcacccgtcgccatatttgggt gtccgccctcggccggggccgcattcctgggggccgggcggtgctccc gcccgcctcgataaaaggctccggggccggcggcggcccacgagctac ccggaggagcgggaggcgccaagcgtgagtatcgatcttgctaccagtg gaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtgg tactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttggacaca ggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagt ggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggc

[0190]

	gactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactg gggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggat ccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggc accaccactgacctgggacagt
LMTP14 SEQ ID NO:235	gaatggtggacacccaaatatggcgacggttcctcacccgtcgccatattt gggtgtccgccctcggccggggccgcattcctgggggccgggcggtgct cccgcccgcctcgataaaaggctccggggccggcggcggcccacgag ctacccggaggagcgggaggcgccaagcgatcttgctaccagtggaaca gccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactct cccagagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacg ctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaagtgcagtggaag ctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactca gatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtga ccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgc ttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccacc actgacctgggacagt
LMTP15 SEQ ID NO:236	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagagggtctagagaatggtggacacccaaatatggcgacg gttcctcacccgtcgccatatttgggtgtccgccctcggccggggccgcat tcctgggggccgggcggtgctcccgcccgcctcgataaaaggctccggg gccggcggcggcccacgagctacccggaggagcgggaggcgccaag cgatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcag agggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccaccc cctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgact cctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccg ggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagccccctg tttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcc cccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccct gtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP18 SEQ ID NO:237	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagagggccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggca aggcctggggacacccgagatgcctggttataattaacccagacatgtgg ctgcccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccct

[0191]

	ggtggatcccctgcatgcgaagatcttcgaacaaggctgtgggggactga gggcaggctgtaacaggcttgggggccagggcttatacgtgcctgggact cccaaagtattactgttccatgttcccggcgaagggccagctgtcccccgc cagctagactcagcacttagtttaggaaccagtgagcaagtcagcccttgg ggcagcccatacaaggccatggggctgggcaagctgcacgcctgggtc cggggtgggcacggtgcccgggcaacgagctgaaagctcatctgctctc aggggcccctccctggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtagg ctcctctatataacccaggggcacaggggctgccctcattctaccaccacc tccacagcacagacagacactcaggagccagccagcgtcgagatcttgct accagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagc taagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttg gacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaa gtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtag gcgggcgactcagatcccagccagtggacttagccccctgtttgctcctccg ataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccc tctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagc ttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP19 SEQ ID NO:238	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagagggccctgcatgcgaagatcttcgaacaaggctgtggg ggactgagggcaggctgtaacaggcttgggggccagggcttatacgtgc ctgggactcccaaagtattactgttccatgttcccggcgaagggccagctgt cccccgccagctagactcagcacttagtttaggaaccagtgagcaagtca gcccttggggcagcccatacaaggccatggggctgggcaagctgcacg cctgggtccggggtgggcacggtgcccgggcaacgagctgaaagctcat ctgctctcaggggcccctccctggggacagcccctcctggctagtcacac cctgtaggctcctctatataacccaggggcacaggggctgccctcattcta ccaccacctccacagcacagacagacactcaggagccagccagcgtcg agatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcag agggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccaccc cctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgact cctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccg ggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagccccctg tttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcc cccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccct gtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
LMTP20 SEQ ID NO:239	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc

[0192]

	agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagagggcccttcagattaaaaataactgaggtaagggcctg ggtaggggaggtggtgtgagacgctcctgtctctcctctatctgcccatcg gccctttggggaggaggaatgtgcccaaggactaaaaaaaggccatgga gccagaggggcgagggcaacagacctttcatgggcaaaccttggggcc ctgctgaagctttggcccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggca aggcctggggacacccgagatgcctggttataattaacccagacatgtgg ctgccccccccccccccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccct ggtggatcccctgcatgcgaagatcttcgaacaaggctgtgggggactga gggcaggctgtaacaggcttgggggccagggcttatacgtgcctgggact cccaaagtattactgttccatgttcccggcgaagggccagctgtcccccgc cagctagactcagcacttagtttaggaaccagtgagcaagtcagcccttgg ggcagcccatacaaggccatggggctgggcaagctgcacgcctgggtc cggggtgggcacggtgcccgggcaacgagctgaaagctcatctgctctc aggggcccctccctggggacagcccctcctggctagtcacaccctgtagg ctcctctatataacccaggggcacaggggctgccctcattctaccaccacc tccacagcacagacagacactcaggagccagccagcgtcgagatcttgct accagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagc taagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttg gacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactcctttcggtaa gtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtag gcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccg ataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccc tctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagc ttcaggcaccaccactgacctgggacagt
ApoE.hAAT SEQ ID NO:240	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgcccccttccaac ccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccaca ctgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagc agcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggg gcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcg acccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttta ggtagtgtgagaggggtacccggggatcttgctaccagtggaacagcca ctaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctccca gagactgtctgactcacgccacccccctccaccttggacacaggacgctgt ggtttctgagccaggtacaatgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgt acactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagat cccagccagtggacttagcccctgtttgctcctccgataactggggtgacct tggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgctta aatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccact gacctgggacagt
α-Mic/Bik 增	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcattta

[0193]

强子 (Mic/BikE) SEQ ID NO:241	ctctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattcc
串联(2) α-Mic/Bik 增强子 (2 Mic/BikE) SEQ ID NO:242	aggttaatttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttaactctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattccaggttaattttttaaaaagcagtcaaaagtccaagtggcccttggcagcatttactctctctgtttgctctggttaataatctcaggagcacaaacattcc
含有 ApoE 增强子的 ApoE 肝控制区 SEQ ID NO:243	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccccttccaacccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgaccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttaaggtagtgtgagaggg
串联(2) ApoE 增强子 SEQ ID NO:244	aggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccccttccaacccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtccctaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctgggcccatgccacctccaacatccactcgaccccttggaatttcggtggagaggagcagaggttgtcctggcgtggttaaggtagtgtgagagggtctagaaggctcagaggcacacaggagtttctgggctcaccctgccccccttccaaccccctcagttcccatcctccagcagctgtttgtgtgctgcctctgaagtccacactgaacaaacttcagcctactcatgtcccaaaatgggcaaacattgcaagcagcaaacagcaaacacacagccctccctgcctgctgaccttggagctggggcagaggtcagagacctctctg
hAAT 启动子 SEQ ID NO:245	gatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacaatgactcctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctcccccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccctgtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
hAAT(ΔATG) 启动子 SEQ ID NO:246	gatcttgctaccagtggaacagccactaaggattctgcagtgagagcagagggccagctaagtggtactctcccagagactgtctgactcacgccacccctccaccttggacacaggacgctgtggtttctgagccaggtacagtgactctttcggtaagtgcagtggaagctgtacactgcccaggcaaagcgtccgggcagcgtaggcgggcgactcagatcccagccagtggacttagcccctgttgctcctccgataactggggtgaccttggttaatattcaccagcagcctccc

[0194]

	ccgttgcccctctggatccactgcttaaatacggacgaggacagggccct gtctcctcagcttcaggcaccaccactgacctgggacagt
Mck 增强子 (MckE) SEQ ID NO:247	ccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacac ccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccc ccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatc
串联(2) Mck 增强子 (2 MckE) SEQ ID NO:248	ccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacac ccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccc ccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatcccactacg ggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatg cctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccccaacacc tgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatc
串联 Mck (3) 增强子 (3 MckE) SEQ ID NO:249	ccactacgggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacac ccgagatgcctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccc ccaacacctgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatcccactacg ggtttaggctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatg cctggttataattaacccagacatgtggctgccccccccccccccaacacc tgctgcctctaaaaataaccctgtccctggtggatcccactacgggtttagg ctgcccatgtaaggaggcaaggcctggggacacccgagatgcctggttat aattaacccagacatgtggctgccccccccccccccaacacctgctgcctc taaaaataaccctgtccctggtggatc
肌凝蛋白重 链增强子 (MhcE) SEQ ID NO:250	cccttcagattaaaaataactgaggtaagggcctgggtaggggaggtggt gtgagacgctcctgtctctcctctatctgcccatcggccctttggggaggag gaatgtgcccaaggactaaaaaaaggccatggagccagaggggcgaggg gcaacagacctttcatgggcaaaccttggggccctgctgaagctttggc

[0195] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含一个或多个除启动子之外的调控元件。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含增强子。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含抑制子。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含内含子(例如VH4内含子(SEQ ID NO:80)、SV40内含子(SEQ ID NO:272)或嵌合内含子(β-球蛋白/Ig内含子)(SEQ ID NO:79))。病毒载体还可以包括用于促进转基因产物的翻译的Kozak序列,例如GCCACC。

[0196] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含转基因的编码区下游的聚腺苷酸化序列。发出转录终止信号并指导多聚A尾合成的任何多聚A位点都适用于本公开的AAV载体。示例性多聚A信号来源于但不限于以下:SV40晚期基因、兔β-球蛋白基因(SEQ ID NO:78)、牛生长激素(BPH)基因、人生长激素(hGH)基因、合成多聚A(SPA)位点和牛生长激素(bGH)基因。参见例如Powell和Rivera-Soto,2015,Discov.Med.,19(102):49-57。

[0197] 5.1.4信号肽

[0198] 在某些实施方案中,本文提供的载体包含调节蛋白质递送的组分。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含一种或多种信号肽。信号肽(也称为“信号序列”)在本文中也可被称为“前导序列”或“前导肽”。在某些实施方案中,信号肽允许转基因产物在细胞中实现正确包装(例如,糖基化)。在某些实施方案中,信号肽允许转基因产物在细胞中实现正确定位。在某些实施方案中,信号肽允许转基因产物实现从细胞中分泌。

[0199] 在基因疗法背景下或在细胞培养中有两种一般方法来选择用于蛋白质产生的信号序列。一种方法是使用来自与所表达的蛋白质同源的蛋白质的信号肽。例如,人抗体信号

肽可被用于使IgG在CHO或其它细胞中表达。另一种方法是确认针对用于表达的特定宿主细胞优化的信号肽。信号肽可以在不同蛋白质之间或甚至不同生物体的蛋白质之间互换，但通常该细胞类型中分泌最丰富的蛋白质的信号序列被用于蛋白质表达。例如，发现作为血浆中最丰富的蛋白质的人白蛋白的信号肽显著增加CHO细胞中的蛋白质产率。然而，某些信号肽在从表达的蛋白被切割后可以作为“靶向后功能(post-targeting functions)”保留功能和发挥活性。因此，在具体的实施方案中，信号肽选自由用于表达的细胞分泌的最丰富的蛋白质的信号肽以避免靶向后功能。在某个实施方案中，信号序列与重链和轻链序列两者融合。一个示例性序列是MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)，其可由SEQ ID NO:90的核苷酸序列编码(参见表2、图2A-2C和3A-3H)。可替代地，下表2、3和4中分别提供了适合于表达并且可导致HuPTM mAb或Fab或scFv在眼睛/CNS、肌肉或肝脏中选择性表达或定向表达的信号序列。

[0200] 表2.用于在眼睛/CNS中表达的信号肽

[0201]

信号肽起源	SEQ ID NO:	序列
突变白介素2信号肽	85	MYRMQLLLLIALSLALVTNS
突变白介素2信号肽编码序列	86	atgtataggatgcaactgctcctcctgattgctctgagcctggctcttgtgaccaactct
VEGF-A信号肽	87	MNFLLSWVHWSLALLLYLHHAKWSQA
腓骨蛋白-1信号肽	88	MERAAPSRRVPLPLLLLGGLALLAAGVDA
玻连蛋白信号肽	89	MAPLRPLLILALLAWVALA
补体因子H信号肽	90	MRLLAKIICLMLWAICVA
旋光蛋白信号肽	91	MRLLAFLSLLALVLQETGT
白蛋白信号肽	92	MKWVTFISLLFLFSSAYS
胰凝乳蛋白酶原信号肽	93	MAFLWLLSCWALLGTTFG
白介素-2信号肽	94	MYRMQLLSCIALILALVTNS
胰蛋白酶原-2信号肽	95	MNLLLILTFVAAAVA

[0202] 表3.用于在肝脏细胞中表达的信号肽。

[0203]

信号肽起源	SEQ ID NO:	序列
人血清白蛋白	96	MKWVTFISLLFLFSSAYS

[0204]

信号肽起源	SEQ ID NO:	序列
人 α-1 抗胰蛋白酶 (SERPINA1)	97	MPSSVSWGILLLAGLCCLVPVSLA
人载脂蛋白 A-1	98	MKAAVLTLAVLFLTGSQA
人载脂蛋白 A-2	99	MKLLAATVLLLTICSLEG
人载脂蛋白 B-100	100	MDPPRPALLALLALPALLLLLLAGARA
人凝血因子 IX	101	MQRVNMIMAESPGLITICLLGYLLSAEC
人补体 C2	102	MGPLMVLFCLLFLYPGLADS
人补体因子 H 相关蛋白 2 (CFHR2)	103	MWLLVSVILISRISSVGG
人补体因子 H 相关蛋白 5 (CFHR5)	104	MLLLFSVILISWVSTVGG
人纤维蛋白原 α-链 (FGA)	105	MFSMRIVCLVLSVVGTAWT
人纤维蛋白原 β-链(FGB)	106	MKRMVSWSFHKLKTMKHLLLLLLCVFLVKS
人纤维蛋白原 γ-链(FGG)	107	MSWSLHPRNLILYFYALLFLSSTCVA
人 α-2-HS-糖蛋白(AHSG)	108	MKSLVLLLCLAQLWGCHS
人血色素结合蛋白 (HPX)	109	MARVLGAPVALGLWSLCWSLAIA
人激肽原-1	110	MKLITILFLCSRLLLSLT
人甘露糖结合蛋白 C (MBL2)	111	MSLFPSLPLLLLSMVAASYS
人血纤维蛋白溶酶原	112	MEHKEVVLLLLLFLKSGQG

信号肽起源	SEQ ID NO:	序列
(PLMN)		
人凝血酶原(凝血因子 II)	113	MAHVRGLQLPGCLALAALCSLVHS
人分泌型磷蛋白 24	114	MISRMEKMTMMMKILIMFALGMNYWSCSG
人抗凝血酶-III (SERPINC1)	115	MYSNVIGTVTSGKRKVYLLSLLLIGFWDCVTC
人血清转铁蛋白(TF)	116	MRLAVGALLVCAVLGLCLA

[0205]

[0206] 表4.用于在肌肉细胞中表达的信号肽。

信号肽起源	SEQ ID NO:	序列
人 SPARC	117	MRAWIFFLLCLAGRALA
人胶原 α-1(I)链	118	MFSFVDLRLLLLLAATALLTHG
人乳转铁蛋白	119	MKLVFLVLLFLGALGLCLA
人补体 C3	120	MGPTSGPSLLLLLLTHLPLALG
人基膜聚糖	121	MSLSAFTLFLALIGGTSG
人凝溶胶蛋白同种型 1	122	MAPHRPAPALLCALSLALCALSLPVRA
人前组织蛋白酶 H	123	MWATLPLLCAGAWLLGVPVCGA
人 SERPINF1	124	MQALVLLLCIGALLGHSSC
人 SERPINE1	125	MQMSPALTCLVLGLALVFGEGSA
人组织蛋白酶 D	126	MQPSSLLPLALCLLAAPASA
人 TIMP1	127	MAPFEPLASGILLLLWLIAPSRA
人纤连蛋白	226	MLRGPGPGLLLLAVQCLGTAVPSTGASKSKR

[0207]

[0208]

信号肽起源	SEQ ID NO:	序列
人补体 C1s 亚组分	178	MWCIVLFSLLAWVYA
人组织蛋白酶 L1	179	MNPTLILAAFCLGIASA
人组织蛋白酶 B	180	MWQLWASLCCLLVLANA
人唾液酸性富含脯氨酸磷蛋白½	181	MLLILLSVALLAFSSA
人卵泡抑素相关蛋白 1	182	MWKRWLALALALVAVAWVRA

[0209] 5.1.5多顺反子信息-IRES和2A接头以及scFv构建体

[0210] 内部核糖体进入位点。单一构建体可以被工程化成编码由可切割的接头或IRES分开的重链和轻链两者，使得转导的细胞表达分开的重链和轻链多肽。在某些实施方案中，本文提供的病毒载体提供多顺反子(例如，双顺反子)信息。例如，病毒构建体可编码由内部核糖体进入位点(IRES)元件分开的重链和轻链(关于使用IRES元件产生双顺反子载体的实例，参见例如Gurtu等人，1996,Biochem.Biophys.Res.Comm.229(1):295-8，该文献全文以引用的方式并入本文)。IRES元件绕过核糖体扫描模型，并在内部位点开始翻译。IRES在AAV中的用途描述于例如Furling等人，2001,Gene Ther 8(11):854-73中，该文献全文以引用的方式并入本文。在某些实施方案中，双顺反子信息被包含在病毒载体内，其中的一个或多个多核苷酸的大小受到限制。在某些实施方案中，双顺反子信息被包含在基于AAV病毒的载体(例如，基于AAV8、基于AAV3B或基于AAVrh73的载体)内。

[0211] 弗林蛋白酶-2A接头。在其它实施方案中，本文提供的病毒载体编码由可切割接头分开的重链和轻链，所述可切割接头诸如具有或不具有上游弗林蛋白酶切割位点的自切割2A和2A样肽，例如弗林蛋白酶/2A接头，诸如弗林蛋白酶/F2A(F/F2A)或弗林蛋白酶/T2A(F/T2A)接头(Fang等人，2005,Nature Biotechnology 23:584-590;Fang,2007,Mol Ther 15:1153-9;和Chang,J.等人，MAbs 2015,7(2):403-412，这些文献中的每一者全文以引用的方式并入本文)。例如，可以将弗林蛋白酶/2A接头并入到表达盒中以将重链和轻链编码序列分开，从而产生具有如下结构的构建体：

[0212] 信号序列-重链-弗林蛋白酶位点-2A位点-信号序列-轻链-多聚A。

[0213] 2A位点或2A样位点，诸如包含氨基酸序列RKRR(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP(SEQ ID NO:143或144)的F2A位点或包含氨基酸序列RKRR(GSG)EGRGSLLTCGDVEENPGP(SEQ ID NO:141或142)的T2A位点，是自加工的，从而在最后的G与P氨基酸残基之间产生“切割”。可以使用的具有或不具有上游柔性Gly-Ser-Gly(GSG)接头序列(SEQ ID NO:128)的若干接头包括但不限于：

[0214] T2A:(GSG)EGRGSLLTCGDVEENP**GP**(SEQ ID NO:133或134)；

[0215] P2A:(GSG)ATNFSLLKQAGDVEENP**GP**(SEQ ID NO:135或136)；

[0216] E2A:(GSG)QCTNYALLKLAGDVESNP**GP**(SEQ ID NO:137或138);

[0217] F2A:(GSG)APVKQTLNFDLLKLAGDVESNP**GP**(SEQ ID NO:139或140)

[0218] (还参见例如Szymczak等人,2004,Nature Biotechnol 22(5):589-594和Donnelly等人,2001,J Gen Viroi,82:1013-1025,这些文献中的每一者以引用的方式并入本文)。表4中描述了编码柔性接头的不同部分的示例性氨基酸和核苷酸序列。

[0219] 表4.接头序列

[0220]

ID	SEQ ID NO:	序列
GSG 接头	128	GSG
弗林蛋白酶接头	129	RKRR
弗林蛋白酶接头	130	RRRR
弗林蛋白酶接头	131	RRKR

[0221]

ID	SEQ ID NO:	序列
弗林蛋白酶接头	132	RKKR
T2A	133	EGRGSLLTCGDVEENP**GP**
T2A	134	GSGEGRGSLLTCGDVEENP**GP**
P2A	135	ATNFSLLKQAGDVEENP**GP**
P2A	136	GSGATNFSLLKQAGDVEENP**GP**
E2A	137	QCTNYALLKLAGDVESNP**GP**
E2A	138	GSGQCTNYALLKLAGDVESNP**GP**
F2A	139	APVKQTLNFDLLKLAGDVESNP**GP**
F2A	140	GSGAPVKQTLNFDLLKLAGDVESNP **GP**
弗林蛋白酶-T2A	141	RKRREGRGSLLTCGDVEENPGP
弗林蛋白酶 -GSG-T2A	142	RKRRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
弗林蛋白酶-F2A	143	RKRRAPVKQTLNFDLLKLAGDVESN PGP
弗林蛋白酶 -GSG-F2A	144	RKRRGSGAPVKQTLNFDLLKLAGDV ESNPGP
弗林蛋白酶 -GSG-T2A	145	agaaagagaagaggctctggagaaggcagaggctccc tgctgacatgtggggatgttgaagagaatcctgggcct
弗林蛋白酶	146	agaaagagaaga
弗林蛋白酶 -GSG 接头	147	agaaagagaagaggctctgga
GSG 接头	148	ggctctgga
T2A	149	gaaggcagaggctccctgctgacatgtggggatgttgaa gagaatcctgggcct

[0222] 在某些实施方案中,将另外的蛋白水解切割位点(例如弗林蛋白酶切割位点)并入到邻近自加工切割位点(例如2A或2A样序列)的表达构建体中,从而提供用于移除在被自加工切割序列切割之后保留的另外的氨基酸的手段。不受任一种理论的束缚,当核糖体遇到开放阅读框中的2A序列时,肽键被跳过,导致翻译的终止或下游序列(轻链)的继续翻译。这种自加工序列在重链的C-末端的端部产生另外的氨基酸串。然而,此类另外的氨基酸然后可以在一个或多个弗林蛋白酶切割位点(例如位于紧接2A位点之前和重链序列之后)处被宿主细胞弗林蛋白酶切割,并且进一步被羧肽酶切割。所产生的重链可具有一个、两个、三个或更多个被包含在C-末端处的另外的氨基酸,或者它可以不具有此类另外的氨基酸,这取决于使用的弗林蛋白酶接头的序列和在体内切割接头的羧肽酶(参见例如Fang等人,2005年4月17日,Nature Biotechnol.Advance Online Publication;Fang等人,2007,

Molecular Therapy 15(6):1153-1159;Luke,2012,Innovations in Biotechnology,Ch.8,161-186)。可以使用的弗林蛋白酶接头包含一系列四种碱性氨基酸,例如RKRR(SEQ ID NO:129)、RRRR(SEQ ID NO:130)、RRKR(SEQ ID NO:131)或RKKR(SEQ ID NO:132)。一旦此接头被羧肽酶切割,另外的氨基酸就可以保留,使得另外零个、一个、两个、三个或四个氨基酸可以保留在重链的C-末端,例如R、RR、RK、RKR、RRR、RRK、RKK、RKRR(SEQ ID NO:129)、RRRR(SEQ ID NO:130)、RRKR(SEQ ID NO:131)或RKKR(SEQ ID NO:132)。在某些实施方案中,一旦接头被羧肽酶切割,就没有另外的氨基酸保留。在某些实施方案中,由在本文所述的方法中使用的构建体产生的0.5%至1%、1%至2%、5%、10%、15%或20%的抗体(例如,抗原结合片段)群体在切割后在重链的C-末端保留有一个、两个、三个或四个氨基酸。在某些实施方案中,弗林蛋白酶接头具有序列R-X-K/R-R,使得重链的C-末端上的另外的氨基酸是R、RX、RXK、RXR、RXKR(SEQ ID NO:251)或RXRR(SEQ ID NO:252),其中X是任何氨基酸,例如丙氨酸(A)。在某些实施方案中,重链的C-末端上可以不保留另外的氨基酸。

[0223] 柔性肽接头。在一些实施方案中,单个构建体可以被工程化成编码由柔性肽接头(如编码scFv的那些)分开的重链和轻链两者(例如重链和轻链可变结构域)。柔性肽接头可由柔性残基(如甘氨酸和丝氨酸)组成,使得邻近的重链和轻链结构域相对于彼此自由移动。构建体被排列成使得使得重链可变结构域位于scFv的N-末端,接着是接头,然后是轻链可变结构域。可替代地,构建体被排列成使得使得轻链可变结构域位于scFv的N-末端,接着是接头,然后是重链可变结构域。也就是说,组分可以被排列为NH_2-V_L-接头-V_H-COOH或NH_2-V_H-接头-V_L-COOH。

[0224] 在某些实施方案中,本文所述的表达盒被包含在病毒载体内,其中的一个或多个多核苷酸的大小受到限制。在某些实施方案中,表达盒被包含在基于AAV病毒的载体内。由于某些载体的大小限制,载体可能容纳或可能不容纳治疗性抗体的完整重链和轻链的编码序列,但可以容纳抗原结合片段的重链和轻链的编码序列,诸如Fab或$F(ab')_2$片段或scFv的重链和轻链。特别地,本文所述的AAV载体可容纳大约4.7千碱基的转基因。取代较小的表达元件将允许表达较大的蛋白质产物,如全长治疗性抗体。

[0225] 5.1.6非翻译区

[0226] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含一个或多个非翻译区(UTR),例如3'和/或5'UTR。在某些实施方案中,针对所需的蛋白质表达水平优化了UTR。在某些实施方案中,针对转基因的mRNA半衰期优化了UTR。在某些实施方案中,针对转基因的mRNA的稳定性优化了UTR。在某些实施方案中,针对转基因的mRNA的二级结构优化了UTR。

[0227] 5.1.7反向末端重复序列

[0228] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含一个或多个反向末端重复(ITR)序列。ITR序列可被用于将重组基因表达盒包装到病毒载体的病毒体中。在某些实施方案中,ITR来自AAV,例如AAV8或AAV2(参见例如Yan等人,2005,J.Virol.,79(1):364-379;美国专利号7,282,199B2、美国专利号7,790,449B2、美国专利号8,318,480B2、美国专利号8,962,332B2和国际专利申请号PCT/EP2014/076466,这些文献中的每一者的全文以引用的方式并入本文)。在优选的实施方案中,编码ITR的核苷酸序列可例如包含SEQ ID NO:81(5'-ITR)或82(3'-ITR)的核苷酸序列。在某些实施方案中,可以使用用于产生自互补载体(例如scAAV)的经修饰的ITR(参见例如Wu,2007,Human Gene Therapy,18(2):171-82;McCarty等

人,2001,Gene Therapy,第8卷,第16期,第1248-1254页;以及美国专利号6,596,535、7,125,717和7,456,683,这些文献中的每一者全文以引用的方式并入本文)。在优选的实施方案中,编码经修饰的ITR的核苷酸序列可例如包含SEQ ID NO:81(5'-ITR)或83(3'-ITR)或针对scAAV修饰的SEQ ID NO:82(m 5'ITR)或SEQ ID NO:84(m 3'ITR)的核苷酸序列。

[0229] 5.1.8转基因

[0230] 转基因编码作为全长抗体或其抗原结合片段的HuPTM mAb,例如基于本文公开的治疗性抗体的Fab片段(HuGlyFab)或$F(ab')_2$、纳米抗体或scFv。在具体实施方案中,HuPTM mAb或抗原结合片段(特别是HuGlyFab)被工程化成在Fab结构域上含有另外的糖基化位点(例如参见Courtois等人,2016,mAbs 8:99-112,该文献中对Fab结构域上的高糖基化位点的描述的全部内容以引用的方式并入本文)。此外,对于包含Fc结构域的HuPTM mAb,Fc结构域可以被工程化成改变N297处的糖基化位点,从而防止在该位点处的糖基化(例如,在N297处取代另一氨基酸和/或在T297处取代不是T或S的残基以敲除糖基化位点)。此类Fc结构域是"无糖基化的"。

[0231] 5.1.8.1用于表达全长HuPTM mAb的构建体

[0232] 在某些实施方案中,转基因编码全长重链(包括重链可变结构域、重链恒定结构域1(C_H1)、铰链和Fc结构域)和全长轻链(轻链可变结构域和轻链恒定结构域),该全长重链和全长轻链在表达后缔合从而形成具有Fc结构域的抗原结合抗体。重组AAV构建体在细胞、细胞培养物或受试者中表达完整(即,全长)或基本上完整的HuPTM mAb。("基本上完整"是指具有与全长mAb序列至少95%同一的序列的mAb。)编码重链和轻链的核苷酸序列可针对在人细胞中的表达进行密码子优化,并且具有降低的CpG二聚体在序列中的发生率从而促进在人细胞中的表达。参见例如表8的阿达木单抗的密码子优化序列(SEQ ID NO:46至60)。转基因可以编码任何全长抗体。在优选的实施方案中,转基因编码例如其Fab片段描绘在本文的图2A-2C或3A-3H中并且在某些实施方案中包括表6中提供的相关Fc结构域的本文公开的治疗性抗体中的任一种治疗性抗体的全长形式。

[0233] 由本文所述的转基因编码的全长mAb优选具有全长治疗性抗体的Fc结构域,或者是与要表达的治疗性抗体相同类型的免疫球蛋白的Fc结构域。在某些实施方案中,Fc区是IgG Fc区,但在其它实施方案中,Fc区可以是IgA、IgD、IgE或IgM。Fc结构域优选与要表达的治疗性抗体具有相同的同种型,例如,如果治疗性抗体是IgG1同种型,则由所述转基因表达的抗体包含IgG1 Fc结构域。自所述转基因表达的抗体可具有IgG1、IgG2、IgG3或IgG4 Fc结构域。

[0234] 完整mAb的Fc区具有随抗体同种型变化的一种或多种效应子功能。该效应子功能可以与野生型或治疗性抗体的效应子功能相同,或者可利用下文第5.1.9节中公开的Fc修饰对该效应子功能进行修饰以添加、增强、修饰或抑制一种或多种效应子功能。在某些实施方案中,HuPTM mAb转基因编码包含Fc多肽的mAb,所述Fc多肽包含与如表6中针对阿达木单抗、英夫利昔单抗和戈利木单抗所示的本文所述的治疗性抗体的Fc结构域多肽或如表6中所示的IgG1、IgG2或IgG4同种型的示例性Fc结构域中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在一些实施方案中,HuPTM mAb包含作为表6中的Fc多肽序列的变体的序列的Fc多肽,因为该序列已经用下文第5.1.9节中所述的技术中的一种或多种技术进行修饰以改变Fc多肽的

效应子功能。

[0235] 在一些实施方案中，提供了示例性重组AAV构建体，诸如图1A和1B中所示的构建体，以用于对人受试者进行基因疗法施用，以便使完整或基本上完整的HuPTM mAb在受试者中表达。基因疗法构建体被设计成使得重链和轻链两者自包含重链的Fc结构域多肽的载体串联表达。在某些实施方案中，转基因编码具有如表7中所示的重链和轻链Fab片段多肽的转基因，但仍具有进一步包含位于重链的铰链区的C末端的Fc结构域多肽的重链(包括如表6中的IgG1、IgG2或IgG4 Fc结构域或阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗Fc)。在具体的实施方案中，转基因是编码以下的核苷酸序列：信号序列-重链Fab部分(包括铰链区)-重链Fc多肽-弗林蛋白酶-2A接头-信号序列-轻链Fab部分。

[0236] 在用于使完整或基本上完整的mAb在眼部组织细胞类型中表达的具体实施方案中，本文所述的构建体包含以下组分：(1)侧接表达盒的AAV2反向末端重复序列；(2)控制元件，其包括a)诱导型启动子，优选眼部组织特异性启动子，b)任选的内含子，如鸡β-肌动蛋白内含子或VH4内含子，和c)兔β-球蛋白多聚A信号；和(3)编码抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb(例如阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗)的重链Fab的核酸序列；与治疗性抗体(表6)相关或与治疗性抗体的天然形式为相同的同种型的Fc多肽，如来自表6的IgG同种型氨基酸序列；和抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb(例如阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗)的轻链，其中重链(Fab和Fc区)和轻链由自切割弗林蛋白酶(F)/F2A或T2A或柔性接头分开，从而确保表达等量的重链和轻链多肽。示例性构建体提供于图1A和图1B中。

[0237] 在具体实施方案中，提供了AAV载体，所述AAV载体包含与AAV8衣壳的氨基酸序列(SEQ ID NO:196)至少95％同一的病毒衣壳；和包含侧接有AAV反向末端重复序列(ITR)的表达盒的人工基因组，其中所述表达盒包含转基因，所述转基因编码完整或基本上完整的抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb；与控制所述转基因在眼部组织类型细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接。

[0238] 可以施用编码并表达全长治疗性抗体的rAAV载体以治疗或预防或改善适合用所述治疗性抗体治疗、预防或改善症状的疾病或病状的症状。还提供了使用rAAV载体和编码它们的构建体使HuPTM mAb在人细胞中表达的方法。

[0239] 5.1.8.2用于表达抗原结合片段的构建体

[0240] 在一些实施方案中，转基因表达抗原结合片段，例如基于本文公开的治疗性抗体的Fab片段(HuGlyFab)或$F(ab')_2$、纳米抗体或scFv。图2A-2C和3A-3H以及第5.4.节提供了治疗性抗体的Fab片段的重链和轻链的氨基酸序列(还参见表7，其提供了治疗性抗体的Fab重链和轻链的氨基酸序列)。

[0241] 这些核苷酸序列中的某些针对在人细胞中的表达进行了密码子优化。参见例如表8中的阿达木单抗的密码子优化序列(SEQ ID NO:46至60)。转基因可使用编码表7中提供的氨基酸序列的核苷酸序列编码Fab片段，但不包括重链上形成链间二硫键的铰链区的部分(例如，含有序列CPPCPA(SEQ ID NO:150)的部分)。不含C-末端处铰链区的CPPCP(SEQ ID NO:151)序列的重链Fab结构域序列将不形成链内二硫键，并因此将与相应的轻链Fab结构

域序列形成Fab片段，而在C-末端的铰链区的部分含有序列CPPCP(SEQ ID NO:151)的那些重链Fab结构域序列将形成链内二硫键，并因此将形成Fab_2片段。例如，在一些实施方案中，转基因可编码scFv，所述scFv包含通过其间的柔性接头连接的轻链可变结构域和重链可变结构域(其中重链可变结构域可位于scFv的N-末端或者C-末端处)，且任选可进一步包含位于重链的C-末端上的Fc多肽(例如，IgG1、IgG2、IgG3或IgG4)。可替代地，在其它实施方案中，转基因可编码$F(ab')_2$片段，该F(ab')2片段包含编码轻链和重链序列的核苷酸序列，该轻链和重链序列至少包括铰链区的序列CPPCA(SEQ ID NO:152)，如图2A-2C和3A-3H中所描绘，这些图描绘了可被包含在重链序列的C-末端处的铰链区的各个区域。预先存在的抗铰链抗体(AHA)可引起免疫原性并降低功效。因此，在某些实施方案中，对于IgG1同种型，具有D221的C-末端或具有突变T225L或具有L242的末端可减少与AHA的结合。(参见例如Brezski,2008,J Immunol 181:3183-92和Kim,2016,8:1536-1547)。对于IgG2，AHA的风险较低，因为IgG2的铰链区对产生内源性AHA所需的酶促切割不太敏感。(参见例如Brezski,2011,MAbs 3:558-567)。

[0242] 表5.铰链区

[0243]

SEQ ID NO:	序列
150	CPPCP
151	CPPCPA
152	CPPCA
153	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG
154	EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG
155	EPKSCDKTHL
156	EPKSCDKTHT
157	EPKSCDKTHTCPPCPA
158	EPKSCDKTHLCPPCPA
159	EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
160	EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGGPSVFL
161	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGG
162	EPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGGPSVFL
163	EPKSCDKTHLCPPCPAPEAAGGPSVFL
164	ERKSCVECPPCPAPPVAG
165	ERKSCVECPPCPA
166	ESKYGPPCPPCPAPEFLGG
167	ESKYGPPCPPCPA
168	ESKYGPPCPSCPA
150	ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL
169	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL
170	ERKCCVECPPCPAPPVAG
171	ERKCCVECPPCPA
172	EPKSCDKTHTCPPCPAPELAGA

173	EPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFL
174	EPKSCDKTHLCPPCPAPELAGAPSVFL
175	EPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGG
176	EPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFL
177	EPKSCDKTHLCPPCPAPEFEGGPSVFL

[0244] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含呈以下顺序的以下元件:a)组成型或诱导型(例如,低氧诱导型或利福霉素诱导型)启动子序列或组织特异性启动子/调控区,例如表1或1a中提供的调控区之一,和b)编码转基因(例如,HuGlyFab)的序列。在某些实施方案中,编码转基因的序列包含由IRES元件分开的多个ORF。在某些实施方案中,ORF编码HuGlyFab的重链和轻链结构域。在某些实施方案中,编码转基因的序列包含在一个ORF中的由F/F2A序列或F/T2A序列分开的多个亚基。在某些实施方案中,包含转基因的序列编码HuGlyFab的由F/F2A序列或F/T2A序列分开的重链和轻链结构域。在某些实施方案中,包含转基因的序列编码HuGlyFab的由柔性肽接头(作为scFv)分开的重链和轻链可变结构域。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含呈以下顺序的以下元件:a)组成型或诱导型启动子序列或组织特异性启动子,如表1或1a中的启动子或调控区之一,和b)编码转基因(例如,HuGlyFab)的序列,其中该转基因包含编码信号肽的核苷酸序列、由IRES元件分开的轻链和重链Fab部分。在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含呈以下顺序的以下元件:a)表1或1a中列出的组成型或低氧诱导型启动子序列或调控元件,和b)编码转基因的序列,所述转基因包含信号肽、由可切割的F/F2A序列(SEQ ID NO:143或144)或F/T2A序列(SEQ ID NO:141或142)或柔性肽接头分开的轻链和重链序列。

[0245] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含呈以下顺序的以下元件:a)第一ITR序列,b)第一接头序列,c)组成型或诱导型启动子序列或组织特异性启动子或调控区,d)第二接头序列,e)内含子序列,f)第三接头序列,g)第一UTR序列,h)编码转基因(例如,HuGlyFab)的序列,i)第二UTR序列,j)第四接头序列,k)多聚A序列,l)第五接头序列,和m)第二ITR序列。

[0246] 在某些实施方案中,本文提供的病毒载体包含呈以下顺序的以下元件:a)第一ITR序列,b)第一接头序列,c)组成型或诱导型启动子序列或组织特异性调控区,d)第二接头序列,e)内含子序列,f)第三接头序列,g)第一UTR序列,h)编码转基因(例如,HuGlyFab)的序列,i)第二UTR序列,j)第四接头序列,k)多聚A序列,l)第五接头序列,和m)第二ITR序列,其中转基因包含信号,且其中转基因编码由可切割的F/2A序列分开的轻链和重链序列。

[0247] 5.1.9.Fc区修饰

[0248] 在某些实施方案中,转基因编码全长或基本上全长的重链和轻链,该重链和轻链缔合形成全长或完整抗体。(“基本上完整”或“基本上全长”是指具有与全长重链mAb氨基酸序列至少95%同一的重链序列和与全长轻链mAb氨基酸序列至少95%同一的轻链序列的mAb)。因此,转基因包含编码例如Fab片段的轻链和重链(包括Fab片段的重链的铰链区和重链的C-末端,即Fc结构域肽)的核苷酸序列。表6提供了阿达木单抗、英夫利昔单抗、戈利木单抗、萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗和托珠单抗的Fc多肽的氨基酸序列。可替代地,可以利用IgG1、IgG2或IgG4 Fc结构域,它们的序列提供于表6中。

[0249] 术语“Fc区”是指两个“Fc多肽”(或“Fc结构域”)的二聚体,每个“Fc多肽”包含抗体的重链恒定区,不包括第一恒定区免疫球蛋白结构域。在一些实施方案中,“Fc区”包括通过一个或多个二硫键、化学接头或肽接头连接的两个Fc多肽。“Fc多肽”是指IgA、IgD和IgG的至少最后两个恒定区免疫球蛋白结构域或IgE和IgM的最后三个恒定区免疫球蛋白结构域,并且还可以包括这些结构域的N-末端的柔性铰链中的部分或全部柔性铰链。对于IgG,例如“Fc多肽”包含免疫球蛋白结构域C伽马2(Cγ2,通常称为CH2结构域)和C伽马3(Cγ3,也称为CH3结构域),并且可包括C伽马1(Cγ1,也称为CH1结构域)与CH2结构域之间的铰链结构域的下部。尽管Fc多肽的边界可能发生变化,但人IgG重链Fc多肽通常被定义为包含起始于T223或C226或P230至其羧基末端的残基,其中编号是根据如Kabat等人(1991,NIH Publication 91-3242,National Technical Information Services,Springfield,Va.)的EU索引。对于IgA,例如Fc多肽包含免疫球蛋白结构域C阿尔法2(Cα2)和C阿尔法3(Cα3),并且可包括C阿尔法1(Cα1)与Cα2之间的铰链的下部。

[0250] 在某些实施方案中,Fc多肽是治疗性抗体的Fc多肽,或者是对应于治疗性抗体的同种型的Fc多肽。仍在其它实施方案中,Fc多肽是IgG Fc多肽。Fc多肽可来自IgG1、IgG2或IgG4同种型(参见表6),或者可以是IgG3 Fc结构域,这取决于例如治疗性抗体的所需效应子活性。在一些实施方案中,包括Fc结构域的工程化重链恒定区(CH)是嵌合的。因此,嵌合CH区组合来源于多于一种免疫球蛋白同种型和/或亚型的CH结构域。例如,嵌合(或杂交)CH区包含来自IgG、IgA和/或IgM的Fc区中的部分或全部Fc区。在其它实例中,嵌合CH区包含来源于人IgG1、人IgG2或人IgG4分子的CH2结构域中的部分或全部CH2结构域与来源于人IgG1、人IgG2或人IgG4分子的CH3结构域中的部分或全部CH3结构域的组合。在其它实施方案中,嵌合CH区含有嵌合铰链区。

[0251] 表6.Fc结构域氨基酸序列表

[0252]

Fc	链/SEQ ID NO.	序列
IgG1	Fc结构域/SEQ ID NO: 61	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
IgG2	Fc结构域/SEQ ID NO: 62	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDISVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
IgG4	Fc结构域/SEQ ID NO: 63	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
阿达木单抗	Fc结构域/SEQ ID NO:	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK

Fc	链/SEQ ID NO.	序列
	64	
英夫利昔单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 65	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
戈利木单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 66	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
萨特利珠单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 67	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HAHYTQKSLS LSP
沙利姆单抗	Fc结构域/SEQ ID NO:185	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
司妥昔单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 68	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
克拉扎珠单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 69	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYASTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSREEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
西鲁库单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 70	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPGK
奥洛珠单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 71	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPSSI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSRLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSLGK
托珠单抗	Fc结构域/SEQ ID NO: 72	FPPKPKDTLM ISRTPEVTCV VVDVSHEDPE VKFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQYNSTYRV VSVLTVLHQD WLNGKEYKCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQ PREPQVYTLP PSRDELTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPVLDSDG SFFLYSKLTV DKSRWQQGNV FSCSVMHEAL HNHYTQKSLS LSPG

[0253]

[0254] 在一些实施方案中，所述重组载体编码包含工程化(突变)Fc区(例如IgG恒定区的工程化Fc区)的治疗性抗体。对IgG抗体的抗体恒定区、Fc区或Fc片段的修饰与具有野生型IgG恒定区或不含一个或多个所列举修饰的IgG重链恒定区的相应抗体相比可改变一种或多种效应子功能，诸如Fc受体结合或新生Fc受体(FcRn)结合，并因此改变半衰期、CDC活性、ADCC活性和/或ADPC活性。因此，在一些实施方案中，所述抗体可以被工程化成提供IgG抗体的抗体恒定区、Fc区或Fc片段，该抗体恒定区、Fc区或Fc片段表现出改变的与一种或多种Fc受体(例如，FcγRI、FcγRIIA、FcγRIIB、FcγRIIIA、FcγRIIIB、FcγRIV或FcRn受体)的结合(与

不含一个或多个所列举修饰的参考或野生型恒定区相比)。在一些实施方案中,抗体是IgG抗体的抗体恒定区、Fc区或Fc片段,与具有野生型IgG恒定区或不含一个或多个所列举修饰的IgG恒定区的相应抗体相比表现出一种或多种改变的效应子功能,诸如CDC、ADCC或ADCP活性。

[0255] "效应子功能"是指由抗体Fc区与Fc受体或配体的相互作用产生的生物化学事件。效应子功能包括FcγR介导的效应子功能(如ADCC和ADCP)和补体介导的效应子功能(如CDC)。

[0256] "效应细胞"是指免疫系统的表达一种或多种Fc受体并介导一种或多种效应子功能的细胞。效应细胞包括但不限于单核细胞、巨噬细胞、嗜中性粒细胞、树突细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、血小板、B细胞、大颗粒淋巴细胞、朗格汉斯细胞、自然杀伤(NK)细胞和T细胞,并且可来自任何生物体,包括但不限于人、小鼠、大鼠、兔和猴。

[0257] "ADCC"或"抗体依赖性细胞介导的细胞毒性"是指细胞介导的反应,其中表达FcγR的非特异性细胞毒性效应(免疫)细胞识别靶细胞上的被结合的抗体,并随后引起靶细胞的溶解。

[0258] "ADCP"或"抗体依赖性细胞介导的吞噬作用"是指细胞介导的反应,其中表达FcγR的非特异性细胞毒性效应(免疫)细胞识别靶细胞上的被结合的抗体,并随后引起靶细胞的吞噬作用。

[0259] "CDC"或"补体依赖性细胞毒性"是指其中一种或多种补体蛋白组分识别靶细胞上的被结合的抗体并随后引起靶细胞的溶解的反应。

[0260] 在一些实施方案中,Fc结构域的修饰包括但不限于参考IgG恒定区的EU编号(参见图6)的以下修饰及其组合:233、234、235、236、237、238、239、248、249、250、252、254、255、256、258、265、267、268、269、270、272、276、278、280、283、285、286、289、290、292、293、294、295、296、297、298、301、303、305、307、308、309、311、312、315、318、320、322、324、326、327、328、329、330、331、332、333、334、335、337、338、339、340、342、344、356、358、359、360、361、362、373、375、376、378、380、382、383、384、386、388、389、398、414、416、419、428、430、433、434、435、437、438和439。

[0261] 在某些实施方案中,Fc区包含IgG的氨基酸残基251-256、285-290、308-314、385-389和428-436中的一者或多者的氨基酸添加、缺失或取代。在一些实施方案中,251-256、285-290、308-314、385-389和428-436(Kabat的EU编号;参见图6)被组氨酸、精氨酸、赖氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、丝氨酸、苏氨酸、天冬酰胺或谷氨酰胺取代。在一些实施方案中,非组氨酸残基被组氨酸残基取代。在一些实施方案中,组氨酸残基被非组氨酸残基取代。

[0262] 具有工程化Fc的抗体对FcRn结合的增强导致与具有野生型Fc的抗体相比,亲和力增强的抗体与FcRn优先结合,并且因此导致FcRn-亲和力增强的抗体的再循环的净增强,这导致抗体半衰期进一步增加。增强的再循环方法允许高度有效地靶向和清除抗原,包括例如"高滴度"循环抗原,如C5、细胞因子或细菌或病毒抗原。

[0263] 在某些实施方案中提供了IgG抗体的经修饰的恒定区、Fc区或Fc片段,该经修饰的恒定区、Fc区或Fc片段具有与野生型Fc区(不含工程化修饰)相比增强的与血清中的FcRn的结合。在一些情况下,抗体(例如IgG抗体)被工程化成在中性pH下(例如,在等于或高于pH7.4下)与FcRn结合,以与野生型Fc区(不含工程化修饰)相比增强pH依赖性的与FcRn的结

合。在一些情况下,抗体(例如IgG抗体)被工程化成相对于野生型IgG和/或参考抗体在酸性pH下与FcRn的结合以及与血清(例如,在中性pH下,例如在等于或高于pH 7.4下)中的FcRn的结合相比表现出增强的与内体(例如,在酸性pH下,例如在等于或低于pH 6.0下)中的FcRn的结合(例如增加的亲和力或K_D)。提供了具有IgG抗体的工程化抗体恒定区、Fc区或Fc片段的抗体,其与具有野生型IgG恒定区或不含一个或多个所列举修饰的IgG恒定区的相应抗体相比表现出改善的血清或驻留组织半衰期;

[0264] 此类Fc修饰的非限制性实例包括例如位于位置250处的修饰(例如,E或Q);位于位置250和428处的修饰(例如,L或F);位于位置252处的修饰(例如,LN/Y/W或T)、位于位置254处的修饰(例如,S或T)和位于位置256处的修饰(例如,S/R/Q/E/D或T);或位于位置428和/或433处的修饰(例如,H/L/R/S/P/Q或K)和/或位置434处的修饰(例如,H/F或Y);或位于位置250和/或428处的修饰;或位于位置307或308处的修饰(例如,308F、V308F)和位于位置434处的修饰。在一个实施方案中,所述修饰包括428L(例如,M428L)和434S(例如,N434S)修饰;428L、2591(例如,V2591)和308F(例如,V308F)修饰;433K(例如,H433K)和434(例如,434Y)修饰;252、254和256(例如,252Y、254T和256E)修饰;250Q和428L修饰(例如,T250Q和M428L);以及307和/或308修饰(例如,308F或308P)(EU编号;参见图6)。

[0265] 在一些实施方案中,Fc区可以是突变体形式,诸如包含M252突变,例如M252Y和S254T和T256E("YTE突变")的hIgG1 Fc,表现出增强的对人FcRn的亲和力(Dall'Acqua等人,2002,J Immunol169:5171-5180),以及随后此突变抗体与hFcRn结合导致产生两个盐桥的晶体结构(Oganesyan等人,2014,JBC 289(11):7812-7824)。具有YTE突变的抗体已经被施用给了猴子和人,并且显著改善了药代动力学特性(Haraya,等人,2019,Drug Metabolism and Pharmacokinetics,34(1):25-41)。

[0266] 在一些实施方案中,对Fc区中的一个或多个氨基酸残基的修饰可缩短全身循环(血清)中的半衰期,然而通过使FcRn结合失效而导致在组织中(例如在眼睛中)的保留得到改善(例如H435A,Kabat的EU编号)(Ding等人,2017,MAbs 9:269-284;和Kim,1999,Eur JImmunol 29:2819)。

[0267] 在一些实施方案中,Fc结构域可以被工程化成激活正常Fc效应子功能中的全部、一些正常Fc效应子功能或不激活正常Fc效应子功能,而不影响Fc多肽的(例如抗体的)所需药代动力学特性。具有改变的效应子功能的Fc多肽可能是所期望的,因为它们可减少治疗性蛋白质引起的不利的副作用,如对效应细胞的激活。

[0268] 用于改变或甚至消除效应子功能的方法可包括一个或多个对抗体的铰链区氨基酸残基的突变或修饰。例如,根据EU编号系统包含234A、237A和238S取代的IgG Fc结构域突变体表现出减少的补体依赖性溶解和/或细胞介导的破坏。本领域中已经证明在下铰链中的缺失和/或取代(例如其中铰链结构域内的位置233-236(EU编号)被缺失或被修饰为甘氨酸的缺失和/或取代)显著降低ADCC和CDC活性。

[0269] 在具体实施方案中,Fc结构域是无糖基化的Fc结构域,该无糖基化的Fc结构域在残基297或299处具有取代从而改变297处的糖基化位点,使得Fc结构域不被糖基化。此类无糖基化的Fc结构域可具有降低的ADCC或其它效应子活性。

[0270] 包含具有改变的效应子功能的突变和/或嵌合CH区的蛋白质的非限制性实例以及工程化和测试突变抗体的方法在本领域中例如以下文献中有描述:K.L.Amour等人,

Eur.J.Immunol.1999,29:2613-2624;Lazar等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 2006,103:4005;2007年6月14日公布的美国专利申请公布号20070135620A1;2008年6月26日公布的美国专利申请公布号20080154025A1;2010年9月16日公布的美国专利申请公布号20100234572A1;2012年9月6日公布的美国专利申请公布号20120225058A1;2015年11月26日公布的美国专利申请公布号20150337053A1;2016年10月6日公布的国际公布号WO20/16161010A2;2016年6月7日授权的U.S.9,359,437;和2018年8月21日授权的美国专利号10,053,517,这些文献都以引用的方式并入本文。

[0271] 在所有人IgG亚类的重链基因中保守的C-末端赖氨酸(-K)通常不存在于在血清中循环的抗体中——C-末端赖氨酸在循环中被切割掉,从而产生循环IgG的异质群体。(van den Bremer等人,2015,mAbs7:672-680)。在用于全长mAb的载体化构建体中,编码Fc末端的C-末端赖氨酸(-K)或甘氨酸-赖氨酸(-GK)的DNA可以被缺失以原位产生更均质的抗体产物。(参见Hu等人,2017Biotechnol.Prog.33:786-794,其全文以引用的方式并入本文)。

[0272] 5.1.10载体的制造和测试

[0273] 可以使用宿主细胞来制造本文提供的病毒载体。本文提供的病毒载体可使用哺乳动物宿主细胞,例如A549、WEHI、10T1/2、BHK、MDCK、COS1、COS7、BSC 1、BSC 40、BMT 10、VERO、W138、HeLa、293、Saos、C2C12、L、HT1080、HepG2、原代成纤维细胞、肝细胞和成肌细胞来制造。本文提供的病毒载体可使用来自人、猴、小鼠、大鼠、兔或仓鼠的宿主细胞来制造。

[0274] 用编码转基因和相关元件(例如,载体基因组)的序列以及在宿主细胞中产生病毒的构件(means)(例如,复制和衣壳基因(例如,AAV的rep和cap基因))稳定地转化宿主细胞。关于产生具有AAV8衣壳的重组AAV载体的方法,参见美国专利号7,282,199B2的具体实施方式的第IV部分,该美国专利全文以引用的方式并入本文。可例如通过TAQMAN®分析来确定所述载体的基因组拷贝滴度。可例如通过$CsCl_2$沉降来回收病毒体。

[0275] 可替代地,昆虫细胞中的杆状病毒表达系统可被用于产生AAV载体。关于综述,参见Aponte-Ubillus等人,2018,Appl.Microbiol.Biotechnol.102:1045-1054,该文献关于制造技术的全部内容以引用的方式并入本文。

[0276] 体外测定(例如,细胞培养物测定)可被用于测量本文所述的载体的转基因表达,从而指示例如该载体的效力。此外,体外中和测定可被用于测量自本文所述的载体表达的转基因的活性。例如,Vero-E6细胞(来源于非洲绿猴的肾脏的细胞系)或被工程化成稳定表达ACE2受体的HeLa细胞(HeLa-ACE2)可被用于评估自本文所述的载体表达的转基因的中和活性。此外,可以确定所表达产物的其它特征,例如确定与HuGlyFab相关的糖基化和酪氨酸硫酸化模式。糖基化模式以及确定糖基化模式的方法在第5.3节中有讨论,同时酪氨酸硫酸化模式以及确定酪氨酸硫酸化模式的方法在第5.3节中有讨论。此外,可采用本领域中已知的测定法(例如,第5.3节中描述的方法)来确定由细胞表达的HuGlyFab的糖基化/硫酸化产生的益处。

[0277] 可以使用数字PCR(dPCR)或ddPCR™(BioRad Technologies,Hercules,CA,USA)来评估载体基因组浓度(GC)或载体基因组拷贝。在一个实施例中,在若干时间点获得眼部组织样品,如房水和/或玻璃体液样品。在另一实施例中,在注射后的各种时间点处死若干小鼠。使眼部组织样品经受总DNA提取和针对载体拷贝数的dPCR测定。每克组织的载体基因组(转基因)的拷贝可以在单个活检样品中测量,或者在连续的时间点在各种组织切片中测

量,这将揭示AAV在整个眼睛中的扩散。用DNeasy血液和组织试剂盒提取来自所收集的眼液或组织的总DNA,并使用Nanodrop分光光度计测量DNA浓度。为了确定每个组织样品中的载体拷贝数,用Naica Crystal数字PCR系统(Stilla technologies)进行数字PCR。应用双色多路复用系统以同时测量转基因AAV和内源对照基因。简言之,可以用FAM(6-羧基荧光素)染料标记转基因探针,同时可以用VIC荧光染料标记内源对照探针。每个二倍体细胞的特定组织切片中所递送载体的拷贝数计算为:(载体拷贝数)/(内源对照)×2。在特定细胞类型或组织(如角膜、虹膜、睫状体、施累姆氏管细胞、小梁网、视网膜细胞、RPE细胞、RPE-脉络膜组织或视神经细胞)中的随着时间推移的载体拷贝可指示组织对转基因的持续表达。

[0278] 5.1.11组合物

[0279] 适合于施用于人受试者的药物组合物包含重组载体在配制缓冲液中的悬浮液,所述配制缓冲液包含生理上相容的水性缓冲液、表面活性剂和任选的赋形剂。此种配制缓冲液可包含多糖、表面活性剂、聚合物或油中的一者或多者。在一些实施方案中,药物组合物包含用于施用给受试者的rAAV与药学上可接受的载剂的组合。在一个实施方案中,术语"药学上可接受的"意指被联邦或州政府的管理机构批准或在美国药典或其它公认的药典中被列出用于动物(且更特别是用于人类)。术语"载剂"是指与剂一起施用的稀释剂、佐剂(例如,弗氏完全和不完全佐剂)、赋形剂或媒介物。此类药物载剂可以是无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些,包括例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,水是常用的载剂。盐水溶液以及右旋糖和甘油水溶液也可用作液体载剂,特别是用于可注射的溶液。合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙二醇(propylene,glycol)、水、乙醇等。药学上可接受的载剂、赋形剂和稳定剂的另外的实例包括但不限于缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐及其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸;低分子量多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白和明胶;亲水聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖及其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖醇,诸如甘露糖醇或山梨糖醇;成盐抗衡离子,诸如钠;以及/或者非离子表面活性剂,诸如本领域中已知的TWEEN™、聚乙二醇(PEG)和PLURONICS™。除了上述成分之外,本发明的药物组合物还可以包含润滑剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮剂和防腐剂。这些组合物可采取溶液、悬浮液、乳液、片剂、丸剂、胶囊、粉末、缓释制剂等的形式。

[0280] 5.2治疗非感染性葡萄膜炎的方法

[0281] 在另一方面,提供了治疗有需要的受试者的非感染性葡萄膜炎或可用抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体治疗的其它适应症的方法,其包括施用包含编码抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体及其抗体结合片段和变体或肽的表达盒的重组AAV颗粒。有需要的受试者包括罹患非感染性葡萄膜炎的受试者或预先有患非感染性葡萄膜炎的倾向的受试者,例如有患上非感染性葡萄膜炎或可用抗TNFα抗体治疗的其它适应症的风险或者具有非感染性葡萄膜炎或可用抗TNFα抗体治疗的其它适应症复发的风险的受试者。接受施用此种基因疗法的受试者可以是对抗TNFα(例如阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗)或抗IL6或抗IL6R疗法(例如,萨特利珠单抗、沙利姆单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗、戈利珠单抗或托珠单抗)有反应的那些受试者。在特定的实施方案中,所述方法涵盖治疗已经被

诊断患有非感染性葡萄膜炎并且在某些实施方案中被鉴定为对用抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体治疗有反应或者被认为是利用抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体的疗法的良好候选者的患者。在具体实施方案中，患者先前已用抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体治疗过。为了确定反应性，可以直接对受试者施用抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体或抗原结合片段转基因产物(例如，在人细胞培养物、生物反应器等中产生的)。

[0282] 在具体实施方案中，提供了治疗有需要的人受试者的非感染性葡萄膜炎或适合用抗TNFα、抗IL6或抗IL6R抗体治疗的其它适应症的方法，其包括：对所述受试者的眼睛(或肝脏和/或肌肉)施用治疗有效量的包含转基因的重组核苷酸表达载体，所述转基因编码具有Fc区的基本上全长或全长抗TNFα、抗IL6或抗IL6R mAb或其抗原结合片段，与控制所述转基因在人眼部组织细胞中的表达的一个或多个调控序列可操作地连接，使得形成释放mAb或其抗原结合片段的HuPTM形式的储库。视网膜下、玻璃体内、前房内或脉络膜上施用应导致可溶性转基因产物在以下视网膜细胞类型中的一者或多者中表达：人光感受器细胞(视锥细胞、视杆细胞)；水平细胞；双极细胞；无长突细胞；视网膜神经节细胞(侏儒节细胞、阳伞细胞、复层细胞、巨大视网膜神经节细胞、光敏神经节细胞和米勒神经胶质细胞)；以及视网膜色素上皮细胞或其它眼部组织细胞：角膜细胞、虹膜细胞、睫状体细胞、施累姆氏管细胞、小梁网细胞、RPE-脉络膜组织细胞或视神经细胞。

[0283] 用于治疗有需要的受试者的疾病或病症的重组载体和药物组合物描述于第5.1节中。此类载体应对人眼部组织或肝脏和/或肌肉细胞具有趋向性，并且可包括非复制型rAAV，特别是带有AAV2.7m8、AAV3B、AAV8、AAAV9、AAV10、AAVrh10或AAVrh73衣壳的那些。可以按任何方式施用重组载体，以使得重组载体进入眼部组织细胞，例如通过将重组载体引入到眼睛中。此类载体应进一步包含控制所述转基因在人眼部组织细胞和/或人肝脏和肌肉细胞中的表达的一个或多个调控序列，包括但不限于人视紫红质激酶(GRK1)启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)、人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)、CAG启动子(SEQ ID NO:74)、CB启动子或CBlong启动子(SEQ ID NO:273或274)或Best1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)(还参见表1和1a)。

[0284] 5.3.N-糖基化、酪氨酸硫酸化和O-糖基化

[0285] 本文公开的HuGlyFab或HuPTM Fab、HuPTMmAb和HuPTM scFv的氨基酸序列(一级序列)各自包含至少一个发生N-糖基化或酪氨酸硫酸化的位点(关于治疗性抗体的Fab片段的氨基酸序列内的糖基化和/或硫酸化位置参见示例性的图5)。翻译后修饰也发生在全长抗体的Fc结构域中，特别是在残基N297处(根据EU编号，参见表6)。

[0286] 可替代地，可以将突变引入到Fc结构域中以改变残基N297(EU编号，参见表6)处的糖基化位点，特别是用另一个氨基酸取代297处的天冬酰胺或299处的苏氨酸以移除糖基化位点，从而产生无糖基化的Fc结构域。

[0287] 5.3.1.N-糖基化

[0288] 反向糖基化位点

[0289] 本领域中已知规范N-糖基化序列为Asn-X-Ser(或Thr)，其中X可以是除Pro之外的任何氨基酸。然而，最近已经证实，人抗体的天冬酰胺(Asn)残基可以在反向共有基序Ser(或Thr)-X-Asn的背景下被糖基化，其中X可以是除Pro之外的任何氨基酸。参见Valliere-Douglass等人，2009，J.Biol.Chem.284:32493-32506；和Valliere-Douglass等人，2010，

J.Biol.Chem.285:16012-16022。如本文所公开,本文公开的某些HuGlyFab和HuPTM scFv包含此类反向共有序列。

[0290] 非共有糖基化位点

[0291] 除了反向N-糖基化位点之外,最近已经证实人抗体的谷氨酰胺(Gln)残基可以在非共有基序Gln-Gly-Thr的背景下被糖基化。参见Valliere-Douglass等人,2010,J.Biol.Chem.285:16012-16022。意外的是,本文公开的HuGlyFab片段中的某些包含此类非共有序列。此外,O-糖基化包括通过酶将N-乙酰基-半乳糖胺添加至丝氨酸或苏氨酸残基。已经证实抗体的铰链区中存在的氨基酸残基可以被O-糖基化。与例如在大肠杆菌中产生的抗原结合片段相比,O-糖基化的可能性给本文提供的治疗性抗体赋予了另一种优点,这也是因为大肠杆菌天然不含有与人O-糖基化中所用的机构等效的机构。(相反,大肠杆菌中的O-糖基化仅在该细菌被修饰成含有特定的O-糖基化机构时才被证实。参见例如Farid-Moayer等人,2007,J.Bacteriol.189:8088-8098)。

[0292] 工程化的N-糖基化位点

[0293] 在某些实施方案中,编码HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv的核酸被修饰成包含比通常将与HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv相关的N-糖基化位点(例如,相对于与处于未经修饰的状态下的HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv相关的N-糖基化位点数)多1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个、8个、9个、10个或更多个N-糖基化位点(包括规范N-糖基化共有序列、反向N-糖基化位点和非共有N-糖基化位点)。在具体实施方案中,糖基化位点的引入通过在抗原结合片段的一级结构中的任何位置插入N-糖基化位点(包括规范N-糖基化共有序列、反向N-糖基化位点和非共有N-糖基化位点)来完成,只要所述引入不影响抗体或抗原结合片段与其抗原的结合即可。可通过例如如下方式来完成糖基化位点的引入:将新的氨基酸添加至抗原结合片段或衍生出抗原结合片段的抗体的一级结构中(例如,完全或部分地添加糖基化位点),或者使抗原结合片段或衍生出抗原结合片段的抗体中的现有氨基酸突变,以便产生N-糖基化位点(例如,不将氨基酸添加至抗原结合片段/抗体中,但使抗原结合片段/抗体的选定氨基酸突变,以便形成N-糖基化位点)。本领域技术人员将认识到,采用本领域中已知的方法(例如,包括修饰编码蛋白质的核酸序列的重组方法)可以很容易地修饰蛋白质的氨基酸序列。

[0294] 在具体的实施方案中,HuGlyMab或抗原结合片段被修饰成使得当在哺乳动物细胞(如视网膜、CNS、肝脏或肌肉细胞)中表达时,它可以被高糖基化。参见Courtois等人,2016,mAbs 8:99-112,该文献全文以引用的方式并入本文。

[0295] HuPTM mAb和HuPTM抗原结合片段的N-糖基化

[0296] 与小分子药物不同,生物制剂通常包含具有不同修饰或形式的许多变体的混合物,这些修饰或形式可能具有不同的效力、药代动力学和/或安全性概况。并不是必需要将在基因疗法或蛋白质疗法方法中生产的每种分子完全糖基化和硫酸化。而是,产生的糖蛋白群体应具有充分的糖基化(包括2,6-唾液酸化)和硫酸化以展现出功效。本文提供的基因疗法治疗的目标可以是减缓或遏制疾病或异常病状的进展或者减轻与疾病或异常病状相关的一种或多种症状的严重程度。

[0297] 当HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv在人细胞中表达时,可以用各种不同的聚糖使抗原结合片段的N-糖基化位点糖基化。本领域中已经表征了抗原结合片段和Fc结构域的

N-聚糖。例如,Bondt等人,2014,Mol.&Cell.Proteomics 13.11:3029-3039(其关于Fab相关的N-聚糖的全部公开内容以引用的方式并入本文;还参见图22)表征了与Fab相关的聚糖,并且证实抗体的Fab和Fc部分包含不同的糖基化模式,其中Fab聚糖的半乳糖基化、唾液酸化和二等分(例如,二等分GlcNAc)高,但相对于Fc聚糖而言岩藻糖基化低。同样,Bondt,Huang等人,2006,Anal.Biochem.349:197-207(其关于Fab相关的N-聚糖的全部公开内容以引用的方式并入本文)发现,Fab的大多数聚糖被唾液酸化。然而,在通过Huang检查的抗体的Fab(其是在鼠类细胞背景下产生)中,所确认的唾液酸残基是N-羟乙酰神经氨酸("Neu5Gc"或"NeuGc")(其不是人类天然的),而不是N-乙酰神经氨酸("Neu5Ac",主要的人唾液酸)。此外,Song等人,2014,Anal.Chem.86:5661-5666(其关于Fab相关的N-聚糖的全部公开内容以引用的方式并入本文)描述了与市售抗体相关的N-聚糖的文库。

[0298] Fc结构域的糖基化已经被表征,并且是在天冬酰胺297处(EU编号;参见表6)的单一N-连接聚糖。聚糖发挥着不可或缺的结构和功能作用,从而影响抗体效应子功能,诸如与Fc受体的结合(关于Fc糖基化在抗体功能中的作用的讨论,参见例如Jennewein和Alter,2017,Trends In Immunology 38:358)。移除Fc区聚糖几乎完全消除了效应子功能(Jennewien和Alter,362页)。已经证明Fc聚糖的组成影响效应子功能,例如已经证明高半乳糖基化和岩藻糖基化减少会增加ADCC活性,而唾液酸化与抗炎作用相关联(同上,364页)。疾病状态、遗传及甚至饮食都可能影响体内Fc聚糖的组成。对于重组表达的抗体,聚糖组成可根据用于重组表达的宿主细胞的类型而显著不同,并且多个策略可用来控制和修饰在细胞培养物(如CHO)中重组表达的治疗性抗体中的聚糖组成以改变效应子功能(参见例如Hansen等人的US 2014/0193404)。因此,本文提供的HuPTM mAb可有利地在N297处具有聚糖,该聚糖比在非人宿主细胞中表达的抗体更像天然的人聚糖组成。

[0299] 重要的是,当HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv在人细胞中表达时,规避了在原核宿主细胞(例如,大肠杆菌)或真核宿主细胞(例如,CHO细胞或NS0细胞)中体外产生的需要。相反,作为本文所述方法的结果,HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv的N-糖基化位点有利地用与人的治疗有关且有益于人的治疗的聚糖修饰。当在抗体/抗原结合片段产生中利用CHO细胞、NS0细胞或大肠杆菌时,这种优点是无法获得的,因为例如CHO细胞(1)不表达2,6唾液酸转移酶,并因此不能在N-糖基化期间添加2,6唾液酸;(2)可添加Neu5Gc作为唾液酸代替Neu5Ac;和(3)也可产生免疫原性聚糖,即α-Gal抗原,该α-Gal抗原与大多数个体中存在的抗α-Gal抗体反应,该α-Gal抗原在高浓度下可触发过敏反应;以及因为(4)大肠杆菌不天然含有N-糖基化所需的组分。

[0300] 用于确定抗体(包括抗原结合片段)的糖基化模式的测定法是本领域中已知的。例如,肼解可被用于分析聚糖。首先,通过与肼一起温育(可以使用Ludger Liberate肼解聚糖释放试剂盒,Oxfordshire,UK)使多糖从它们的相关蛋白中释放出来。亲核试剂肼攻击多糖与载剂蛋白之间的糖苷键,并允许使所附接的聚糖释放。N-乙酰基在此处理期间丢失,并且必须通过再N-乙酰化来复原。也可以使用酶如糖苷酶或内切糖苷酶(如PNGase F和Endo H)来使聚糖释放,这些酶切割干净,并且副反应比肼少。可以将游离的聚糖在碳柱上纯化,并随后在还原端用荧光体2-氨基苯甲酰胺标记。可以根据Royle等人,Anal Biochem 2002,304(1):70-90的HPLC方案在GlycoSep-N柱(GL Sciences)上分离经标记的多糖。得到的荧光色谱图指示多糖长度和重复单元数目。可以通过收集单个峰并随后进行MS/MS分析来收

集结构信息。因此,可以确认单糖组成和重复单元的序列,且另外可以确认多糖组成的均质性。可以通过MALDI-MS/MS分析低分子量或高分子量的特定峰,并且使用结果来确认聚糖序列。色谱图中的每个峰对应于由一定数目的重复单元及其片段(例如,糖残基)组成的聚合物,例如聚糖。因此色谱图允许测量聚合物(例如,聚糖)长度分布。洗脱时间是聚合物长度的指示,而荧光强度与相应聚合物(例如,聚糖)的摩尔丰度相关联。用于评估与抗原结合片段相关的聚糖的其它方法包括以下文献中所述的方法:Bondt等人,2014,Mol.&Cell.Proteomics13.11:3029-3039;Huang等人,2006,Anal.Biochem.349:197-207;和/或Song等人,2014,Anal.Chem.86:5661-5666。

[0301] 可采用本领域中已知的方法(例如,测量聚糖长度或大小和流体动力学半径的方法)评估与抗体(包括抗原结合片段)相关的聚糖模式的均质性或异质性,因为该均质性或异质性与聚糖长度或大小以及在整个糖基化位点上存在的聚糖的数目有关。HPLC(如尺寸排阻、正相、反相和阴离子交换HPLC)以及毛细管电泳允许测量流体动力学半径。与具有较少糖基化位点的载剂相比,蛋白质中糖基化位点的数目较高导致流体动力学半径的变化较高。然而,当分析单一聚糖链时,由于长度更容易控制,它们可能更为均质。可以通过肼解、SDS PAGE和毛细管凝胶电泳来测量聚糖长度。此外,均质性也可意指某些糖基化位点使用模式变化到更宽/更窄的范围。这些因素可通过糖肽LC-MS/MS来测量。

[0302] 在某些实施方案中,HuPTM mAb或其抗原结合片段也不含可检测的NeuGc和/或α-Gal。所谓“可检测的NeuGc”或“可检测的α-Gal”或“不含或不具有NeuGc或α-Gal”在本文中意指HuPTM mAb或抗原结合片段不含可通过本领域中已知的标准测定方法检测到的NeuGc或α-Gal部分。例如,可根据Hara等人,1989,“Highly Sensitive Determination of N-Acetyl-and N-Glycolylneuraminic Acids in Human Serum and Urine and Rat Serum by Reversed-Phase Liquid Chromatography with Fluorescence Detection.”J.Chromatogr.,B:Biomed.377,111-119通过HPLC检测NeuGc,该文献关于检测NeuGc的方法的内容特此以引用的方式并入。可替代地,可以通过质谱法检测NeuGc。α-Gal可采用ELISA(参见例如Galili等人,1998,“Asensitive assay for measuringα-Gal epitope expression on cells by amonoclonal anti-Gal antibody.”Transplantation.65(8):1129-32)来检测,或通过质谱法(参见例如Ayoub等人,2013,“Correct primary structure assessment and extensive glyco-profiling of cetuximab by a combination of intact,middle-up,middle-down and bottom-up ESI and MALDI mass spectrometry techniques.”Landes Bioscience.5(5):699-710)来检测。还参见Platts-Mills等人,2015,“Anaphylaxis to the Carbohydrate Side-Chain Alpha-gal”Immunol Allergy Clin North Am.35(2):247-260中引用的参考文献。

[0303] N-糖基化的益处

[0304] N-糖基化对本文所述的HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv赋予许多益处。通过在大肠杆菌中产生抗原结合片段无法获得此类益处,因为大肠杆菌不天然具有N-糖基化所需的组分。进一步地,一些益处无法通过在例如CHO细胞(或鼠类细胞,如NSO细胞)中产生抗体获得,因为CHO细胞缺少添加某些聚糖(例如,2,6唾液酸和二等分GlcNAc)所需的组分,并且因为CHO或鼠类细胞系添加对于人类来说不是天然的(且具有潜在免疫原性的)N-N-羟乙酰神经氨酸(“Neu5Gc”或“NeuGc”),而不是作为主要人唾液酸的N-乙酰神经氨酸(“Neu5Ac”)。

参见例如Dumont等人,2015,Crit.Rev.Biotechnol.36(6):1110-1122;Huang等人,2006,Anal.Biochem.349:197-207(NeuGc是鼠类细胞系如SP2/0和NS0中的主要唾液酸);和Song等人,2014,Anal.Chem.86:5661-5666,这些文献中的每一者的全文以引用的方式并入本文。此外,CHO细胞也可产生免疫原性聚糖,即α-Gal抗原,该α-Gal抗原与大多数个体中存在的抗α-Gal抗体反应,该α-Gal抗原在高浓度下可触发过敏反应。参见例如Bosques,2010,Nat.Biotech.28:1153-1156。本文描述的HuPTM scFv的HuGlyFab的人糖基化模式应降低转基因产物的免疫原性并提高功效。

[0305] 虽然非规范糖基化位点通常导致抗体群体的低水平糖基化(例如,1-5%),但功能益处可能是显著的(参见例如,van de Bovenkamp等人,2016,J.Immunol.196:1435-1441)。例如,Fab糖基化可影响抗体的稳定性、半衰期和结合特征。为了确定Fab糖基化对抗体对其靶标的亲和力的影响,可以采用本领域技术人员已知的任何技术,例如酶联免疫吸附测定法(ELISA)或表面等离子体共振(SPR)。为了确定Fab糖基化对抗体的半衰期的影响,可以采用本领域技术人员已知的任何技术,例如通过测量已施用了放射性标记的抗体的受试者的血液或器官中的放射性水平。为了确定Fab糖基化对抗体的稳定性(例如,聚集或蛋白质解折叠的水平)的影响,可以采用本领域技术人员已知的任何技术,例如差示扫描量热法(DSC)、高效液相色谱法(HPLC)(例如,尺寸排阻高效液相色谱法(SEC-HPLC))、毛细管电泳、质谱法或浊度测量。

[0306] 唾液酸在本文所述的方法中使用的HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv上的存在可影响HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv的清除率。因此,HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv的唾液酸模式可用于产生具有优化清除率的治疗剂。评估抗原结合片段清除率的方法是本领域中已知的。参见例如Huang等人,2006,Anal.Biochem.349:197-207。

[0307] 在另一具体实施方案中,N-糖基化赋予的益处是聚集减少。被占据的N-糖基化位点可掩蔽易于聚集的氨基酸残基,从而导致聚集减少。此类N-糖基化位点可以是本文所用的抗原结合片段的天然位点,或被工程化到本文所用的抗原结合片段中,从而产生在表达(例如,在人细胞中表达)时不易聚集的HuGlyFab或HuPTM scFv。评估抗体聚集的方法是本领域中已知的。参见例如Courtois等人,2016,mAbs8:99-112,该文献全文以引用的方式并入本文。

[0308] 在另一具体实施方案中,N-糖基化赋予的益处是免疫原性降低。此类N-糖基化位点可以是本文所用的抗原结合片段的天然位点,或被工程化到本文所用的抗原结合片段中,从而产生在表达(例如,在人眼部组织细胞、人CNS细胞、人肝脏细胞或人肌肉细胞中表达)时不易具有免疫原性的HuPTM mAb、HuGlyFab或HuPTM scFv。

[0309] 在另一具体实施方案中,N-糖基化赋予的益处是蛋白质稳定性。众所周知,蛋白质的N-糖基化赋予其稳定性,并且评估由N-糖基化产生的蛋白质稳定性的方法是本领域中已知的。参见例如Sola和Griebenow,2009,J Pharm Sci.,98(4):1223-1245。

[0310] 在另一具体实施方案中,N-糖基化赋予的益处是结合亲和力改变。本领域中已知在抗体的可变结构域中存在N-糖基化位点可增加抗体对其抗原的亲和力。参见例如Bovenkamp等人,2016,J.Immunol.196:1435-1441。用于测量抗体结合亲和力的测定法是本领域中已知的。参见例如Wright等人,1991,EMBO J.10:2717-2723;和Leibiger等人,1999,Biochem.J.338:529-538。

[0311] 5.3.2酪氨酸硫酸化

[0312] 酪氨酸硫酸化发生在酪氨酸(Y)残基处,其中谷氨酸(E)或天冬氨酸(D)在Y的+5至-5位置以内,且其中Y的位置-1是中性或酸性带电氨基酸,但不是碱性氨基酸,例如消除硫酸化的精氨酸(R)、赖氨酸(K)或组氨酸(H)。本文所述的HuGlyFab和HuPTM scFv包含酪氨酸硫酸化位点(参见示例性图2)。

[0313] 重要的是,酪氨酸硫酸化的抗原结合片段不能在天然不具有酪氨酸硫酸化所需的酶的大肠杆菌中产生。进一步地,CHO细胞缺乏酪氨酸硫酸化——它们不是分泌细胞,并且具有有限的翻译后酪氨酸硫酸化能力。参见例如Mikkelsen和Ezban,1991,Biochemistry 30:1533-1537。有利的是,本文提供的方法要求在为分泌细胞且具有酪氨酸硫酸化能力的人细胞中表达HuPTM Fab。

[0314] 由于若干原因,酪氨酸硫酸化是有利的。例如,已证明针对靶标的治疗性抗体的抗原结合片段的酪氨酸硫酸化显著增加对抗原的亲合力和活性。参见例如Loos等人,2015,PNAS 112:12675-12680和Choe等人,2003,Cell 114:161-170。用于检测酪氨酸硫酸化的测定法是本领域中已知的。参见例如Yang等人,2015,Molecules20:2138-2164。

[0315] 5.3.3O-糖基化

[0316] O-糖基化包括通过酶将N-乙酰基-半乳糖胺添加至丝氨酸或苏氨酸残基中。已经证实抗体的铰链区中存在的氨基酸残基可以被O-糖基化。在某些实施方案中,HuGlyFab包含它们的铰链区的全部或一部分,并因此当在人细胞中表达时能够被O-糖基化。与例如在大肠杆菌中产生的抗原结合片段相比,O-糖基化的可能性对本文提供的HuGlyFab赋予了另一种优点,这也是因为大肠杆菌天然不含有与人O-糖基化中所用的机构等效的机构。(相反,大肠杆菌中的O-糖基化仅在该细菌被修饰成含有特定的O-糖基化机构时才被证实。参见例如Farid-Moayer等人,2007,J.Bacteriol.189:8088-8098。O-糖基化的HuGlyFab由于具有聚糖而与N-糖基化的HuGlyFab(如上文所讨论)共享有利的特征。

[0317] 5.4用于非感染性葡萄膜炎的抗TNFαHuPTM构建体和制剂

[0318] 描述了用于递送与TNFα结合、来源于抗TNFα抗体并且适应于治疗非感染性葡萄膜炎的HuPTM mAb或其抗原结合片段(如HuPTM Fab)的组合物和方法。在某些实施方案中,HuPTM mAb具有阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗或它们的抗原结合片段的氨基酸序列。这些抗体的Fab片段的氨基酸序列提供于图2A-2C中。递送可经由基因疗法来完成——例如通过对被诊断患有非感染性葡萄膜炎的患者(人受试者)施用编码结合TNFα的HuPTM mAb(或其抗原结合片段和/或高糖基化衍生物或其它衍生物)的病毒载体或其它DNA表达构建体来完成,以产生连续供应人PTM(例如人糖基化转基因产物)的永久性储库。

[0319] 转基因

[0320] 提供了重组载体,所述重组载体含有编码与TNFα结合的HuPTM mAb或HuPTM Fab(或HuPTM mAb的其它抗原结合片段)的转基因,所述重组载体可以被施用来在患者中递送HuPTM mAb或抗原结合片段。所述转基因是包含编码与TNFα结合的抗体(如本文详述的阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗或其变体)的抗原结合片段的核苷酸序列的核酸。所述转基因还可以编码含有另外的糖基化位点的抗TNFα抗原结合片段(例如,参见Courtois等人)。

[0321] 在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因包含编码阿达木单抗的Fab部分

的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.1和2的氨基酸序列,参见表7和图2A)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:26的核苷酸序列(编码阿达木单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:27的核苷酸序列(编码阿达木单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如,视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地,信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地,信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达,如下文表3和4中列出的那些。

[0322] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外,转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中,抗TNFα-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:1的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列,含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分,具体而言,EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160),如图2A中所示。这些铰链区可由表7中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:26)在SEQID NO:26的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中,转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列,所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:64的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG1 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘),或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开,Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0323] 在具体实施方案中,提供了编码全长阿达木单抗(包括Fc结构域)的构建体,特别是如本文表8中所示的在某些情况下被清除了CpG二聚体的以下的核苷酸序列:CAG.阿达木单抗.IgG(SEQ ID NO:46、47或48)、GRK1.阿达木单抗.IgG(SEQ ID NO:52或53)、CB.VH4.阿达木单抗(SEQ ID NO:276或277)、Best1.GRK1.VH4.阿达木单抗或阿达木单抗的抗原结合片段,特别是CAG.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:49或50)、mU1a.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:224或225)和EF1a.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:222或223)。转基因还可以包含编码信号肽MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列;例如在重链和/或轻链的N-末端,其可由SEQ ID NO:86的核苷酸序列编码。编码轻链和重链的核苷酸序列可由弗林蛋白酶-2A接头(SEQ ID NO:146-149,还参见SEQ ID NO:142和144的氨基酸序列)分开,以产生双顺反子载体。可替代地,轻链和重链的核苷酸序列由弗林蛋白酶-T2A接头(如SEQ ID NO:145)分开。阿达木单抗的表达可由组成型或组织特异性启动子指导。在某些实施方案中,转基因含有CAG启动子(SEQ ID NO:74)、CB启动子或CB长启动子(SEQ ID NO:273或274)、GRK1(SEQ ID NO:77)启动子。可替代地,启动子可以是组织特异性启动子(或包括启动子和增强子元件的调控序列),诸如GRK1启动子(SEQ ID NO:77或217)、小鼠视锥遏制蛋白(CAR)启动子(SEQ ID NO:214-216)、人红视蛋白(RedO)启动子(SEQ ID NO:212)或Best1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)。在实施方案中,内含子序列位于启动子与编码序列之间,例如VH4内含子序列(SEQ ID NO:70)。转基因可含有表1或1a中提供的元件。编码全长阿达木单抗的示

例性转基因提供于表8中，并且包括CAG.阿达木单抗.T2A(SEQ ID NO:46至48)；GRK1.阿达木单抗(SEQ ID NO:52和53)。将ITR序列添加至构建体的5’和3’端以产生包括pAAV.CB.VH4.阿达木单抗(SEQ ID NO:277)、pAAV.CBlong.VH4.阿达木单抗或pAAV.Best1.GRK1.VH4阿达木单抗的基因组。转基因可以被包装到AAV(特别是AAV8)中。

[0324] 在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含轻链的TNFα抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:2中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含重链的TNFα抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:1中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:2中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:1中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，TNFα抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:1的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图2A中加有下划线)中进行的。在具体实施方案中，TNFα抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:2的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图2A中加有下划线)中进行的。

[0325] 在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码高糖基化阿达木单抗Fab，该高糖基化阿达木单抗Fab分别包含SEQ ID NO:1和2的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者：L116N(重链)、Q160N或Q160S(轻链)和/或E195N(轻链)(参见图14A(重链)和14B(轻链))。

[0326] 在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码抗原结合片段，并且包含编码六个阿达木单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图2A的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗TNFα抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0327] 在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因包含编码英夫利昔单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.3和4的氨基酸序列，参见表7和图2B)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:28的核苷酸序列(编码英夫利昔单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:29的核苷酸序列(编码英夫利昔单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质

的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达，如下文表3和4中列出的那些。

[0328] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外，转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中，抗TNFα-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:3的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列，含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分，具体而言，EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160)，如图2B中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:28)在SEQID NO:28的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中，转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列，所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:65的氨基酸序列(表7)的Fc结构域)或IgG1 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘)，或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开，Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0329] 在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含轻链的TNFα抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:4中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含重链的TNFα抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:3中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:4中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:3中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，TNFα抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:3的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图2B中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中，TNFα抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:4的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图2B中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0330] 在某些实施方案中，抗TNFα抗原结合片段转基因编码高糖基化英夫利昔单抗Fab，该高糖基化英夫利昔单抗Fab分别包含SEQ IDNO:3和4的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者：T115N(重链)、Q160N或Q160S(轻链)和/或E195N(轻链)(参见图9A

(重链)和9B(轻链))。

[0331] 在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因编码抗原结合片段,并且包含编码六个英夫利昔单抗CDR的核苷酸序列,这些CDR在图2B的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线,在框架区(一般是人框架区)之间间隔开,并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联,以形成抗TNFα抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0332] 在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因包含编码戈利木单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.5和6的氨基酸序列,参见表7和图2C)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表6中所示的SEQ ID NO:30的核苷酸序列(编码戈利木单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:31的核苷酸序列(编码戈利木单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如,视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地,信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地,信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达,如下文表3和4中列出的那些。

[0333] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外,转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中,抗TNFα-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:5的重链可变结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列,含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分,具体而言,EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160),如图2C中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:30)在SEQID NO:30的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中,转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列,所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:66的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG1 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘),或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开,Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0334] 在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含轻链的TNFα抗原结合片段,所述轻链包含与SEQ ID NO:6中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含重链的TNFα抗原结合片段,所述重链包含与SEQ ID NO:5中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段,所述轻链包含与SEQ ID NO:6中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列,所述重链包含与SEQ ID NO:5中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。

在具体实施方案中,TNFα抗原结合片段包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列,所述SEQ ID NO:5的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失,并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如,在CDR以外的那些区,所述CDR在图2C中加有下划线)中进行的,或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代,例如如通过图149A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中,TNFα抗原结合片段包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,所述SEQ ID NO:6的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失,并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如,在CDR以外的那些区,所述CDR在图2C中加有下划线)中进行的,或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代,例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0335] 在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因编码高糖基化戈利木单抗Fab,该高糖基化戈利木单抗Fab分别包含SEQ ID NO:5和6的重链和轻链,该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者:T124N(重链)、Q164N或Q164S(轻链)和/或E199N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0336] 在某些实施方案中,抗TNFα抗原结合片段转基因编码抗原结合片段,并且包含编码六个戈利木单抗CDR的核苷酸序列,这些CDR在图2C的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线,在框架区(一般是人框架区)之间间隔开,并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联,以形成抗TNFα抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。表7提供了Fab重链和轻链、阿达木单抗的全长重链的氨基酸序列以及全长和Fab阿达木单抗的翻译产物的氨基酸序列(SEQ ID No:1、2、23、24、25)。表8提供了编码本文公开的抗体的Fab重链和轻链、阿达木单抗全长重链、表达盒和基因组的核苷酸序列。

[0337] 表7.重链和轻链的氨基酸序列

[0338]

mAb	链/SEQ ID NO:	序列
阿达木单抗	重链/SEQ ID NO: 1	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASGFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSA ITWNSGHIDY ADSVEGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAKVS YLSTASSLDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
阿达木单抗	轻链/SEQ ID NO: 2	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIR NYLAWYQQKP GKAPKLLIYA ASTLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDVATYYCQR YNRAPYTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
英夫利昔单抗	重链/SEQ ID NO: 3	EVKLEESGGG LVQPGGSMKL SCVASGFIFS NHWMNWVRQS PEKGLEWVAE IRSKSINSAT HYAESVKGRF TISRDDSKSA VYLQMTDLRT EDTGVYYCSR NYYGSTYDYW GQGTTLTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCD +/- KTHT (或 KTHL)+/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
英夫利昔单抗	轻链/SEQ ID NO: 4	DILLTQSPAI LSVSPGERVS FSCRASQFVG SSIHWYQQRT NGSPRLLIKY ASESMSGIPS RFSGSGSGTD FTLSINTVES EDIADYYCQQ SHSWPFTFGS GTNLEVKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
戈利木单抗	重链/SEQ ID NO: 5	SKLQVQLVES GGGVVQPGRS LRLSCAASGF IFSSYAMHWV RQAPGNGLEW VAFMSYDGSN KKYADSVKGR FTISRDNSKN TLYLQMNSLR AEDTAVYYCA RDRGIAAGGN YYYYGMDVWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCD +/- KT HT (或KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
戈利木单抗	轻链/SEQ ID NO: 6	AGSEIVLTQS PATLSLSPGE RATLSCRASQ SVYSYLAWYQ QKPGQAPRLL IYDASNRATG IPARFSGSGS GTDFTLTISS LEPEDFAVYY CQQRSNWPPF TFGPGTKVDI KRTVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLS STLTLSKADY EKHKVYACEV THQGLSSPVT KSFNRGEC
萨特利珠单抗	重链/SEQ ID NO: 7	QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVSGHSIS HDHAWSWVRQ PPGEGLEWIG FISYSGITNY NPSLQGRVTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSL ARTTAMDYWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY TCNVDHKPSN TKVDKTVERK SCVE +/- CPPCPA +/-P PVAG
萨特利珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 8	DIQMTQSPSS LSASVGDSVT ITCQASTDIS SHLNWYQQKP GKAPELLIYY GSHLLSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLEA EDAATYYCGQ GNRLPYTFGQ GTKVEIERTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC

[0339]

mAb	链/SEQ ID NO:	序列
沙利姆单抗	重链/SEQ ID NO: 9	EVQLVESGGG LVQPGRSLRL SCAASRFTFD DYAMHWVRQA PGKGLEWVSG ISWNSGRIGY ADSVKGRFTI SRDNAENSLF LQMNGLRAED TALYYCAKGR DSFDIWGQGT MVTVSSASTK GPSVFPLAPS SKSTSGGTAA LGCLVKDYFP EPVTVSWNSG ALTSGVHTFP AVLQSSGLYS LSSVVTVPSS SLGTQTYICN VNHKPSNTKV DKKVEPKSCD +/- KTHT (或KTHL)+ /- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
沙利姆单抗	轻链/SEQ ID NO: 10	DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS SWLAWYQQKP GKAPKLLIYG ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFASYYCQQ ANSFPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
司妥昔单抗	重链/SEQ ID NO: 11	EVQLVESGGK LLKPGGSLKL SCAASGFTFS SFAMSWFRQS PEKRLEWVAE ISSGGSYTYY PDTVTGRFTI SRDNAKNTLY LEMSSLRSED TAMYYCARGL WGYYALDYWG QGTSVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCD *+/- KTHT (或KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGG*PSVFL
司妥昔单抗	重链/SEQ ID NO: 12	QIVLIQSPAI MSASPGEKVT MTCSASSSVS YMYWYQQKPG SSPRLLIYDT SNLASGVPVR FSGSGSGTSY SLTISRMEAE DAATYYCQQW SGYPYTFGGG TKLEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC
克拉扎珠单抗	重链/SEQ ID NO: 13	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFSLS NYYVTWVRQA PGKGLEWVGI IYGSDETAYA TSAIGRFTIS RDNSKNTLYL QMNSLRAEDT AVYYCARDDS SDWDAKFNLW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCD +/- KTHT (或KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
克拉扎珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 14	AIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQSIN NELSWYQQKP GKAPKLLIYR ASTLASGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP DDFATYYCQQ GYSLRNIDNA FGGGTKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
西鲁库单抗	重链/SEQ ID NO: 15	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PFAMSWVRQA PGKGLEWVAK ISPGGSWTYY SDTVTGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARQL WGYYALDIWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCD +-/ KTHT (或KTHL) +/- CPPCPA +-/ PELLGGPSVFL
西鲁库单抗	轻链/SEQ ID NO: 16	EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASISVS YMYWYQQKPG QAPRLLIYDM SNLASGIPAR FSGSGSGTDF TLTISSLEPE DFAVYYCMQW SGYPYTFGGG TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL SSPVTKSFNR GEC

[0340]

mAb	链/SEQ ID NO:	序列
奥洛珠单抗	重链/SEQ ID NO: 17	EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFNFN DYFMNWVRQA PGKGLEWVAQ MRNKNYQYGT YYAESLEGRF TISRDDSKNS LYLQMNSLKT EDTAVYYCAR ESYYGFTSYW GQGTLVTVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KY +/- GPPCPPCPA (或 GPPCPSCPA) +/- PEFLGGPSVFL
奥洛珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 18	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCQASQDIG ISLSWYQQKP GKAPKLLIYN ANNLADGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCLQ HNSAPYTFGQ GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
戈利珠单抗	重链/SEQ ID NO: 19	EVQLQESGPG LVKPSQTLSL TCTVSGGSIT SRYYAWSWIR QPPGKGLEWI GVIDYDGDTY YSPSLKSRVS ISWDTSKNQF SLKLSSVTPA DTAVYYCARD PDVVTGFHYD YWGQGTMVTV SSASTKGPSV FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTVPSSSLGT QTYICNVNHK PSNTKVDKKV EPKSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +-/ PELLGGPSVFL
戈利珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 20	QSALTQPPSV SGTPGQSVTI SCAGANNDIG TYAYVSWYQQ LPGTAPKLMI YKVTTRASGI PDRFSGSKSG NTASLTISGL QAEDEADYYC ASYRNFNNAV FGTGTKLTVL GQPKAAPSVT LFPPSSEELQ ANKATLVCLI SDFYPGAVTV AWKADSSPVK AGVETTTPSK QSNNKYAASS YLSLTPEQWK SHRSYSCQVT HEGSTVEKTV APTECS
托珠单抗	重链/SEQ ID NO: 21	QVQLQESGPG LVRPSQTLSL TCTVSGYSIT SDHAWSWVRQ PPGRGLEWIG YISYSGITTY NPSLKSRVTM LRDTSKNQFS LRLSSVTAAD TAVYYCARSL ARTTAMDYWG QGSLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
托珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 22	DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQDIS SYLNWYQQKP GKAPKLLIYY TSRLHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ GNTLPYTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC
阿达木单抗重链 *(IgG1 Fc: CH1-铰链 -CH2)*	重链/SEQ ID NO: 23	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGK GLEWVSAITWNSGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0341]

mAb	链/SEQ ID NO:	序列
阿达木单抗载体化 IgG-全编码蛋白质	SEQ ID NO: 24	**MYRMQLLLLIALSLALVTNS**EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCA ASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV*EPKSCDKTHTCPPCPAPEL* *LGGPSVFL*FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRK RRGSGEGRGSLLTCGDVEENPGP**MYRMQLLLLIALSLALVTNS** DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKA PKLLIYAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATY YCQRYNRAPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 前导序列以粗体显示；弗林蛋白酶-2A接头加有下划线；铰链区以斜体显示
阿达木单抗载体化 Fab-完全编码蛋白质	SEQ ID NO: 25	**MYRMQLLLLIALSLALVTNS**EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCA ASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAITWNSGHIDYADSVEG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLD YWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV*EPKSCDKTH*RKRRGSGEGR GSLLTCGDVEENPGP**MYRMQLLLLIALSLALVTNS**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAA STLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRYNRA PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC 前导序列以粗体显示；弗林蛋白酶-2A接头加有下划线；铰链区以斜体显示

[0342] 表8.重链和轻链、表达盒和基因组的核苷酸序列

[0343]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
阿达木单抗	重链/SEQ ID NO: 26	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAGCCCGGCAGGAGCCTGAGGCT GAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTCACCTTCGA CGACTACGCCATGCACTGGGTGAGGCAGGC CCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGC CATCACCTGGAACAGCGGCCACATCGACTA CGCCGACAGCGTGGAGGGCAGGTTCACCAT CAGCAGGGACAACGCCAAGAACAGCCTGTA CCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGA CACCGCCGTGTACTACTGCGCCAAGGTGAG CTACCTGAGCACCGCCAGCAGCCTGGACTA CTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACCGTGAG CAGCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTT CCCCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAG

[0344]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		CGGCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGT GAGCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAG CAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGT GACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCA GACCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCC CAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGG AGCCCAAGAGCTGCGAC+/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/- CCCGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCGTGTT CCTG
阿达木单抗	轻链/SEQ ID NO: 27	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACC ATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGG AACTACCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGCC GCCAGCACCCTGCAGAGCGGCGTGCCCAGC AGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACGTGGCCACCTACTACTGCCAGAGG TACAACAGGGCCCCCTACACCTTCGGCCAG GGCACCAAGGTGGAGATCAAGAGGACCGT GGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGC CAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA CCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
英夫利昔单抗	重链/SEQ ID NO: 28	GAGGTGAAGCTGGAGGAGAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAGCCCGGCGGCAGCATGAAGCT GAGCTGCGTGGCCAGCGGCTTCATCTTCAG CAACCACTGGATGAACTGGGTGAGGCAGAG CCCCGAGAAGGGCCTGGAGTGGGTGGCCGA GATCAGGAGCAAGAGCATCAACAGCGCCAC CCACTACGCCGAGAGCGTGAAGGGCAGGTT CACCATCAGCAGGGACGACAGCAAGAGCG CCGTGTACCTGCAGATGACCGACCTGAGGA CCGAGGACACCGGCGTGTACTACTGCAGCA GGAACTACTACGGCAGCACCTACGACTACT GGGGCCAGGGCACCACCCTGACCGTGAGCA

[0345]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		GCGCCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCC CCCTGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCG GCGGCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGA GCTGGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCA GCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGA CCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGA CCTACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCA GCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAG CCCAAGAGCTGCGAC+/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/- CCCGAGCTGCTGGGCGGCCCCAGCG TGTTCCTG
英夫利昔单抗	轻链/SEQ ID NO: 29	GACATCCTGCTGACCCAGAGCCCCGCCATC CTGAGCGTGAGCCCCGGCGAGAGGGTGAGC TTCAGCTGCAGGGCCAGCCAGTTCGTGGGC AGCAGCATCCACTGGTACCAGCAGAGGACC AACGGCAGCCCCAGGCTGCTGATCAAGTAC GCCAGCGAGAGCATGAGCGGCATCCCCAGC AGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGAGCATCAACACCGTGGAGAGC GAGGACATCGCCGACTACTACTGCCAGCAG AGCCACAGCTGGCCCTTCACCTTCGGCAGC GGCACCAACCTGGAGGTGAAGAGGACCGTG GCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCA GCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC AGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
戈利木单抗	重链/SEQ ID NO: 30	AGCAAGCTGCAGGTGCAGCTGGTGGAGAGC GGCGGCGGCGTGGTGCAGCCCGGCAGGAGC CTGAGGCTGAGCTGCGCCGCCAGCGGCTTC ATCTTCAGCAGCTACGCCATGCACTGGGTG AGGCAGGCCCCCGGCAACGGCCTGGAGTGG GTGGCCTTCATGAGCTACGACGGCAGCAAC AAGAAGTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAG GTTCACCATCAGCAGGGACAACAGCAAGAA CACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAG GGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGC

[0346]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		CAGGGACAGGGGCATCGCCGCCGGCGGCA ACTACTACTACTACGGCATGGACGTGTGGG GCCAGGGCACCACCGTGACCGTGAGCAGCG CCAGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCC TGGCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCG GCACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGG ACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCT GGAACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGC ACACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCG GCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCG TGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAACCACAAGCCCAGC+/ - AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/- CCCGAGCTG CTGGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
戈利木单抗	轻链/SEQ ID NO: 31	GCCGGCAGCGAGATCGTGCTGACCCAGAGC CCCGCCACCCTGAGCCTGAGCCCCGGCGAG AGGGCCACCCTGAGCTGCAGGGCCAGCCAG AGCGTGTACAGCTACCTGGCCTGGTACCAG CAGAAGCCCGGCCAGGCCCCCAGGCTGCTG ATCTACGACGCCAGCAACAGGGCCACCGGC ATCCCCGCCAGGTTCAGCGGCAGCGGCAGC GGCACCGACTTCACCCTGACCATCAGCAGC CTGGAGCCCGAGGACTTCGCCGTGTACTAC TGCCAGCAGAGGAGCAACTGGCCCCCCTTC ACCTTCGGCCCCGGCACCAAGGTGGACATC AAGAGGACCGTGGCCGCCCCCAGCGTGTTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAG AGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGGGAGGCCAAGGTG CAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTGACCGAGCA GGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTGAG CAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA CGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGT GACCCACCAGGGCCTGAGCAGCCCCGTGAC CAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
萨特利珠单抗	重链/SEQ ID NO: 32	CAGGTGCAGCTGCAGGAGAGCGGCCCCGGC CTGGTGAAGCCCAGCGAGACCCTGAGCCTG ACCTGCGCCGTGAGCGGCCACAGCATCAGC CACGACCACGCCTGGAGCTGGGTGAGGCAG CCCCCCGGCGAGGGCCTGGAGTGGATCGGC TTCATCAGCTACAGCGGCATCACCAACTAC AACCCCAGCCTGCAGGGCAGGGTGACCATC AGCAGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTAC CTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGAC ACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGAGCCTG

[0347]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		GCCAGGACCACCGCCATGGACTACTGGGGC GAGGGCACCCTGGTGACCGTGAGCAGCGCC AGCACCAAGGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTG GCCCCCAGCAGCAAGAGCACCAGCGGCGGC ACCGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTGAAGGAC TACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGAGCTGG AACAGCGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCAC ACCTTCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGC CTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACCGTG CCCAGCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTGGACCACAAGCCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGACCGTGGAGAGGAA GAGCTGCGTGGAG +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC +/- CCCCCCGTGGCCGGC
萨特利珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 33	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGC CTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGCGTGACC ATCACCTGCCAGGCCAGCACCGACATCAGC AGCCACCTGAACTGGTACCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCGAGCTGCTGATCTACTAC GGCAGCCACCTGCTGAGCGGCGTGCCCAGC AGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCTTCACCATCAGCAGCCTGGAGGCC GAGGACGCCGCCACCTACTACTGCGGCCAG GGCAACAGGCTGCCCTACACCTTCGGCCAG GGCACCAAGGTGGAGATCGAGAGGACCGT GGCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCC AGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGC CAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTA CCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
沙利姆单抗	重链/SEQ ID NO: 34	GAGGTGCAGCTGGTGGAGAGCGGCGGCGG CCTGGTGCAGCCCGGCAGGAGCCTGAGGCT GAGCTGCGCCGCCAGCAGGTTCACCTTCGA CGACTACGCCATGCACTGGGTGAGGCAGGC CCCCGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGAGCGG CATCAGCTGGAACAGCGGCAGGATCGGCTA CGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCAT CAGCAGGGACAACGCCGAGAACAGCCTGTT CCTGCAGATGAACGGCCTGAGGGCCGAGGA CACCGCCCTGTACTACTGCGCCAAGGGCAG

[0348]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		GGACAGCTTCGACATCTGGGGCCAGGGCAC CATGGTGACCGTGAGCAGCGCCAGCACCAA GGGCCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCCCAG CAGCAAGAGCACCAGCGGCGGCACCGCCGC CCTGGGCTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCC CGAGCCCGTGACCGTGAGCTGGAACAGCGG CGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC CGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAG CCTGAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCAGCAG CAGCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAA CGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGT GGACAAGAAGGTGGAGCCCAAGAGCTGCG AC+/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCT GGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
沙利姆单抗	轻链/SEQ ID NO: 35	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGC GTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGGGTGACC ATCACCTGCAGGGCCAGCCAGGGCATCAGC AGCTGGCTGGCCTGGTACCAGCAGAAGCCC GGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGGC GCCAGCAGCCTGGAGAGCGGCGTGCCCAGC AGGTTCAGCGGCAGCGGCAGCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCC GAGGACTTCGCCAGCTACTACTGCCAGCAG GCCAACAGCTTCCCCTACACCTTCGGCCAG GGCACCAAGCTGGAGATCAAGAGGACCGTG GCCGCCCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCA GCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCC AGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTAC CCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCA GGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGA CCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACA AGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGG GCCTGAGCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCA ACAGGGGCGAGTGC
司妥昔单抗	重链/SEQ ID NO: 36	gaagtgcagctggtggaaagcggcggcaaactgctgaaaccgggcg gcagcctgaaactgagctgcgcggcgagcggctttacctttagcagctt tgcgatgagctggtttcgccagagcccggaaaaacgcctggaatgggt ggcggaaattagcagcggcggcagctatacctattatccggataccgtg accggccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacaccctgtatc tggaaatgagcagcctgcgcagcgaagataccgcgatgtattattgcgc gcgcggcctgtggggctattatgcgctggattattggggccagggcac cagcgtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgtttc cgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgcggcgc

[0349]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		tgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagctg gaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcatacctttccggcggtgct gcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgccga gcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaaccataaac cgagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCT GGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
司妥昔单抗	轻链/SEQ ID NO: 37	cagattgtgctgattcagagcccggcgattatgagcgcgagcccgggc gaaaaagtgaccatgacctgcagcgcgagcagcagcgtgagctatat gtattggtatcagcagaaaccgggcagcagcccgcgcctgctgatttat gataccagcaacctggcgagcggcgtgccggtgcgctttagcggcag cggcagcggcaccagctatagcctgaccattagccgcatggaagcgg aagatgcggcgacctattattgccagcagtggagcggctatccgtatac ctttggcggcggcaccaaactggaaattaaacgcaccgtggcggcgc cgagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggcac cgcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaa gtgcagtggaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccagg aaagcgtgaccgaacaggatagcaaagatagcacctatagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaacataaagtgtatg cgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagc tttaaccgcggcgaatgc
克拉扎珠单抗	重链/SEQ ID NO: 38	gaagtgcagctggtggaaagcggcggcggcctggtgcagccgggcg gcagcctgcgcctgagctgcgcggcgagcggctttagcctgagcaact attatgtgacctgggtgcgccaggcgccgggcaaaggcctggaatgg gtgggcattatttatggcagcgatgaaaccgcgtatgcgaccagcgcg attggccgctttaccattagccgcgataacagcaaaaacaccctgtatct gcagatgaacagcctgcgcgcggaagataccgcggtgtattattgcgc gcgcgatgatagcagcgattgggatgcgaaatttaacctgtggggcca gggcaccctggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagc gtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgc ggcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtg agctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcataccttccggc ggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgt gccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaacca taaaccgagcaacaccaaagtggataaacgcgtggaaccgaaaagct gcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCT GGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
克拉扎珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 39	gcgattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtgg gcgatcgcgtgaccattacctgccaggcgagccagagcattaacaacg aactgagctggtatcagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactgctg atttatcgcgcgagcaccctggcgagcggcgtgccgagccgctttagc

[0350]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		ggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctgcag ccggatgattttgcgacctattattgccagcagggctatagcctgcgcaa cattgataacgcgtttggcggcggcaccaaagtggaaattaaacgcac cgtggcggcgccgagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctg aaaagcggcaccgcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgc gcgaagcgaaagtgcagtggaaagtggataacgcgctgcagagcgg caacagccaggaaagcgtgaccgaacaggatagcaaagatagcacct atagcctgagcagcaccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaac ataaagtgtatgcgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccgg tgaccaaaagctttaaccgcggcgaatgcgaaccgaaaagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCT GGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
西鲁库单抗	重链/SEQ ID NO: 40	Gaagtgcagctggtggaaagcggcggcggcctggtgcagccgggc ggcagcctgcgcctgagctgcgcggcgagcggctttacctttagcccg tttgcgatgagctgggtgcgccaggcgccgggcaaaggcctggaatg ggtggcgaaaattagcccgggcggcagctggacctattatagcgatac cgtgaccggccgctttaccattagccgcgataacgcgaaaaacagcct gtatctgcagatgaacagcctgcgcgcggaagataccgcggtgtattat tgcgcgcgccagctgtggggctattatgcgctggatatttggggccagg gcaccaccgtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgt gtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgcg gcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtga gctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcatacctttccggcg gtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtg ccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaaccat aaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaaaagctg cgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCT GGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
西鲁库单抗	轻链/SEQ ID NO: 41	gaaattgtgctgacccagagcccggcgaccctgagcctgagcccggg cgaacgcgcgaccctgagctgcagcgcgagcattagcgtgagctatat gtattggtatcagcagaaaccgggccaggcgccgcgcctgctgatttat gatatgagcaacctggcgagcggcattccggcgcgctttagcggcagc ggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctggaaccggaa gattttgcggtgtattattgcatgcagtggagcggctatccgtatacctttg gcggcggcaccaaagtggaaattaaacgcaccgtggcggcgccgag cgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggcaccgcg agcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaagtgc agtggaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaaag cgtgaccgaacaggatagcaaagatagcacctatagcctgagcagca ccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaacataaagtgtatgcgtg cgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagctttaa ccgcggcgaatgc

[0351]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
奥洛珠单抗	重链/SEQ ID NO:42	Gaagtgcagctggtggaaagcggcggcggcctggtgcagccgggc ggcagcctgcgcctgagctgcgcggcgagcggctttaactttaacgatt attttatgaactgggtgcgccaggcgccgggcaaaggcctggaatgggg tggcgcagatgcgcaacaaaaactatcagtatggcacctattatgcggaa aagcctggaaggccgctttaccattagccgcgatgatagcaaaaacag cctgtatctgcagatgaacagcctgaaaaccgaagataccgcggtgtat tattgcgcgcgcgaaagctattatggctttaccagctattggggccaggg caccctggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagcgtgt ttccgctggcgccgtgcagccgcagcaccagcgaaagcaccgcggc gctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtgagc tggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcatacctttccggcggt gctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgtgc cgagcagcagcctgggcaccaaaacctatacctgcaacgtggatcata aaccgagcaacaccaaagtggataaacgcgtgGAGAGCAAG TAC +/- GGCCCCCCCTGCCCCCCCTG CCCCGCC (GGCCCCCCCTGCCCCAGCTGCCCCGCC)+/- CCCGAGTTCCTGGGCGGCCCCAGCGTGTTC CTG
奥洛珠单抗	轻链/SEQ ID NO: 43	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtggg cgatcgcgtgaccattacctgccaggcgagccaggatattggcattagc ctgagctggtatcagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactgctgatt tataacgcgaacaacctggcggatggcgtgccgagccgctttagcggc agcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcagcctgcagccg gaagattttgcgacctattattgcctgcagcataacagcgcgccgtatac ctttggccagggcaccaaactggaaattaaacgcaccgtggcggcgcc gagcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggcacc gcgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaa gtgcagtggaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccagg aaagcgtgaccgaacaggatagcaaagatagcacctatagcctgagc agcaccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaacataaagtgtatg cgtgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagc tttaaccgcggcgaatgc
戈利姆珠单抗(Gerilimzumab)	重链/SEQ ID NO: 44	Gaagtgcagctgcaggaaagcggcccgggcctggtgaaaccgagc cagaccctgagcctgacctgcaccgtgagcggcggcagcattaccag ccgctattatgcgtggagctggattcgccagccgccgggcaaaggcct ggaatggattggcgtgattgattatgatggcgatacctattatagcccga gcctgaaaagccgcgtgagcattagctgggataccagcaaaaaccagt ttagcctgaaactgagcagcgtgaccccggcggataccgcggtgtatta ttgcgcgcgcgatccggatgtggtgaccggctttcattatgattattggg gccagggcaccatggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggccc gagcgtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggc accgcggcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtga ccgtgagctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcatacctttc cggcggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtg accgtgccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtg aaccataaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaa

[0352]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		aagctgcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCT GGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
戈利姆珠单抗 (Gerilimzumab)	轻链 /SEQ ID NO: 45	cagagcgcgctgacccagccgccgagcgtgagcggcaccccgggc cagagcgtgaccattagctgcgcgggcgcgaacaacgatattggcac ctatgcgtatgtgagctggtatcagcagctgccgggcaccgcgccgaa actgatgatttataaagtgaccacccgcgcgagcggcattccggatcgc tttagcggcagcaaaagcggcaacaccgcgagcctgaccattagcgg cctgcaggcggaagatgaagcggattattattgcgcgagctatcgcaac tttaacaacgcggtgtttggcaccggcaccaaactgaccgtgctgggcc agccgaaagcggcgccgagcgtgaccctgtttccgccgagcagcgaa gaactgcaggcgaacaaagcgaccctggtgtgcctgattagcgatttttt atccgggcgcggtgaccgtggcgtggaaagcggatagcagcccggt gaaagcgggcgtggaaaccaccaccccgagcaaacagagcaacaac aaatatgcggcgagcagctatctgagcctgaccccggaacagtggaaa agccatcgcagctatagctgccaggtgacccatgaaggcagcaccgtg gaaaaaaccgtggcgccgaccgaatgcagc
托珠单抗	重链 /SEQ ID NO:183	Caggtgcagctgcaggaaagcggcccgggcctggtgcgcccgagc cagaccctgagcctgacctgcaccgtgagcggctatagcattaccagc gatcatgcgtggagctgggtgcgccagccgccgggccgcggcctgg aatggattggctatattagctatagcggcattaccacctataacccgagc ctgaaaagccgcgtgaccatgctgcgcgataccagcaaaaaccagttt agcctgcgcctgagcagcgtgaccgcggcggataccgcggtgtattat tgcgcgcgcagcctggcgcgcaccaccgcgatggattattggggcca gggcagcctggtgaccgtgagcagcgcgagcaccaaaggcccgagc gtgtttccgctggcgccgagcagcaaaagcaccagcggcggcaccgc ggcgctgggctgcctggtgaaagattattttccggaaccggtgaccgtg agctggaacagcggcgcgctgaccagcggcgtgcataccttccggc ggtgctgcagagcagcggcctgtatagcctgagcagcgtggtgaccgt gccgagcagcagcctgggcacccagacctatatttgcaacgtgaacca taaaccgagcaacaccaaagtggataaaaaagtggaaccgaaaagct gcgat +/- AAGACCCACACC (或 AAGACCCACCTG) +/- TGCCCCCCCTGCCCCGCC+/-CCCGAGCTGCT GGGCGGCCCCAGCGTGTTCCTG
托珠单抗	轻链 /SEQ ID NO:184	gatattcagatgacccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtggg cgatcgcgtgaccattacctgccgcgcgagccaggatattagcagctat ctgaactggtatcagcagaaaccgggcaaagcgccgaaactgctgatt tattataccagccgcctgcatagcggcgtgccgagccgctttagcggca gcggcagcggcaccgattttacctttaccattagcagcctgcagccgga agatattgcgacctattattgccagcagggcaacaccctgccgtatacct ttggccagggcaccaaagtggaaattaaacgcaccgtggcggcgccg agcgtgtttatttttccgccgagcgatgaacagctgaaaagcggcaccg cgagcgtggtgtgcctgctgaacaacttttatccgcgcgaagcgaaagt gcagtggaaagtggataacgcgctgcagagcggcaacagccaggaa

[0353]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		agcgtgaccgaacaggatagcaaagatagcacctatagcctgagcag caccctgaccctgagcaaagcggattatgaaaaacataaagtgtatgcg tgcgaagtgacccatcagggcctgagcagcccggtgaccaaaagcttt aaccgcggcgaatgc
pAAV.CAG. 阿达木单抗. IgG *(5'-ITR 至 3--ITR)*	SEQ ID NO: 46	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggc gtcgggcgaccttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgc agagagggagtggccaactccatcactaggggttccttgtagttaatgat taacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctctagaact atagctagtcgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggg gtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggta aatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtca ataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgt caatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagt gtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggc ccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggc agtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagcccca cgttctgcttcactctcccatctccccccctccccacccccaattttgta tttatttatttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggg ggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggc ggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgc gctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctat aaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttc gccccgtgccccgctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctc tgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttct cctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttctgtg gctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggg ggagcggctcgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgcc gcgtgcggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcg gcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggc cgggggcggtgccccgcggtgcgggggggggctgcgagggggaacaa aggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtg ggcgcgtcggtcgggctgcaaccccccctgcacccccctccccgagtt gctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacggggcgtg gcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtggggg tgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggg gaggggcgcggcggccccggagcgccggcggctgtcgaggcgc ggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgca gggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgc cgccgcaccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgcc ggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgcc gccgtcccctttctcccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacg gctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgt gtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttctttt tcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttgg caaagAATTCGCCACCATGTACAGAATGCAGC TGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCT GGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGA

[0354]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		AAGTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAG AAGCCTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGC TTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGG TCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAAT GGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCC ACATTGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCA GATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGA ACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTG CCAAGGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCA GCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGG TTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCC CCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAA GAGCACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGG CTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCT GTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTG ACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTC TGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCA CAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCC ACACCTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACT GCTTGGAGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTTCCT CCAAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGC AGAACCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTT GATGTGTCCCATGAGGACCCAGAAGTGAAG TTCAATTGGTATGTGGATGGGGTTGAAGTG CACAATGCTAAGACCAAGCCTAGAGAGGAA CAGTACAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCT GTGCTGACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTG AATGGCAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCC AACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATTGAGAAA ACCATCTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGA GAACCCCAGGTTTACACACTGCCACCTAGC AGAGATGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCC CTGACCTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCT CTGACATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAATG GCCAGCCTGAGAACAACTACAAGACAACCC CTCCTGTGCTGGACTCTGATGGCTCATTCTT CCTGTACAGCAAGCTGACTGTGGACAAGTC CAGATGGCAGCAGGGGAATGTGTTCAGCTG CTCTGTGATGCATGAGGCCCTGCACAACCA CTACACCCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCC TGGCAAGAGAAAGAGAAGAGGCTCTGGAG AAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGG ATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATA

[0355]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		GGATGCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAG CCTGGCTCTTGTGACCAACTCTGACATCCAG ATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCT TCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGC AGAGCCAGCCAGGGAATCAGAAACTACCTG GCCTGGTATCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCC CCTAAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCACA CTGCAGTCAGGGGTGCCAAGCAGATTTTCA GGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTG ACCATTTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATGTG GCCACCTACTACTGCCAGAGATACAACAGA GCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACAAAG GTGGAAATCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCA TCTGTGTTCATCTTCCCACCATCTGATGAAC AGCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTG CCTGCTGAACAACTTCTACCCTAGAGAAGC CAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCCCT GCAGTCTGGCAATAGCCAAGAATCTGTGAC AGAGCAGGACTCCAAGGATTCCACCTACAG CCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGC TGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTG TGAAGTGACACACCAGGGACTGAGCAGCCC AGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG CTGATAACtcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgat ctttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcat ctgacttctggctaataaaggaaatttatttttcattgcaatagtgtgttggaa ttttttgtgtctctcactcggaagcaattcgttgatctgaatttcgaccaccc ataatacccattaccctggtagataagtagcatggcgggttaatcattaac tacaaggaaccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctc gctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccggg ctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag
pAAV.CAG. 阿达木单抗. IgG *(启动子至多聚 A)*	SEQ ID NO: 47	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagtt catagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggccc gcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgac gtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggt ggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatat gccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctg gcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacat ctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttctg cttcactctcccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttat ttttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcg cgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcg aggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccga aagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaag cgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccg tgccccgctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactg accgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccg

[0356]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		ggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttctgtggctgcg tgaaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggggggagcg gctcgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgc ggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcgg ggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggg cggtgccccgcggtgcgggggggggctgcgaggggaacaaaggctg cgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcg tcggtcgggctgcaacccccccctgcaccccccctccccgagttgctgag cacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacggggcgtggcgcgg ggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgg gcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggagggg cgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagc cgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttc ctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgca ccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcagga aggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcc ccttctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggacggctgcctt cgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccg gcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttcttttttcctacag ctcctgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttggcaaagA ATTCGCCACCATGTACAGAATGCAGCTGCT GCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC ACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGT GGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGC CTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCA CCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGGTCAG ACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGT GTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACAT TGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATT CACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGAACAG CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGC TGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAA GGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCT GGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTAC AGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTC TGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGC ACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGA CAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCT CTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGT GGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACAC CTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTT GGAGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCCAA

[0357]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		AGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAA CCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGT GTCCCATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAA TTGGTATGTGGATGGGGTTGAAGTGCACAA TGCTAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTA CAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCT GACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGG CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGCCCTGCCTGCTCCTATTGAGAAAACCAT CTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACC CCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGA TGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCTGAC ATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCT GTGCTGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACTGTGGACAAGTCCAGAT GGCAGCAGGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTG TGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACA CCCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCA AGAGAAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGC AGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTT GAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATG CAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGG CTCTTGTGACCAACTCTGACATCCAGATGAC ACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTG GGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCC AGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGG TATCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAG CTGCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAG TCAGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCT GGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTT CTAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCT ACTACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCAT ACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAA TCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGT TCATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAA GTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTAGAGAAGCCAAGGTG CAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCT GGCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAG GACTCCAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTAT GAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTG ACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAA Ctcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctctg

[0358]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		ccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggc taataaaggaaatttatttttcattgcaatagtgtgttggaatttttttgtgtctct cactcg
阿达木单抗全长 mAb 单链构建体转基因 (HC-弗林蛋白酶接头 -T2A-LC)	SEQ ID NO: 48	ATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATT GCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTG AAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGGAC TGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGT CTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGA CTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCCCC TGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCCAT CACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCT GACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGC AGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTG CAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGACACA GCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTAC CTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGG GGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCT GCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTCCAC TGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTG GAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGG ATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTG GAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGTGCA CACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGC CTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGC CTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG AGCTGTGACAAGACCCACACCTGTCCTCCA TGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGCCCTT CTGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTAAGGA CACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGT GACCTGTGTGGTGGTTGATGTGTCCCATGA GGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGTATGT GGATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTAAGAC CAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAACAGCA CCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACAGTGC TGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAAGAGT ACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCCCTGC CTGCTCCTATTGAGAAAACCATCTCCAAGG CCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCCCAGGTTT ACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAGCTGA CCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG TTAAGGGCTTCTACCCCTCTGACATTGCTGT GGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTGAGA ACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGCTGG ACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAGCAA GCTGACTGTGGACAAGTCCAGATGGCAGCA

[0359]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		GGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTGTGATGCA TGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAA AAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAGAAA GAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCT CCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAGAGA ATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAACTGC TCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGT GACCAACTCTGACATCCAGATGACACAGAG CCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGGAGAC AGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAGCCAG GGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAG CAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTG ATCTATGCAGCCAGCACACTGCAGTCAGGG GTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGGCTCTG GCACAGACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCT GCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTG CCAGAGATACAACAGAGCCCCATACACCTT TGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGA GAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGTTCATCTT CCCACCATCTGATGAACAGCTGAAGTCTGG CACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCTAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCTGGCAAT AGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGGACTCC AAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACACTGAGCAAGGCTGACTATGAGAAG CACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGACACAC CAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGCTGA
pAAV.CAG. 阿达木单抗. Fab 盒 *(5'-ITR 至 3'-ITR)*	SEQ ID NO: 49	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggc gtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgc agagagggagtggccaactccatcactaggggttccttgtagttaatgat taacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctctagaact atagctagtcgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggg gtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggta aatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtca ataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgt caatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagt gtatcatatgccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggc ccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggc agtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagcccca cgttctgcttcactctcccatctccccccctcccacccccaattttgta tttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggg ggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggc ggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgc gctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctat aaaaagcgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttc

[0360]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		gccccgtgccccgctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctc tgactgaccgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttct cctccgggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttctgtg gctgcgtgaaagccttgaggggctccgggagggccctttgtgcgggg ggagcggctcgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgcc gcgtgcggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcg gcgcggggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggc cgggggcggtgccccgcggtgcgggggggggctgcgaggggaacaa aggctgcgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcagggggtgtg ggcgcgtcggtcgggctgcaaccccccctgcaccccctccccgagtt gctgagcacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacggggcgtg gcgcggggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtggggg tgccgggcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggg gaggggcgcggcggccccggagcgccggcggctgtcgaggcgc ggcgagccgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgca gggacttcctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgc cgccgcaccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgcc ggcaggaaggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgcc gccgtcccctctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggacg gctgccttcgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgt gtgaccggcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttctttt tcctacagctcctgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttgg caaagAATTCGCCACCATGTACAGAATGCAGC TGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCT GGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGA AAGTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAG AAGCCTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGC TTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGG TCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAAT GGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCC ACATTGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCA GATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGA ACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGA GAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTG CCAAGGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCA GCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGG TTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCC CCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAA GAGCACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGG CTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCT GTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTG ACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGC TGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTC TGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCA CAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGA AGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCC

[0361]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		ACAGAAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGC AGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTT GAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATG CAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGG CTCTTGTGACCAACTCTGACATCCAGATGAC ACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTG GGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCC AGCCAGGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCTAAG CTGCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAG AGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCT GGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTT CTAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCT ACTACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCAT ACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAA TCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttcccccc tcagatgaacagCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGT TGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGA GAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAAT GCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAATCT GTGACTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACC TACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGC AAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTAT GCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGC AGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGA GAGTGCTGATAACtcgaggacggggtgaactacgcctgag gatccgatctttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagcccc ttgagcatctgacttctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtg tgttggaatttttgtgtctctcactcggaagcaattcgttgatctgaatttcg accacccataatacccattaccctggtagataagtagcatggcgggttaa tcattaactacaaggaacccctagtgatggagttggccactccctctctg cgcgctcgctcgctcactgaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacg cccgggctttgcccgggcggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag
pAAV.CAG. 阿达木单抗. Fab 盒*(启动子至多聚 A)*	SEQ ID NO: 50	gacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcattagtt catagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggccc gcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatgac gtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgggt ggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcatat gccaagtacgcccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcctg gcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtacat ctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttctg cttcactctcccccatctccccccccctccccacccccaattttgtatttatttat ttttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggcg cgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggcg aggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccga aagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaag cgaagcgcgcggcgggcgggagtcgctgcgcgctgccttcgccccg

[0362]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		tgccccgctccgccgccgcctcgcgccgcccgccccggctctgactg accgcgttactcccacaggtgagcgggcgggacggcccttctcctccg ggctgtaattagcgcttggtttaatgacggcttgtttcttttctgtggctgcg tgaaagccttgaggggctccgggagggcccttttgtgcgggggggagcg gctcgggggggtgcgtgcgtgtgtgtgtgcgtggggagcgccgcgtgc ggctccgcgctgcccggcggctgtgagcgctgcgggcgcggcgcgg ggctttgtgcgctccgcagtgtgcgcgaggggagcgcggccgggggg cggtgccccgcggtgcgggggggggctgcgaggggaacaaaggctg cgtgcggggtgtgtgcgtgggggggtgagcaggggggtgtgggcgcg tcggtcgggctgcaacccccccctgcacccccctccccgagttgctgag cacggcccggcttcgggtgcggggctccgtacggggcgtggcgcgg ggctcgccgtgccgggcgggggggtggcggcaggtgggggtgccgg gcggggcggggccgcctcgggccggggagggctcgggggagggg cgcggcggcccccggagcgccggcggctgtcgaggcgcggcgagc cgcagccattgccttttatggtaatcgtgcgagagggcgcagggacttc ctttgtcccaaatctgtgcggagccgaaatctgggaggcgccgccgca ccccctctagcgggcgcggggcgaagcggtgcggcgccggcaggaa ggaaatgggcggggagggccttcgtgcgtcgccgcgccgccgtcc ccttctccctctccagcctcggggctgtccgcgggggggacggctgcctt cgggggggacggggcagggcggggttcggcttctggcgtgtgaccg gcggctctagagcctctgctaaccatgttcatgccttcttctttttcctacag ctcctgggcaacgtgctggttattgtgctgtctcatcattttggcaaagA ATTCGCCACCATGTACAGAATGCAGCTGCT GCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTC ACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGT GGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGC CTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCA CCTTTGATGACTATGCCATGCACTGGGTCAG ACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGT GTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACAT TGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATT CACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGAACAG CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGC TGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAA GGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCT GGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTAC AGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTC TGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGC ACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGA CAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCT CTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGT GGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACAG

[0363]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		AAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAG GCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAG AGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAAC TGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCT TGTGACCAACTCTGACATCCAGATGACACA GAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGG AGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAG CCAGGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCTAAGCT GCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAGAG TGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGG CTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCT AGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTAC TACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCATAC ACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATC AAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccccctca gatgaacagCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTG TGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAG AAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATG CCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAATCTG TGACTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCA AGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATG CCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGCA GCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGCTGATAACtcgaggacggggtgaactacgcctgagg atccgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatcatgaagcccctt gagcatctgacttctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtgt gttggaatttttgtgtctctcactcg
阿达木单抗 Fab 单链构建体转基因 (HC-弗林蛋白酶-接头 -T2A-LC)	SEQ ID NO: 51	ATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCATT GCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTCTG AAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGGAC TGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACTGT CTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGATGA CTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCCCC TGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCCAT CACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTATGCT GACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATCAGC AGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTACCTG CAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGACACA GCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCCTAC CTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTATTGG GGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCCTCT GCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTCCAC TGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTGGTG GAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGG ATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTCTTG

[0364]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		GAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGTGCA CACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGC CTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAGTGC CTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCAACA CCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCCAAG AGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAGAAG AGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCTGCT GACATGTGGGGATGTTGAAGAGAATCCTGG GCCTATGTATAGGATGCAACTGCTCCTCCTG ATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCAACT CTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTAGCA GCCTGTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAGTGA CCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGGCATCA GAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGC CAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCTATG CAGCCAGCACACTGCAGAGTGGGGTGCCAA GCAGATTTTCAGGCTCTGGCTCTGGCACAG ACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCTGCAGCC TGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCAGAG ATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGGACA GGGCACAAAGGTGGAAATCAAGAGAACAgtt gcagcaccctcagttttcatcttccccccctcagatgaacagCTGAA GTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAAGGTG CAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCA GGCAACAGCCAAGAATCTGTGACTGAACAG GATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTAT GAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTG ACCCACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGA
pAAV.GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG *(5'-ITR 至 3--ITR)*	SEQ ID NO: 52	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggc gtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgc agagagggagtggccaactccatcactaggggttccttgtagttaatgat taacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctCTAGA GGGCCCCAGAAGCCTGGTGGTTGTTTGTCCT TCTCAGGGGAAAAGTGAGGCGGCCCCTTGG AGGAAGGGGCCGGGCAGAATGATCTAATCG GATTCCAAGCAGCTCAGGGGATTGTCTTTTT CTAGCACCTTCTTGCCACTCCTAAGCGTCCT CCGTGACCCCGGCTGGGATTTAGCCTGGTG CTGTGTCAGCCCCGGGCTCCCAGGGGCTTC CCAGTGGTCCCCAGGAACCCTCGACAGGGC CAGGGCGTCTCTCTCGTCCAGCAAGGGCAG GGACGGGCCACAGGCCAAGGGCCAGGTGA GTATCTCAGGGATCCAGACATGGGGATATG

[0365]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		GGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTGT GGGTCTCTCTGTTCACAGGTTGAATTCGCCA CCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCA TTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTC TGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGG ACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACT GTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGAT GACTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCC CCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTAT GCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATC AGCAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGAC ACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCC TACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTAT TGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCC TCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTC CACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTG GTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCA AGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTC TTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGT GCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCT GGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAG TGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCC AAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTCCT CCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGC CCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTA AGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTG AAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGTCCC ATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGT ATGTGGATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTA AGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC AGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACA GTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAA GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCTCCTATTGAGAAAACCATCTCCA AGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCCCAG GTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGC CTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCTGACATTG CTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGC TGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACTGTGGACAAGTCCAGATGGCA GCAGGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTGTGAT

[0366]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		GCATGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAG AAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAG GCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAG AGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAAC TGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCT TGTGACCAACTCTGACATCCAGATGACACA GAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGG AGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAG CCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTA TCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCT GCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAGTC AGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGG CTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCT AGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTAC TACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCATAC ACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATC AAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGTTC ATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAG TCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA ACAACTTCTACCCTAGAGAAGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCTG GCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGG ACTCCAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATG AGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGA CACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAAC tcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctctgcc aaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggcta ataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctca ctcggaagcaattcgttgatctgaatttcgaccacccataatacccattac cctggtagataagtagcatggcgggttaatcattaactacaaggaaccc ctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactga ggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggcg gcctcagtgagcgagcgagcgcgcag
pAAV.GRK1. Vh4i. 阿达木单抗. IgG *(启动子至多聚A)*	SEQ ID NO: 53	GGGCCCCAGAAGCCTGGTGGTTGTTTGTCCT TCTCAGGGGAAAAGTGAGGCGGCCCCTTGG AGGAAGGGGCCGGGCAGAATGATCTAATCG GATTCCAAGCAGCTCAGGGGATTGTCTTTTT CTAGCACCTTCTTGCCACTCCTAAGCGTCCT CCGTGACCCCGGCTGGGATTTAGCCTGGTG CTGTGTCAGCCCCGGGCTCCCAGGGGCTTC CCAGTGGTCCCCAGGAACCCTCGACAGGGC CAGGGCGTCTCTCTCGTCCAGCAAGGGCAG GGACGGGCCACAGGCCAAGGGCCAGGTGA GTATCTCAGGGATCCAGACATGGGGATATG

[0367]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		GGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTGT GGGTCTCTCTGTTCACAGGTTGAATTCGCCA CCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCA TTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTC TGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGG ACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACT GTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGAT GACTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCC CCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTAT GCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATC AGCAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGAC ACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCC TACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTAT TGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCC TCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTC CACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTG GTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCA AGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTC TTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGT GCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCT GGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAG TGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCC AAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTCCT CCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGC CCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTA AGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTG AAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGTCCC ATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGT ATGTGGATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTA AGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC AGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACA GTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAA GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCTCCTATTGAGAAAACCATCTCCA AGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCCCAG GTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGC CTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCTGACATTG CTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGC TGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACTGTGGACAAGTCCAGATGGCA GCAGGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTGTGAT

[0368]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		GCATGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAG AAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAG GCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAG AGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAAC TGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCT TGTGACCAACTCTGACATCCAGATGACACA GAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGG AGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAG CCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTA TCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCT GCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAGTC AGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGG CTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCT AGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTAC TACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCATAC ACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATC AAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGTTC ATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAG TCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA ACAACTTCTACCCTAGAGAAGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCTG GCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGG ACTCCAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATG AGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGA CACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAAC tcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctctgcc aaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggcta ataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctca ctcg
pAAV.sc.EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab *(5'-ITR 至 3'-ITR)*	SEQ ID NO:222	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggc gtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgc agagagggagtggaattcacgcgtGGGCAGAGCGCACA TCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGA GGGGTCGGCAATTGAACGGGTGCCTAGAGA AGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGAT GTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGG GTGGGGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAG TCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTT TGCCGCCAGAACACAGCAGGTGAGTATCTC AGGGATCCAGACATGGGGATATGGGAGGTG CCTCTGATCCCAGGGCTCACTGTGGGTCTCT CTGTTCACAGGTTaccggtGCCACCATGTACAG AATGCAGCTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCT CTGGCCCTGGTCACCAATTCTGAAGTGCAG

[0369]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		CTGGTGGAAAGTGGTGGTGGACTGGTGCAG CCTGGCAGAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCT GCCTCTGGCTTCACCTTTGATGACTATGCCA TGCACTGGGTCAGACAGGCCCCTGGCAAAG GACTGGAATGGGTGTCAGCCATCACCTGGA ACTCTGGCCACATTGACTATGCTGACTCTGT GGAAGGCAGATTCACCATCAGCAGAGACAA TGCCAAGAACAGCCTGTACCTGCAGATGAA CTCCCTGAGAGCTGAGGACACAGCAGTGTA CTACTGTGCCAAGGTGTCCTACCTGAGCAC AGCCAGCAGCCTGGATTATTGGGGCCAGGG CACACTGGTTACAGTGTCCTCTGCCAGCAC AAAGGGCCCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCC AGCAGCAAGAGCACCAGTGGTGGAACAGCT GCCCTGGGCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCC CTGAGCCTGTGACAGTGTCTTGGAACTCAG GGGCTCTGACCTCTGGGGTGCACACATTTCC AGCTGTGCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCT CTGTCCTCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTA GCCTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAATG TGAACCACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGG ACAAGAAGGTGGAACCCAAGAGCTGTGAC AAGACCCACAGAAAGAGAAGAGGCTCTGG AGAAGGCAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGG GGATGTTGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTA TAGGATGCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTG AGCCTGGCTCTTGTGACCAACTCTGACATCC AGATGACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTG CTTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACAT GCAGAGCCAGCCAGGGCATCAGAAACTACC TGGCCTGGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAGG CCCCTAAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCA CACTGCAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTT CAGGCTCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCT GACCATTTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATGT GGCCACCTACTACTGCCAGAGATACAACAG AGCCCCATACACCTTTGGACAGGGCACAAA GGTGGAAATCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagtt ttcatcttcccccctcagatgaacagCTGAAGTCTGGCAC TGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTC TACCCCAGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAG GTTGACAATGCCCTGCAGTCAGGCAACAGC CAAGAATCTGTGACTGAACAGGATTCCAAG GATAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTG ACACTGAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCAC AAAGTGTATGCCTGTGAAGTGACCCACCAG GGACTGAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTC

[0370]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		AACAGGGGAGAGTGCTGATAAaagcttgatcttttc cctctgccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgact tctggctaataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgt gtctctcactcggctagcgaagcaattctagcaggcatgctggggaga gatcgatctgaggaaccctagtgatggagttggccactccctctctgc gcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggcgtcg ggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgcagag agggagtggccaa
pAAV.sc.EF1ac.Vh4i.阿达木单抗.Fab *(启动子至多聚A)*	SEQ ID NO:223	GGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCG AGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGA ACGGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTA AACTGGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTC CGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCG TATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTT CTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACAC AGCAGGTGAGTATCTCAGGGATCCAGACAT GGGGATATGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGG GCTCACTGTGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTac cggtGCCACCATGTACAGAATGCAGCTGCTGC TGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCAC CAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGG TGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCT GAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACC TTTGATGACTATGCCATGCACTGGGTCAGA CAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTG TCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACATT GACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTC ACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGAACAGC CTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCT GAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAG GTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTG GATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTACA GTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCT GTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGC ACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGA CAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCT CTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGT GGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACAG AAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAG GCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAG AGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAAC TGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCT

[0371]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		TGTGACCAACTCTGACATCCAGATGACACA GAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGG AGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAG CCAGGGCATCAGAAACTACCTGGCCTGGTA TCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCTAAGCT GCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAGAG TGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGG CTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCT AGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTAC TACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCATAC ACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATC AAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccccctca gatgaacagCTGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTG TGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCCAGAG AAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGACAATG CCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGAATCTG TGACTGAACAGGATTCCAAGGATAGCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACTGAGCA AGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGTGTATG CCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACTGAGCA GCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGAG AGTGCTGATAAaagcttgatctttttccctctgccaaaaattatg gggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggctaataaaggaa atttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcg
pAAV.sc.mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab *(5'-ITR 至 3'-ITR)*	SEQ ID NO:224	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggc gtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgc agagagggagtggaattcaCGCGTATGGAGGCGGTAC TATGTAGATGAGAATTCAGGAGCAAACTGG GAAAAGCAACTGCTTCCAAATATTTGTGAT TTTTACAGTGTAGTTTTGGAAAAACTCTTAG CCTACCAATTCTTCTAAGTGTTTTAAAATGT GGGAGCCAGTACACATGAAGTTATAGAGTG TTTTAATGAGGCTTAAATATTTACCGTAACT ATGAAATGCTACGCATATCATGCTGTTCAG GCTCCGTGGCCACGCAACTCATACTCAGGT GAGTATCTCAGGGATCCAGACATGGGGATA TGGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACT GTGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTaccggtGCCA CCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCA TTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTC TGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGG ACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACT GTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGAT GACTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCC CCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTAT GCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATC

[0372]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		AGCAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGAC ACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCC TACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTAT TGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCC TCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTC CACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTG GTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCA AGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTC TTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGT GCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCT GGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAG TGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCC AAGAGCTGTGACAAGACCCACAGAAAGAG AAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAGGCTCCCT GCTGACATGTGGGGATGTTGAAGAGAATCC TGGGCCTATGTATAGGATGCAACTGCTCCTC CTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCTTGTGACCA ACTCTGACATCCAGATGACACAGAGCCCTA GCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGGAGACAGAG TGACCATCACATGCAGAGCCAGCCAGGGCA TCAGAAACTACCTGGCCTGGTATCAGCAGA AGCCAGGCAAGGCCCCTAAGCTGCTGATCT ATGCAGCCAGCACACTGCAGAGTGGGGTGC CAAGCAGATTTTCAGGCTCTGGCTCTGGCA CAGACTTCACCCTGACCATTTCTAGCCTGCA GCCTGAGGATGTGGCCACCTACTACTGCCA GAGATACAACAGAGCCCCATACACCTTTGG ACAGGGCACAAAGGTGGAAATCAAGAGAA CAgttgcagcaccctcagttttcatcttccccccctcagatgaacagC TGAAGTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCT GCTGAACAACTTCTACCCCAGAGAAGCCAA GGTGCAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCA GTCAGGCAACAGCCAAGAATCTGTGACTGA ACAGGATTCCAAGGATAGCACCTACAGCCT GAGCAGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGA CTATGAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGA AGTGACCCACCAGGGACTGAGCAGCCCAGT GACCAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTG ATAAaagcttgatcttttccctctgccaaaaattatggggacatcatg aagccccttgagcatctgacttctggctaataaaggaaatttatttcattg caatagtgtgttggaatttttgtgtctctcactcggctagcgaagcaattct agcaggcatgctggggagagatcgatctgaggaacccctagtgatgg agttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccg ggcaaagcccgggcgtcgggcgacctttggtcgcccggcctcagtga

[0373]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		gcgagcgagcgcgcagagagggagtggccaa
pAAV.sc.mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab *(启动子至多聚A)*	SEQ ID NO:225	ATGGAGGCGGTACTATGTAGATGAGAATTC AGGAGCAAACTGGGAAAAGCAACTGCTTCC AAATATTTGTGATTTTTACAGTGTAGTTTTG GAAAAACTCTTAGCCTACCAATTCTTCTAAG TGTTTTAAAATGTGGGAGCCAGTACACATG AAGTTATAGAGTGTTTTAATGAGGCTTAAA TATTTACCGTAACTATGAAATGCTACGCATA TCATGCTGTTCAGGCTCCGTGGCCACGCAA CTCATACTCAGGTGAGTATCTCAGGGATCC AGACATGGGGATATGGGAGGTGCCTCTGAT CCCAGGGCTCACTGTGGGTCTCTCTGTTCAC AGGTTaccggtGCCACCATGTACAGAATGCAG CTGCTGCTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCC TGGTCACCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGG AAAGTGGTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCA GAAGCCTGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGG CTTCACCTTTGATGACTATGCCATGCACTGG GTCAGACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAA TGGGTGTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGC CACATTGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGC AGATTCACCATCAGCAGAGACAATGCCAAG AACAGCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTG AGAGCTGAGGACACAGCAGTGTACTACTGT GCCAAGGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGC AGCCTGGATTATTGGGGCCAGGGCACACTG GTTACAGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGC CCCTCTGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCA AGAGCACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGG GCTGTCTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCC TGTGACAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCT GACCTCTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGT GCTGCAGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCC TCTGTGGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGG GCACCCAGACCTACATCTGCAATGTGAACC ACAAGCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAGGTGGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACC CACAGAAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGG CAGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGT TGAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGAT GCAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTG GCTCTTGTGACCAACTCTGACATCCAGATG ACACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCT GTGGGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGA GCCAGCCAGGGCATCAGAAACTACCTGGCC TGGTATCAGCAGAAGCCAGGCAAGGCCCCT AAGCTGCTGATCTATGCAGCCAGCACACTG

[0374]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		CAGAGTGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGC TCTGGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCA TTTCTAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCA CCTACTACTGCCAGAGATACAACAGAGCCC CATACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGG AAATCAAGAGAACAgttgcagcaccctcagttttcatcttcc ccccctcagatgaacagCTGAAGTCTGGCACTGCCTC TGTTGTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACCCC AGAGAAGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTTGA CAATGCCCTGCAGTCAGGCAACAGCCAAGA ATCTGTGACTGAACAGGATTCCAAGGATAG CACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACACT GAGCAAGGCTGACTATGAGAAGCACAAAGT GTATGCCTGTGAAGTGACCCACCAGGGACT GAGCAGCCCAGTGACCAAGAGCTTCAACAG GGGAGAGTGCTGATAAaagcttgatcttttccctctgcca aaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggctaat aaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctcact cg
pAAV.CB.VH4.阿达木单抗(*启动子至多聚A*)	SEQ ID NO: 276	gacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattacggggtcatta gttcatagcccatatatggagttccgcgttacataacttacggtaaatggc ccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattgacgtcaataatg acgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccattgacgtcaatgg gtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacatcaagtgtatcat atgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaaatggcccgcct ggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctacttggcagtaca tctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgagccccacgttct gcttcactctccccatctccccccctcccccaccccaattttgtatttattt atttttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggggggggggggc gcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcggggcggggc gaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcggcgcgctccg aaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggccctataaaaa gcgaagcgcgcggcgggcggacgcgtCAGGTGAGTATC TCAGGGATCCAGACATGGGGATATGGGAGG TGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTGTGGGTCT CTCTGTTCACAGGTTgAccgagtgAATTCGCCA CCATGTACAGAATGCAGCTGCTGCTGCTCA TTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCACCAATTC TGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTGGTGGTGG ACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCCTGAGACT GTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCACCTTTGAT GACTATGCCATGCACTGGGTCAGACAGGCC CCTGGCAAAGGACTGGAATGGGTGTCAGCC ATCACCTGGAACTCTGGCCACATTGACTAT GCTGACTCTGTGGAAGGCAGATTCACCATC AGCAGAGACAATGCCAAGAACAGCCTGTAC CTGCAGATGAACTCCCTGAGAGCTGAGGAC

[0375]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		ACAGCAGTGTACTACTGTGCCAAGGTGTCC TACCTGAGCACAGCCAGCAGCCTGGATTAT TGGGGCCAGGGCACACTGGTTACAGTGTCC TCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTCTGTTTTTC CACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGCACCAGTG GTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGTCTGGTCA AGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGACAGTGTC TTGGAACTCAGGGGCTCTGACCTCTGGGGT GCACACATTTCCAGCTGTGCTGCAGTCCTCT GGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGTGGTCACAG TGCCTAGCTCTAGCCTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAATGTGAACCACAAGCCTAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAAGGTGGAACCC AAGAGCTGTGACAAGACCCACACCTGTCCT CCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTTGGAGGC CCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCCAAAGCCTA AGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTG AAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGTGTCCC ATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAATTGGT ATGTGGATGGGGTTGAAGTGCACAATGCTA AGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTACAAC AGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCTGACA GTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGGCAAA GAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGCC CTGCCTGCTCCTATTGAGAAAACCATCTCCA AGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACCCCAG GTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGATGAG CTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGC CTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCTGACATTG CTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAGCCTG AGAACAACTACAAGACAACCCCTCCTGTGC TGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGTACAG CAAGCTGACTGTGGACAAGTCCAGATGGCA GCAGGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTGTGAT GCATGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCA GAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCAAGAG AAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGCAGAG GCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTTGAAG AGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATGCAAC TGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGGCTCT TGTGACCAACTCTGACATCCAGATGACACA GAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTGGG AGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCCAG CCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGGTA TCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAGCT GCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAGTC AGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCTGG

[0376]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		CTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTTCT AGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCTAC TACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCATAC ACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAATC AAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGTTC ATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAAG TCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA ACAACTTCTACCCTAGAGAAGCCAAGGTGC AGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCTG GCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAGG ACTCCAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGCA GCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTATG AGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTGA CACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAAC tcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctctgcc aaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggcta ataaaggaaatttattttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctctca ctcg
pAAV.CB.VH4.阿达木单抗(*ITR至ITR*)	SEQ ID NO: 277	ctgcgcgctcgctcgctcactgaggccgcccgggcaaagcccgggc gtcgggcgaccttggtcgcccggcctcagtgagcgagcgagcgcgc agagagggagtggccaactccatcactaggggttccttgtagttaatgat taacccgccatgctacttatctaccagggtaatggggatcctctagaact atagctagtcgacgacattgattattgactagttattaatagtaatcaattac ggggtcattagttcatagcccatatatggagttccgcgttacataacttac ggtaaatggcccgcctggctgaccgcccaacgacccccgcccattga cgtcaataatgacgtatgttcccatagtaacgccaatagggactttccatt gacgtcaatgggtggagtatttacggtaaactgcccacttggcagtacat caagtgtatcatatgccaagtacgccccctattgacgtcaatgacggtaa atggcccgcctggcattatgcccagtacatgaccttatgggactttcctac ttggcagtacatctacgtattagtcatcgctattaccatggtcgaggtgag ccccacgttctgcttcactctcccccatctccccccctcccccaccccc aat tttgtatttatttatttttttaattattttgtgcagcgatgggggcgggggggg ggggggggcgcgcgccaggcggggcggggcggggcgaggggcg gggcggggcgaggcggagaggtgcggcggcagccaatcagagcg gcgcgctccgaaagtttccttttatggcgaggcggcggcggcggcggc cctataaaaagcgaagcgcgcggcgggcggacgcgtCAGGTG AGTATCTCAGGGATCCAGACATGGGGATAT GGGAGGTGCCTCTGATCCCAGGGCTCACTG TGGGTCTCTCTGTTCACAGGTTgAccgagtgAA TTCGCCACCATGTACAGAATGCAGCTGCTG CTGCTCATTGCCCTGTCTCTGGCCCTGGTCA CCAATTCTGAAGTGCAGCTGGTGGAAAGTG GTGGTGGACTGGTGCAGCCTGGCAGAAGCC TGAGACTGTCTTGTGCTGCCTCTGGCTTCAC CTTTGATGACTATGCCATGCACTGGGTCAG ACAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAATGGGT

[0377]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		GTCAGCCATCACCTGGAACTCTGGCCACAT TGACTATGCTGACTCTGTGGAAGGCAGATT CACCATCAGCAGAGACAATGCCAAGAACAG CCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGAGAGC TGAGGACACAGCAGTGTACTACTGTGCCAA GGTGTCCTACCTGAGCACAGCCAGCAGCCT GGATTATTGGGGCCAGGGCACACTGGTTAC AGTGTCCTCTGCCAGCACAAAGGGCCCCTC TGTTTTTCCACTGGCTCCCAGCAGCAAGAGC ACCAGTGGTGGAACAGCTGCCCTGGGCTGT CTGGTCAAGGATTACTTCCCTGAGCCTGTGA CAGTGTCTTGGAACTCAGGGGCTCTGACCT CTGGGGTGCACACATTTCCAGCTGTGCTGC AGTCCTCTGGCCTGTACTCTCTGTCCTCTGT GGTCACAGTGCCTAGCTCTAGCCTGGGCAC CCAGACCTACATCTGCAATGTGAACCACAA GCCTAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAGGT GGAACCCAAGAGCTGTGACAAGACCCACAC CTGTCCTCCATGTCCTGCTCCAGAACTGCTT GGAGGCCCTTCTGTGTTCCTGTTTCCTCCAA AGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAA CCCCTGAAGTGACCTGTGTGGTGGTTGATGT GTCCCATGAGGACCCAGAAGTGAAGTTCAA TTGGTATGTGGATGGGGTTGAAGTGCACAA TGCTAAGACCAAGCCTAGAGAGGAACAGTA CAACAGCACCTACAGAGTGGTGTCTGTGCT GACAGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAATGG CAAAGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAA GGCCCTGCCTGCTCCTATTGAGAAAACCAT CTCCAAGGCCAAGGGCCAGCCAAGAGAACC CCAGGTTTACACACTGCCACCTAGCAGAGA TGAGCTGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGAC CTGCCTGGTTAAGGGCTTCTACCCCTCTGAC ATTGCTGTGGAATGGGAGAGCAATGGCCAG CCTGAGAACAACTACAAGACAACCCCTCCT GTGCTGGACTCTGATGGCTCATTCTTCCTGT ACAGCAAGCTGACTGTGGACAAGTCCAGAT GGCAGCAGGGGAATGTGTTCAGCTGCTCTG TGATGCATGAGGCCCTGCACAACCACTACA CCCAGAAAAGTCTGAGTCTGAGCCCTGGCA AGAGAAAGAGAAGAGGCTCTGGAGAAGGC AGAGGCTCCCTGCTGACATGTGGGGATGTT GAAGAGAATCCTGGGCCTATGTATAGGATG CAACTGCTCCTCCTGATTGCTCTGAGCCTGG CTCTTGTGACCAACTCTGACATCCAGATGAC ACAGAGCCCTAGCAGCCTGTCTGCTTCTGTG GGAGACAGAGTGACCATCACATGCAGAGCC

[0378]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		AGCCAGGGAATCAGAAACTACCTGGCCTGG TATCAGCAAAAGCCTGGCAAGGCCCCTAAG CTGCTGATCTATGCAGCCAGCACACTGCAG TCAGGGGTGCCAAGCAGATTTTCAGGCTCT GGCTCTGGCACAGACTTCACCCTGACCATTT CTAGCCTGCAGCCTGAGGATGTGGCCACCT ACTACTGCCAGAGATACAACAGAGCCCCAT ACACCTTTGGACAGGGCACAAAGGTGGAAA TCAAGAGAACAGTGGCTGCCCCATCTGTGT TCATCTTCCCACCATCTGATGAACAGCTGAA GTCTGGCACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTG AACAACTTCTACCCTAGAGAAGCCAAGGTG CAGTGGAAGGTTGACAATGCCCTGCAGTCT GGCAATAGCCAAGAATCTGTGACAGAGCAG GACTCCAAGGATTCCACCTACAGCCTGAGC AGCACCCTGACACTGAGCAAGGCTGACTAT GAGAAGCACAAAGTGTATGCCTGTGAAGTG ACACACCAGGGACTGAGCAGCCCAGTGACC AAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGCTGATAA Ctcgaggacggggtgaactacgcctgaggatccgatcttttccctctg ccaaaaattatggggacatcatgaagccccttgagcatctgacttctggc taataaaggaaatttatttttcattgcaatagtgtgttggaatttttgtgtctct cactcggaagcaattcgttgatctgaatttcgaccacccataatacccatt accctggtagataagtagcatggcgggttaatcattaactacaaggaac ccctagtgatggagttggccactccctctctgcgcgctcgctcgctcact gaggccgggcgaccaaaggtcgcccgacgcccgggctttgcccgggg cggcctcagtgagcgagcgagcgcgcag
阿达木单抗重链(HC) IgG1	SEQ ID NO: 54	gaagtgcagctggtggaaagtggtggtggactggtgcagcctggcag aagcctgagactgtcttgtgctgcctctggcttcacctttgatgactatgcc atgcactgggtcagacaggccccctggcaaaggactggaatgggtgtca gccatcacctggaactctggccacattgactatgctgactctgtggaagg cagattcaccatcagcagagacaatgccaagaacagcctgtacctgca gatgaactccctgagagctgaggacacagcagtgtactactgtgccaa ggtgtcctacctgagcacagccagcagcctggattattggggccaggg cacactggttacagtgtcctct**gccagcacaaagggcccctctgttttt ccactggctcccagcagcaagagcaccagtggtggaacagctgcc ctgggctgtctggtcaaggattacttccctgagcctgtgacagtgtct tggaactcaggggctctgacctctggggtgcacacatttccagctgt gctgcagtcctctggcctgtactctctgtcctctgtggtcacagtgcct agctctagcctgggcacccagacctacatctgcaatgtgaaccaca agcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtg***gaacccaagagc tgtgacaagacccacacctgtcctccatgtcct*****gctccagaactgctt ggaggcccttctgtgttcctgtttcctccaaagcctaaggacaccctg atgatcagcagaaccccctgaagtgacctgtgtggtggttgatgtgtc ccatgaggacccagaagtgaagttcaattggtatgtggatggggtt gaagtgcacaatgctaagaccaagcctagagaggaacagtacaa cagcacctacagagtggtgtctgtgctgacagtgctgcatcaggac

[0379]

mAb 或构建体名称	链/ SEQ ID NO:	序列
		tggctgaatggcaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggcc ctgcctgctcctattgagaaaaccatctccaaggccaagggccagc caagagaaccccaggtttacacactgccacctagcagagatgagc tgaccaagaaccaggtgtccctgacctgcctggttaagggcttctac ccctctgacattgctgtggaatgggagagcaatggccagcctgaga acaactacaagacaaccccctcctgtgctggactctgatggctcattc ttcctgtacagcaagctgactgtggacaagtccagatggcagcagg ggaatgtgttcagctgctctgtgatgcatgaggccctgcacaaccac tacacccagaaaagtctgagtctgagccctggcaag *IgG1 CH1 和 CH2 以粗体显示；铰链区以斜体显示。*
阿达木单抗 VH	SEQ ID NO: 55	Gaagtgcagctggtggaaagtggtggtggactggtgcagcctggcag aagcctgagactgtcttgtgctgcctctggcttcacctttgatgactatgcc atgcactgggtcagacaggccccctggcaaaggactggaatgggtgtca gccatcacctggaactctggccacattgactatgctgactctgtggaagg cagattcaccatcagcagagacaatgccaagaacagcctgtacctgca gatgaactccctgagagctgaggacacagcagtgtactactgtgccaa ggtgtcctacctgagcacagccagcagcctggattattggggccaggg cacactggttacagtgtcctct *CDR 加有下划线。*
IgG1 CH1	SEQ ID NO: 56	gccagcacaaagggcccctctgtttttccactggctcccagcagcaaga gcaccagtggtggaacagctgccctgggctgtctggtcaaggattactt ccctgagcctgtgacagtgtcttggaactcaggggctctgacctctggg gtgcacacatttccagctgtgctgcagtcctctggcctgtactctctgtcct ctgtggtcacagtgcctagctctagcctgggcacccagacctacatctg caatgtgaaccacaagcctagcaacaccaaggtggacaagaaggtg
IgG1 CH2	SEQ ID NO: 57	gctccagaactgcttggaggcccttctgtgttcctgtttcctccaaagcct aaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgtgtggtg gttgatgtgtcccatgaggacccagaagtgaagttcaattggtatgtgga tggggttgaagtgcacaatgctaagaccaagcctagagaggaacagta caacagcacctacagagtggtgtctgtgctgacagtgctgcatcaggac tggctgaatggcaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccctg cctgctcctattgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaaga gaaccccaggtttacacactgccacctagcagagatgagctgaccaag aaccaggtgtccctgacctgcctggttaagggcttctaccctctgacatt gctgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagac aaccctcctgtgctggactctgatggctcattcttcctgtacagcaagct gactgtggacaagtccagatggcagcaggggaatgtgttcagctgctct gtgatgcatgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagtctgagt ctgagccctggcaag
阿达木单抗轻链(κ)	SEQ ID NO: 58	gctccagaactgcttggaggcccttctgtgttcctgtttcctccaaagcct aaggacaccctgatgatcagcagaacccctgaagtgacctgtgtggtg gttgatgtgtcccatgaggacccagaagtgaagttcaattggtatgtgga tggggttgaagtgcacaatgctaagaccaagcctagagaggaacagta caacagcacctacagagtggtgtctgtgctgacagtgctgcatcaggac tggctgaatggcaaagagtacaagtgcaaagtgtccaacaaggccctg

[0380]

mAb 或构建体名称	链/SEQ ID NO:	序列
		cctgctcctattgagaaaaccatctccaaggccaagggccagccaaga gaaccccaggtttacacactgccacctagcagagatgagctgaccaag aaccaggtgtccctgacctgcctggttaagggcttctacccctctgacatt gctgtggaatgggagagcaatggccagcctgagaacaactacaagac aacccctcctgtgctggactctgatggctcattcttcctgtacagcaagct gactgtggacaagtccagatggcagcaggggaatgtgttcagctgctct gtgatgcatgaggccctgcacaaccactacacccagaaaagtctgagt ctgagccctggcaag
阿达木单抗 VL	SEQ ID NO: 59	Gacatccagatgacacagagccctagcagcctgtctgcttctgtggga gacagagtgaccatcacatgcagagccagccagggaatcagaaacta cctggcctggtatcagcaaaagcctggcaaggcccctaagctgctgat ctatgcagccagcacactgcagtcaggggtgccaagcagattttcagg ctctggctctggcacagacttcaccctgaccatttctagcctgcagcctg aggatgtggccacctactactgccagagatacaacagagccccataca cctttggacagggcacaaaggtggaaatcaag *CDR 加有下划线。*
阿达木单抗轻链 C-结构域 (CL)	SEQ ID NO: 60	agaacagttgcagcaccctcagttttcatcttcccccccctcagatgaaca gctgaagtctggcactgcctctgttgtgtgcctgctgaacaacttctaccc cagagaagccaaggtgcagtggaaggttgacaatgccctgcagtcag gcaacagccaagaatctgtgactgaacaggattccaaggatagcacct acagcctgagcagcaccctgacactgagcaaggctgactatgagaag cacaaagtgtatgcctgtgaagtgacccaccagggactgagcagccca gtgaccaagagcttcaacaggggagagtgctga

[0381] 基因疗法方法

[0382] 提供了通过施用含有编码抗TNFα抗体或其抗原结合片段的转基因的病毒载体来治疗人受试者的非感染性葡萄膜炎的方法。所述抗体可以是阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗，并且是例如全长或基本上全长的抗体或其Fab片段或其其它抗原结合片段。

[0383] 在实施方案中，患者已被被诊断患有非感染性葡萄膜炎并且/或者具有与非感染性葡萄膜炎相关的症状。用于递送转基因的重组载体描述于第5.1节中，并且上文提供了示例性转基因。此类载体应对人眼部组织细胞具有趋向性，并且可包括非复制型rAAV，特别是带有AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳的那些。可以按任何方式施用如图2A-2C中所示的重组载体，使得重组载体进入一种或多种眼部组织细胞。在特定的实施方案中，转基因是位于AAV8载体中的CAG.阿达木单抗.T2A.IgG(SEQ ID NO:48)；CAG.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:51)；GRK1.Vh4i.阿达木单抗.IgG(SEQ ID NO:53)、mU1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:224)、EF1a.Vh4i.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:222)、CB.VH4.阿达木单抗(SEQ ID NO:276)、CBlong.VH4.阿达木单抗或Best1.GRK1.VH4i.阿达木单抗。

[0384] 施用此种基因疗法的受试者可以是对抗TNFα疗法有反应的那些受试者。在某些实施方案中，所述方法涵盖治疗已被被诊断患有非感染性葡萄膜炎或者具有一种或多种与之相关的症状，并且被鉴定为对用抗TNFα抗体、抗TNFαFc融合蛋白治疗有反应或者被认为是利用抗TNFα抗体或抗TNFαFc融合蛋白的疗法的良好候选者的患者。在具体的实施方案中，患者先前已经用依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗治疗，并且已被发现对依那西普、阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗有反应。在其它实施方案中，患者先前已经用抗TNF-α抗体或融合蛋白如依那西普、赛妥珠单抗或其它抗TNF-α药剂治疗。为了确定反应性，可以直接对受试者施用抗TNFα转基因产物(例如，在细胞培养物、生物反应器等

中产生的)。

[0385] 人翻译后修饰抗体

[0386] 抗TNFαHuPTM mAb或HuPTM Fab的产生应产生“生物更优”分子以用于经由基因疗法实现血管性水肿治疗(例如通过对被诊断患有非感染性葡萄膜炎或具有非感染性葡萄膜炎的一种或多种症状的人受试者(患者)视网膜下、玻璃体内、前房内、脉络膜上或静脉内施用编码抗TNFαHuPTM Fab的病毒载体或其它DNA表达构建体来实现血管性水肿治疗),以在眼睛(和/或肝脏和/或肌肉)中产生永久性储库,所述储库连续供应由经转导的眼部组织细胞产生的完全人翻译后修饰(例如,人糖基化、硫酸化)的转基因产物。

[0387] 在具体实施方案中,抗TNFαHuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图2A中所示的阿达木单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:1)的氨基酸位置N54、Q113和/或N163或者轻链(SEQ ID NO:2)的Q100、N158和/或N210中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有阿达木单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:1)的Y32、Y94和/或Y95处以及/或者轻链(SEQ ID NO:2)的Y86和/或Y87处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗TNFαHuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0388] 在具体实施方案中,抗TNFαHuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图2B中所示的英夫利昔单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:3)的氨基酸位置N57、N101、Q112和/或N162或者轻链(SEQ ID NO:4)的N41、N76、N158和/或N210中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有英夫利昔单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:3)的Y96和/或Y97处以及/或者轻链(SEQ ID NO:4)的Y86和/或Y87处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗TNFαHuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0389] 在具体实施方案中,抗TNFαHuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图2C中所示的戈利木单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:5)的氨基酸位置N80、Q121和/或N171或者轻链(SEQ ID NO:6)的N162和/或N214中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有戈利木单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:5)的Y112、Y113和/或Y114处以及/或者轻链(SEQ ID NO:6)的Y89和/或Y90处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗TNFαHuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0390] 在某些实施方案中,HuPTM mAb或Fab是治疗有效的,并且是至少0.5%、1%或2%

糖基化和/或硫酸化的，并且可以是至少5％、10％或甚至50％或100％糖基化和/或硫酸化的。本文提供的基因疗法治疗的目标是减缓或遏制非感染性葡萄膜炎的进展或者缓解非感染性葡萄膜炎的一种或多种症状，诸如以减轻患者的疼痛、眼睛发红、对光敏感和/或其它不适的水平。可以通过测量疼痛、眼睛发红和/或畏光的减轻以及/或者视力的提高来监测功效。

[0391] 本文提供的方法涵盖向眼睛、肝脏和/或肌肉递送抗TNFαHuPTM mAb或其抗原结合片段以及伴随着递送其它可用治疗的组合。可以在基因疗法治疗之前、同时或之后施用另外的治疗。可与本文提供的基因疗法组合的用于患有非感染性葡萄膜炎的受试者的可用治疗包括但不限于硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酸酯、环孢霉素、环磷酰胺、皮质类固醇(局部和/或全身)等等，以及施用抗TNFα剂，包括但不限于阿达木单抗、英夫利昔单抗或戈利木单抗。

[0392] 5.4.2.抗TNFα抗体的剂量施用

[0393] 第5.2和5.4.1节描述了含有编码与TNFα结合的HuPTM mAb或HuPTM Fab(或HuPTM mAb的其它抗原结合片段)的转基因的重组载体。治疗有效剂量的任何此种重组载体应以使得该重组载体进入眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)的任何方式施用，例如通过将重组载体引入到血流中来施用。可替代地，可以直接对眼睛，例如经由视网膜下、玻璃体内、前房内、脉络膜上注射施用所述载体。在具体的实施方案中，载体是视网膜下、玻璃体内、前房内、脉络膜上、皮下、肌内或静脉内施用的。视网膜下、玻璃体内、前房内、脉络膜上施用应导致可溶性转基因产物在眼睛的细胞中表达。编码抗TNFα抗体的转基因的表达在患者的一种或多种眼部组织细胞中产生永久性储库，所述储库对受试者的眼部组织连续供应抗TNFα HuPTM mAb或抗TNFαmAb的抗原结合片段。

[0394] 在具体实施方案中，提供了将抗TNFα抗体转基因产物的血浆浓度维持在至少.5μg/mL或至少1μg/mL的C_{min}(例如，1至10μg/ml、3至30μg/ml或5至15μg/mL或5至30μg/mL的C_{min})的剂量。

[0395] 在具体实施方案中，提供了将阿达木单抗抗体或其抗原结合片段的血浆浓度维持在至少5μg/mL的C_{min}(例如，5至10μg/ml或10至20μg/ml的C_{min})、优选约8μg/mL至9μg/mL的C_{min}的剂量。

[0396] 在具体实施方案中，提供了将英夫利昔单抗抗体或其抗原结合片段的血浆浓度维持在至少2μg/mL的Cmin(例如，2至10μg/ml或10至20μg/ml的C_{min})、优选约5μg/mL至6μg/mL的C_{min}的剂量。

[0397] 然而，在所有情况下，因为转基因产物是连续产生的，所以维持较低的浓度可能是有效的。尽管如此，因为转基因产物是连续产生的，所以维持较低的浓度可能是有效的。可以在患者血清样品中测量转基因产物的浓度。

[0398] 适于静脉内、肌内、皮下或肝脏施用的药物组合物包含重组载体在配制缓冲液中的悬浮液，所述重组载体包含编码抗TNFα抗体或其抗原结合片段的转基因，所述配制缓冲液包含生理上相容的水性缓冲液。配制缓冲液可包含多糖、表面活性剂、聚合物或油中的一者或多者。

[0399] 5.5用于非感染性葡萄膜炎的抗IL6和抗IL6R HuPTM构建体和制剂

[0400] 描述了用于递送HuPTM mAb及其抗原结合片段(如HuPTM Fab)的组合物和方法，该

HuPTM mAb及其抗原结合片段与白介素-6受体(IL6R)或白介素-6(IL6)结合,衍生自抗IL6R或抗IL6抗体(如萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗或戈利珠单抗(图3A-3H)),适应于治疗非感染性葡萄膜炎。在某些实施方案中,HuPTM mAb具有萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗或戈利珠单抗或其抗原结合片段的氨基酸序列。图3A-3H中提供了所述抗体的Fab片段的氨基酸序列。递送可经由基因疗法来完成——例如通过对被诊断具有非感染性葡萄膜炎的一种或多种症状或者替代地需要治疗、抑制或改善不利免疫反应的患者(人受试者)施用编码结合IL6R的或结合IL6的HuPTM mAb(或其抗原结合片段和/或高糖基化衍生物或其它衍生物)的病毒载体或其它DNA表达构建体来完成,以产生连续供应人PTM(例如,人糖基化转基因产物)的永久性储库。

[0401] 转基因

[0402] 提供了重组载体,所述重组载体含有编码与IL6R或IL6结合的HuPTM mAb或HuPTM Fab(或HuPTM mAb的其它抗原结合片段)的转基因,所述重组载体可以被施用来在患者中递送HuPTM mAb或抗原结合片段。所述转基因是包含编码与IL6R或IL6结合的抗体(如本文详述的萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗或戈利珠单抗或其变体)的抗原结合片段的核苷酸序列的核酸。所述转基因还可以编码含有另外的糖基化位点的抗IL6R或IL6抗原结合片段(例如参见Courtois等人)。

[0403] 在某些实施方案中,抗IL6R抗原结合片段转基因包含编码萨特利珠单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.7和8的氨基酸序列,参见表7和图3A)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:32的核苷酸序列(编码萨特利珠单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:33的核苷酸序列(编码萨特利珠单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如,视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地,信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地,信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达,如下文表3和4中列出的那些。

[0404] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外,转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中,抗IL6R抗原结合结构域具有SEQ ID NO:7的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列,含有如图3A中所示的氨基酸序列ERKSCVECPPCPAPPVAG(SEQ ID NO:163)或ERKSCVECPPCPA(SEQ ID NO:164)的全部或一部分。这些铰链区可由表6中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:32)在SEQ ID NO:32的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中,转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列,所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:67的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG2 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:62或如图6中所描绘),或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开,Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0405] 在某些实施方案中,抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6R抗原结合片段,所述轻链包含与SEQ ID NO:8中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、

91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6R抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:7中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:8中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:7中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，IL6R抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3A中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中，IL6R抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3A中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸的取代，例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0406] 在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码高糖基化萨特利珠单抗Fab，该糖基化萨特利珠单抗Fab分别包含SEQ ID NO:7和8的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者:L114N(重链)、Q160N或Q160S(轻链)和/或E195N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0407] 在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码抗原结合片段，并且包含编码六个萨特利珠单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图3A的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗IL6R抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0408] 在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因包含编码沙利姆单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.9和10的氨基酸序列，参见表7和图3B)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:34的核苷酸序列(编码沙利姆单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:35的核苷酸序列(编码沙利姆单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达，如下文表3和4中列出的那些。

[0409] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外，转基因可在重链C_H1结

构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中,抗IL6R-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:9的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列,含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分,具体而言,EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160),如图3B中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:34)在SEQID NO:34的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中,转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列,所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:185的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG1 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘),或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开,Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0410] 在某些实施方案中,抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6R抗原结合片段,所述轻链包含与SEQ ID NO:10中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6R抗原结合片段,所述重链包含与SEQ ID NO:9中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段,所述轻链包含与SEQ ID NO:10中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列,所述重链包含与SEQ ID NO:9中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在具体实施方案中,IL6R抗原结合片段包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列,所述SEQ ID NO:9的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失,并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如,在CDR以外的那些区,所述CDR在图3B中加有下划线)中进行的,或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代,例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中,IL6R抗原结合片段包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列,所述SEQ ID NO:10的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失,并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如,在CDR以外的那些区,所述CDR在图3B中加有下划线)中进行的,或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸的取代,例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0411] 在某些实施方案中,抗IL6R抗原结合片段转基因编码高糖基化沙利姆单抗Fab,该高糖基化沙利姆单抗Fab分别包含SEQ ID NO:9和10的重链和轻链,该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者:M111N(重链)、Q160N或Q160S(轻链)和/或E195N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0412] 在某些实施方案中,抗IL6R抗原结合片段转基因编码抗原结合片段,并且包含编码六个沙利姆单抗CDR的核苷酸序列,这些CDR在图3B的重链和轻链可变结构域序列中加有

下划线，在框架区（一般是人框架区）之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗IL6R抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0413] 在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因包含编码托珠单抗的Fab部分的重链和轻链（分别具有SEQ ID NO.21和22的氨基酸序列，参见表7和图3H）的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:183的核苷酸序列（编码托珠单抗重链Fab部分）和SEQ ID NO:184的核苷酸序列（编码托珠单抗轻链Fab部分）。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞（特别是人眼部组织细胞（例如，视网膜细胞）或肝脏和/或肌肉细胞）中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS（SEQ ID NO:85）的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达，如下文表3和4中列出的那些。

[0414] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外，转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中，抗IL6R-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:21的重链Fab结构域及在C-末端缀氨酸（V）之后起始的另外的铰链区序列，含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG（SEQ ID NO:153）的全部或一部分，具体而言，EPKSCDKTHL（SEQ ID NO:155）、EPKSCDKTHT（SEQ ID NO:156）、EPKSCDKTHTCPPCPA（SE Q ID NO:157）、EPKSCDKTHLCPPCPA（SEQ ID NO:158）、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL（SEQ ID NO:159）或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL（SEQ ID NO:160），如图3H中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列（SEQ ID NO:183）在SE Q ID NO:183的3’端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中，转基因包含编码抗体的全长（或基本上全长）重链和轻链的氨基酸序列，所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域（例如具有SEQ ID NO:72的氨基酸序列（表6）的Fc结构域）或IgG1 Fc结构域（诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘），或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开，Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0415] 在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6R抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:22中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6R抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:21中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:22中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:21中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，IL6R抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:21的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区（例如，在CDR

以外的那些区，所述CDR在图3H中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中，IL6R抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:22的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3H中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0416] 在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码高糖基化托珠单抗Fab，该高糖基化托珠单抗Fab分别包含SEQ ID NO:21和22的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者：L115N(重链)、Q160N或Q160S(轻链)和/或E195N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0417] 在某些实施方案中，抗IL6R抗原结合片段转基因编码抗原结合片段，并且包含编码六个托珠单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图3H的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗IL6R抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0418] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因包含编码司妥昔单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.11和12的氨基酸序列，参见表7和图3C)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:36的核苷酸序列(编码司妥昔单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:37的核苷酸序列(编码司妥昔单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达，如下文表3和4中列出的那些。

[0419] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外，转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中，抗IL6-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:11的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列，含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分，具体而言，EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160)，如图3C中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:36)在SEQID NO:36的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中，转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列，所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:68的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG1 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘)，或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开，Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受

体的结合和/或效应子功能。

[0420] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:12中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:11中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:12中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:11中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:11的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3C中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:12的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3C中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0421] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码高糖基化司妥昔单抗Fab，该高糖基化司妥昔单抗Fab分别包含SEQ ID NO:11和12的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者：S114N(重链)、Q159N或Q159S(轻链)和/或E194N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0422] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码抗原结合片段，并且包含编码六个司妥昔单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图3C的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗IL6抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0423] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因包含编码克拉扎珠单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.13和14的氨基酸序列，参见表7和图3D)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:38的核苷酸序列(编码克拉扎珠单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:39的核苷酸序列(编码克拉扎珠单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表

达,如下文表3和4中列出的那些。

[0424] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外,转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中,抗IL6-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:13的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列,含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分,具体而言,EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160),如图3D中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:38)在SEQID NO:38的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中,转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列,所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:69的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG1 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘),或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开,Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0425] 在某些实施方案中,抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6抗原结合片段,所述轻链包含与SEQ ID NO:14中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗IL6抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6抗原结合片段,所述重链包含与SEQ ID NO:13中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在某些实施方案中,抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段,所述轻链包含与SEQ ID NO:14中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列,所述重链包含与SEQ ID NO:13中所示的序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%同一的氨基酸序列。在具体实施方案中,IL6抗原结合片段包含重链,所述重链包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列,所述SEQ ID NO:13的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失,并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如,在CDR以外的那些区,所述CDR在图3D中加有下划线)中进行的,或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代,例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中,IL6抗原结合片段包含轻链,所述轻链包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列,所述SEQ ID NO:14的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失,并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如,在CDR以外的那些区,所述CDR在图3D中加有下划线)中进行的,或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代,例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0426] 在某些实施方案中,抗IL6抗原结合片段转基因编码高糖基化克拉扎珠单抗Fab,该高糖基化克拉扎珠单抗Fab分别包含SEQ ID NO:13和14的重链和轻链,该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者:L115N(重链)、Q163N或Q163S(轻链)和/或E198N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0427] 在某些实施方案中,抗IL6抗原结合片段转基因编码抗原结合片段,并且包含编码

六个克拉扎珠单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图3D的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗IL6抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0428] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因包含编码西鲁库单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.15和16的氨基酸序列，参见表7和图3E)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:40的核苷酸序列(编码西鲁库单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:41的核苷酸序列(编码西鲁库单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达，如下文表3和4中列出的那些。

[0429] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外，转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中，抗IL6-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:15的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列，含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分，具体而言，EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:155)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160)，如图3E中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:40)在SEQID NO:40的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中，转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列，所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:70的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG1 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:61或如图6中所描绘)，或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开，Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0430] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:16中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:15中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:16中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:15中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:15的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基

酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3E中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸的取代，例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:16的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3E中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0431] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码高糖基化西鲁库单抗Fab，该高糖基化西鲁库单抗Fab分别包含SEQ ID NO:15和16的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者：T114N(重链)、Q159N或Q159S(轻链)和/或E194N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0432] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码抗原结合片段，并且包含编码六个西鲁库单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图3E的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗IL6抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0433] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因包含编码奥洛珠单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.17和18的氨基酸序列，参见表7和图3F)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:42的核苷酸序列(编码奥洛珠单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:43的核苷酸序列(编码奥洛珠单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达，如下文表3和4中列出的那些。

[0434] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外，转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中，抗IL6-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:17的重链Fab结构域及在C-末端缬氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列，含有氨基酸序列ESKYGPPCPPCPAPEFLGG(SEQ ID NO:165)的全部或一部分，具体而言，ESKYGPPCPPCPA(SEQ ID NO:166)、ESKYGPPCPSCPA(SEQ ID NO:167)、ESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFL(SEQ ID NO:168)或ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL(SEQ ID NO:169)，如图4F中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:42)在SEQ ID NO:42的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中，转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列，所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域(例如具有SEQ ID NO:71的氨基酸序列(表6)的Fc结构域)或IgG4 Fc结构域(诸如SEQ ID NO:63或如图6中所描绘)，或它们的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开，Fc结构域可以被工程化以改变与一种或

多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0435] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:18中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:17中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:18中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:17中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:17的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3F中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9A中的比对所鉴定的。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:18的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3F中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0436] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码高糖基化奥洛珠单抗Fab，该高糖基化奥洛珠单抗Fab分别包含SEQ ID NO:17和18的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者：L115N(重链)、Q160N或Q160S(轻链)和/或E195N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0437] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码抗原结合片段，并且包含编码六个奥洛珠单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图3F的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合分子的形式与恒定结构域相关联，以形成抗IL6抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0438] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因包含编码戈利珠单抗的Fab部分的重链和轻链(分别具有SEQ ID NO.19和20的氨基酸序列，参见表7和图2G)的核苷酸序列。核苷酸序列可以针对在人细胞中的表达进行密码子优化的。核苷酸序列可例如包含如表8中所示的SEQ ID NO:44的核苷酸序列(编码戈利珠单抗重链Fab部分)和SEQ ID NO:45的核苷酸序列(编码戈利珠单抗轻链Fab部分)。所述重链和轻链序列均在N-末端具有适于在人细胞(特别是人眼部组织细胞(例如，视网膜细胞)或肝脏和/或肌肉细胞)中表达和分泌的信号或前导序列。信号序列可具有MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的氨基酸序列。可替代地，信号序列可具有选自表2中所示的对应于由眼部组织细胞类型分泌的蛋白质的信号序列中的任一者的氨基酸序列。可替代地，信号序列可适于在肌肉或肝脏细胞中表达，如

下文表3和4中列出的那些。

[0439] 除了重链和轻链可变结构域以及C_H1和C_L结构域序列之外，转基因可在重链C_H1结构域序列的C-末端处包含铰链区的全部或一部分。在具体实施方案中，抗IL6-抗原结合结构域具有SEQ ID NO:19的重链Fab结构域及在C-末端缀氨酸(V)之后起始的另外的铰链区序列，含有氨基酸序列EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(SEQ ID NO:153)的全部或一部分，具体而言，EPKSCDKTHL(SEQ ID NO:160)、EPKSCDKTHT(SEQ ID NO:156)、EPKSCDKTHTCPPCPA(SE Q ID NO:157)、EPKSCDKTHLCPPCPA(SEQ ID NO:158)、EPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:159)或EPKSCDKT HLCPPCPAPELLGGPSVFL(SEQ ID NO:160)，如图3G中所示。这些铰链区可由表8中所示的铰链区编码序列(SEQ ID NO:44)在SEQID NO:44的3'端的核苷酸序列编码。在另一实施方案中，转基因包含编码抗体的全长(或基本上全长)重链和轻链的氨基酸序列，所述抗体包含位于重链的C末端处的Fc结构域，例如具有IgG1 Fc结构域(如SEQ ID NO.72(表6)或61(描绘于图6中))，或它的突变体或变体。如下文第5.1.9节中所公开，Fc结构域可以被工程化以改变与一种或多种Fc受体的结合和/或效应子功能。

[0440] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链的IL6抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:20中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含重链的IL6抗原结合片段，所述重链包含与SEQ ID NO:19中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码包含轻链和重链的抗原结合片段，所述轻链包含与SEQ ID NO:20中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列，所述重链包含与SEQ ID NO:19中所示的序列至少85％、86％、87％、88％、89％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％同一的氨基酸序列。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含重链，所述重链包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:19的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3G中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的重链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9中的比对所鉴定的。在具体实施方案中，IL6抗原结合片段包含轻链，所述轻链包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列，所述SEQ ID NO:20的氨基酸序列具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15或更多个氨基酸取代、插入或缺失，并且所述取代、插入或缺失是例如在框架区(例如，在CDR以外的那些区，所述CDR在图3G中加有下划线)中进行的，或者是用其它治疗性抗体中的一种或多种治疗性抗体的轻链中的该位置处存在的氨基酸取代，例如如通过图9B中的比对所鉴定的。

[0441] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码高糖基化戈利珠单抗Fab，该高糖基化戈利珠单抗Fab分别包含SEQ ID NO:19和20的重链和轻链，该重链和轻链具有以下突变中的一者或多者:M117N(重链)和/或Q198N(轻链)(参见图9A(重链)和9B(轻链))。

[0442] 在某些实施方案中，抗IL6抗原结合片段转基因编码抗原结合片段，并且包含编码六个戈利珠单抗CDR的核苷酸序列，这些CDR在图3G的重链和轻链可变结构域序列中加有下划线，在框架区(一般是人框架区)之间间隔开，并且如本领域中已知的那样根据抗原结合

分子的形式与恒定结构域相关联,以形成抗IL6抗体或其抗原结合片段的重链和/或轻链可变结构域。

[0443] 基因疗法方法

[0444] 提供了通过施用含有编码抗IL6R或抗IL6抗体或其抗原结合片段的转基因的病毒载体来治疗人受试者的非感染性葡萄膜炎的方法。所述抗体可以是萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗或戈利珠单抗,并且是例如它们的全长、基本上全长或Fab片段或它们的其它抗原结合片段。

[0445] 在实施方案中,患者已被被诊断患有非感染性葡萄膜炎并且/或者具有与非感染性葡萄膜炎相关的症状。用于递送转基因的重组载体描述于第5.1节中,并且上文提供了示例性转基因。此类载体应对人眼部组织细胞具有趋向性,并且可包括非复制型rAAV,特别是带有AAV8、AAV3B或AAVrh73衣壳的那些。诸如图3A-3H中所示的重组载体可以以使得重组载体进入一种或多种眼部组织细胞的任何方式施用,例如通过将重组载体引入到眼睛中,例如通过视网膜下、玻璃体内、前房内或脉络膜上施用,或者通过将重组载体引入到血流中,例如通过静脉内或肌内施用。关于治疗方法的细节参见下文。

[0446] 施用此种基因疗法的受试者可以是对抗IL6R或抗IL6疗法有反应的那些受试者。在某些实施方案中,所述方法涵盖治疗已被被诊断患有一种或多种眼部病症或者具有一种或多种与之相关的症状,并且被鉴定为对用抗IL6R或抗IL6抗体治疗有反应或者被认为是利用抗IL6或抗IL6抗体的疗法的良好候选者的患者。在具体实施方案中,患者先前已经用萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗或戈利珠单抗治疗,并且已被发现对萨特利珠单抗、沙利姆单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗或戈利珠单抗有反应。在其它实施方案中,患者先前已经用抗IL6R或抗IL6抗体治疗。为了确定反应性,可以直接对受试者施用抗IL6R或抗IL6抗体或抗原结合片段转基因产物(例如,在细胞培养物、生物反应器等中产生的)。

[0447] 人翻译后修饰抗体

[0448] 抗IL6R或抗IL6 HuPTM mAb或HuPTM Fab的产生应产生“生物更优”分子以用于经由基因疗法实现血管性水肿治疗(例如通过对被诊断患有非感染性葡萄膜炎或具有非感染性葡萄膜炎的一种或多种症状的人受试者(患者)视网膜下、玻璃体内、前房内、脉络膜上或静脉内施用编码抗IL6或抗IL6R HuPTM Fab的病毒载体或其它DNA表达构建体来实现血管性水肿治疗),以在眼睛(和/或肝脏和/或肌肉)中产生永久性储库,所述储库连续供应由经转导的眼部组织细胞产生的完全人翻译后修饰(例如,人糖基化、硫酸化)的转基因产物。

[0449] 在具体实施方案中,抗IL6R HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3A中所示的萨特利珠单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:7)的氨基酸位置N77、N161、N194和/或N203或者轻链(SEQ ID NO:8)的Q100、N158和/或N210中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有萨特利珠单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:7)的Y94、Y95和/或Y200处以及/或者轻链(SEQ ID NO:8)的Y49、Y50、Y86和/或Y87处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6R HuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部

分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0450] 在具体实施方案中,抗IL6R HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3B中所示的沙利姆单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:9)的氨基酸位置N54、Q108和/或N158或者轻链(SEQ ID NO:10)的Q100、N158和/或N210中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有沙利姆单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:9)的Y32、Y94和/或Y95处以及/或者轻链(SEQ ID NO:10)的Y86、Y87和/或Y192处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6R HuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0451] 在具体实施方案中,抗IL6R HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3H中所示的托珠单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:21)的氨基酸位置N61、N77和/或N161或者轻链(SEQ ID NO:22)的Q100、N158和/或N210中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有萨特利珠单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:21)的Y94和/或Y95处以及/或者轻链(SEQ ID NO:22)的Y86和/或Y87处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6R HuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0452] 在具体实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3C中所示的司妥昔单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:11)的氨基酸位置Q111和/或N161或者轻链(SEQ ID NO:12)的N60、N157和/或N209中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有司妥昔单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:11)的Y94和/或Y95处以及/或者轻链(SEQ ID NO:12)的Y85和/或Y86处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0453] 在具体实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3D中所示的克拉扎珠单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:13)的氨基酸位置N76、Q112和/或N162或者轻链(SEQ ID NO:14)的N30、N161和/或N213中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有克拉扎珠单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:13)的Y93和/或Y94处以及/或者轻链(SEQ ID NO:14)的Y86和/或Y87处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片

段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0454] 在具体实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3E中所示的西鲁库单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:15)的氨基酸位置Q111和/或N161或者轻链(SEQ ID NO:16)的N157和/或N209中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有西鲁库单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:15)的Y94和/或Y95处以及/或者轻链(SEQ ID NO:16)的Y85和/或Y86处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6HuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0455] 在具体实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3F中所示的奥洛珠单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:17)的氨基酸位置N79、Q112、N162和/或N204或者轻链(SEQ ID NO:18)的Q100、N158和/或N210中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有奥洛珠单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:17)的Y96和/或Y97处以及/或者轻链(SEQ ID NO:18)的Y86和/或Y87处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0456] 在具体实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段具有含有如图3G中所示的戈利珠单抗的重链和轻链Fab部分的氨基酸序列(其中谷氨酰胺(Q)糖基化位点;天冬酰胺(N)糖基化位点、非共有天冬酰胺(N)糖基化位点;和酪氨酸-O-硫酸化位点(Y)如图例中所指示)的重链和轻链,在重链(SEQ ID NO:19)的氨基酸位置N78、Q114、N164或者轻链(SEQ ID NO:20)的N71和/或N174中的一者或多者处具有糖基化,特别是2,6-唾液酸化。替代地或除此之外,具有戈利珠单抗的重链和轻链可变结构域序列的HuPTM mAb或其抗原结合片段在重链(SEQ ID NO:19)的Y95和/或Y96处以及/或者轻链(SEQ ID NO:20)的Y88和/或Y89处具有硫酸化基团。在其它实施方案中,抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段不含任何可检测的NeuGc部分并且/或者不含任何可检测的α-Gal部分。在某些实施方案中,HuPTM mAb是具有Fc区的全长或基本上全长的mAb。

[0457] 在某些实施方案中,HuPTM mAb或Fab是治疗有效的,并且是至少0.5%、1%或2%糖基化和/或硫酸化的,并且可以是至少5%、10%或甚至50%或100%糖基化和/或硫酸化的。本文提供的基因疗法治疗的目标是减缓或遏制非感染性葡萄膜炎的进展或者缓解非感染性葡萄膜炎的一种或多种症状。可以通过测量相对于基线的疼痛、发红和/或畏光减轻以及/或者视力提高来监测功效。

[0458] 本文提供的方法涵盖向一种或多种眼部组织递送抗IL6R或抗IL6 HuPTM mAb或其抗原结合片段以及伴随着递送其它可用治疗的组合。可以在基因疗法治疗之前、同时或之

后施用另外的治疗。可与本文提供的基因疗法组合的用于患有非感染性葡萄膜炎的受试者的可用治疗包括但不限于硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、吗替麦考酚酸酯、环孢霉素、环磷酰胺、皮质类固醇(局部和/或全身)等等,以及施用抗IL6R或抗IL6,包括但不限于沙利姆单抗、萨特利珠单抗、托珠单抗、司妥昔单抗、克拉扎珠单抗、西鲁库单抗、奥洛珠单抗或戈利珠单抗。

[0459] 5.6.功效的监测

[0460] 可采用用于评估治疗、预防或改善NIU的功效的任何方法来评估本文所述的组合物和方法的功效。该评估可以在动物模型中或人受试者中确定。对视力缺陷的功效可以通过最佳矫正视敏度(BCVA),例如评估字母或线条数目的增加测量,且其中功效可以被评估为大于或等于2条ETDRS线的增加或logMAR的增加、根据SUN分类的前房和后房炎症活动减少和/或玻璃体混浊等级降低。可采用本领域中已知的方法通过光学相干断层扫描测量眼睛的物理变化。

[0461] 可采用用于评估治疗、预防或改善NIU的功效的任何方法来评估本文所述的组合物和方法的功效。该评估可以在动物模型中或人受试者中确定。对视力缺陷的功效可以通过最佳矫正视敏度(BCVA),例如评估字母或线条数目的增加测量,且其中功效可以被评估为大于或等于2条ETDRS线的增加或logMAR的增加、根据SUN分类的前房和后房炎症活动减少和/或玻璃体混浊等级降低。可采用本领域中已知的方法通过光学相干断层扫描测量眼睛的物理变化。功效可进一步通过确定突发和/或复发率、前房细胞、玻璃体细胞和玻璃体混浊等级(例如等级≤0.5+)和/或活性视网膜或脉络膜(炎性)病灶数目来监测(例如参见Kim J.S.等人,Int Ophthalmol Clin.2015Summer;55(3):79-110或Rosenbaum J.T.等人,第49卷,第3期,2019年12月,第438-445页;其全文以引用的方式并入本文)。

[0462] 终点可包括但不限于研究眼睛的玻璃体混浊等级从基线至12、16、20、24或28周或抢救时(如果更早)的平均变化;在12、16、20、24或28周时研究眼睛没有活动性中间葡萄膜炎、后葡萄膜炎或全葡萄膜炎复发的反应者的比例;最佳矫正视敏度从基线至12、16、20、24或28周的平均变化;生活质量/患者报告的结果评估相对于基线的变化;玻璃体混浊等级和前房细胞等级从基线至12、16、20、24或28周的平均变化;或免疫抑制药物得分从基线至12、16、20、24或28周的变化。

[0463] 6实施例

[0464] 6.1实施例1:基于阿达木单抗Fab cDNA的载体

[0465] 构建基于阿达木单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码阿达木单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SEQ ID NO.1和2)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列分别为SEQ ID NO.26和27的核苷酸序列。可替代地,代表性阿达木单抗Fab转基因盒的核苷酸序列例示于SEQ ID NO.49-51或222-225的核苷酸序列中。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0466] 6.2.实施例2:基于英夫利昔单抗Fab cDNA的载体

[0467] 构建基于英夫利昔单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码英夫利昔单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SEQ ID NO.3和4)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.28和29的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALS LALVTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0468] 6.3.实施例3:基于戈利木单抗Fab cDNA的载体

[0469] 构建基于戈利木单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码戈利木单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SE Q ID NO.5和6)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.30和31的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLALV TNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0470] 6.4.实施例4:基于萨特利珠单抗Fab cDNA的载体

[0471] 构建基于萨特利珠单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码萨特利珠单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SEQ ID NO.7和8)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.32和33的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALS LALVTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0472] 6.5.实施例5:基于沙利姆单抗Fab cDNA的载体

[0473] 构建基于沙利姆单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码沙利姆单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SE Q ID NO.9和10)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.34和35的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLAL VTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子,如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子,如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275),或诱导型启动子,如低氧诱导型启动子。

[0474] 6.6.实施例6:基于司妥昔单抗Fab cDNA的载体

[0475] 构建基于司妥昔单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码司妥昔单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SE Q ID NO.11和12)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.36和37的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLAL VTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0476] 6.6.实施例6:基于克拉扎珠单抗Fab cDNA的载体

[0477] 构建基于克拉扎珠单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码克拉扎珠单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SEQ ID NO.13和14)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.38和39的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLI ALSLALVTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0478] 6.7.实施例7:基于西鲁库单抗Fab cDNA的载体

[0479] 构建基于西鲁库单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码西鲁库单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SE Q ID NO.15和16)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.40和41的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLAL VTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0480] 6.8.实施例8:基于奥洛珠单抗Fab cDNA的载体

[0481] 构建基于奥洛珠单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码奥洛珠单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SE Q ID NO.17和18)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.42和43的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLAL VTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0482] 6.9.实施例9:基于戈利珠单抗Fab cDNA的载体

[0483] 构建基于戈利珠单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码戈利珠单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SE Q ID NO.19和20)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.44和45的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLAL VTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0484] 6.10.实施例10:基于托珠单抗Fab cDNA的载体

[0485] 构建基于托珠单抗Fab cDNA的载体,该载体包含转基因,该转基因包含编码托珠单抗的重链和轻链序列(氨基酸序列分别为SEQ ID NO.21和22)的Fab部分的核苷酸序列。所述编码重链和轻链的Fab部分的核苷酸序列可以分别为SEQ ID NO.183和184的核苷酸序列。所述转基因还包含编码信号肽,例如MYRMQLLLLIALSLAL VTNS(SEQ ID NO:85)的核苷酸序列。编码轻链和重链的核苷酸序列由IRES元件或2A切割位点分开(参见表4,特别是SEQ ID NO:142或144)以产生双顺反子载体。所述载体另外包括组成型启动子(如CAG、mU1a、EF1a、CB7、CB或CB长启动子)、组织特异性启动子(如眼部组织特异性启动子,特别是GRK1启动子(SEQ ID NO:77),或BEST1/GRK1串联启动子(SEQ ID NO:275)),或诱导型启动子(如低氧诱导型启动子)。

[0486] 6.11实施例11:载体化阿达木单抗IgG和Fab盒:设计和表征

[0487] 构建AAV转基因盒(SEQ ID NO:46和47),该AAV转基因盒驱动载体化阿达木单抗IgG(SEQ ID NO:48)的遍在表达。蛋白质编码序列由阿达木单抗的重链和轻链组成,该重链和轻链由弗林蛋白酶切割位点(SEQ ID NO:146)、Gly-Ser-Gly(GSG)接头(SEQ ID NO:148)和T2A自加工肽序列(SEQ ID NO:149)分开。特定的序列构型产生分开的重链和轻链肽的表达。整个阅读框是经密码子优化的,并且被清除了CpG二核苷酸。表达是由CAG启动子(SEQ ID NO:74)驱动。可替代地,构建AAV转基因盒(SEQ ID NO:52和53),该AAV转基因盒驱动由GRK1启动子(SEQ ID NO:77)驱动的载体化阿达木单抗IgG(SEQ ID NO:48)的组织特异性表达。此外,提供了这样的构建体,其中CB启动子(SEQ ID NO:273)或串联Best1/GRK启动子(SEQ ID NO:275)驱动表达,并且任选地,该构建体包括VH4内含子(SEQ ID NO:80),包括构建体pAAV.CB.VH4.阿达木单抗(SEQ ID No:276和277)或pAAV.CBlong.VH4.阿达木单抗、pAAV.Best1.GRK1.VH4.阿达木单抗。类似地,开发了另外的盒(SEQ ID NO:49和50),该盒驱动含有阿达木单抗可变区的Fab(SEQ ID NO:51)的表达。构建体概述于图1A和1B中,并且序列提供于表8中。

[0488] 用重组人TNFα经由western印迹和ELISA表征经转染的293T细胞的上清液中来自pAAV.CAG.阿达木单抗.IgG(SEQ ID NO:46)或pAAV.CAG.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:49)的阿达木单抗IgG和Fab片段的质粒表达。与对照抗体相比,使用山羊抗人Fc结构域(1:3000)检测全长重链和山羊抗人κ轻链(1:3000)检测轻链,Western印迹分析证实了全长阿达木单抗的重链和轻链以及Fab片段的轻链的表达。在ELISA测定中,两种载体均产生了结

合人TNFα的阿达木单抗。此外，使用pAAV.CAG.阿达木单抗.IgG(SEQ ID NO:46)和pAAV.CAG.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:49)质粒来产生重组AAV8载体。用前述测定法以1E4和1E5感染复数(MOI)通过western印迹和ELISA确认自这些重组AAV8产生的阿达木单抗的表达和TNFα结合活性。

[0489] 6.12实施例12:自互补阿达木单抗Fab转基因盒:设计和表征

[0490] 产生两种编码载体化阿达木单抗Fab的自互补AAV(scAAV)转基因盒(SEQ ID NO:222、223、224和225)。所述转基因由遍在mU1a(SEQ ID NO:75)或EF-1α(SEQ ID NO:76)核心启动子驱动。经由转染到293T细胞中来比较这些质粒的Fab表达。mU1a驱动的载体展示出较高的吸光度值，这表明细胞上清液内的Fab浓度较高。

[0491] 6.13实施例13:TNFα与载体化阿达木单抗IgG和Fab的跨模型物种结合

[0492] 评估了载体化阿达木单抗候选物与分离自模型物种(包括人、小鼠和大鼠)的TNFα的结合。使载体化抗体在顺式质粒被转染到293T细胞中之后表达并分泌到细胞上清液中。在ELISA中测试细胞上清液，其中将板用来源于人、小鼠和大鼠的重组TNFα包被。阿达木单抗IgG有效地结合人和小鼠来源的TNFα。Fab展示出与IgG类似的与人TNFα的结合概况。然而，与阿达木单抗IgG相比，Fab展示出较差的与小鼠TNFα的结合。与小鼠或人相比，IgG和Fab均展示出减少的与大鼠TNFα的结合。

[0493] 6.14实施例14:体内研究1

[0494] 在这项研究中，经由局部施用(视网膜下，SR)在小鼠眼部组织中评价全长阿达木单抗AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG的AAV介导的体内抗体表达。AAV8.GFP和媒介物作为对照。

[0495] 表9.研究布局

[0496]

组	载体	ROA	注射体积(μL)	剂量(vg/眼睛)	N(动物)
1	AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG	SR	1	1.00E+07	3
2		SR	1	1.00E+08	3
3		SR	1	1.00E+09	3
4	AAV8.GFP	SR	1	1.00E+08	3
5	媒介物	SR	1	-	3

[0497] 将年轻成年的C57BL/6(8-10周龄)用于本研究。经由以在1μl配制缓冲液中的不同剂量($1x10^7$、$1x10^8$和$1x10^9$ vg/眼睛)(表9)视网膜下(SR)注射在小鼠眼睛中递送AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG和AAV8.CAG.GFP载体。在SR注射后第6天和第16天执行眼底和OCT成像。在施用后21天收集眼部样品。通过ELISA对眼部组织(RPE、视网膜和眼前节)中的抗体蛋白质表达水平进行定量(图7)。通过用各种视网膜细胞标志物进行免疫荧光染色来确定细胞类型特异性。在施用后第6天和第16天，通过组织学和免疫荧光染色来评价视网膜结构变化和神经元存活。

[0498] 以不同剂量($1x10^7$、$1x10^8$和$1x10^9$ vg/眼睛)视网膜下注射载体化全长阿达木单抗(AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG)导致剂量依赖性转基因表达(图7和8)和视网膜炎症(表10)。在每个剂量下，发现表达水平在视网膜中最高，接着是RPE和眼前节。在施用后第16天，在注射了$1x10^9$ vg/眼睛的剂量的6只小鼠中的5只中检测到视网膜炎症。在接受较低剂量的小鼠中没有检测到炎症迹象。视网膜炎症/毒性可能是与$1x10^8$ vg/眼睛(在视网膜中288.9ng

阿达木单抗/g蛋白质,其等效于439.3mg/ml的阿达木单抗浓度)相比,在接受1x10^9 vg/眼睛(在视网膜中120.9ng阿达木单抗/g蛋白质,或202.7ng/ml的阿达木单抗浓度)的小鼠中检测到较低表达水平的原因。阿达木单抗表达水平被描绘为阿达木单抗水平(ng)/总蛋白质(g)(图7)或阿达木单抗浓度ng/mL(图8)。

[0499] 免疫荧光双重染色确认了阿达木单抗在RPE中的表达(如通过使用针对人IgG的抗体确定的)。

[0500] 表10.

[0501]

	眼部/视网膜炎症			
时间点/治疗	媒介物	AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG		
第 6 天	N	N	N	N
第 16 天	N	N	N	是*5/6)

[0502] 6.15实施例15:体内研究2

[0503] 在这项研究中,经由局部施用(视网膜下(SR),表11)在小鼠眼部组织中评价腺相关病毒(AAV)载体中的全长和Fab阿达木单抗抗体(AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG和AAV8.CAG.阿达木单抗.Fab)以及依那西普Fc融合蛋白(AAV8.CAG.依那西普)的AAV介导的体内抗体表达。

[0504] 表11.研究布局

[0505]

组	载体	ROA	注射体积(μL)	剂量(vg/眼睛)	N (动物)	N (眼睛)
1	AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG	SR	1	1.00E+09	2	4
2		SR	1	1.00E+08	2	4
3	AAV8.CAG.阿达木单抗.Fab	SR	1	1.00E+09	3	6
4		SR	1	1.00E+08	3	6
5	AAV8.CAG.依那西普	SR	1	1.00E+09	3	6
6		SR	1	1.00E+08	3	6
7	媒介物	SR	1	1.00E+09	2	4

[0506] 已经构建了载体化阿达木单抗和依那西普序列并且对它们进行了体外测试。年轻成年的B10.RIII小鼠(6-8周龄)用于本研究。经由以在1μl配制缓冲液中的两种不同的剂量(1x10^{8}和1x10^9 vg/眼睛)(表11)视网膜下(SR)注射在小鼠眼睛中递送包含AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG(SEQ ID NO:46)、AAV8.CAG.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:49)、AAV8.CAG.依那西普和媒介物的载体。

[0507] 在SR注射后第2周和第4周进行眼底和OCT成像。在施用后4周收集眼部样品。通过ELISA对眼部组织中的抗体或融合蛋白表达的水平进行定量。通过用各种视网膜细胞标志物进行免疫荧光染色来确定细胞类型特异性。在施用后第2周和第4周,通过组织学和免疫荧光染色来评价视网膜结构变化和神经元存活。

[0508] AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG完全达到1x10^{9}剂量水平(数据未示出)。

[0509] 6.16实施例16:体内研究3

[0510] 在这项研究中,经由局部施用在小鼠眼部组织中评价腺相关病毒(AAV)载体中的全长和Fab阿达木单抗抗体(AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG和AAV8.GRK1.阿达木单抗.Fab以及

对照AAV8.CAG.GFP和AAV9.CAG.GFP)的AAV介导的体内抗体表达(表12)。

[0511] 表12.研究布局

[0512]

组	载体	ROA	注射体积(μL)	剂量(vg/眼睛)	N(动物)	N(眼睛)
1	AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG	SR	1	1.00E+09	2	4
2		SR	1	1.00E+08	2	4
3	AAV8.GRK1.阿达木单抗.Fab	SR	1	1.00E+09	3	6
4		SR	1	1.00E+08	3	6
5	AAV8.GFP	SR	1	1.00E+09	2	4
6		SR	1	1.00E+08	2	4
7	AAV9.GFP	SR	1	1.00E+09	2	4
8		SR	1	1.00E+08	2	4

[0513]

9	媒介物	SR	1	-	2	4

[0514] 已经构建了载体化阿达木单抗序列并且对它们进行了体外测试。年轻成年的B10.RIII小鼠(6-8周龄)用于本研究。经由以在1μl配制缓冲液中的两种不同剂量($1x10^8$和$1x10^9$ vg/眼睛)(表12)视网膜下(SR)注射在小鼠眼睛中递送包括AAV8.CAG.阿达木单抗.IgG(SEQ ID NO:46)、AAV8.GRK1.阿达木单抗.Fab(SEQ ID NO:49)、AAV8.GFP和AAV9.GFP的载体。

[0515] 在SR注射后第2周和第4周进行眼底和OCT成像。在施用后4周收集眼部样品。通过ELISA对眼部组织中的抗体或GFP表达的水平进行定量。通过用各种视网膜细胞标志物进行免疫荧光染色来确定细胞类型特异性。在施用后第2周和第4周,通过组织学和免疫荧光染色来评价视网膜结构变化和神经元存活。

[0516] 6.17实施例17:载体表达的阿达木单抗结合动力学的评价

[0517] 评估了来自小鼠眼睛中产生的AAV的载体化阿达木单抗的表达和纯化。在各种配体结合测定中,将纯化的载体化阿达木单抗与各种种类的TNFα蛋白结合的动力学与商业化生产的阿达木单抗进行比较。

[0518] 采用Biacore™(表面等离子体共振(SPR))测定的结合亲和力:使用BiacoreT200进行研究以测量不同TNF-α(TNFα)分子与经纯化抗体的结合亲和力。首先,测量TNFα与AAV.CAG.阿达木单抗产生的抗体的结合亲和力,并且将该结合亲和力与TNFα与商业化阿达木单抗抗体的结合进行比较。其次,测试来自不同物种的TNFα的结合亲和力,以便确定不同物种的TNFα蛋白用于后期动物模型研究的适用性。使用HBS-EP+作为运行缓冲液,在25℃下执行Biacore测定。通过Fc捕获方法(15-20分钟捕获时间)在传感器芯片上捕获稀释的抗体。不同物种的TNFα蛋白(人、猕猴、猪、小鼠、犬、兔和大鼠)作为分析物单独进行测试,接着在解离阶段注射运行缓冲液。计算解离率[K_{off}=K_d=抗体解离率;K_{on}=K_a=抗体缔合率;K_D=K_{off}/K_{on}],且较小(较低)的K_D值指示抗体对其靶标的亲和力较大。

[0519] 表13.

[0520]

配体	分析物	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)
阿达木单抗	人 TNFα	4.08E+05	1.87E-04	4.58E-10
pAAV.CAG.阿达木单抗	人 TNFα	3.98E+05	1.70E-04	4.28E-10
阿达木单抗	猕猴 TNFα	2.60E+05	2.01E-04	7.72E-10
pAAV.CAG. 阿达木单抗	猕猴 TNFα	2.46E+05	1.77E-04	7.20E-10
阿达木单抗	猪 TNFα	3.03E+05	6.59E-04	2.17E-09
pAAV.CAG. 阿达木单抗	猪 TNFα	2.69E+05	5.52E-04	2.05E-09
阿达木单抗	小鼠 TNFα	1.39E+05	3.16E-04	2.27E-09
pAAV.CAG. 阿达木单抗	小鼠 TNFα	1.51E+05	3.23E-04	2.13E-09
阿达木单抗	犬 TNFα	1.42E+05	2.11E-04	1.49E-09
pAAV.CAG. 阿达木单抗	犬 TNFα	1.47E+05	2.27E-04	1.54E-09
阿达木单抗	兔 TNFα	ND	ND	5.28E-07
pAAV.CAG. 阿达木单抗	兔 TNFα	ND	ND	6.14E-07
阿达木单抗	大鼠 TNFα	ND	ND	6.81E-07
pAAV.CAG. 阿达木单抗	大鼠 TNFα	ND	ND	7.26E-07

[0521] ND:不可检测

[0522] 通过竞争性ELISA的结合动力学:在竞争性ELISA测定中比较了从小鼠眼睛中提取的载体表达的阿达木单抗(SR施用之后)和商业化阿达木单抗与各种浓度的小鼠或人TNFα的结合(分别为图10A和10B)。

[0523] 在Biacore测定中,每一物种TNF-α以基本上相同的水平结合至由用表达阿达木单抗的顺式质粒转染的CHO细胞产生的阿达木单抗和商业化阿达木单抗。不同物种TNFα与载体化阿达木单抗/阿达木单抗的结合亲和力(KD)被排名如下:人≥猕猴>猪＝小鼠＝犬>兔>大鼠。预期在葡萄膜炎的大鼠模型(其中引入人TNFα的IVT注射以诱导葡萄膜炎)中,大鼠TNFα不与人TNFα竞争。

[0524] 根据竞争性ELISA测定数据,与小鼠TNFα相比,人TNFα展示出高>100X的阿达木单抗亲和力。在Biacore研究中,与小鼠TNFα相比,人TNFα展示出高5X的阿达木单抗亲和力。如文献中有关HUMIRA的报道,阿达木单抗与大鼠TNFα的结合亲和力可忽略不计。

[0525] 6.18实施例18:抗体效应子功能的测量

[0526] 通过体外测定评价载体产生的阿达木单抗的抗体效应子功能、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC)和补体依赖性细胞毒性(CDC),并且与商业化产生的阿达木单抗(HUMIRA)进行比较。

[0527] 材料和方法

[0528] 利用相应的完全培养基将靶细胞(CHO/DG44-tm TNFα;GenScript目录号RD00746)维持在37℃和5％ CO2下。将效应细胞(外周血单核细胞,PBMC;Saily Bio目录号XFB-

HP100B)在37℃下解冻,并且利用1640完全培养基维持在37℃和5% CO_2下。

[0529] 对于ADCC剂量反应测定,CHO/DG44-tm TNFα和PBMC分别为靶细胞和效应细胞。以25:1的E/T(效应细胞与靶细胞)比率,将阿达木单抗(商业化)和针对CHO/DG44-tm TNFα的人IgG1分别用作阳性对照和阴性对照。简言之,方法步骤为:

[0530] CHO/DG44-tm TNFα(靶细胞)

[0531] +

[0532] 样品

[0533] +

[0534] PBMC(效应细胞)

[0535] ↓

[0536] %靶细胞溶解

[0537] 将效应细胞(PBMC)解冻,并用测定缓冲液(CellTiter-Glo®检测试剂盒(Promega,目录号G7573))重悬。也将靶细胞解冻,并且用ADCC测定缓冲液重悬,然后以悬浮液的形式按照板图转移到测定板中。也将呈溶液的对照和测试样品转移到测定板中,并且将测定板在RT下温育30分钟。根据E/T比率调节效应细胞密度,然后将效应细胞悬浮液转移到测定板中。然后将测定板在细胞温育器(37℃/5%CO_2)中温育6小时,取出,然后将测定板的相应孔的上清液转移到另一个96孔测定板中。将LDH混合物(LDH细胞毒性检测试剂盒,Roche目录号11644793001)转移到第二个96孔测定板的相应孔中,并且用PHERAStar®(BMG LABTECH)读板仪读取发光/吸光度。

[0538] 对于CDC剂量反应研究,将CHO/DG44-tm TNFα用作靶细胞。在5% NHSC(正常人血清补体)的情况下,阿达木单抗和针对CHO/DG44-tm TNFα的人IgG1分别被用作阳性对照和阴性对照。简言之,CDC测定方法步骤为:

[0539] CHO/DG44-tm TNFα(靶细胞)

[0540] +

[0541] 样品

[0542] +

[0543] NHSC

[0544] ↓

[0545] %靶细胞溶解

[0546] 通过离心收获靶细胞,并且将其用测定缓冲液(CellTiter-Glo®检测试剂盒(Promega,目录号G7573))重悬。在含有CDC测定缓冲液的溶液中制备样品和对照。调节靶细胞密度,然后将细胞悬浮液转移到测定板中。也将呈工作溶液的对照和测试样品转移到测定板中,然后将测定板在RT下温育30分钟,之后将正常人血清补体(NHSC)工作溶液(Quidel,目录号A113)添加到测定板中。将测定板在细胞温育器(37℃/5%CO_2)中温育4小时,取出,并且将CellTiter-Glo®工作溶液添加到相应的孔中,并且将板在RT下温育约10-30分钟。在PHERAStar®FSX(BMG LABTECH)读板仪上读取发光数据以确定存活细胞数目。自PHERAStar®FSX系统输出ADCC和CDC研究的原始数据,并且使用Microsoft Office Excel 2016和GraphPad Prism 6软件对该数据进行分析。ADCC靶细胞溶解%的公式=100*(OD样品-OD肿瘤细胞加效应细胞)/(OD最大释放-OD最小释放)。CDC靶细胞溶解%的公式=100*

(1-(RLU样品-RLUNHSC)/(RLU细胞+NHSC-RLUNHSC))。使用四参数函数如下获得相对EC50值,从而表征靶细胞溶解%对测试样品浓度的S型曲线:Y=底部+(顶部-底部)/(1+10^((LogEC50-X)*Hill斜率))=靶细胞溶解的百分比;且X=浓度。

[0547] 在E/T比率为25:1的情况下,使用CHO/DG44-tm TNFα细胞作为ADCC剂量反应研究中的靶细胞。阳性对照(阿达木单抗)、样品和阴性对照(人IgG1)的剂量反应和最佳拟合值提供于表14中,并且在图11A中示出。阿达木单抗的EC50值为0.01288μg/mL。

[0548] 表14:ADCC测定。

[0549]

log(激动剂)对反应 - 可变斜率(四参数)			
最佳拟合值			
ID	**阿达木单抗**	**人 IgG1**	**AAV-阿达木单抗**
底部	-2.723	N/A	-3.469
顶部	46.74		30.26
LogEC50	-1.89		-1.775
Hill 斜率	1.681		~1.800
EC50	**0.01288**		**0.01678**
跨距	49.46		33.73

[0550] 在5% NHSC的情况下,使用CHO/DG44-tm TNFα细胞作为CDC剂量反应研究中的靶细胞。阳性对照(阿达木单抗)、样品和阴性对照(人IgG1)的剂量反应和最佳拟合值提供于表15中,并且在图11B中示出。阿达木单抗的EC_{50}值为0.4402μg/mL。

[0551] 表15.CDC测定。

[0552]

log(激动剂)对反应 - 可变斜率(四参数)			
最佳拟合值			
ID	**阿达木单抗**	**人 IgG1**	**AAV-阿达木单抗**
底部	4.576	N/A	3.099
顶部	96.68		89.35
LogEC50	-0.1203		0.9249
Hill 斜率	2.343		2.033
EC50	**0.7580**		**8.413**
跨距	92.11		86.25

[0553] 结果和结论:

[0554] ADCC测定中阳性对照(阿达木单抗)的EC50值为0.01288μg/mL,且CDC测定中阳性对照的EC50值为0.758μg/mL。在实验条件下,两种测试样品均有效介导ADCC和CDC活性,并且没有观察到阴性对照(人IgG1)诱导针对CHO/DG44-tm TNFα细胞的ADCC和CDC活性。与阿达木单抗(HUMIRA®)相比,AAV-阿达木单抗展示出较低的ADCC和CDC活性。不受任一种理论的束缚,差异可归因于翻译后修饰,如预期在制造细胞培养物中不同的糖基化。与相同剂量的HUMIRA®相比,在用来自经pAAV.CAG.阿达木单抗转染的细胞的阿达木单抗的情况下ADCC/CDC介导的细胞溶解较低,这就眼部施用的AAV-阿达木单抗的免疫原性而言可能是有益的。

[0555] 6.19实施例19:人TNF-α靶接合模型表征(TNF靶接合动物模型)

[0556] 结合亲和力评价确认(实施例17,表13),小鼠TNFα结合显著弱于人TNFα,且阿达木单抗不结合大鼠TNFα。因此,这个模型中的靶(TNFα)富集可通过将人TNFα注射到大鼠眼睛中来完成,其中内源性TNFα如果受到刺激,将不会被外源性阿达木单抗封闭(中和)或接合,从而允许正常的内源性受体激活。在这个模型中,注射到眼睛中的过量人TNFα靶标诱导局部炎症,并且可以在与外源性抗体(阿达木单抗或AAV-阿达木单抗)接合之前和之后通过眼科检查来测量。阿达木单抗或AAV-阿达木单抗对由TNF诱导的炎症引起的葡萄膜炎的影响也将通过眼科检查和组织分析来观察和测量。

[0557] 为了表征IVT施用的人TNFα的剂量反应和时间进程,将三(3)个剂量的人TNFα给予雌性Lewis大鼠的眼睛:低剂量/50ng/眼睛、中间剂量/100ng/眼睛和高剂量/170ng/眼睛。在每个时间点收集眼部样品:4小时、24小时、72小时(第3天)和168小时(第7天),并且在每个样品中测量人TNFα。

[0558] 表16.hTNFα靶标接合模型表征研究的细节

[0559]

组	动物数	诱导剂(剂量,每只眼睛)	途径和体积(OU)	实验终点(至第 21 天)
1	8	媒介物	玻璃体内(5uL)	- *体重*: 在给药之前和在尸检时 - *眼科检查*: 基线、4 小时、7 小时、第 3 天和第 7 天 - *眼部组织(整个眼球)*: 在
2	8	hTNFα (50 ng)		
3	8	hTNFα (100 ng)		
4	8	hTNFα (170 ng)		

[0560]

				注射后的每个时间点(4 小时、7 小时、第 3 天和第 7 天)收集自两只动物。在分析之前,将两只眼睛在-80℃下冷冻储存。
5	2	未经处理	N/A	收集眼部组织 (整个眼球),并且将其用作基线样品。
使用雌性 Lewis 大鼠(6-8 周); 收集新鲜眼球,将其称重并快速冷冻(-80℃)。				

[0561] 在按照Agarwal,RJ等人的EAU临床分级指南("Rodent Models of Experimental Autoimmune Uveitis."Methods in Molecular Medicine.2004:第102卷,第395-419页)检查大鼠眼睛后测量人TNFα在大鼠眼睛中诱导炎症的能力,如表17中所述。

[0562] 表17

[0563]

大鼠中 EAU 的临床分级	
等级[a]	标准
0	无疾病; 眼睛半透明并反射光线(红反射)
0.5(微量)	虹膜中的血管扩张
1	虹膜中的血管充盈; 瞳孔收缩异常
2	前房模糊; 红返流减少
3	前房中度不透明, 但瞳孔仍可见; 暗红反射
4	前房不透明且瞳孔模糊; 红反射消失; 眼球突出
[a]每个更高的等级均包括前一个等级的标准。	
Agarwal, RJ, 等人, Rodent Models of Experimental Autoimmune Uveitis. Methods in Molecular Medicine. 2004; 第 102 卷, 第 395-419 页。	

[0564] 研究显示施用了不同剂量的hTNFα的3个(大鼠)组的随着时间的推移的总EAU得分。对于IVT施用的170ng hTNFα的剂量,最高EAU得分为大约2。在记分24小时后,等级随着

时间的推移降低,到168小时降低至EAU得分为1。参见图12。

[0565] 6.20.实施例20:人TNF-α诱导的葡萄膜炎(靶接合模型)

[0566] TNFα是在急性炎症期间由T细胞和巨噬细胞/单核细胞产生的炎性细胞因子。TNF-α被认为在葡萄膜炎性炎症中起关键作用,诸如介导活性氧类物质、促进血管生成、破坏血液-视网膜屏障-视网膜细胞死亡-T细胞激活和迁移。hTNFα在患有非感染性葡萄膜炎的患者的房水和血清中升高,并且被认为是许多器官系统中的炎性(免疫)反应的"主调控子"(Tracey D.等人,Pharmacology&Therapeutics 2008,117,244-27;Forrester JV等人,American J Ophthalmology,2018,189:77-85;Lee RW等人,Semin Immunopathol,2014 36:581-59)。

[0567] 正常大鼠中的耐受性和剂量反应:向Lewis大鼠的三个剂量队列(低剂量/1.0E+7GC/眼睛、中间剂量/3.0E+8GC/眼睛和高剂量/1.0E+9GC/眼睛)视网膜下施用AAV8.CAG.阿达木单抗(2.5μL体积注射)。在施用后第7、14和21天执行眼科检查。对于每只大鼠,在研究结束时(21天)解剖一只眼睛并且对其进行评价以用于测量阿达木单抗(例如ELISA),并且对一只眼睛进行组织学检查。

[0568] 利用包被有重组人TNF的孔通过ELISA来测量阿达木单抗(如先前的实施例中)。以1.0E+9GC/眼睛和3.0E+8GC/眼睛视网膜下注射AAV8.CAG.阿达木单抗在施用后21天时分别具有86.0ng/眼睛和17.1ng/眼睛的阿达木单抗/眼睛(Lewis大鼠)。参见图13。

[0569] 在TNFα模型表征研究中在若干时间点测量剂量依赖性hTNFα诱导的炎症的平均临床得分(参见上文实施例19)。为了通过不同的施用途径(例如视网膜下或脉络膜上注射)进一步证实AAV递送的载体化阿达木单抗可减弱大鼠眼睛中的玻璃体内注射的hTNFα,执行进一步的剂量表征以便为TNF模型选择适当的剂量。

[0570] 峰值眼部hTNFα水平和阿达木单抗水平的时间进程评价:为了进一步评价在大鼠中在IVT施用后24小时时的hTNFα水平(参见实施例19:人TNFα接合表征研究),检查最小稀释(基质)效应。

[0571] 使用设计用于测量细胞培养物上清液中的人TNFα的固相ELISA(Quantikine人TNF-α免疫测定,R&D Systems,目录号DTA00D)测量加标样品与取自先前的表征研究(实施例19)中的24小时眼睛样品的hTNFα(170ng)样品的1:2至1:256连续稀释物中的hTNFα。

[0572] hTNFα诱导的葡萄膜炎模型在170ng hTNFα/眼睛下在IVT注射后24小时时快速下降至约2.8ng/眼睛hTNF-α。已报导阿达木单抗-TNF复合物最有可能以3:1的比率形成(Bloemendaal等人,J.Crohns and Colitis,第12卷,第9期,2018年9月,第1122-1130页;Hu等人,J.Biol.Chem.288,27059-27067(2013);Berkhout等人,Sci Transl Med.11(477),2019)。阿达木单抗的分子量(MW)为148KDa,且hTNFα的亚基分子质量为17.3KDa(其中同型三聚体MW=51.9KDa)。

[0573] 基于在1.0E+9GC/眼睛的载体化阿达木单抗的最高剂量下的阿达木单抗表达,选择50ng hTNF用于模型诱导。

[0574] 载体化AAV-阿达木单抗在TNFα模型中的功效:此研究被设计用于确定AAV.阿达木单抗在大鼠的hTNFα诱导的接合模型中的潜在功效和分布。基于满足研究目标所需的最小值选择用于测量的动物数量、数据收集时间点和参数。

[0575] 简言之,为评价载体化阿达木单抗治疗的功效:(i)在第-21天(TNF-α施用前21天)

以1.0E+9GC/眼睛的剂量在双眼(OU)中视网膜下(SR)施用载体(AAV8.CAG.阿达木单抗),或(ii)在第-1天(TNF-α施用前1天)IVT施用100、150、200或500ng/眼睛的商业化阿达木单抗(以5μL),接着在第0天通过玻璃体内(IVT)注射对Lewis大鼠施用50ng hTNFα(诱导)。在给药之前和在尸检时测量体重;在基线、4小时、24小时以及第3天和第7天进行眼科检查。尸检将在第7天进行,而对每只动物/组的一只眼睛进行转基因/TNFα水平分析,并对每只动物/组的一只眼睛进行组织病理学分析。所述研究汇总于表18中。

[0576] 表18.大鼠TNF-α靶富集实验设计:

组	动物数	治疗途径,(OU) 5 μL/眼睛	诱导剂途径,(OU)	实验终点	尸检
1	10	配制缓冲液,IVT (5 μL/眼睛) 第-1 天	hTNFα, IVT (50 ng, 5 μL/眼睛)	• 体重:在给药之前和在尸检时 • 眼科检查:基线、4 小时、24 小时以及第 3 天和第 7 天	**第 7 天** • 每只动物/组的一只眼睛用于转基因/TNFα 水平 • 每只动物/组的一只眼睛用于组织病理学
2	10	配制缓冲液,SR (2.5 μL/眼睛) 第-21 天			
3	10	阿达木单抗,IVT (5 μL/眼睛,500 ng) 第-1 天			
4	10	AAV.阿达木单抗,SR (2.5 μL/眼睛,1.00E09) 第-21 天			
5*	4	盐水,IVT 第-14 天	NA	• 体重:在给药之前和在尸检时 • 眼科检查:基线、第-13 天、第-12 天 • 眼部组织(全眼):IVT 注射(第-13 天和第-12 天)后 24 和 48 小时(每个时间点 n=2 只动物 OU) • 血清:IVT 注射(第-13 天和第-12 天)后 24 和 48 小时(终末期动物)	**给药后 24 和 48 小时** • n=2 只动物/组的双眼用于阿达木单抗组织水平 • 终末期动物(n=2 只动物/组/时间点)的血清用于全身性阿达木单抗水平
6*	4	阿达木单抗,IVT (100 ng/眼睛) 第-14 天			
7*	4	阿达木单抗,IVT (150 ng/眼睛) 第-14 天			
8*	4	阿达木单抗,IVT (200 ng/眼睛) 第-14 天			
9	4	阿达木单抗,IVT (500 ng/眼睛) 第-14 天			

[0577]

[0578] *注意,第5-9组中的动物将在第1和3组之前给药,以确定第3组所需的剂量水平。

[0579] 组织收集第1-4组(一只眼睛)、第5-8组(所有眼睛):在实验设计表中指定的时间点,将动物安乐死(方案将由IACUC批准)。在安乐死后,将使用31号胰岛素注射器自双(OU)眼收集房水(AH)。将AH(10-15μL)分配到聚丙烯管中,短暂离心以将流体收集到管的底部中,然后将10μL转移到预先贴有标签的2mL螺旋盖聚丙烯管中。然后将管快速冷冻,并且储存在-80℃下直至分析。在AH收集后,将眼睛摘除,并在单独的管中快速冷冻,并且随后储存在-80℃下。

[0580] 6.21实施例21:视网膜细胞中的调控元件(启动子)的评价

[0581] 在不同启动子和任选VH4内含子的控制下,用GFP或阿达木单抗制备若干AAV构建体,如下:

[0582] -AAV8.CAG.GFP或阿达木单抗

[0583] -AAV8.U1a.VH4.GFP或阿达木单抗

[0584] -AAV8.CB.VH4.GFP或阿达木单抗

[0585] -AAV8.CBlong.VH4.GFP或阿达木单抗

[0586] -AAV8.GRK1.VH4.GFP或阿达木单抗

[0587] -AAV8.Best1.VH4.GFP或阿达木单抗

[0588] -AAV8.Best1.GRK1.VH4.GFP或阿达木单抗

[0589] 每种启动子的序列提供于表1(上文)中。CAG被认为是强遍在启动子,而U1a或CB驱动中等水平的表达,并且就细胞类型而言是遍在的。也将在测试条件下测试CB长启动子(经延伸增加了来自鸡β-肌动蛋白启动子的5'UTR的100个核苷酸的CB启动子)的启动子强度。BEST1被认为是RPE特异性启动子,而GRK1对光感受器细胞中的转录控制展示出特异性。还制备了BEST1/GRK1串联启动子。串联启动子含有经修饰的GRK1序列,使得任何起始密码子(ATG)均被修饰(T被移除)以防止非预期的或异常的转录物。内含子任选位于启动子近端,编码序列的上游。阿达木单抗IgG构建体的序列提供于表8中。

[0590] 以两种不同的剂量(1.0E＝8或1.0E+09)视网膜下施用载体之后在小鼠模型中测试AAV8.CAG.阿达木单抗和AAV8.GRK1.阿达木单抗,并且提取并测量总阿达木单抗。在不同的时间点执行眼科测试(眼底和OCT成像)。在注射后第4-5周使动物安乐死并且对动物进行尸检,并且收集眼球。将眼部组织(视网膜、RPE和脉络膜及眼前节)收集到单独的管中,并且在液氮中快速冷冻。将管储存在-80℃下直至分析。将右眼在4%的多聚甲醛(PFA)中固定1-2小时,然后转移到1xPBS中。在目前的条件下,当在1.0E+8剂量下由CAG启动子驱动时,阿达木单抗浓度在RPE中最高。

[0591] 另外,用AAV受体(AAVR;Pillay等人,Curr Opin Virol.2017年6月;24:124-131.doi:10.1016/j.coviro.2017.06.003)转染ARPE-19视网膜细胞。然后在不同启动子的控制下用表达GFP的AAV顺式质粒转染ARPE-AAVR细胞,并且检查该细胞的GFP表达。在ARPE细胞中观察到强CB启动子驱动的GFP的表达,而BEST1、GRK1和BEST1/GRK启动子驱动的基因在所测试条件下是相当的。

[0592] 等同方案

[0593] 尽管参考本发明的具体实施方案对其进行了详细描述,但将要理解的是,功能上等同的变化形式在本发明的范围内。实际上,除了本文所示和描述的修改之外,本领域技术

人员根据前面的描述和附图将显而易见本发明的各种修改。此类修改旨在落入所附权利要求书的范围内。本领域技术人员将会认识到或能够仅采用常规实验确定出本文描述的本发明的具体实施方案的许多等同方案。此类等同方案旨在由所附权利要求书所涵盖。

[0594] 本专利说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请以引用的方式并入本文的专利说明书中，引用程度如同具体和单独地指示将每一单独的出版物、专利或专利申请全文以引用的方式并入本文。

序列表

<110> 再生生物股份有限公司(REGENXBIO INC)

<120> 用于眼部适应症的载体化抗TNF-α抗体

<130> 38013.0015P1

<150> 63/106,832

<151> 2020-10-28

<160> 277

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 246

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;重链阿达木单抗

<220>

<221> misc

<222> (226)..(229)

<223> 氨基酸226至229可以存在或不存在

<220>

<221> misc

<222> (230)..(236)

<223> 氨基酸230至236可以存在或不存在

<220>

<221> misc

<222> (237)..(246)

<223> 氨基酸237至246可以存在或不存在

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

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

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链阿达木单抗
<400> 2
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn Arg Ala Pro Tyr

85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 3
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链英夫利昔单抗
<220>
<221> misc
<222> (224)..(228)
<223> 氨基酸224至228可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (229)..(234)
<223> 氨基酸229至234可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (234)..(245)
<223> 氨基酸235至245可以存在或不存在
<400> 3
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Asn His

20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Glu Ile Arg Ser Lys Ser Ile Asn Ser Ala Thr His Tyr Ala Glu

50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ala

65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Thr Asp Leu Arg Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr

85 90 95

Tyr Cys Ser Arg Asn Tyr Tyr Gly Ser Thr Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu

245

<210> 4

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;轻链英夫利昔单抗

<400> 4

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Phe Val Gly Ser Ser

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

<210> 5
<211> 254
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链戈利木单抗
<220>
<221> misc
<222> (234)..(237)
<223> 氨基酸234至237可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (238)..(243)
<223> 氨基酸238至243可以存在或不存在

<220>
<221> misc
<222> (244)..(254)
<223> 氨基酸238至243可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (244)..(254)
<223> 氨基酸244至254可以存在或不存在
<400> 5

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

Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
245 250

<210> 6
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链戈利木单抗
<400> 6

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

<210> 7
<211> 235

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链萨特利珠单抗
<220>
<221> misc
<222> (225)..(230)
<223> 氨基酸225至230可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (231)..(235)
<223> 氨基酸231至235可以存在或不存在
<400> 7

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly
225 230 235

<210> 8
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链萨特利珠单抗
<400> 8

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

<210> 9
<211> 241
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链沙利姆单抗
<220>
<221> misc
<222> (221)..(224)
<223> 氨基酸221至224可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (225)..(230)
<223> 氨基酸225至230可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (231)..(241)
<223> 氨基酸231至241可以存在或不存在
<400> 9

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu

<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链沙利姆单抗
<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 11
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链司妥昔单抗
<220>
<221> misc
<222> (224)..(227)
<223> 氨基酸224至227可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (228)..(233)
<223> 氨基酸228至233可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (234)..(244)
<223> 氨基酸234至244可以存在或不存在
<400> 11
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Lys Leu Leu Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Ala Met Ser Trp Phe Arg Gln Ser Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Glu Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60
Thr Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Leu Trp Gly Tyr Tyr Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

Ser Val Phe Leu

<210> 12

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;轻链司妥昔单抗

<400> 12

Gln Ile Val Leu Ile Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Val Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Gly Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
115 120 125
Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
130 135 140
Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
145 150 155 160
Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175
Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
180 185 190
Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
195 200 205
Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 13
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链克拉扎珠单抗
<220>
<221> misc
<222> (225)..(228)
<223> 氨基酸225至228可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (229)..(234)
<223> 氨基酸229至234可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (235)..(245)
<223> 氨基酸235至245可以存在或不存在
<400> 13
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asn Tyr
20 25 30
Tyr Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 14
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链克拉扎珠单抗
<400> 14
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Asn Asn Glu
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 15
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链西鲁库单抗
<220>
<221> misc
<222> (224)..(227)
<223> 氨基酸224至227可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (228)..(233)
<223> 氨基酸228至233可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (234)..(244)

<223> 氨基酸234至244可以存在或不存在

<400> 15

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

<210> 16

<211> 213

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;轻链西鲁库单抗

<400> 16

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

<210> 17
<211> 242
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链奥洛珠单抗
<220>
<221> mis
<222> (223)..(231)
<223> 氨基酸223至231可以存在或不存在

<220>
<221> mis
<222> (232)..(242)
<223> 氨基酸232至242可以存在或不存在
<400> 17

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

<210> 18
<211> 214
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链奥洛珠单抗
<400> 18

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

<210> 19
<211> 247
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链戈利珠单抗
<220>

<221> misc
<222> (227)..(230)
<223> 氨基酸227至230可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (231)..(236)
<223> 氨基酸231至236可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (237)..(247)
<223> 氨基酸237至247可以存在或不存在
<400> 19

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

210 215 220
Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
245

<210> 20
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链戈利珠单抗
<400> 20
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Val Thr Ile Ser Cys Ala Gly Ala Asn Asn Asp Ile Gly Thr Tyr
20 25 30
Ala Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Lys Val Thr Thr Arg Ala Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80
Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Ser Tyr Arg Asn Phe
85 90 95
Asn Asn Ala Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140
Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys
145 150 155 160
Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175
Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190
Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205
Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

210 215

<210> 21
<211> 244
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;重链托珠单抗
<220>
<221> misc
<222> (224)..(227)
<223> 氨基酸224至227可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (228)..(233)
<223> 氨基酸228至233可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (234)..(244)
<223> 氨基酸234至244可以存在或不存在
<400> 21

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

145 150 155 160
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220
Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240
Ser Val Phe Leu

<210> 22
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;轻链托珠单抗
<400> 22

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

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 23
<211> 451
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;阿达木单抗重链
<400> 23
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
290 295 300
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445
Pro Gly Lys
450

<210> 24
<211> 730
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成构建体;阿达木单抗载体化IgG全编码蛋白

<400> 24

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
35 40 45
Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60
Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr
65 70 75 80
Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95
Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110
Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu
115 120 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys
370 375 380
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Glu Gly
465 470 475 480
Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
485 490 495
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
500 505 510
Val Thr Asn Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
515 520 525
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
530 535 540
Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
545 550 555 560
Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser
565 570 575
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
580 585 590
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Asn

595 600 605

Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
610 615 620

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
625 630 635 640

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
645 650 655

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
660 665 670

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
675 680 685

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
690 695 700

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
705 710 715 720

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
725 730

<210> 25

<211> 507

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;阿达木单抗载体化Fab全编码
蛋白

<400> 25

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
20 25 30

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

Phe Asp Asp Tyr Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
50 55 60

Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Thr Trp Asn Ser Gly His Ile Asp Tyr
65 70 75 80

Ala Asp Ser Val Glu Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
85 90 95

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
100 105 110

Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Val Ser Tyr Leu Ser Thr Ala Ser Ser Leu
115 120 125
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
145 150 155 160
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
225 230 235 240
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Glu
245 250 255
Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
260 265 270
Pro Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala
275 280 285
Leu Val Thr Asn Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
290 295 300
Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln
305 310 315 320
Gly Ile Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
325 330 335
Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro
340 345 350
Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
355 360 365
Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr
370 375 380
Asn Arg Ala Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
385 390 395 400
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
405 410 415
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

420 425 430
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
435 440 445
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
450 455 460
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
465 470 475 480
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
485 490 495
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
500 505

<210> 26
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (676)..(687)
<223> 核苷酸676至687可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (688)..(705)
<223> 核苷酸688至705可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (706)..(738)
<223> 核苷酸706至738可以存在或不存在
<400> 26
Gly Ala Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Thr Gly Gly Thr Gly Gly
1 5 10 15
Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Thr
20 25 30
Gly Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly
35 40 45
Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly Gly Cys Thr Gly Ala Gly Cys Thr
50 55 60
Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Thr Thr

65 70 75 80
Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Gly Ala Cys Gly Ala Cys Thr Ala Cys
85 90 95
Gly Cys Cys Ala Thr Gly Cys Ala Cys Thr Gly Gly Gly Thr Gly Ala
100 105 110
Gly Gly Cys Ala Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys Gly Gly Cys Ala Ala
115 120 125
Gly Gly Gly Cys Cys Thr Gly Gly Ala Gly Thr Gly Gly Gly Thr Gly
130 135 140
Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Thr Cys Ala Cys Cys Thr Gly Gly Ala
145 150 155 160
Ala Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Cys Ala Cys Ala Thr Cys Gly Ala
165 170 175
Cys Thr Ala Cys Gly Cys Cys Gly Ala Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly
180 185 190
Gly Ala Gly Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Thr Cys Ala Cys Cys Ala
195 200 205
Thr Cys Ala Gly Cys Ala Gly Gly Gly Ala Cys Ala Ala Cys Gly Cys
210 215 220
Cys Ala Ala Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys
225 230 235 240
Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Thr Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Cys
245 250 255
Thr Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys Gly Ala Gly Gly Ala Cys Ala Cys
260 265 270
Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Thr Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Cys
275 280 285
Gly Cys Cys Ala Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Thr Ala Cys Cys
290 295 300
Thr Gly Ala Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly
305 310 315 320
Cys Cys Thr Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Gly Gly Gly Gly Cys
325 330 335
Cys Ala Gly Gly Gly Cys Ala Cys Cys Cys Thr Gly Gly Thr Gly Ala
340 345 350
Cys Cys Gly Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly Cys Cys Ala Gly
355 360 365
Cys Ala Cys Cys Ala Ala Gly Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys
370 375 380

Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Gly Cys Cys Cys
385 390 395 400
Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Ala Cys
405 410 415
Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Cys Cys Gly Cys Cys
420 425 430
Gly Cys Cys Cys Thr Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Gly Gly
435 440 445
Thr Gly Ala Ala Gly Gly Ala Cys Thr Ala Cys Thr Thr Cys Cys Cys
450 455 460
Cys Gly Ala Gly Cys Cys Cys Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
465 470 475 480
Ala Gly Cys Thr Gly Gly Ala Ala Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly
485 490 495
Cys Cys Cys Thr Gly Ala Cys Cys Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Thr
500 505 510
Gly Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr Thr Cys Cys Cys Cys Gly Cys Cys
515 520 525
Gly Thr Gly Cys Thr Gly Cys Ala Gly Ala Gly Cys Ala Gly Cys Gly
530 535 540
Gly Cys Cys Thr Gly Thr Ala Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Ala Gly
545 550 555 560
Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly Thr Gly
565 570 575
Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Ala Gly Cys Cys Thr Gly Gly
580 585 590
Gly Cys Ala Cys Cys Cys Ala Gly Ala Cys Cys Thr Ala Cys Ala Thr
595 600 605
Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Ala Ala Cys Cys Ala Cys
610 615 620
Ala Ala Gly Cys Cys Cys Ala Gly Cys Ala Ala Cys Ala Cys Cys Ala
625 630 635 640
Ala Gly Gly Thr Gly Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Ala Gly Gly Thr
645 650 655
Gly Gly Ala Gly Cys Cys Cys Ala Ala Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys
660 665 670
Gly Ala Cys Ala Ala Gly Ala Cys Cys Cys Ala Cys Ala Cys Cys Thr
675 680 685
Gly Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Cys

690 695 700

Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Cys Thr Gly Cys Thr Gly Gly Gly Cys

705 710 715 720

Gly Gly Cys Cys Cys Cys Ala Gly Cys Gly Thr Gly Thr Thr Cys Cys

725 730 735

Thr Gly

<210> 27

<211> 642

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;抗体

<400> 27

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60

atcacctgca gggccagcca gggcatcagg aactacctgg cctggtacca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacgcc gccagcaccc tgcagagcgg cgtgcccagc 180

aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacgtgg ccacctacta ctgccagagg tacaacaggg ccccctacac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggagatcaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccc 360

agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420

cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480

gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540

ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600

ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 28

<211> 734

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;抗体片段

<220>

<221> misc

<222> (673)..(684)

<223> 核苷酸673至684可以存在或不存在

<220>

<221> misc

<222> (685)..(702)

<223> 核苷酸685至702可以存在或不存在

<220>

<221> misc
<222> (703)..(734)
<223> 核苷酸703至734可以存在或不存在
<400> 28
gaggtgaagc tggaggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcggcag catgaagctg 60
agctgcgtgg ccagcggctt catcttcagc aaccactgga tgaactgggt gaggcagagc 120
cccgagaagg gcctggagtg ggtggccgag atcaggagca agagcatcaa cagcgccacc 180
cactacgccg agagcgtgaa gggcaggttc accatcagca gggacgacag caagagcgcc 240
gtgtacctgc agatgaccga cctgaggacc gaggacaccg gcgtgtacta ctgcagcagg 300
aactactacg gcagcaccta cgactactgg ggccagggca ccaccctgac cgtgagcagc 360
gccagcacca agggccccag cgtgttcccc ctggccccca gcagcaagag caccagcggc 420
ggcaccgccg ccctgggctg cctggtgaag gactacttcc ccgagcccgt gaccgtgagc 480
tggaacagcg gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc ccgccgtgct gcagagcagc 540
ggcctgtaca gcctgagcag cgtggtgacc gtgcccagca gcagcctggg cacccagacc 600
tacatctgca acgtgaacca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggagccc 660
aagagctgcg acaagaccca cacctgcccc ccctgccccg cccccgagct gctgggcggc 720
cccagcggtt cctg 734
<210> 29
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 29
gacatcctgc tgacccagag ccccgccatc ctgagcgtga gccccggcga gagggtgagc 60
ttcagctgca gggccagcca gttcgtgggc agcagcatcc actggtacca gcagaggacc 120
aacggcagcc ccaggctgct gatcaagtac gccagcgaga gcatgagcgg catccccagc 180
aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga gcatcaacac cgtggagagc 240
gaggacatcg ccgactacta ctgccagcag agccacagct ggcccttcac cttcggcagc 300
ggcaccaacc tggaggtgaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccc 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642
<210> 30
<211> 720
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (659)..(669)
<223> 氨基酸659至669可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (670)..(687)
<223> 氨基酸670至687可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (688)..(720)
<223> 氨基酸688至720可以存在或不存在
<400> 30

agcaagctgc aggtgcagct ggtggagagc ggcggcggcg tggtgcagcc cggcaggagc 60
ctgaggctga gctgcgccgc cagcggcttc atcttcagca gctacgccat gcactgggtg 120
aggcaggccc ccggcaacgg cctggagtgg gtggccttca tgagctacga cggcagcaac 180
aagaagtacg ccgacagcgt gaagggcagg ttcaccatca gcagggacaa cagcaagaac 240
accctgtacc tgcagatgaa cagcctgagg gccgaggaca ccgccgtgta ctactgcgcc 300
agggacaggg gcatcgccgc cggcggcaac tactactact acggcatgga cgtgtggggc 360
cagggcacca ccgtgaccgt gagcagcgcc agcaccaagg gccccagcgt gttccccctg 420
gcccccagca gcaagagcac cagcggcggc accgccgccc tgggctgcct ggtgaaggac 480
tacttccccg agcccgtgac cgtgagctgg aacagcggcg ccctgaccag cggcgtgcac 540
accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg 600
cccagcagca gcctgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaaccacaa gcccagcaag 660
acccacacct gccccccctg ccccgccccc gagctgctgg gcggccccag cgtgttcctg 720

<210> 31
<211> 654
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 31

gccggcagcg agatcgtgct gacccagagc cccgccaccc tgagcctgag ccccggcgag 60
agggccaccc tgagctgcag ggccagccag agcgtgtaca gctacctggc ctggtaccag 120
cagaagcccg gccaggcccc caggctgctg atctacgacg ccagcaacag ggccaccggc 180
atccccgcca ggttcagcgg cagcggcagc ggcaccgact tcaccctgac catcagcagc 240
ctggagcccg aggacttcgc cgtgtactac tgccagcaga ggagcaactg gccccccttc 300

accttcggcc ccggcaccaa ggtggacatc aagaggaccg tggccgcccc cagcgtgttc 360
atcttccccc ccagcgacga gcagctgaag agcggcaccg ccagcgtggt gtgcctgctg 420
aacaacttct accccaggga ggccaaggtg cagtggaagg tggacaacgc cctgcagagc 480
ggcaacagcc aggagagcgt gaccgagcag gacagcaagg acagcaccta cagcctgagc 540
agcaccctga ccctgagcaa ggccgactac gagaagcaca aggtgtacgc ctgcgaggtg 600
acccaccagg gcctgagcag ccccgtgacc aagagcttca acaggggcga gtgc 654

<210> 32
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (673)..(690)
<223> 氨基酸673至690可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (691)..(705)
<223> 氨基酸691至705可以存在或不存在
<400> 32

caggtgcagc tgcaggagag cggccccggc ctggtgaagc ccagcgagac cctgagcctg 60
acctgcgccg tgagcggcca cagcatcagc cacgaccacg cctggagctg ggtgaggcag 120
ccccccggcg agggcctgga gtggatcggc ttcatcagct acagcggcat caccaactac 180
aaccccagcc tgcagggcag ggtgaccatc agcagggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgag ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc caggagcctg 300
gccaggacca ccgccatgga ctactggggc gagggcaccc tggtgaccgt gagcagcgcc 360
agcaccaagg gccccagcgt gttccccctg gcccccagca gcaagagcac cagcggcggc 420
accgccgccc tgggctgcct ggtgaaggac tacttccccg agcccgtgac cgtgagctgg 480
aacagcggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttccccg ccgtgctgca gagcagcggc 540
ctgtacagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg cccagcagca acttcggcac ccagacctac 600
acctgcaacg tggaccacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaccgt ggagaggaag 660
agctgcgtgg agtgcccccc ctgccccgcc ccccccgtgg ccggc 705

<210> 33
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段

<400> 33

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagcgtgacc 60
atcacctgcc aggccagcac cgacatcagc agccacctga actggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccgagctgct gatctactac ggcagccacc tgctgagcgg cgtgcccagc 180
aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccttca ccatcagcag cctggaggcc 240
gaggacgccg ccacctacta ctgcggccag ggcaacaggc tgccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggagatcga gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccc 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 34
<211> 723
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (661)..(672)
<223> 核苷酸661至672可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (673)..(690)
<223> 核苷酸673至690可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (691)..(723)
<223> 核苷酸691至723可以存在或不存在
<400> 34

gaggtgcagc tggtggagag cggcggcggc ctggtgcagc ccggcaggag cctgaggctg 60
agctgcgccg ccagcaggtt caccttcgac gactacgcca tgcactgggt gaggcaggcc 120
cccggcaagg gcctggagtg ggtgagcggc atcagctgga acagcggcag gatcggctac 180
gccgacagcg tgaagggcag gttcaccatc agcagggaca acgccgagaa cagcctgttc 240
ctgcagatga acggcctgag ggccgaggac accgccctgt actactgcgc caagggcagg 300
gacagcttcg acatctgggg ccagggcacc atggtgaccg tgagcagcgc cagcaccaag 360
ggccccagcg tgttcccccc ggcccccagc agcaagagca ccagcggcgg caccgccgcc 420
ctgggctgcc tggtgaagga ctacttcccc gagcccgtga ccgtgagctg gaacagcggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gccgtgctgc agagcagcgg cctgtacagc 540
ctgagcagcg tggtgaccgt gcccagcagc agcctgggca cccagaccta catctgcaac 600
gtgaaccaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggagcccaa gagctgcgac 660
aagacccaca cctgcccccc ctgccccgcc cccgagctgc tgggcggccc cagcgtgttc 720
ctg 723

<210> 35
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 35

gacatccaga tgacccagag ccccagcagc gtgagcgcca gcgtgggcga cagggtgacc 60
atcacctgca gggccagcca gggcatcagc agctggctgg cctggtacca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagcagcc tggagagcgg cgtgcccagc 180
aggttcagcg gcagcggcag cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttcg ccagctacta ctgccagcag gccaacagct tcccctacac cttcggccag 300
ggcaccaagc tggagatcaa gaggaccgtg gccgccccca gcgtgttcat cttcccccca 360
agcgacgagc agctgaagag cggcaccgcc agcgtggtgt gcctgctgaa caacttctac 420
cccagggagg ccaaggtgca gtggaaggtg gacaacgccc tgcagagcgg caacagccag 480
gagagcgtga ccgagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaagg ccgactacga gaagcacaag gtgtacgcct gcgaggtgac ccaccagggc 600
ctgagcagcc ccgtgaccaa gagcttcaac aggggcgagt gc 642

<210> 36
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670至681可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682至699可以存在或不存在
<220>
<221> misc

<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700至732可以存在或不存在
<400> 36
gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcaaa ctgctgaaac cgggcggcag cctgaaactg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc agctttgcga tgagctggtt tcgccagagc 120
ccggaaaaac gcctggaatg ggtggcggaa attagcagcg gcggcagcta tacctattat 180
ccggataccg tgaccggccg ctttaccatt agccgcgata acgcgaaaaa caccctgtat 240
ctggaaatga gcagcctgcg cagcgaagat accgcgatgt attattgcgc gcgcggcctg 300
tggggctatt atgcgctgga ttattggggc cagggcacca gcgtgaccgt gagcagcgcg 360
agcaccaaag gcccgagcgt gtttccgctg gcgccgagca gcaaaagcac cagcggcggc 420
accgcggcgc tgggctgcct ggtgaaagat tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480
aacagcggcg cgctgaccag cggcgtgcat acctttccgg cggtgctgca gagcagcggc 540
ctgtatagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg ccgagcagca gcctgggcac ccagacctat 600
atttgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaagtgg ataaaaaagt ggaaccgaaa 660
agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720
agcgtgttcc tg 732
<210> 37
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 37
cagattgtgc tgattcagag cccggcgatt atgagcgcga gcccgggcga aaaagtgacc 60
atgacctgca gcgcgagcag cagcgtgagc tatatgtatt ggtatcagca gaaaccgggc 120
agcagcccgc gcctgctgat ttatgatacc agcaacctgg cgagcggcgt gccggtgcgc 180
tttagcggca gcggcagcgg caccagctat agcctgacca ttagccgcat ggaagcggaa 240
gatgcggcga cctattattg ccagcagtgg agcggctatc cgtatacctt tggcggcggc 300
accaaactgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatttt tccgccgagc 360
gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg 420
cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgctgc agagcggcaa cagccaggaa 480
agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540
agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgaccca tcagggcctg 600
agcagcccgg tgaccaaaag ctttaaccgc ggcgaatgc 639
<210> 38
<211> 735
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (673)..(684)
<223> 核苷酸673至684可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (685)..(702)
<223> 核苷酸685至702可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (703)..(735)
<223> 核苷酸703至735可以存在或不存在
<400> 38
gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tagcctgagc aactattatg tgacctgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtgggcatt atttatggca gcgatgaaac cgcgtatgcg 180
accagcgcga ttggccgctt taccattagc cgcgataaca gcaaaaacac cctgtatctg 240
cagatgaaca gcctgcgcgc ggaagatacc gcggtgtatt attgcgcgcg cgatgatagc 300
agcgattggg atgcgaaatt taacctgtgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
gcgagcacca aaggcccgag cgtgtttccg ctggcgccga gcagcaaaag caccagcggc 420
ggcaccgcgg cgctgggctg cctggtgaaa gattattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480
tggaacagcg gcgcgctgac cagcggcgtg cataccttтc cggcggtgct gcagagcagc 540
ggcctgtata gcctgagcag cgtggtgacc gtgccgagca gcagcctggg cacccagacc 600
tatatttgca acgtgaacca taaaccgagc aacaccaaag tggataaacg cgtggaaccg 660
aaaagctgcg ataagaccca cacctgcccc ccctgccccg cccccgagct gctgggcggc 720
cccagcgtgt tcctg 735
<210> 39
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670至681可以存在或不存在
<220>
<221> misc

<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682至699可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700至732可以存在或不存在
<400> 39
gcgattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgcc aggcgagcca gagcattaac aacgaactga gctggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttatcgc gcgagcaccc tggcgagcgg cgtgccgagc 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gatgattttg cgacctatta ttgccagcag ggctatagcc tgcgcaacat tgataacgcg 300
tttggcggcg gcaccaaagt ggaaattaaa cgcaccgtgg cggcgccgag cgtgtttatt 360
tttccgccga gcgatgaaca gctgaaaagc ggcaccgcga gcgtggtgtg cctgctgaac 420
aacttttatc cgcgcgaagc gaaagtgcag tggaaagtgg ataacgcgct gcagagcggc 480
aacagccagg aaagcgtgac cgaacaggat agcaaagata gcacctatag cctgagcagc 540
accctgaccc tgagcaaagc ggattatgaa aaacataaag tgtatgcgtg cgaagtgacc 600
catcagggcc tgagcagccc ggtgaccaaa agctttaacc gcggcgaatg cgaaccgaaa 660
agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720
agcgtgttcc tg 732
<210> 40
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670至681可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682至699可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700至732可以存在或不存在
<400> 40

gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt tacctttagc ccgtttgcga tgagctgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtggcgaaa attagcccgg gcggcagctg gacctattat 180
agcgataccg tgaccggccg ctttaccatt agccgcgata acgcgaaaaa cagcctgtat 240
ctgcagatga acagcctgcg cgcggaagat accgcggtgt attattgcgc gcgccagctg 300
tggggctatt atgcgctgga tatttggggc cagggcacca ccgtgaccgt gagcagcgcg 360
agcaccaaag gcccgagcgt gtttccgctg gcgccgagca gcaaaagcac cagcggcggc 420
accgcggcgc tgggctgcct ggtgaaagat tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480
aacagcggcg cgctgaccag cggcgtgcat acctttccgg cggtgctgca gagcagcggc 540
ctgtatagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg ccgagcagca gcctgggcac ccagacctat 600
atttgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaagtgg ataaaaaagt ggaaccgaaa 660
agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720
agcgtgttcc tg 732

<210> 41
<211> 639
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 41

gaaattgtgc tgacccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccgggcga acgcgcgacc 60
ctgagctgca gcgcgagcat tagcgtgagc tatatgtatt ggtatcagca gaaaccgggc 120
caggcgccgc gcctgctgat ttatgatatg agcaacctgg cgagcggcat tccggcgcgc 180
tttagcggca gcggcagcgg caccgatttt accctgacca ttagcagcct ggaaccggaa 240
gattttgcgg tgtattattg catgcagtgg agcggctatc cgtatacctt tggcggcggc 300
accaaagtgg aaattaaacg caccgtggcg gcgccgagcg tgtttatttt tccgccgagc 360
gatgaacagc tgaaaagcgg caccgcgagc gtggtgtgcc tgctgaacaa cttttatccg 420
cgcgaagcga aagtgcagtg gaaagtggat aacgcgctgc agagcggcaa cagccaggaa 480
agcgtgaccg aacaggatag caaagatagc acctatagcc tgagcagcac cctgaccctg 540
agcaaagcgg attatgaaaa acataaagtg tatgcgtgcg aagtgaccca tcagggcctg 600
agcagcccgg tgaccaaaag ctttaaccgc ggcgaatgc 639

<210> 42
<211> 726
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc

<222> (667)..(693)
<223> 核苷酸667至693可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (694)..(726)
<223> 核苷酸694至726可以存在或不存在
<400> 42
gaagtgcagc tggtggaaag cggcggcggc ctggtgcagc cgggcggcag cctgcgcctg 60
agctgcgcgg cgagcggctt taactttaac gattatttta tgaactgggt gcgccaggcg 120
ccgggcaaag gcctggaatg ggtggcgcag atgcgcaaca aaaactatca gtatggcacc 180
tattatgcgg aaagcctgga aggccgcttt accattagcc gcgatgatag caaaaacagc 240
ctgtatctgc agatgaacag cctgaaaacc gaagataccg cggtgtatta ttgcgcgcgc 300
gaaagctatt atggctttac cagctattgg ggccagggca ccctggtgac cgtgagcagc 360
gcgagcacca aaggcccgag cgtgtttccg ctggcgccgt gcagccgcag caccagcgaa 420
agcaccgcgg cgctgggctg cctggtgaaa gattattttc cggaaccggt gaccgtgagc 480
tggaacagcg gcgcgctgac cagcggcgtg cataccttc cggcggtgct gcagagcagc 540
ggcctgtata gcctgagcag cgtggtgacc gtgccgagca gcagcctggg caccaaaacc 600
tatacctgca acgtggatca taaaccgagc aacaccaaag tggataaacg cgtggagagc 660
aagtacggcc ccccctgccc cccctgcccc gcccccgagt tcctgggcgg ccccagcgtg 720
ttcctg 726
<210> 43
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 43
gatattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgcc aggcgagcca ggatattggc attagcctga gctggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttataac gcgaacaacc tggcggatgg cgtgccgagc 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccctga ccattagcag cctgcagccg 240
gaagattttg cgacctatta ttgcctgcag cataacagcg cgccgtatac ctttggccag 300
ggcaccaaac tggaaattaa acgcaccgtg gcggcgccga gcgtgtttat ttttccgccg 360
agcgatgaac agctgaaaag cggcaccgcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420
ccgcgcgaag cgaaagtgca gtggaaagtg gataacgcgc tgcagagcgg caacagccag 480
gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctata gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcagggc 600
ctgagcagcc cggtgaccaa aagctttaac cgcggcgaat gc 642
<210> 44

<211> 741
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<220>
<221> misc
<222> (679)..(690)
<223> 核苷酸679至690可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (691)..(708)
<223> 核苷酸691至708可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (709)..(741)
<223> 核苷酸709至741可以存在或不存在
<400> 44
gaagtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgaaac cgagccagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcgg cagcattacc agccgctatt atgcgtggag ctggattcgc 120
cagccgccgg gcaaaggcct ggaatggatt ggcgtgattg attatgatgg cgatacctat 180
tatagcccga gcctgaaaag ccgcgtgagc attagctggg ataccagcaa aaaccagttt 240
agcctgaaac tgagcagcgt gaccccggcg gataccgcgg tgtattattg cgcgcgcgat 300
ccggatgtgg tgaccggctt tcattatgat tattggggcc agggcaccat ggtgaccgtg 360
agcagcgcga gcaccaaagg cccgagcgtg tttccgctgg cgccgagcag caaaagcacc 420
agcggcggca ccgcggcgct gggctgcctg gtgaaagatt attttccgga accggtgacc 480
gtgagctgga acagcggcgc gctgaccagc ggcgtgcata cctttccggc ggtgctgcag 540
agcagcggcc tgtatagcct gagcagcgtg gtgaccgtgc cgagcagcag cctgggcacc 600
cagacctata tttgcaacgt gaaccataaa ccgagcaaca ccaaagtgga taaaaaagtg 660
gaaccgaaaa gctgcgataa gacccacacc tgccccccct gccccgcccc cgagctgctg 720
ggcggcccca gcgtgttcct g 741
<210> 45
<211> 648
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 45
cagagcgcgc tgacccagcc gccgagcgtg agcggcaccc cgggccagag cgtgaccatt 60

agctgcgcgg gcgcgaacaa cgatattggc acctatgcgt atgtgagctg gtatcagcag 120
ctgccgggca ccgcgccgaa actgatgatt tataaagtga ccacccgcgc gagcggcatt 180
ccggatcgct ttagcggcag caaaagcggc aacaccgcga gcctgaccat tagcggcctg 240
caggcggaag atgaagcgga ttattattgc gcgagctatc gcaactttaa caacgcggtg 300
tttggcaccg gcaccaaact gaccgtgctg ggccagccga aagcggcgcc gagcgtgacc 360
ctgtttccgc cgagcagcga agaactgcag gcgaacaaag cgaccctggt gtgcctgatt 420
agcgattttt atccgggcgc ggtgaccgtg gcgtggaaag cggatagcag cccggtgaaa 480
gcgggcgtgg aaaccaccac cccgagcaaa cagagcaaca acaaatatgc ggcgagcagc 540
tatctgagcc tgaccccgga acagtggaaa agccatcgca gctatagctg ccaggtgacc 600
catgaaggca gcaccgtgga aaaaaccgtg gcgccgaccg aatgcagc 648

<210> 46
<211> 4513
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 46

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120
aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180
atcctctaga actatagcta gtcgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat 240
tacggggtca ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa 300
tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt 360
tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta 420
aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt 480
caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc 540
tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac 600
gttctgcttc actctcccca tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat 660
tttttaatta ttttgtgcag cgatgggggc ggggggggggg gggggcgcgg cgccaggcgg 720
ggcggggcgg ggcgaggggc ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca 780
gagcggcgcg ctccgaaagt ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa 840
aaagcgaagc gcgcggcggg cgggagtcgc tgcgcgctgc cttcgccccg tgccccgctc 900
cgccgccgcc tcgcgccgcc cgccccggct ctgactgacc gcgttactcc cacaggtgag 960
cgggcgggac ggcccttctc ctccgggctg taattagcgc ttggtttaat gacggcttgt 1020
ttcttttctg tggctgcgtg aaagccttga ggggctccgg gagggccctt tgtgcggggg 1080
gagcggctcg gggggtgcgt gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggctccgc 1140
gctgcccggc ggctgtgagc gctgcgggcg cggcgcgggg ctttgtgcgc tccgcagtgt 1200
gcgcgagggg agcgcggccg ggggcggtgc cccgcggtgc gggggggggct gcgaggggaa 1260
caaaggctgc gtgcggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca gggggtgtgg gcgcgtcggt 1320

cgggctgcaa ccccccctgc acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggcttcggg 1380
tgcggggctc cgtacggggc gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcggca 1440
ggtgggggtg ccgggcgggg cggggccgcc tcgggccggg gagggctcgg gggaggggcg 1500
cggcggcccc cggagcgccg gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgcctttt 1560
atggtaatcg tgcgagaggg cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa 1620
atctgggagg cgccgccgca ccccctctag cgggcgcggg gcgaagcggt gcggcgccgg 1680
caggaaggaa atgggcgggg agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc 1740
tctccagcct cggggctgtc cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac ggggcagggc 1800
ggggttcggc ttctggcgtg tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttcatgc 1860
cttcttcttt ttcctacagc tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcatcattt 1920
tggcaaagaa ttcgccacca tgtacagaat gcagctgctg ctgctcattg ccctgtctct 1980
ggccctggtc accaattctg aagtgcagct ggtggaaagt ggtggtggac tggtgcagcc 2040
tggcagaagc ctgagactgt cttgtgctgc ctctggcttc acctttgatg actatgccat 2100
gcactgggtc agacaggccc ctggcaaagg actggaatgg gtgtcagcca tcacctggaa 2160
ctctggccac attgactatg ctgactctgt ggaaggcaga ttcaccatca gcagagacaa 2220
tgccaagaac agcctgtacc tgcagatgaa ctccctgaga gctgaggaca cagcagtgta 2280
ctactgtgcc aaggtgtcct acctgagcac agccagcagc ctggattatt ggggccaggg 2340
cacactggtt acagtgtcct ctgccagcac aaagggcccc tctgtttttc cactggctcc 2400
cagcagcaag agcaccagtg gtggaacagc tgccctgggc tgtctggtca aggattactt 2460
ccctgagcct gtgacagtgt cttggaactc aggggctctg acctctgggg tgcacacatt 2520
tccagctgtg ctgcagtcct ctggcctgta ctctctgtcc tctgtggtca cagtgcctag 2580
ctctagcctg ggcacccaga cctacatctg caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa 2640
ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg tgacaagacc cacacctgtc ctccatgtcc 2700
tgctccagaa ctgcttggag gcccttctgt gttcctgttt cctccaaagc ctaaggacac 2760
cctgatgatc agcagaaccc ctgaagtgac ctgtgtggtg gttgatgtgt cccatgagga 2820
cccagaagtg aagttcaatt ggtatgtgga tggggttgaa gtgcacaatg ctaagaccaa 2880
gcctagagag gaacagtaca acagcaccta cagagtggtg tctgtgctga cagtgctgca 2940
tcaggactgg ctgaatggca aagagtacaa gtgcaaagtg tccaacaagg ccctgcctgc 3000
tcctattgag aaaaccatct ccaaggccaa gggccagcca agagaacccc aggtttacac 3060
actgccacct agcagagatg agctgaccaa gaaccaggtg tccctgacct gcctggttaa 3120
gggcttctac ccctctgaca ttgctgtgga atgggagagc aatggccagc ctgagaacaa 3180
ctacaagaca acccctcctg tgctggactc tgatggctca ttcttcctgt acagcaagct 3240
gactgtggac aagtccagat ggcagcaggg gaatgtgttc agctgctctg tgatgcatga 3300
ggccctgcac aaccactaca cccagaaaag tctgagtctg agccctggca agagaaagag 3360
aagaggctct ggagaaggca gaggctccct gctgacatgt ggggatgttg aagagaatcc 3420
tgggcctatg tataggatgc aactgctcct cctgattgct ctgagcctgg ctcttgtgac 3480
caactctgac atccagatga cacagagccc tagcagcctg tctgcttctg tgggagacag 3540
agtgaccatc acatgcagag ccagccaggg aatcagaaac tacctggcct ggtatcagca 3600
aaagcctggc aaggccccta agctgctgat ctatgcagcc agcacactgc agtcaggggt 3660

gccaagcaga ttttcaggct ctggctctgg cacagacttc accctgacca tttctagcct 3720
gcagcctgag gatgtggcca cctactactg ccagagatac aacagagccc catacacctt 3780
tggacagggc acaaaggtgg aaatcaagag aacagtggct gccccatctg tgttcatctt 3840
cccaccatct gatgaacagc tgaagtctgg cactgcctct gttgtgtgcc tgctgaacaa 3900
cttctaccct agagaagcca aggtgcagtg gaaggttgac aatgccctgc agtctggcaa 3960
tagccaagaa tctgtgacag agcaggactc caaggattcc acctacagcc tgagcagcac 4020
cctgacactg agcaaggctg actatgagaa gcacaaagtg tatgcctgtg aagtgacaca 4080
ccagggactg agcagcccag tgaccaagag cttcaacagg ggagagtgct gataactcga 4140
ggacggggtg aactacgcct gaggatccga tctttttccc tctgccaaaa attatgggga 4200
catcatgaag ccccttgagc atctgacttc tggctaataa aggaaattta ttttcattgc 4260
aatagtgtgt tggaattttt tgtgtctctc actcggaagc aattcgttga tctgaatttc 4320
gaccacccat aatacccatt accctggtag ataagtagca tggcgggtta atcattaact 4380
acaaggaacc cctagtgatg gagttggcca ctccctctct gcgcgctcgc tcgctcactg 4440
aggccgggcg accaaaggtc gcccgacgcc cgggctttgc ccgggcggcc tcagtgagcg 4500
agcgagcgcg cag 4513

<210> 47
<211> 4092
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 47

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60
catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120
acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180
ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240
aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300
ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360
tagtcatcgc tattaccatg gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct 420
ccccccccctc cccaccccca attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga 480
tgggggcggg gggggggggg gggcgcgcgc caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg 540
gcggggcgag gcggagaggt gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtttc 600
cttttatggc gaggcggcgg cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcgg 660
gagtcgctgc gcgctgcctt cgccccgtgc cccgctccgc cgccgcctcg cgccgcccgc 720
cccggctctg actgaccgcg ttactcccac aggtgagcgg gcgggacggc ccttctcctc 780
cgggctgtaa ttagcgcttg gtttaatgac ggcttgtttc ttttctgtgg ctgcgtgaaa 840
gccttgaggg gctccgggag ggccctttgt gcgggggggag cggctcgggg ggtgcgtgcg 900
tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gctccgcgct gcccggcggc tgtgagcgct 960
gcgggcgcgg cgcggggctt tgtgcgctcc gcagtgtgcg cgaggggagc gcggccgggg 1020

gcggtgcccc gcggtgcggg gggggctgcg aggggaacaa aggctgcgtg cggggtgtgt 1080
gcgtgggggg gtgagcaggg ggtgtgggcg cgtcggtcgg gctgcaaccc cccctgcacc 1140
cccctccccg agttgctgag cacggcccgg cttcgggtgc ggggctccgt acggggcgtg 1200
gcgcggggct cgccgtgccg ggcgggggggt ggcggcaggt gggggtgccg ggcggggcgg 1260
ggccgcctcg ggccggggag ggctcggggg aggggcgcgg cggcccccgg agcgccggcg 1320
gctgtcgagg cgcggcgagc cgcagccatt gccttttatg gtaatcgtgc gagagggcgc 1380
agggacttcc tttgtcccaa atctgtgcgg agccgaaatc tgggaggcgc cgccgcaccc 1440
cctctagcgg gcgcggggcg aagcggtgcg gcgccggcag gaaggaaatg ggcggggagg 1500
gccttcgtgc gtcgccgcgc cgccgtcccc ttctccctct ccagcctcgg ggctgtccgc 1560
gggggacgg ctgccttcgg gggggacggg gcagggcggg gttcggcttc tggcgtgtga 1620
ccggcggctc tagagcctct gctaaccatg ttcatgcctt cttctttttc ctacagctcc 1680
tgggcaacgt gctggttatt gtgctgtctc atcattttgg caaagaattc gccaccatgt 1740
acagaatgca gctgctgctg ctcattgccc tgtctctggc cctggtcacc aattctgaag 1800
tgcagctggt ggaaagtggt ggtggactgg tgcagcctgg cagaagcctg agactgtctt 1860
gtgctgcctc tggcttcacc tttgatgact atgccatgca ctgggtcaga caggcccctg 1920
gcaaaggact ggaatgggtg tcagccatca cctggaactc tggccacatt gactatgctg 1980
actctgtgga aggcagattc accatcagca gagacaatgc caagaacagc ctgtacctgc 2040
agatgaactc cctgagagct gaggacacag cagtgtacta ctgtgccaag gtgtcctacc 2100
tgagcacagc cagcagcctg gattattggg gccagggcac actggttaca gtgtcctctg 2160
ccagcacaaa gggcccctct gtttttccac tggctcccag cagcaagagc accagtggtg 2220
gaacagctgc cctgggctgt ctggtcaagg attacttccc tgagcctgtg acagtgtctt 2280
ggaactcagg ggctctgacc tctggggtgc acacatttcc agctgtgctg cagtcctctg 2340
gcctgtactc tctgtcctct gtggtcacag tgcctagctc tagcctgggc acccagacct 2400
acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag gtggaaccca 2460
agagctgtga caagacccac acctgtcctc catgtcctgc tccagaactg cttggaggcc 2520
cttctgtgtt cctgtttcct ccaaagccta aggacaccct gatgatcagc agaacccctg 2580
aagtgacctg tgtggtggtt gatgtgtccc atgaggaccc agaagtgaag ttcaattggt 2640
atgtggatgg ggttgaagtg cacaatgcta agaccaagcc tagagaggaa cagtacaaca 2700
gcacctacag agtggtgtct gtgctgacag tgctgcatca ggactggctg aatggcaaag 2760
agtacaagtg caaagtgtcc aacaaggccc tgcctgctcc tattgagaaa accatctcca 2820
aggccaaggg ccagccaaga gaaccccagg tttacacact gccacctagc agagatgagc 2880
tgaccaagaa ccaggtgtcc ctgacctgcc tggttaaggg cttctacccc tctgacattg 2940
ctgtggaatg ggagagcaat ggccagcctg agaacaacta caagacaacc cctcctgtgc 3000
tggactctga tggctcattc ttcctgtaca gcaagctgac tgtggacaag tccagatggc 3060
agcaggggaa tgtgttcagc tgctctgtga tgcatgaggc cctgcacaac cactacaccc 3120
agaaaagtct gagtctgagc cctggcaaga gaaagagaag aggctctgga gaaggcagag 3180
gctccctgct gacatgtggg gatgttgaag agaatcctgg gcctatgtat aggatgcaac 3240
tgctcctcct gattgctctg agcctggctc ttgtgaccaa ctctgacatc cagatgacac 3300
agagccctag cagcctgtct gcttctgtgg gagacagagt gaccatcaca tgcagagcca 3360

gccagggaat cagaaactac ctggcctggt atcagcaaaa gcctggcaag gcccctaagc 3420
tgctgatcta tgcagccagc acactgcagt caggggtgcc aagcagattt tcaggctctg 3480
gctctggcac agacttcacc ctgaccattt ctagcctgca gcctgaggat gtggccacct 3540
actactgcca gagatacaac agagccccat acacctttgg acagggcaca aaggtggaaa 3600
tcaagagaac agtggctgcc ccatctgtgt tcatcttccc accatctgat gaacagctga 3660
agtctggcac tgcctctgtt gtgtgcctgc tgaacaactt ctaccctaga gaagccaagg 3720
tgcagtggaa ggttgacaat gccctgcagt ctggcaatag ccaagaatct gtgacagagc 3780
aggactccaa ggattccacc tacagcctga gcagcaccct gacactgagc aaggctgact 3840
atgagaagca caaagtgtat gcctgtgaag tgacacacca gggactgagc agcccagtga 3900
ccaagagctt caacagggga gagtgctgat aactcgagga cggggtgaac tacgcctgag 3960
gatccgatct ttttccctct gccaaaaatt atggggacat catgaagccc cttgagcatc 4020
tgacttctgg ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt 4080
gtctctcact cg 4092

<210> 48
<211> 2193
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 48

atgtacagaa tgcagctgct gctgctcatt gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60
gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 120
tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 180
cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 240
gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 300
ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 360
tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 420
tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc ccagcagcaa gagcaccagt 480
ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgacagtg 540
tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat ttccagctgt gctgcagtcc 600
tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta gctctagcct gggcacccag 660
acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 720
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgt cctccatgtc ctgctccaga actgcttgga 780
ggcccttctg tgttcctgtt tcctccaaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 840
cctgaagtga cctgtgtggt ggttgatgtg tcccatgagg acccagaagt gaagttcaat 900
tggtatgtgg atggggttga agtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagtac 960
aacagcacct acagagtggt gtctgtgctg acagtgctgc atcaggactg gctgaatggc 1020
aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag gccctgcctg ctcctattga gaaaaccatc 1080
tccaaggcca agggccagcc aagagaaccc caggtttaca cactgccacc tagcagagat 1140

gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtta agggcttcta cccctctgac 1200
attgctgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaaca actacaagac aacccctcct 1260
gtgctggact ctgatggctc attcttcctg tacagcaagc tgactgtgga caagtccaga 1320
tggcagcagg ggaatgtgtt cagctgctct gtgatgcatg aggccctgca caaccactac 1380
acccagaaaa gtctgagtct gagccctggc aagagaaaga gaagaggctc tggagaaggc 1440
agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc ctgggcctat gtataggatg 1500
caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga ccaactctga catccagatg 1560
acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca gagtgaccat cacatgcaga 1620
gccagccagg gaatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc aaaagcctgg caaggcccct 1680
aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagtcagggg tgccaagcag attttcaggc 1740
tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc tgcagcctga ggatgtggcc 1800
acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct ttggacaggg cacaaaggtg 1860
gaaatcaaga gaacagtggc tgccccatct gtgttcatct tcccaccatc tgatgaacag 1920
ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca acttctaccc tagagaagcc 1980
aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtctggca atagccaaga atctgtgaca 2040
gagcaggact ccaaggattc cacctacagc ctgagcagca ccctgacact gagcaaggct 2100
gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgacac accagggact gagcagccca 2160
gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tga 2193

<210> 49
<211> 3844
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 49

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120
aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180
atcctctaga actatagcta gtcgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat 240
tacggggtca ttagttcata gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa 300
tggcccgcct ggctgaccgc ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt 360
tcccatagta acgccaatag ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta 420
aactgcccac ttggcagtac atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt 480
caatgacggt aaatggcccg cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc 540
tacttggcag tacatctacg tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac 600
gttctgcttc actctcccca tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat 660
tttttaatta ttttgtgcag cgatgggggc ggggggggggg gggggcgcgg cgccaggcgg 720
ggcggggcgg ggcgaggggc ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca 780
gagcggcgcg ctccgaaagt ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa 840

aaagcgaagc gcgcggcggg cgggagtcgc tgcgcgctgc cttcgccccg tgccccgctc 900
cgccgccgcc tcgcgccgcc cgccccggct ctgactgacc gcgttactcc cacaggtgag 960
cgggcgggac ggcccttctc ctccgggctg taattagcgc ttggtttaat gacggcttgt 1020
ttcttttctg tggctgcgtg aaagccttga ggggctccgg gagggccctt tgtgcggggg 1080
gagcggctcg gggggtgcgt gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggctccgc 1140
gctgcccggc ggctgtgagc gctgcgggcg cggcgcgggg ctttgtgcgc tccgcagtgt 1200
gcgcgagggg agcgcggccg ggggcggtgc cccgcggtgc gggggggggct gcgaggggaa 1260
caaaggctgc gtgcggggtg tgtgcgtggg ggggtgagca gggggtgtgg gcgcgtcggt 1320
cgggctgcaa ccccccctgc acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggcttcggg 1380
tgcggggctc cgtacggggc gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcggca 1440
ggtgggggtg ccgggcgggg cggggccgcc tcgggccggg gagggctcgg gggaggggcg 1500
cggcggcccc cggagcgccg gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgcctttt 1560
atggtaatcg tgcgagaggg cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa 1620
atctgggagg cgccgccgca ccccctctag cgggcgcggg gcgaagcggt gcggcgccgg 1680
caggaaggaa atgggcgggg agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc 1740
tctccagcct cggggctgtc cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac ggggcagggc 1800
ggggttcggc ttctggcgtg tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttcatgc 1860
cttcttcttt ttcctacagc tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcatcattt 1920
tggcaaagaa ttcgccacca tgtacagaat gcagctgctg ctgctcattg ccctgtctct 1980
ggccctggtc accaattctg aagtgcagct ggtggaaagt ggtggtggac tggtgcagcc 2040
tggcagaagc ctgagactgt cttgtgctgc ctctggcttc acctttgatg actatgccat 2100
gcactgggtc agacaggccc ctggcaaagg actggaatgg gtgtcagcca tcacctggaa 2160
ctctggccac attgactatg ctgactctgt ggaaggcaga ttcaccatca gcagagacaa 2220
tgccaagaac agcctgtacc tgcagatgaa ctccctgaga gctgaggaca cagcagtgta 2280
ctactgtgcc aaggtgtcct acctgagcac agccagcagc ctggattatt ggggccaggg 2340
cacactggtt acagtgtcct ctgccagcac aaagggcccc tctgtttttc cactggctcc 2400
cagcagcaag agcaccagtg gtggaacagc tgccctgggc tgtctggtca aggattactt 2460
ccctgagcct gtgacagtgt cttggaactc aggggctctg acctctgggg tgcacacatt 2520
tccagctgtg ctgcagtcct ctggcctgta ctctctgtcc tctgtggtca cagtgcctag 2580
ctctagcctg ggcacccaga cctacatctg caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa 2640
ggtggacaag aaggtggaac ccaagagctg tgacaagacc cacagaaaga gaagaggctc 2700
tggagaaggc agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc ctgggcctat 2760
gtataggatg caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga ccaactctga 2820
catccagatg acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca gagtgaccat 2880
cacatgcaga gccagccagg gcatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc agaagccagg 2940
caaggcccct aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagagtgggg tgccaagcag 3000
attttcaggc tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc tgcagcctga 3060
ggatgtggcc acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct ttggacaggg 3120
cacaaaggtg gaaatcaaga gaacagttgc agcaccctca gttttcatct tccccccctc 3180

agatgaacag ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca acttctaccc 3240
cagagaagcc aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtcaggca acagccaaga 3300
atctgtgact gaacaggatt ccaaggatag cacctacagc ctgagcagca ccctgacact 3360
gagcaaggct gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgaccc accagggact 3420
gagcagccca gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tgataactcg aggacggggt 3480
gaactacgcc tgaggatccg atctttttcc ctctgccaaa aattatgggg acatcatgaa 3540
gccccttgag catctgactt ctggctaata aaggaaattt attttcattg caatagtgtg 3600
ttggaatttt ttgtgtctct cactcggaag caattcgttg atctgaattt cgaccaccca 3660
taatacccat taccctggta gataagtagc atggcgggtt aatcattaac tacaaggaac 3720
ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgggc 3780
gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc 3840
gcag 3844

<210> 50
<211> 3423
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 50

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60
catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120
acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180
ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240
aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300
ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360
tagtcatcgc tattaccatg gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct 420
ccccccccctc cccaccccca attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga 480
tgggggcggg gggggggggg gggcgcgcgc caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg 540
gcggggcgag gcggagaggt gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtttc 600
cttttatggc gaggcggcgg cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcgg 660
gagtcgctgc gcgctgcctt cgccccgtgc cccgctccgc cgccgcctcg cgccgcccgc 720
cccggctctg actgaccgcg ttactcccac aggtgagcgg gcgggacggc ccttctcctc 780
cgggctgtaa ttagcgcttg gtttaatgac ggcttgtttc ttttctgtgg ctgcgtgaaa 840
gccttgaggg gctccgggag ggccctttgt gcgggggggag cggctcgggg ggtgcgtgcg 900
tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gctccgcgct gcccggcggc tgtgagcgct 960
gcgggcgcgg cgcggggctt tgtgcgctcc gcagtgtgcg cgaggggagc gcggccgggg 1020
gcggtgcccc gcggtgcggg gggggctgcg aggggaacaa aggctgcgtg cggggtgtgt 1080
gcgtgggggg gtgagcaggg ggtgtgggcg cgtcggtcgg gctgcaaccc cccctgcacc 1140
cccctccccg agttgctgag cacggcccgg cttcgggtgc ggggctccgt acggggcgtg 1200

gcgcggggct cgccgtgccg ggcgggggggt ggcggcaggt gggggtgccg ggcggggcgg 1260
ggccgcctcg ggccggggag ggctcggggg aggggcgcgg cggcccccgg agcgccggcg 1320
gctgtcgagg cgcggcgagc cgcagccatt gccttttatg gtaatcgtgc gagagggcgc 1380
agggacttcc tttgtcccaa atctgtgcgg agccgaaatc tgggaggcgc cgccgcaccc 1440
cctctagcgg gcgcggggcg aagcggtgcg gcgccggcag gaaggaaatg ggcggggagg 1500
gccttcgtgc gtcgccgcgc cgccgtcccc ttctccctct ccagcctcgg ggctgtccgc 1560
ggggggacgg ctgccttcgg gggggacggg gcagggcggg gttcggcttc tggcgtgtga 1620
ccggcggctc tagagcctct gctaaccatg ttcatgcctt cttctttttc ctacagctcc 1680
tgggcaacgt gctggttatt gtgctgtctc atcattttgg caaagaattc gccaccatgt 1740
acagaatgca gctgctgctg ctcattgccc tgtctctggc cctggtcacc aattctgaag 1800
tgcagctggt ggaaagtggt ggtggactgg tgcagcctgg cagaagcctg agactgtctt 1860
gtgctgcctc tggcttcacc tttgatgact atgccatgca ctgggtcaga caggcccctg 1920
gcaaaggact ggaatgggtg tcagccatca cctggaactc tggccacatt gactatgctg 1980
actctgtgga aggcagattc accatcagca gagacaatgc caagaacagc ctgtacctgc 2040
agatgaactc cctgagagct gaggacacag cagtgtacta ctgtgccaag gtgtcctacc 2100
tgagcacagc cagcagcctg gattattggg gccagggcac actggttaca gtgtcctctg 2160
ccagcacaaa gggcccctct gtttttccac tggctcccag cagcaagagc accagtggtg 2220
gaacagctgc cctgggctgt ctggtcaagg attacttccc tgagcctgtg acagtgtctt 2280
ggaactcagg ggctctgacc tctggggtgc acacatttcc agctgtgctg cagtcctctg 2340
gcctgtactc tctgtcctct gtggtcacag tgcctagctc tagcctgggc acccagacct 2400
acatctgcaa tgtgaaccac aagcctagca acaccaaggt ggacaagaag gtggaaccca 2460
agagctgtga caagacccac agaaagagaa gaggctctgg agaaggcaga ggctccctgc 2520
tgacatgtgg ggatgttgaa gagaatcctg ggcctatgta taggatgcaa ctgctcctcc 2580
tgattgctct gagcctggct cttgtgacca actctgacat ccagatgaca cagagcccta 2640
gcagcctgtc tgcttctgtg ggagacagag tgaccatcac atgcagagcc agccagggca 2700
tcagaaacta cctggcctgg tatcagcaga agccaggcaa ggcccctaag ctgctgatct 2760
atgcagccag cacactgcag agtggggtgc caagcagatt ttcaggctct ggctctggca 2820
cagacttcac cctgaccatt tctagcctgc agcctgagga tgtggccacc tactactgcc 2880
agagatacaa cagagcccca tacacctttg gacagggcac aaaggtggaa atcaagagaa 2940
cagttgcagc accctcagtt ttcatcttcc ccccctcaga tgaacagctg aagtctggca 3000
ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaacaact tctaccccag agaagccaag gtgcagtgga 3060
aggttgacaa tgccctgcag tcaggcaaca gccaagaatc tgtgactgaa caggattcca 3120
aggatagcac ctacagcctg agcagcaccc tgacactgag caaggctgac tatgagaagc 3180
acaaagtgta tgcctgtgaa gtgacccacc agggactgag cagcccagtg accaagagct 3240
tcaacagggg agagtgctga taactcgagg acggggtgaa ctacgcctga ggatccgatc 3300
tttttccctc tgccaaaaat tatggggaca tcatgaagcc ccttgagcat ctgacttctg 3360
gctaataaag gaaatttatt ttcattgcaa tagtgtgttg gaatttttg tgtctctcac 3420
tcg 3423

<210> 51

<211> 1524
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 51

atgtacagaa tgcagctgct gctgctcatt gccctgtctc tggccctggt caccaattct 60
gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 120
tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 180
cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 240
gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 300
ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 360
tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 420
tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc ccagcagcaa gagcaccagt 480
ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgacagtg 540
tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat ttccagctgt gctgcagtcc 600
tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta gctctagcct gggcacccag 660
acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 720
cccaagagct gtgacaagac ccacagaaag agaagaggct ctggagaagg cagaggctcc 780
ctgctgacat gtggggatgt tgaagagaat cctgggccta tgtataggat gcaactgctc 840
ctcctgattg ctctgagcct ggctcttgtg accaactctg acatccagat gacacagagc 900
cctagcagcc tgtctgcttc tgtgggagac agagtgacca tcacatgcag agccagccag 960
ggcatcagaa actacctggc ctggtatcag cagaagccag gcaaggcccc taagctgctg 1020
atctatgcag ccagcacact gcagagtggg gtgccaagca gattttcagg ctctggctct 1080
ggcacagact tcaccctgac catttctagc ctgcagcctg aggatgtggc cacctactac 1140
tgccagagat acaacagagc cccatacacc tttggacagg gcacaaaggt ggaaatcaag 1200
agaacagttg cagcaccctc agttttcatc ttccccccct cagatgaaca gctgaagtct 1260
ggcactgcct ctgttgtgtg cctgctgaac aacttctacc ccagagaagc caaggtgcag 1320
tggaaggttg acaatgccct gcagtcaggc aacagccaag aatctgtgac tgaacaggat 1380
tccaaggata gcacctacag cctgagcagc accctgacac tgagcaaggc tgactatgag 1440
aagcacaaag tgtatgcctg tgaagtgacc caccagggac tgagcagccc agtgaccaag 1500
agcttcaaca ggggagagtg ctga 1524

<210> 52
<211> 3159
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 52

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120
aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180
atcctctaga gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg 240
cggccccttg gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg 300
gattgtcttt ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg 360
atttagcctg gtgctgtgtc agccccgggc tcccaggggc ttcccagtgg tccccaggaa 420
ccctcgacag ggccagggcg tctctctcgt ccagcaaggg cagggacggg ccacaggcca 480
agggccaggt gagtatctca gggatccaga catggggata tgggaggtgc ctctgatccc 540
agggctcact gtgggtctct ctgttcacag gttgaattcg ccaccatgta cagaatgcag 600
ctgctgctgc tcattgccct gtctctggcc ctggtcacca attctgaagt gcagctggtg 660
gaaagtggtg gtggactggt gcagcctggc agaagcctga gactgtcttg tgctgcctct 720
ggcttcacct ttgatgacta tgccatgcac tgggtcagac aggcccctgg caaaggactg 780
gaatgggtgt cagccatcac ctggaactct ggccacattg actatgctga ctctgtggaa 840
ggcagattca ccatcagcag agacaatgcc aagaacagcc tgtacctgca gatgaactcc 900
ctgagagctg aggacacagc agtgtactac tgtgccaagg tgtcctacct gagcacagcc 960
agcagcctgg attattgggg ccagggcaca ctggttacag tgtcctctgc cagcacaaag 1020
ggcccctctg tttttccact ggctcccagc agcaagagca ccagtggtgg aacagctgcc 1080
ctgggctgtc tggtcaagga ttacttccct gagcctgtga cagtgtcttg gaactcaggg 1140
gctctgacct ctggggtgca cacatttcca gctgtgctgc agtcctctgg cctgtactct 1200
ctgtcctctg tggtcacagt gcctagctct agcctgggca cccagaccta catctgcaat 1260
gtgaaccaca agcctagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggaacccaa gagctgtgac 1320
aagacccaca cctgtcctcc atgtcctgct ccagaactgc ttggaggccc ttctgtgttc 1380
ctgtttcctc caaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt 1440
gtggtggttg atgtgtccca tgaggaccca gaagtgaagt tcaattggta tgtggatggg 1500
gttgaagtgc acaatgctaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga 1560
gtggtgtctg tgctgacagt gctgcatcag gactggctga atggcaaaga gtacaagtgc 1620
aaagtgtcca acaaggccct gcctgctcct attgagaaaa ccatctccaa ggccaagggc 1680
cagccaagag aaccccaggt ttacacactg ccacctagca gagatgagct gaccaagaac 1740
caggtgtccc tgacctgcct ggttaagggc ttctaccccct ctgacattgc tgtggaatgg 1800
gagagcaatg gccagcctga gaacaactac aagacaaccc ctcctgtgct ggactctgat 1860
ggctcattct tcctgtacag caagctgact gtggacaagt ccagatggca gcaggggaat 1920
gtgttcagct gctctgtgat gcatgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaaaagtctg 1980
agtctgagcc ctggcaagag aaagagaaga ggctctggag aaggcagagg ctccctgctg 2040
acatgtgggg atgttgaaga gaatcctggg cctatgtata ggatgcaact gctcctcctg 2100
attgctctga gcctggctct tgtgaccaac tctgacatcc agatgacaca gagccctagc 2160
agcctgtctg cttctgtggg agacagagtg accatcacat gcagagccag ccagggaatc 2220
agaaactacc tggcctggta tcagcaaaag cctggcaagg cccctaagct gctgatctat 2280
gcagccagca cactgcagtc aggggtgcca agcagatttt caggctctgg ctctggcaca 2340

gacttcaccc tgaccatttc tagcctgcag cctgaggatg tggccaccta ctactgccag 2400
agatacaaca gagccccata cacctttgga cagggcacaa aggtggaaat caagagaaca 2460
gtggctgccc catctgtgtt catcttccca ccatctgatg aacagctgaa gtctggcact 2520
gcctctgttg tgtgcctgct gaacaacttc taccctagag aagccaaggt gcagtggaag 2580
gttgacaatg ccctgcagtc tggcaatagc caagaatctg tgacagagca ggactccaag 2640
gattccacct acagcctgag cagcaccctg acactgagca aggctgacta tgagaagcac 2700
aaagtgtatg cctgtgaagt gacacaccag ggactgagca gcccagtgac caagagcttc 2760
aacaggggag agtgctgata actcgaggac ggggtgaact acgcctgagg atccgatctt 2820
tttccctctg ccaaaaatta tggggacatc atgaagcccc ttgagcatct gacttctggc 2880
taataaagga aatttatttt cattgcaata gtgtgttgga atttttgtg tctctcactc 2940
ggaagcaatt cgttgatctg aatttcgacc acccataata cccattaccc tggtagataa 3000
gtagcatggc gggttaatca ttaactacaa ggaaccccta gtgatggagt tggccactcc 3060
ctctctgcgc gctcgctcgc tcactgaggc cgggcgacca aaggtcgccc gacgcccggg 3120
ctttgcccgg gcggcctcag tgagcgagcg agcgcgcag 3159

<210> 53
<211> 2751
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 53

gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg cggccccttg 60
gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg gattgtcttt 120
ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg atttagcctg 180
gtgctgtgtc agccccgggc tcccaggggc ttcccagtgg tccccaggaa ccctcgacag 240
ggccagggcg tctctctcgt ccagcaaggg cagggacggg ccacaggcca agggccaggt 300
gagtatctca gggatccaga catggggata tgggaggtgc ctctgatccc agggctcact 360
gtgggtctct ctgttcacag gttgaattcg ccaccatgta cagaatgcag ctgctgctgc 420
tcattgccct gtctctggcc ctggtcacca attctgaagt gcagctggtg gaaagtggtg 480
gtggactggt gcagcctggc agaagcctga gactgtcttg tgctgcctct ggcttcacct 540
ttgatgacta tgccatgcac tgggtcagac aggcccctgg caaaggactg gaatgggtgt 600
cagccatcac ctggaactct ggccacattg actatgctga ctctgtggaa ggcagattca 660
ccatcagcag agacaatgcc aagaacagcc tgtacctgca gatgaactcc ctgagagctg 720
aggacacagc agtgtactac tgtgccaagg tgtcctacct gagcacagcc agcagcctgg 780
attattgggg ccagggcaca ctggttacag tgtcctctgc cagcacaaag ggcccctctg 840
tttttccact ggctcccagc agcaagagca ccagtggtgg aacagctgcc ctgggctgtc 900
tggtcaagga ttacttccct gagcctgtga cagtgtcttg gaactcaggg gctctgacct 960
ctggggtgca cacatttcca gctgtgctgc agtcctctgg cctgtactct ctgtcctctg 1020
tggtcacagt gcctagctct agcctgggca cccagaccta catctgcaat gtgaaccaca 1080

agcctagcaa caccaaggtg gacaagaagg tggaacccaa gagctgtgac aagacccaca 1140
cctgtcctcc atgtcctgct ccagaactgc ttggaggccc ttctgtgttc ctgtttcctc 1200
caaagcctaa ggacaccctg atgatcagca gaacccctga agtgacctgt gtggtggttg 1260
atgtgtccca tgaggaccca gaagtgaagt tcaattggta tgtggatggg gttgaagtgc 1320
acaatgctaa gaccaagcct agagaggaac agtacaacag cacctacaga gtggtgtctg 1380
tgctgacagt gctgcatcag gactggctga atggcaaaga gtacaagtgc aaagtgtcca 1440
acaaggccct gcctgctcct attgagaaaa ccatctccaa ggccaagggc cagccaagag 1500
aaccccaggt ttacacactg ccacctagca gagatgagct gaccaagaac caggtgtccc 1560
tgacctgcct ggttaagggc ttctaccct ctgacattgc tgtggaatgg gagagcaatg 1620
gccagcctga gaacaactac aagacaaccc ctcctgtgct ggactctgat ggctcattct 1680
tcctgtacag caagctgact gtggacaagt ccagatggca gcaggggaat gtgttcagct 1740
gctctgtgat gcatgaggcc ctgcacaacc actacaccca gaaaagtctg agtctgagcc 1800
ctggcaagag aaagagaaga ggctctggag aaggcagagg ctccctgctg acatgtgggg 1860
atgttgaaga gaatcctggg cctatgtata ggatgcaact gctcctcctg attgctctga 1920
gcctggctct tgtgaccaac tctgacatcc agatgacaca gagccctagc agcctgtctg 1980
cttctgtggg agacagagtg accatcacat gcagagccag ccagggaatc agaaactacc 2040
tggcctggta tcagcaaaag cctggcaagg cccctaagct gctgatctat gcagccagca 2100
cactgcagtc aggggtgcca agcagatttt caggctctgg ctctggcaca gacttcaccc 2160
tgaccatttc tagcctgcag cctgaggatg tggccaccta ctactgccag agatacaaca 2220
gagccccata cacctttgga cagggcacaa aggtggaaat caagagaaca gtggctgccc 2280
catctgtgtt catcttccca ccatctgatg aacagctgaa gtctggcact gcctctgttg 2340
tgtgcctgct gaacaacttc taccctagag aagccaaggt gcagtggaag gttgacaatg 2400
ccctgcagtc tggcaatagc caagaatctg tgacagagca ggactccaag gattccacct 2460
acagcctgag cagcaccctg acactgagca aggctgacta tgagaagcac aaagtgtatg 2520
cctgtgaagt gacacaccag ggactgagca gcccagtgac caagagcttc aacaggggag 2580
agtgctgata actcgaggac ggggtgaact acgcctgagg atccgatctt tttccctctg 2640
ccaaaaatta tggggacatc atgaagcccc ttgagcatct gacttctggc taataaagga 2700
aatttatttt cattgcaata gtgtgttgga atttttgtg tctctcactc g 2751

<210> 54
<211> 1353
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 54

gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 60
tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 120
cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 180
gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 240

ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 300
tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 360
tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc ccagcagcaa gagcaccagt 420
ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact tccctgagcc tgtgacagtg 480
tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat ttccagctgt gctgcagtcc 540
tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta gctctagcct gggcacccag 600
acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca aggtggacaa gaaggtggaa 660
cccaagagct gtgacaagac ccacacctgt cctccatgtc ctgctccaga actgcttgga 720
ggcccttctg tgttcctgtt tcctccaaag cctaaggaca ccctgatgat cagcagaacc 780
cctgaagtga cctgtgtggt ggttgatgtg tcccatgagg acccagaagt gaagttcaat 840
tggtatgtgg atggggttga agtgcacaat gctaagacca agcctagaga ggaacagtac 900
aacagcacct acagagtggt gtctgtgctg acagtgctgc atcaggactg gctgaatggc 960
aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag gccctgcctg ctcctattga gaaaaccatc 1020
tccaaggcca agggccagcc aagagaaccc caggtttaca cactgccacc tagcagagat 1080
gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtta agggcttcta cccctctgac 1140
attgctgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaaca actacaagac aacccctcct 1200
gtgctggact ctgatggctc attcttcctg tacagcaagc tgactgtgga caagtccaga 1260
tggcagcagg ggaatgtgtt cagctgctct gtgatgcatg aggccctgca caaccactac 1320
acccagaaaa gtctgagtct gagccctggc aag 1353

<210> 55
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 55

gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc ctggcagaag cctgagactg 60
tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca tgcactgggt cagacaggcc 120
cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga actctggcca cattgactat 180
gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca atgccaagaa cagcctgtac 240
ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt actactgtgc caaggtgtcc 300
tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg gcacactggt tacagtgtcc 360
tct 363

<210> 56
<211> 294
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段

<400> 56

gccagcacaa agggcccctc tgtttttcca ctggctccca gcagcaagag caccagtggt 60
ggaacagctg ccctgggctg tctggtcaag gattacttcc ctgagcctgt gacagtgtct 120
tggaactcag gggctctgac ctctggggtg cacacatttc cagctgtgct gcagtcctct 180
ggcctgtact ctctgtcctc tgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 240
tacatctgca atgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tggacaagaa ggtg 294

<210> 57
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 57

gctccagaac tgcttggagg cccttctgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 60
ctgatgatca gcagaacccc tgaagtgacc tgtgtggtgg ttgatgtgtc ccatgaggac 120
ccagaagtga agttcaattg gtatgtggat ggggttgaag tgcacaatgc taagaccaag 180
cctagagagg aacagtacaa cagcacctac agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcat 240
caggactggc tgaatggcaa agagtacaag tgcaaagtgt ccaacaaggc cctgcctgct 300
cctattgaga aaaccatctc caaggccaag ggccagccaa gagaacccca ggtttacaca 360
ctgccaccta gcagagatga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggttaag 420
ggcttctacc cctctgacat tgctgtggaa tgggagagca atggccagcc tgagaacaac 480
tacaagacaa cccctcctgt gctggactct gatggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540
actgtggaca agtccagatg gcagcagggg aatgtgttca gctgctctgt gatgcatgag 600
gccctgcaca accactacac ccagaaaagt ctgagtctga gccctggcaa g 651

<210> 58
<211> 651
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 58

gctccagaac tgcttggagg cccttctgtg ttcctgtttc ctccaaagcc taaggacacc 60
ctgatgatca gcagaacccc tgaagtgacc tgtgtggtgg ttgatgtgtc ccatgaggac 120
ccagaagtga agttcaattg gtatgtggat ggggttgaag tgcacaatgc taagaccaag 180
cctagagagg aacagtacaa cagcacctac agagtggtgt ctgtgctgac agtgctgcat 240
caggactggc tgaatggcaa agagtacaag tgcaaagtgt ccaacaaggc cctgcctgct 300
cctattgaga aaaccatctc caaggccaag ggccagccaa gagaacccca ggtttacaca 360
ctgccaccta gcagagatga gctgaccaag aaccaggtgt ccctgacctg cctggttaag 420
ggcttctacc cctctgacat tgctgtggaa tgggagagca atggccagcc tgagaacaac 480

tacaagacaa cccctcctgt gctggactct gatggctcat tcttcctgta cagcaagctg 540
actgtggaca agtccagatg gcagcagggg aatgtgttca gctgctctgt gatgcatgag 600
gccctgcaca accactacac ccagaaaagt ctgagtctga gccctggcaa g 651

<210> 59
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 59

gacatccaga tgacacagag ccctagcagc ctgtctgctt ctgtgggaga cagagtgacc 60
atcacatgca gagccagcca gggaatcaga aactacctgg cctggtatca gcaaaagcct 120
ggcaaggccc ctaagctgct gatctatgca gccagcacac tgcagtcagg ggtgccaagc 180
agattttcag gctctggctc tggcacagac ttcaccctga ccatttctag cctgcagcct 240
gaggatgtgg ccacctacta ctgccagaga tacaacagag ccccatacac ctttggacag 300
ggcacaaagg tggaaatcaa g 321

<210> 60
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 60

agaacagttg cagcaccctc agttttcatc ttccccccct cagatgaaca gctgaagtct 60
ggcactgcct ctgttgtgtg cctgctgaac aacttctacc ccagagaagc caaggtgcag 120
tggaaggttg acaatgccct gcagtcaggc aacagccaag aatctgtgac tgaacaggat 180
tccaaggata gcacctacag cctgagcagc accctgacac tgagcaaggc tgactatgag 240
aagcacaaag tgtatgcctg tgaagtgacc caccagggac tgagcagccc agtgaccaag 300
agcttcaaca ggggagagtg ctga 324

<210> 61
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 61

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 62

<211> 205

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;抗体片段

<400> 62

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
20 25 30

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60

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

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

<210> 63
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 63

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

115 120 125
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
195 200 205

<210> 64
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 64
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45
Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

165 170 175
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 65
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 65

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

<210> 66

<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 66

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

<210> 67
<211> 203
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 67

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

<210> 68
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 68

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
1 5 10 15
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
20 25 30
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
35 40 45

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
50 55 60
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
65 70 75 80
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
85 90 95
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110
Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 69
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 69

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

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
100 105 110
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
115 120 125
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
130 135 140
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 70
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 70

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

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
145 150 155 160
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
165 170 175
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
180 185 190
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
195 200 205

<210> 71
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 71

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
195 200 205

<210> 72
<211> 204
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体片段
<400> 72

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

<210> 73
<211> 1725
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;启动子

<400> 73

Gly Ala Cys Ala Thr Thr Gly Ala Thr Thr Ala Thr Thr Gly Ala Cys
1 5 10 15
Thr Ala Gly Thr Thr Ala Thr Thr Ala Ala Thr Ala Gly Thr Ala Ala
20 25 30
Thr Cys Ala Ala Thr Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly Thr Cys Ala Thr
35 40 45
Thr Ala Gly Thr Thr Cys Ala Thr Ala Gly Cys Cys Cys Ala Thr Ala
50 55 60
Thr Ala Thr Gly Gly Ala Gly Thr Thr Cys Cys Gly Cys Gly Thr Thr
65 70 75 80
Ala Cys Ala Thr Ala Ala Cys Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala
85 90 95
Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Thr Gly
100 105 110
Ala Cys Cys Gly Cys Cys Cys Ala Ala Cys Gly Ala Cys Cys Cys Cys
115 120 125
Cys Gly Cys Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala
130 135 140
Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Gly Thr Ala Thr Gly Thr Thr Cys Cys
145 150 155 160
Cys Ala Thr Ala Gly Thr Ala Ala Cys Gly Cys Cys Ala Ala Thr Ala
165 170 175
Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr Cys Cys Ala Thr Thr Gly Ala Cys
180 185 190
Gly Thr Cys Ala Ala Thr Gly Gly Gly Thr Gly Gly Ala Gly Thr Ala
195 200 205
Thr Thr Thr Ala Cys Gly Gly Thr Ala Ala Ala Cys Thr Gly Cys Cys
210 215 220
Cys Ala Cys Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Cys
225 230 235 240
Ala Ala Gly Thr Gly Thr Ala Thr Cys Ala Thr Ala Thr Gly Cys Cys
245 250 255
Ala Ala Gly Thr Ala Cys Gly Cys Cys Cys Cys Cys Thr Ala Thr Thr
260 265 270
Gly Ala Cys Gly Thr Cys Ala Ala Thr Gly Ala Cys Gly Gly Thr Ala
275 280 285

Ala Ala Thr Gly Gly Cys Cys Cys Gly Cys Cys Thr Gly Gly Cys Ala
290 295 300
Thr Thr Ala Thr Gly Cys Cys Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr Gly
305 310 315 320
Ala Cys Cys Thr Thr Ala Thr Gly Gly Gly Ala Cys Thr Thr Thr Cys
325 330 335
Cys Thr Ala Cys Thr Thr Gly Gly Cys Ala Gly Thr Ala Cys Ala Thr
340 345 350
Cys Thr Ala Cys Gly Thr Ala Thr Thr Ala Gly Thr Cys Ala Thr Cys
355 360 365
Gly Cys Thr Ala Thr Thr Ala Cys Cys Ala Thr Gly Gly Thr Cys Gly
370 375 380
Ala Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Cys Cys Cys Ala Cys Gly Thr Thr
385 390 395 400
Cys Thr Gly Cys Thr Thr Cys Ala Cys Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys
405 410 415
Ala Thr Cys Thr Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Cys Cys Cys
420 425 430
Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Ala Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Ala
435 440 445
Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Thr Thr Ala Ala
450 455 460
Thr Thr Ala Thr Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Ala Gly Cys Gly Ala
465 470 475 480
Thr Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly
485 490 495
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Cys Gly Cys Cys Ala
500 505 510
Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly
515 520 525
Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly
530 535 540
Gly Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Ala Gly Ala Gly Gly Thr
545 550 555 560
Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Ala Thr Cys
565 570 575
Ala Gly Ala Gly Cys Gly Gly Cys Gly Cys Gly Cys Thr Cys Cys Gly
580 585 590
Ala Ala Ala Gly Thr Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Thr Ala Thr Gly

595 600 605

Gly Cys Gly Ala Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys

610 615 620

Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Thr Ala Thr Ala Ala Ala Ala Ala

625 630 635 640

Gly Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly

645 650 655

Gly Cys Gly Gly Gly Ala Gly Thr Cys Gly Cys Thr Gly Cys Gly Cys

660 665 670

Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys Gly Cys Cys Cys Cys Gly Thr

675 680 685

Gly Cys Cys Cys Cys Gly Cys Thr Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys

690 695 700

Gly Cys Cys Thr Cys Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Cys Cys Gly Cys

705 710 715 720

Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Gly Ala Cys Thr Gly Ala Cys

725 730 735

Cys Gly Cys Gly Thr Thr Ala Cys Thr Cys Cys Cys Ala Cys Ala Gly

740 745 750

Gly Thr Gly Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Ala Cys Gly

755 760 765

Gly Cys Cys Cys Thr Thr Cys Thr Cys Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly

770 775 780

Cys Thr Gly Thr Ala Ala Thr Thr Ala Gly Cys Gly Cys Thr Thr Gly

785 790 795 800

Gly Thr Thr Thr Ala Ala Thr Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Thr Gly

805 810 815

Thr Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr Cys Thr Gly Thr Gly Gly Cys Thr

820 825 830

Gly Cys Gly Thr Gly Ala Ala Ala Gly Cys Cys Thr Thr Gly Ala Gly

835 840 845

Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys

850 855 860

Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly

865 870 875 880

Cys Gly Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly

885 890 895

Thr Gly Cys Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly

900 905 910

Thr Gly Gly Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Cys Gly Thr Gly
915 920 925
Cys Gly Gly Cys Thr Cys Cys Gly Cys Gly Cys Thr Gly Cys Cys Cys
930 935 940
Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr Gly Thr Gly Ala Gly Cys Gly Cys Thr
945 950 955 960
Gly Cys Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Gly
965 970 975
Gly Cys Thr Thr Thr Gly Thr Gly Cys Gly Cys Thr Cys Cys Gly Cys
980 985 990
Ala Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly Cys Gly Ala Gly Gly Gly Gly Ala
995 1000 1005
Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly Gly Cys Gly
1010 1015 1020
Gly Thr Gly Cys Cys Cys Cys Gly Cys Gly Gly Thr Gly Cys Gly
1025 1030 1035
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Gly Ala Gly Gly
1040 1045 1050
Gly Gly Ala Ala Cys Ala Ala Ala Gly Gly Cys Thr Gly Cys Gly
1055 1060 1065
Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Thr Gly Cys Gly
1070 1075 1080
Thr Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Ala Gly Cys Ala Gly
1085 1090 1095
Gly Gly Gly Gly Thr Gly Thr Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Thr
1100 1105 1110
Cys Gly Gly Thr Cys Gly Gly Gly Cys Thr Gly Cys Ala Ala Cys
1115 1120 1125
Cys Cys Cys Cys Cys Cys Thr Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys
1130 1135 1140
Cys Thr Cys Cys Cys Cys Gly Ala Gly Thr Thr Gly Cys Thr Gly
1145 1150 1155
Ala Gly Cys Ala Cys Gly Gly Cys Cys Cys Gly Gly Cys Thr Thr
1160 1165 1170
Cys Gly Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Cys
1175 1180 1185
Gly Thr Ala Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Thr Gly Gly Cys Gly
1190 1195 1200
Cys Gly Gly Gly Gly Cys Thr Cys Gly Cys Cys Gly Thr Gly Cys

1205 1210 1215

Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Gly Cys

1220 1225 1230

Gly Gly Cys Ala Gly Gly Thr Gly Gly Gly Gly Gly Thr Gly Cys

1235 1240 1245

Cys Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Cys

1250 1255 1260

Cys Gly Cys Cys Thr Cys Gly Gly Gly Cys Cys Gly Gly Gly Gly

1265 1270 1275

Ala Gly Gly Gly Cys Thr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly

1280 1285 1290

Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Cys Cys Cys Cys

1295 1300 1305

Gly Gly Ala Gly Cys Gly Cys Cys Gly Gly Cys Gly Gly Cys Thr

1310 1315 1320

Gly Thr Cys Gly Ala Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Cys Gly Ala

1325 1330 1335

Gly Cys Cys Gly Cys Ala Gly Cys Cys Ala Thr Thr Gly Cys Cys

1340 1345 1350

Thr Thr Thr Thr Ala Thr Gly Gly Thr Ala Ala Thr Cys Gly Thr

1355 1360 1365

Gly Cys Gly Ala Gly Ala Gly Gly Gly Cys Gly Cys Ala Gly Gly

1370 1375 1380

Gly Ala Cys Thr Thr Cys Cys Thr Thr Thr Gly Thr Cys Cys Cys

1385 1390 1395

Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Thr Gly Cys Gly Gly Ala Gly Cys

1400 1405 1410

Cys Gly Ala Ala Ala Thr Cys Thr Gly Gly Gly Ala Gly Gly Cys

1415 1420 1425

Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Cys Ala Cys Cys Cys Cys Cys Thr

1430 1435 1440

Cys Thr Ala Gly Cys Gly Gly Gly Cys Gly Cys Gly Gly Gly Gly

1445 1450 1455

Cys Gly Ala Ala Gly Cys Gly Gly Thr Gly Cys Gly Gly Cys Gly

1460 1465 1470

Cys Cys Gly Gly Cys Ala Gly Gly Ala Ala Gly Gly Ala Ala Ala

1475 1480 1485

Thr Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Cys Cys

1490 1495 1500

Thr Thr Cys Gly Thr Gly Cys Gly Thr Cys Gly Cys Cys Gly Cys
1505 1510 1515
Gly Cys Cys Gly Cys Cys Gly Thr Cys Cys Cys Cys Thr Thr Cys
1520 1525 1530
Thr Cys Cys Cys Thr Cys Thr Cys Cys Ala Gly Cys Cys Thr Cys
1535 1540 1545
Gly Gly Gly Gly Cys Thr Gly Thr Cys Cys Gly Cys Gly Gly Gly
1550 1555 1560
Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly Cys Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys
1565 1570 1575
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ala Cys Gly Gly Gly Gly Cys Ala
1580 1585 1590
Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly Thr Thr Cys Gly Gly Cys Thr
1595 1600 1605
Thr Cys Thr Gly Gly Cys Gly Thr Gly Thr Gly Ala Cys Cys Gly
1610 1615 1620
Gly Cys Gly Gly Cys Thr Cys Thr Ala Gly Ala Gly Cys Cys Thr
1625 1630 1635
Cys Thr Gly Cys Thr Ala Ala Cys Cys Ala Thr Gly Thr Thr Cys
1640 1645 1650
Ala Thr Gly Cys Cys Thr Thr Cys Thr Thr Cys Thr Thr Thr Thr
1655 1660 1665
Thr Cys Cys Thr Ala Cys Ala Gly Cys Thr Cys Cys Thr Gly Gly
1670 1675 1680
Gly Cys Ala Ala Cys Gly Thr Gly Cys Thr Gly Gly Thr Thr Ala
1685 1690 1695
Thr Thr Gly Thr Gly Cys Thr Gly Thr Cys Thr Cys Ala Thr Cys
1700 1705 1710
Ala Thr Thr Thr Thr Gly Gly Cys Ala Ala Ala Gly
1715 1720 1725

<210> 74
<211> 1676
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 74

gacattgatt attgactagt tattaatagt aatcaattac ggggtcatta gttcatagcc 60
catatatgga gttccgcgtt acataactta cggtaaatgg cccgcctggc tgaccgccca 120

acgacccccg cccattgacg tcaataatga cgtatgttcc catagtaacg ccaataggga 180
ctttccattg acgtcaatgg gtggagtatt tacggtaaac tgcccacttg gcagtacatc 240
aagtgtatca tatgccaagt acgcccccta ttgacgtcaa tgacggtaaa tggcccgcct 300
ggcattatgc ccagtacatg accttatggg actttcctac ttggcagtac atctacgtat 360
tagtcatcgc tattaccatg gtcgaggtga gccccacgtt ctgcttcact ctccccatct 420
ccccccccctc cccaccccca attttgtatt tatttatttt ttaattattt tgtgcagcga 480
tgggggcggg gggggggggg gggcgcgcgc caggcggggc ggggcggggc gaggggcggg 540
gcggggcgag gcggagaggt gcggcggcag ccaatcagag cggcgcgctc cgaaagtttc 600
cttttatggc gaggcggcgg cggcggcggc cctataaaaa gcgaagcgcg cggcgggcgg 660
gagtcgctgc gcgctgcctt cgccccgtgc cccgctccgc cgccgcctcg cgccgcccgc 720
cccggctctg actgaccgcg ttactcccac aggtgagcgg gcgggacggc ccttctcctc 780
cgggctgtaa ttagcgcttg gtttaatgac ggcttgtttc ttttctgtgg ctgcgtgaaa 840
gccttgaggg gctccgggag ggccctttgt gcgggggggag cggctcgggg ggtgcgtgcg 900
tgtgtgtgtg cgtggggagc gccgcgtgcg gctccgcgct gcccggcggc tgtgagcgct 960
gcgggcgcgg cgcggggctt tgtgcgctcc gcagtgtgcg cgaggggagc gcggccgggg 1020
gcggtgcccc gcggtgcggg gggggctgcg aggggaacaa aggctgcgtg cggggtgtgt 1080
gcgtgggggg gtgagcaggg ggtgtgggcg cgtcggtcgg gctgcaaccc cccctgcacc 1140
cccctccccg agttgctgag cacggcccgg cttcgggtgc ggggctccgt acggggcgtg 1200
gcgcggggct cgccgtgccg ggcgggggggt ggcggcaggt gggggtgccg ggcggggcgg 1260
ggccgcctcg ggccggggag ggctcggggg aggggcgcgg cggcccccgg agcgccggcg 1320
gctgtcgagg cgcggcgagc cgcagccatt gccttttatg gtaatcgtgc gagagggcgc 1380
agggacttcc tttgtcccaa atctgtgcgg agccgaaatc tgggaggcgc cgccgcaccc 1440
cctctagcgg gcgcggggcg aagcggtgcg gcgccggcag gaaggaaatg ggcggggagg 1500
gccttcgtgc gtcgccgcgc cgccgtcccc ttctccctct ccagcctcgg ggctgtccgc 1560
gggggacgg ctgccttcgg gggggacggg gcagggcggg gttcggcttc tggcgtgtga 1620
ccggcggctc tagagcctct gctaaccatg ttcatgcctt cttcttttc ctacag 1676

<210> 75
<211> 251
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 75

atggaggcgg tactatgtag atgagaattc aggagcaaac tgggaaaagc aactgcttcc 60
aaatatttgt gatttttaca gtgtagtttt ggaaaaactc ttagcctacc aattcttcta 120
agtgttttaa aatgtgggag ccagtacaca tgaagttata gagtgtttta atgaggctta 180
aatatttacc gtaactatga aatgctacgc atatcatgct gttcaggctc cgtggccacg 240
caactcatac t 251

<210> 76

<211> 212
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 76
gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa 60
cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc 120
gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc 180
tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac ag 212
<210> 77
<211> 295
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 77
gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg cggccccttg 60
gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg gattgtcttt 120
ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg atttagcctg 180
gtgctgtgtc agccccgggc tcccaggggc ttcccagtgg tccccaggaa ccctcgacag 240
ggccagggcg tctctctcgt ccagcaaggg cagggacggg ccacaggcca agggc 295
<210> 78
<211> 127
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;多聚A
<400> 78
gatcttttc cctctgccaa aaattatggg gacatcatga agccccttga gcatctgact 60
tctggctaat aaaggaaatt tattttcatt gcaatagtgt gttggaattt tttgtgtctc 120
tcactcg 127
<210> 79
<211> 133
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;嵌合内含子
<400> 79

gtaagtatca aggttacaag acaggtttaa ggagaccaat agaaactggg cttgtcgaga 60
cagagaagac tcttgcgttt ctgataggca cctattggtc ttactgacat ccactttgcc 120
tttctctcca cag 133

<210> 80
<211> 82
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;内含子
<400> 80
gtgagtatct cagggatcca gacatgggga tatgggaggt gcctctgatc ccagggctca 60
ctgtgggtct ctctgttcac ag 82

<210> 81
<211> 130
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;ITR
<400> 81
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120
aggggttcct 130

<210> 82
<211> 106
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;ITR
<400> 82
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtgg 106

<210> 83
<211> 143
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;ITR
<400> 83
gaacccctag tgatggagtt ggccactccc tctctgcgcg ctcgctcgct cactgaggcc 60

gcccgggcaa agcccgggcg tcgggcgacc tttggtcgcc cggcctcagt gagcgagcga 120
gcgcgcagag agggagtggc caa 143
<210> 84
<211> 110
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;ITR
<400> 84
ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc 60
cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca gtgagcgagc gagcgcgcag 110
<210> 85
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 85
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Leu Leu Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser
20
<210> 86
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号序列
<400> 86
atgtatagga tgcaactgct cctcctgatt gctctgagcc tggctcttgt gaccaactct 60
<210> 87
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 87
Met Asn Phe Leu Leu Ser Trp Val His Trp Ser Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

Tyr Leu His His Ala Lys Trp Ser Gln Ala
20 25

<210> 88
<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 88
Met Glu Arg Ala Ala Pro Ser Arg Arg Val Pro Leu Pro Leu Leu Leu
1 5 10 15
Leu Gly Gly Leu Ala Leu Leu Ala Ala Gly Val Asp Ala
20 25

<210> 89
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 89
Met Ala Pro Leu Arg Pro Leu Leu Ile Leu Ala Leu Leu Ala Trp Val
1 5 10 15
Ala Leu Ala

<210> 90
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 90
Met Arg Leu Leu Ala Lys Ile Ile Cys Leu Met Leu Trp Ala Ile Cys
1 5 10 15
Val Ala

<210> 91
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽

<400> 91
Met Arg Leu Leu Ala Phe Leu Ser Leu Leu Ala Leu Val Leu Gln Glu
1 5 10 15
Thr Gly Thr
<210> 92
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 92
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15
Tyr Ser
<210> 93
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 93
Met Ala Phe Leu Trp Leu Leu Ser Cys Trp Ala Leu Leu Gly Thr Thr
1 5 10 15
Phe Gly
<210> 94
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 94
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ile Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Thr Asn Ser
20
<210> 95
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 95
Met Asn Leu Leu Leu Ile Leu Thr Phe Val Ala Ala Ala Val Ala
1 5 10 15
<210> 96
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 96
Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15
Tyr Ser
<210> 97
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 97
Met Pro Ser Ser Val Ser Trp Gly Ile Leu Leu Leu Ala Gly Leu Cys
1 5 10 15
Cys Leu Val Pro Val Ser Leu Ala
20
<210> 98
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 98
Met Lys Ala Ala Val Leu Thr Leu Ala Val Leu Phe Leu Thr Gly Ser
1 5 10 15
Gln Ala
<210> 99
<211> 18
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 99
Met Lys Leu Leu Ala Ala Thr Val Leu Leu Leu Thr Ile Cys Ser Leu
1 5 10 15
Glu Gly
<210> 100
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 100
Met Asp Pro Pro Arg Pro Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Pro Ala
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Gly Ala Arg Ala
20 25
<210> 101
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 101
Met Gln Arg Val Asn Met Ile Met Ala Glu Ser Pro Gly Leu Ile Thr
1 5 10 15
Ile Cys Leu Leu Gly Tyr Leu Leu Ser Ala Glu Cys
20 25
<210> 102
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 102
Met Gly Pro Leu Met Val Leu Phe Cys Leu Leu Phe Leu Tyr Pro Gly
1 5 10 15
Leu Ala Asp Ser

20

<210> 103
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 103
Met Trp Leu Leu Val Ser Val Ile Leu Ile Ser Arg Ile Ser Ser Val
1 5 10 15
Gly Gly
<210> 104
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 104
Met Leu Leu Leu Phe Ser Val Ile Leu Ile Ser Trp Val Ser Thr Val
1 5 10 15
Gly Gly
<210> 105
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 105
Met Phe Ser Met Arg Ile Val Cys Leu Val Leu Ser Val Val Gly Thr
1 5 10 15
Ala Trp Thr
<210> 106
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 106
Met Lys Arg Met Val Ser Trp Ser Phe His Lys Leu Lys Thr Met Lys

1 5 10 15
His Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Val Phe Leu Val Lys Ser
20 25 30
<210> 107
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 107
Met Ser Trp Ser Leu His Pro Arg Asn Leu Ile Leu Tyr Phe Tyr Ala
1 5 10 15
Leu Leu Phe Leu Ser Ser Thr Cys Val Ala
20 25
<210> 108
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 108
Met Lys Ser Leu Val Leu Leu Leu Cys Leu Ala Gln Leu Trp Gly Cys
1 5 10 15
His Ser
<210> 109
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 109
Met Ala Arg Val Leu Gly Ala Pro Val Ala Leu Gly Leu Trp Ser Leu
1 5 10 15
Cys Trp Ser Leu Ala Ile Ala
20
<210> 110
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 110
Met Lys Leu Ile Thr Ile Leu Phe Leu Cys Ser Arg Leu Leu Leu Ser
1 5 10 15
Leu Thr
<210> 111
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 111
Met Ser Leu Phe Pro Ser Leu Pro Leu Leu Leu Leu Ser Met Val Ala
1 5 10 15
Ala Ser Tyr Ser
20
<210> 112
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 112
Met Glu His Lys Glu Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Phe Leu Lys Ser
1 5 10 15
Gly Gln Gly
<210> 113
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 113
Met Ala His Val Arg Gly Leu Gln Leu Pro Gly Cys Leu Ala Leu Ala
1 5 10 15
Ala Leu Cys Ser Leu Val His Ser
20
<210> 114

<211> 29
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 114
Met Ile Ser Arg Met Glu Lys Met Thr Met Met Met Lys Ile Leu Ile
1 5 10 15
Met Phe Ala Leu Gly Met Asn Tyr Trp Ser Cys Ser Gly
20 25
<210> 115
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 115
Met Tyr Ser Asn Val Ile Gly Thr Val Thr Ser Gly Lys Arg Lys Val
1 5 10 15
Tyr Leu Leu Ser Leu Leu Leu Ile Gly Phe Trp Asp Cys Val Thr Cys
20 25 30
<210> 116
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 116
Met Arg Leu Ala Val Gly Ala Leu Leu Val Cys Ala Val Leu Gly Leu
1 5 10 15
Cys Leu Ala
<210> 117
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 117
Met Arg Ala Trp Ile Phe Phe Leu Leu Cys Leu Ala Gly Arg Ala Leu

1 5 10 15
Ala
<210> 118
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 118
Met Phe Ser Phe Val Asp Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Thr
1 5 10 15
Ala Leu Leu Thr His Gly
20
<210> 119
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 119
Met Lys Leu Val Phe Leu Val Leu Leu Phe Leu Gly Ala Leu Gly Leu
1 5 10 15
Cys Leu Ala
<210> 120
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 120
Met Gly Pro Thr Ser Gly Pro Ser Leu Leu Leu Leu Leu Leu Thr His
1 5 10 15
Leu Pro Leu Ala Leu Gly
20
<210> 121
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成构建体;信号肽
<400> 121
Met Ser Leu Ser Ala Phe Thr Leu Phe Leu Ala Leu Ile Gly Gly Thr
1 5 10 15
Ser Gly
<210> 122
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 122
Met Ala Pro His Arg Pro Ala Pro Ala Leu Leu Cys Ala Leu Ser Leu
1 5 10 15
Ala Leu Cys Ala Leu Ser Leu Pro Val Arg Ala
20 25
<210> 123
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 123
Met Trp Ala Thr Leu Pro Leu Leu Cys Ala Gly Ala Trp Leu Leu Gly
1 5 10 15
Val Pro Val Cys Gly Ala
20
<210> 124
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 124
Met Gln Ala Leu Val Leu Leu Leu Cys Ile Gly Ala Leu Leu Gly His
1 5 10 15
Ser Ser Cys
<210> 125
<211> 23

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 125
Met Gln Met Ser Pro Ala Leu Thr Cys Leu Val Leu Gly Leu Ala Leu
1 5 10 15
Val Phe Gly Glu Gly Ser Ala
20
<210> 126
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 126
Met Gln Pro Ser Ser Leu Leu Pro Leu Ala Leu Cys Leu Leu Ala Ala
1 5 10 15
Pro Ala Ser Ala
20
<210> 127
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 127
Met Ala Pro Phe Glu Pro Leu Ala Ser Gly Ile Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Ile Ala Pro Ser Arg Ala
20
<210> 128
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 128
Gly Ser Gly

1

<210> 129

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;接头

<400> 129

Arg Lys Arg Arg

1

<210> 130

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;接头

<400> 130

Arg Arg Arg Arg

1

<210> 131

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;接头

<400> 131

Arg Arg Lys Arg

1

<210> 132

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;接头

<400> 132

Arg Lys Lys Arg

1

<210> 133

<211> 18

<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 133
Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
1 5 10 15
Gly Pro
<210> 134
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 134
Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15
Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 135
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 135
Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn
1 5 10 15
Pro Gly Pro
<210> 136
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 136
Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val
1 5 10 15
Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 137
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 137
Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser
1 5 10 15
Asn Pro Gly Pro
20
<210> 138
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 138
Gly Ser Gly Gln Cys Thr Asn Tyr Ala Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp
1 5 10 15
Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20
<210> 139
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 139
Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly
1 5 10 15
Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20
<210> 140
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>

<223> 合成构建体;接头
<400> 140
Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys
1 5 10 15
Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25
<210> 141
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 141
Arg Lys Arg Arg Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val
1 5 10 15
Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20
<210> 142
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 142
Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys
1 5 10 15
Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
20 25
<210> 143
<211> 28
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 143
Arg Lys Arg Arg Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe Asp Leu Leu
1 5 10 15
Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25

<210> 144
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 144

Arg Lys Arg Arg Gly Ser Gly Ala Pro Val Lys Gln Thr Leu Asn Phe
1 5 10 15
Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro Gly Pro
20 25 30

<210> 145
<211> 75
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 145

agaaagagaa gaggctctgg agaaggcaga ggctccctgc tgacatgtgg ggatgttgaa 60
gagaatcctg ggcct 75

<210> 146
<211> 12
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 146

agaaagagaa ga 12

<210> 147
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 147

agaaagagaa gaggctctgg a 21

<210> 148
<211> 9
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 148
ggctctgga 9
<210> 149
<211> 54
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;接头
<400> 149
gaaggcagag gctccctgct gacatgtggg gatgttgaag agaatcctgg gcct 54
<210> 150
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 150
Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5
<210> 151
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 151
Cys Pro Pro Cys Pro
1 5
<210> 152
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 152
Cys Pro Pro Cys Ala

1 5

<210> 153
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 153

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly
20

<210> 154
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 154

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly
20

<210> 155
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 155

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu
1 5 10

<210> 156
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 156

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
1 5 10

<210> 157
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 157
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 158
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 158
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15

<210> 159
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 159
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25

<210> 160
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 160
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25
<210> 161
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 161
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Gly
20
<210> 162
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 162
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25
<210> 163
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 163
Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly
<210> 164
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 164
Glu Arg Lys Ser Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 165
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 165
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly
<210> 166
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 166
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 167
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 167
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 168
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区

<400> 168
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20
<210> 169
<211> 24
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 169
Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe
1 5 10 15
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20
<210> 170
<211> 18
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 170
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val
1 5 10 15
Ala Gly
<210> 171
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 171
Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10
<210> 172
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 172
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Ala Gly Ala
20
<210> 173
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 173
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
20 25
<210> 174
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 174
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Leu Ala Gly Ala Pro Ser Val Phe Leu
20 25
<210> 175
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 175
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Phe Glu Gly Gly

20

<210> 176
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 176
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25
<210> 177
<211> 27
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;铰链区
<400> 177
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Leu Cys Pro Pro Cys Pro Ala
1 5 10 15
Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
20 25
<210> 178
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 178
Met Trp Cys Ile Val Leu Phe Ser Leu Leu Ala Trp Val Tyr Ala
1 5 10 15
<210> 179
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 179

Met Asn Pro Thr Leu Ile Leu Ala Ala Phe Cys Leu Gly Ile Ala Ser
1 5 10 15
Ala

<210> 180
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 180
Met Trp Gln Leu Trp Ala Ser Leu Cys Cys Leu Leu Val Leu Ala Asn
1 5 10 15
Ala

<210> 181
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 181
Met Leu Leu Ile Leu Leu Ser Val Ala Leu Leu Ala Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

<210> 182
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 182
Met Trp Lys Arg Trp Leu Ala Leu Ala Leu Ala Leu Val Ala Val Ala
1 5 10 15
Trp Val Arg Ala
20

<210> 183
<211> 732
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体重链

<220>
<221> misc
<222> (670)..(681)
<223> 核苷酸670-681可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (682)..(699)
<223> 核苷酸682-699可以存在或不存在
<220>
<221> misc
<222> (700)..(732)
<223> 核苷酸700-732可以存在或不存在
<400> 183
caggtgcagc tgcaggaaag cggcccgggc ctggtgcgcc cgagccagac cctgagcctg 60
acctgcaccg tgagcggcta tagcattacc agcgatcatg cgtggagctg ggtgcgccag 120
ccgccgggcc gcggcctgga atggattggc tatattagct atagcggcat taccacctat 180
aacccgagcc tgaaaagccg cgtgaccatg ctgcgcgata ccagcaaaaa ccagtttagc 240
ctgcgcctga gcagcgtgac cgcggcggat accgcggtgt attattgcgc gcgcagcctg 300
gcgcgcacca ccgcgatgga ttattggggc cagggcagcc tggtgaccgt gagcagcgcg 360
agcaccaaag gcccgagcgt gtttccgctg gcgccgagca gcaaaagcac cagcggcggc 420
accgcggcgc tgggctgcct ggtgaaagat tattttccgg aaccggtgac cgtgagctgg 480
aacagcggcg cgctgaccag cggcgtgcat acctttccgg cggtgctgca gagcagcggc 540
ctgtatagcc tgagcagcgt ggtgaccgtg ccgagcagca gcctgggcac ccagacctat 600
atttgcaacg tgaaccataa accgagcaac accaaagtgg ataaaaaagt ggaaccgaaa 660
agctgcgata agacccacac ctgccccccc tgccccgccc ccgagctgct gggcggcccc 720
agcgtgttcc tg 732
<210> 184
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体轻链
<400> 184
gatattcaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcga gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
attacctgcc gcgcgagcca ggatattagc agctatctga actggtatca gcagaaaccg 120
ggcaaagcgc cgaaactgct gatttattat accagccgcc tgcatagcgg cgtgccgagc 180
cgctttagcg gcagcggcag cggcaccgat tttaccttta ccattagcag cctgcagccg 240
gaagatattg cgacctatta ttgccagcag ggcaacaccc tgccgtatac ctttggccag 300
ggcaccaaag tggaaattaa acgcaccgtg gcggcgccga gcgtgtttat ttttccgccg 360

agcgatgaac agctgaaaag cggcaccgcg agcgtggtgt gcctgctgaa caacttttat 420
ccgcgcgaag cgaaagtgca gtggaaagtg gataacgcgc tgcagagcgg caacagccag 480
gaaagcgtga ccgaacagga tagcaaagat agcacctata gcctgagcag caccctgacc 540
ctgagcaaag cggattatga aaaacataaa gtgtatgcgt gcgaagtgac ccatcagggc 600
ctgagcagcc cggtgaccaa aagctttaac cgcggcgaat gc 642

<210> 185
<211> 205
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;Fc结构域
<400> 185

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

<210> 186

<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 186

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145 150 155 160
Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190
Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His

260 265 270

Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe

275 280 285

His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn

290 295 300

Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln

305 310 315 320

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn

325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro

340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala

355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly

370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro

385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe

405 410 415

Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp

420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg

435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser

450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro

465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn

485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn

500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys

515 520 525

Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly

530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile

545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg

565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590
Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620
Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640
Lys Asn Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700
Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720
Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 187
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 187

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30
Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160
Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu

405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
435 440 445
Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460
Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480
Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
485 490 495
Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510
Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525
Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540
Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560
Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575
Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr
580 585 590
Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605
Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620
Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640
His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655
Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670
Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685
Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700
Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 188
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 188

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

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Arg Gly Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445
Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460
Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480
Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495
Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510
Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525
Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540
Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile

545 550 555 560
Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575
Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
580 585 590
Thr Gly Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620
Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640
Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700
Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720
Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 189
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 189
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Val Pro Gln Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Arg Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp

65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Gly
130 135 140
Ala Val Asp Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Val Gly
145 150 155 160
Lys Ser Gly Lys Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Asn Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Arg Gly Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445
Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460
Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480
Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495
Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510
Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525
Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540
Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560
Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575
Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
580 585 590
Thr Gly Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620
Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640
Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn

690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720
Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 190
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 190

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

210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445
Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460
Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480
Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495
Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510
Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540
Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560
Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575
Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
580 585 590
Thr Arg Thr Val Asn Asp Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620
Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640
Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700
Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720
Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 191
<211> 734
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 191
Met Thr Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser Glu
1 5 10 15
Gly Val Arg Glu Trp Trp Ala Leu Gln Pro Gly Ala Pro Lys Pro Lys
20 25 30
Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro Gly
35 40 45

Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro Val
50 55 60
Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp Gln
65 70 75 80
Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala Asp
85 90 95
Ala Glu Phe Gln Gln Arg Leu Gln Gly Asp Thr Ser Phe Gly Gly Asn
100 105 110
Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro Leu
115 120 125
Gly Leu Val Glu Gln Ala Gly Glu Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg Pro
130 135 140
Leu Ile Glu Ser Pro Gln Gln Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys
145 150 155 160
Lys Gly Lys Gln Pro Ala Lys Lys Lys Leu Val Phe Glu Asp Glu Thr
165 170 175
Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Thr Ser Gly Ala Met Ser
180 185 190
Asp Asp Ser Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Val Glu Gly
195 200 205
Gly Gln Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210 215 220
Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225 230 235 240
Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Leu Gly Glu
245 250 255
Ser Leu Gln Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260 265 270
Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275 280 285
Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Met Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
290 295 300
Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
305 310 315 320
Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
325 330 335
Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser
340 345 350
Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr

355 360 365
Cys Gly Leu Val Thr Gly Asn Thr Ser Gln Gln Gln Thr Asp Arg Asn
370 375 380
Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly
385 390 395 400
Asn Asn Phe Glu Ile Thr Tyr Ser Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser
405 410 415
Met Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile
420 425 430
Asp Gln Tyr Leu Trp Gly Leu Gln Ser Thr Thr Thr Gly Thr Thr Leu
435 440 445
Asn Ala Gly Thr Ala Thr Thr Asn Phe Thr Lys Leu Arg Pro Thr Asn
450 455 460
Phe Ser Asn Phe Lys Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Ser Ile Lys Gln
465 470 475 480
Gln Gly Phe Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr
485 490 495
Gly Ser Asp Ser Leu Ile Lys Tyr Glu Thr His Ser Thr Leu Asp Gly
500 505 510
Arg Trp Ser Ala Leu Thr Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro
515 520 525
Ala Asp Ser Lys Phe Ser Asn Ser Gln Leu Ile Phe Ala Gly Pro Lys
530 535 540
Gln Asn Gly Asn Thr Ala Thr Val Pro Gly Thr Leu Ile Phe Thr Ser
545 550 555 560
Glu Glu Glu Leu Ala Ala Thr Asn Ala Thr Asp Thr Asp Met Trp Gly
565 570 575
Asn Leu Pro Gly Gly Asp Gln Ser Asn Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp
580 585 590
Arg Leu Thr Ala Leu Gly Ala Val Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg
595 600 605
Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp
610 615 620
Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
625 630 635 640
Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro
645 650 655
Ala Thr Thr Phe Ser Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr
660 665 670

Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Gln Ile Asp Trp Glu Ile Gln Lys Glu
675 680 685
Arg Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly
690 695 700
Gln Gln Asn Ser Leu Leu Trp Ala Pro Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
705 710 715 720
Glu Pro Arg Ala Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr His His Leu
725 730

<210> 192
<211> 734
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 192

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

Asp Asp Ser Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Val Glu Gly
195 200 205
Gly Gln Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210 215 220
Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225 230 235 240
Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Leu Gly Glu
245 250 255
Ser Leu Gln Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260 265 270
Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275 280 285
Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Met Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
290 295 300
Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
305 310 315 320
Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
325 330 335
Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser
340 345 350
Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr
355 360 365
Cys Gly Leu Val Thr Gly Asn Thr Ser Gln Gln Gln Thr Asp Arg Asn
370 375 380
Ala Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly
385 390 395 400
Asn Asn Phe Glu Ile Thr Tyr Ser Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser
405 410 415
Met Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile
420 425 430
Asp Gln Tyr Leu Trp Gly Leu Gln Ser Thr Thr Thr Gly Thr Thr Leu
435 440 445
Asn Ala Gly Thr Ala Thr Thr Asn Phe Thr Lys Leu Arg Pro Thr Asn
450 455 460
Phe Ser Asn Phe Lys Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Ser Ile Lys Gln
465 470 475 480
Gln Gly Phe Ser Lys Thr Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr
485 490 495
Gly Ser Asp Ser Leu Ile Lys Tyr Glu Thr His Ser Thr Leu Asp Gly

500 505 510
Arg Trp Ser Ala Leu Thr Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro
515 520 525
Ala Asp Ser Lys Phe Ser Asn Ser Gln Leu Ile Phe Ala Gly Pro Lys
530 535 540
Gln Asn Gly Asn Thr Ala Thr Val Pro Gly Thr Leu Ile Phe Thr Ser
545 550 555 560
Glu Glu Glu Leu Ala Ala Thr Asn Ala Thr Asp Thr Asp Met Trp Gly
565 570 575
Asn Leu Pro Gly Gly Asp Gln Ser Asn Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp
580 585 590
Arg Leu Thr Ala Leu Gly Ala Val Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg
595 600 605
Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp
610 615 620
Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
625 630 635 640
Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro
645 650 655
Ala Thr Thr Phe Ser Ser Thr Pro Val Asn Ser Phe Ile Thr Gln Tyr
660 665 670
Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Gln Ile Asp Trp Glu Ile Gln Lys Glu
675 680 685
Arg Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly
690 695 700
Gln Gln Asn Ser Leu Leu Trp Ala Pro Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
705 710 715 720
Glu Pro Arg Ala Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr His His Leu
725 730

<210> 193
<211> 724
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 193
Met Ser Phe Val Asp His Pro Pro Asp Trp Leu Glu Glu Val Gly Glu
1 5 10 15
Gly Leu Arg Glu Phe Leu Gly Leu Glu Ala Gly Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Pro Asn Gln Gln His Gln Asp Gln Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro Gly
35 40 45
Tyr Asn Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Arg Gly Glu Pro Val
50 55 60
Asn Arg Ala Asp Glu Val Ala Arg Glu His Asp Ile Ser Tyr Asn Glu
65 70 75 80
Gln Leu Glu Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala Asp
85 90 95
Ala Glu Phe Gln Glu Lys Leu Ala Asp Asp Thr Ser Phe Gly Gly Asn
100 105 110
Leu Gly Lys Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro Phe
115 120 125
Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Thr Gly Lys Arg Ile
130 135 140
Asp Asp His Phe Pro Lys Arg Lys Lys Ala Arg Thr Glu Glu Asp Ser
145 150 155 160
Lys Pro Ser Thr Ser Ser Asp Ala Glu Ala Gly Pro Ser Gly Ser Gln
165 170 175
Gln Leu Gln Ile Pro Ala Gln Pro Ala Ser Ser Leu Gly Ala Asp Thr
180 185 190
Met Ser Ala Gly Gly Gly Gly Pro Leu Gly Asp Asn Asn Gln Gly Ala
195 200 205
Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys Asp Ser Thr Trp
210 215 220
Met Gly Asp Arg Val Val Thr Lys Ser Thr Arg Thr Trp Val Leu Pro
225 230 235 240
Ser Tyr Asn Asn His Gln Tyr Arg Glu Ile Lys Ser Gly Ser Val Asp
245 250 255
Gly Ser Asn Ala Asn Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
260 265 270
Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Ser His Trp Ser Pro Arg Asp Trp Gln
275 280 285
Arg Leu Ile Asn Asn Tyr Trp Gly Phe Arg Pro Arg Ser Leu Arg Val
290 295 300
Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Val Gln Asp Ser Thr
305 310 315 320
Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp
325 330 335

Asp Asp Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Val Gly Asn Gly Thr Glu Gly Cys
340 345 350
Leu Pro Ala Phe Pro Pro Gln Val Phe Thr Leu Pro Gln Tyr Gly Tyr
355 360 365
Ala Thr Leu Asn Arg Asp Asn Thr Glu Asn Pro Thr Glu Arg Ser Ser
370 375 380
Phe Phe Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Lys Met Leu Arg Thr Gly Asn
385 390 395 400
Asn Phe Glu Phe Thr Tyr Asn Phe Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser
405 410 415
Phe Ala Pro Ser Gln Asn Leu Phe Lys Leu Ala Asn Pro Leu Val Asp
420 425 430
Gln Tyr Leu Tyr Arg Phe Val Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
435 440 445
Phe Asn Lys Asn Leu Ala Gly Arg Tyr Ala Asn Thr Tyr Lys Asn Trp
450 455 460
Phe Pro Gly Pro Met Gly Arg Thr Gln Gly Trp Asn Leu Gly Ser Gly
465 470 475 480
Val Asn Arg Ala Ser Val Ser Ala Phe Ala Thr Thr Asn Arg Met Glu
485 490 495
Leu Glu Gly Ala Ser Tyr Gln Val Pro Pro Gln Pro Asn Gly Met Thr
500 505 510
Asn Asn Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr Ala Leu Glu Asn Thr Met Ile
515 520 525
Phe Asn Ser Gln Pro Ala Asn Pro Gly Thr Thr Ala Thr Tyr Leu Glu
530 535 540
Gly Asn Met Leu Ile Thr Ser Glu Ser Glu Thr Gln Pro Val Asn Arg
545 550 555 560
Val Ala Tyr Asn Val Gly Gly Gln Met Ala Thr Asn Asn Gln Ser Ser
565 570 575
Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn Leu Gln Glu Ile Val Pro
580 585 590
Gly Ser Val Trp Met Glu Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp
595 600 605
Ala Lys Ile Pro Glu Thr Gly Ala His Phe His Pro Ser Pro Ala Met
610 615 620
Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Met Met Leu Ile Lys Asn
625 630 635 640
Thr Pro Val Pro Gly Asn Ile Thr Ser Phe Ser Asp Val Pro Val Ser

645 650 655
Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Thr Val Glu Met Glu
660 665 670
Trp Glu Leu Lys Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln
675 680 685
Tyr Thr Asn Asn Tyr Asn Asp Pro Gln Phe Val Asp Phe Ala Pro Asp
690 695 700
Ser Thr Gly Glu Tyr Arg Thr Thr Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu
705 710 715 720
Thr Arg Pro Leu

<210> 194
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 194
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Phe Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145 150 155 160
Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190
Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
260 265 270
Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
275 280 285
His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
290 295 300
Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
305 310 315 320
Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335
Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350
Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365
Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380
Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400
Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415
Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430
Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445
Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
450 455 460
Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480
Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn

485 490 495
Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510
Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525
Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540
Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560
Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575
Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590
Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620
Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640
Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700
Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720
Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 195
<211> 737
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 195
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser

1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Ala Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175
Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Val Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn
210 215 220
Ala Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Glu Thr Ala Gly Ser Thr Asn Asp Asn
260 265 270
Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285
Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300
Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Arg Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn
325 330 335
Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu
340 345 350
Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365
Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn
370 375 380
Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400
Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Ser
405 410 415
Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430
Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala
435 440 445
Arg Thr Gln Ser Asn Pro Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln
450 455 460
Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525
His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
530 535 540
Phe Gly Lys Thr Gly Ala Thr Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
545 550 555 560
Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
565 570 575
Glu Tyr Gly Ile Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
580 585 590
Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
595 600 605
Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
610 615 620
His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly

625 630 635 640
Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
645 650 655
Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
660 665 670
Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
675 680 685
Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
690 695 700
Asn Phe Glu Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
705 710 715 720
Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
725 730 735
Leu

<210> 196
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 196
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175
Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Pro Asn Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350
Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Thr Tyr
405 410 415
Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln Thr Leu Gly

450 455 460
Phe Ser Gln Gly Gly Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Gly
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Ala Gly Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Ala Asn Pro Gly Ile Ala Met Ala Thr
515 520 525
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Asn Gly Ile Leu Ile
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp Tyr Ser Asp Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575
Glu Glu Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala
580 585 590
Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ser Lys Leu Asn Ser Phe
660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Ser Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 197
<211> 736
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;AAV载体

<400> 197

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160
Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205
Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270
Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg

275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn

290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile

305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn

325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu

340 345 350

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

355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp

370 375 380

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

385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu

405 410 415

Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu

420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser

435 440 445

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser

450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro

465 470 475 480

Gly Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn

485 490 495

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn

500 505 510

Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys

515 520 525

Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe Gly

530 535 540

Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile

545 550 555 560

Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser

565 570 575

Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Ala Gln Ala Gln Ala Gln

580 585 590

Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605
Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620
Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met
625 630 635 640
Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700
Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val
705 710 715 720
Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 198
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 198

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

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Leu Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ala Gly Ile Gly
145 150 155 160
Lys Ser Gly Ala Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Leu Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
195 200 205
Ala Pro Val Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser Asn Asp Asn
260 265 270
Ala Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285
Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300
Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320
Gln Val Lys Glu Val Thr Asp Asn Asn Gly Val Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335
Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Asp Tyr Gln Leu
340 345 350
Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Glu Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365
Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asp
370 375 380
Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400
Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Glu
405 410 415
Phe Glu Asn Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu

420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser

435 440 445

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser

450 455 460

Val Ala Gly Pro Ser Asn Met Ala Val Gln Gly Arg Asn Tyr Ile Pro

465 470 475 480

Gly Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Val Thr Gln Asn

485 490 495

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn

500 505 510

Gly Arg Asn Ser Leu Met Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys

515 520 525

Glu Gly Glu Asp Arg Phe Phe Pro Leu Ser Gly Ser Leu Ile Phe Gly

530 535 540

Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile

545 550 555 560

Thr Asn Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Ser

565 570 575

Tyr Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Asp Gly Ala Gln Ala Gln

580 585 590

Thr Gly Trp Val Gln Asn Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln

595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His

610 615 620

Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Met

625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala

645 650 655

Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Lys Asp Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr

660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln

675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn

690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Asn Asn Val Glu Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val

705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu

725 730 735

<210> 199
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 199

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175
Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350
Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415
Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460
Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr

565 570 575
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590
Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Asp
705 710 715 720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 200
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 200

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175
Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350
Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr

385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415
Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460
Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590
Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 201
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 201

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

210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350
Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415
Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460
Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Arg Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Thr Gly
580 585 590
Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 202
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 202

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro

35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175
Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Ser Phe Ser Tyr
405 410 415
Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460
Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser Asn Met Ser Ala Gln Ala Arg Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525
Asn Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Ile Leu Met
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Asn Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Arg Gln Asn Thr Ala
580 585 590
Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe

660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 203
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 203
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Ser Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350
Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415
Asn Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460
Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser

485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590
Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Thr Lys Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 204
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 204

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Ser Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175
Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn

305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350
Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415
Asn Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460
Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
580 585 590
Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 205
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 205

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

130 135 140

Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160
Lys Ala Gly His Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Thr Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380
Gln Ala Val Gly Arg Pro Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Ser Asn Ser Gly Thr Leu Gln Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser Gln
450 455 460
Ala Gly Pro Thr Ser Met Ser Leu Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480
Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Gln Ala Asn Asp Asn Asn
485 490 495
Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510
Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525
Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Thr Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540
Gln Gly Thr Asn Ala Asn Asp Ala Asp Leu Glu His Val Met Ile Thr
545 550 555 560
Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575
Gly Asn Val Ser Asn Asn Leu Gln Asn Ser Asn Thr Gly Pro Thr Thr
580 585 590
Glu Asn Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605
Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620
Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640
His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655
Pro Pro Thr Asn Phe Ser Ser Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670
Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685
Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700
Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720
Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 206
<211> 735
<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;AAV载体

<400> 206

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30
Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160
Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Arg Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His

275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp

290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val

305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu

325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr

340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp

355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser

370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser

385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu

405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg

420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr

435 440 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Met Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln

450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly

465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Ala Asp Asn Asn

485 490 495

Asn Ser Asp Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly

500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp

515 520 525

Asp Glu Glu Lys Tyr Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys

530 535 540

Gln Asp Ser Gly Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr

545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr

565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Ser Gly Asn Thr Gln Ala Ala Thr

580 585 590

Ser Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605
Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620
Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640
His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655
Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670
Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685
Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700
Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720
Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 207
<211> 735
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 207

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

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160
Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg

420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
435 440 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Met Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Ala Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Asp Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Tyr Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Asp Ser Gly Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Ser Gly Asn Thr Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ser Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 208
<211> 738
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 208

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175
Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190
Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205
Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220
Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240
Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270
Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285
Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300
Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320
Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335
Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350
Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415
Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445
Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460
Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Arg Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr

565 570 575
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Thr Gly
580 585 590
Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605
Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 209
<211> 736
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 209
Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30
Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Gly Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160
Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175
Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
180 185 190
Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
195 200 205
Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
210 215 220
Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser

385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Gly Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Thr Thr
435 440 445
Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460
Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480
Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
485 490 495
Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510
Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525
Asn Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540
Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560
Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575
Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr
580 585 590
Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605
Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620
Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640
His His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655
Asn Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670
Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685
Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720
Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 210
<211> 734
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV载体
<400> 210

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

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240
Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
260 265 270
Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
275 280 285
Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
290 295 300
Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445
Gln Thr Ala Ser Gly Thr Gln Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser Gln Ala
450 455 460
Gly Pro Thr Ser Met Ser Leu Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro
465 470 475 480
Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Gln Ala Asn Asp Asn Asn Asn
485 490 495
Ser Asn Phe Pro Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr Tyr Leu Asn Gly Arg
500 505 510
Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp Asp
515 520 525
Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Thr Leu Ile Phe Gly Lys Glu

530 535 540
Gly Thr Asn Ala Thr Asn Ala Glu Leu Glu Asn Val Met Ile Thr Asp
545 550 555 560
Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly
565 570 575
Tyr Val Ser Asn Asn Leu Gln Asn Ser Asn Thr Ala Ala Ser Thr Glu
580 585 590
Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg
595 600 605
Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp
610 615 620
Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
625 630 635 640
Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro
645 650 655
Pro Thr Asn Phe Ser Ser Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr
660 665 670
Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu
675 680 685
Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Asn
690 695 700
Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser
705 710 715 720
Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730

<210> 211
<211> 1212
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 211

gtctaacaaa aaagccaaaa acggccagaa tttagcggac aatttactag tctaacactg 60
aaaattacat attgacccaa atgattacat ttcaaaaggt gcctaaaaaa cttcacaaaa 120
cacactcgcc aaccccgagc gcatagttca aaaccggagc ttcagctact taagaagata 180
ggtacataaa accgaccaaa gaaactgacg cctcacttat ccctcccctc accagaggtc 240
cggcgcctgt cgattcagga gagcctaccc taggcccgaa ccctgcgtcc tgcgacggag 300
aaaagcctac cgcacaccta ccggcaggtg gccccaccct gcattataag ccaacagaac 360
gggtgacgtc acgacacgac gagggcgcgc gctcccaaag gtacgggtgc actgcccaac 420

ggcaccgcca taactgccgc ccccgcaaca gacgacaaac cgagttctcc agtcagtgac 480
aaacttcacg tcagggtccc cagatggtgc cccagcccat ctcacccgaa taagagcttt 540
cccgcattag cgaaggcctc aagaccttgg gttcttgccg cccaccatgc cccccacctt 600
gtttcaacga cctcacagcc cgcctcacaa gcgtcttcca ttcaagactc gggaacagcc 660
gccattttgc tgcgctcccc ccaaccccca gttcagggca accttgctcg cggacccaga 720
ctacagccct tggcggtctc tccacacgct tccgtcccac cgagcggccc ggcggccacg 780
aaagccccgg ccagcccagc agcccgctac tcaccaagtg acgatcacag cgatccacaa 840
acaagaaccg cgacccaaat cccggctgcg acggaactag ctgtgccaca cccggcgcgt 900
ccttatataa tcatcggcgt tcaccgcccc acggagatcc ctccgcagaa tcgccgagaa 960
gggactactt ttcctcgcct gttccgctct ctggaaagaa aaccagtgcc ctagagtcac 1020
ccaagtcccg tcctaaaatg tccttctgct gatactgggg ttctaaggcc gagtcttatg 1080
agcagcgggc cgctgtcctg agcgtccggg cggaaggatc aggacgctcg ctgcgccctt 1140
cgtctgacgt ggcagcgctc gccgtgagga ggggggcgcc cgcgggaggc gccaaaaccc 1200
ggcgcggagg cc 1212

<210> 212
<211> 1724
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 212

ggaggctgag gggtggggaa agggcatggg tgtttcatga ggacagagct tccgtttcat 60
gcaatgaaaa gagtttggag acggatggtg gtgactggac tatacactta cacacggtag 120
cgatggtaca ctttgtatta tgtatatttt accacgatct ttttaaagtg tcaaaggcaa 180
atggccaaat ggttccttgt cctatagctg tagcagccat cggctgttag tgacaaagcc 240
cctgagtcaa gatgacagca gcccccataa ctcctaatcg gctctcccgc gtggagtcat 300
ttaggagtag tcgcattaga gacaagtcca acatctaatc ttccaccctg gccagggccc 360
cagctggcag cgagggtggg agactccggg cagagcagag ggcgctgaca ttggggcccg 420
gcctggcttg ggtccctctg gcctttcccc aggggccctc tttccttggg gctttcttgg 480
gccgccactg ctcccgctcc tctcccccca tcccaccccc tcacccccctc gttcttcata 540
tccttctcta gtgctccctc cactttcatc cacccttctg caagagtgtg ggaccacaaa 600
tgagttttca cctggcctgg ggacacacgt gcccccacag gtgctgagtg actttctagg 660
acagtaatct gctttaggct aaaatgggac ttgatcttct gttagcccta atcatcaatt 720
agcagagccg gtgaaggtgc agaacctacc gcctttccag gcctcctccc acctctgcca 780
cctccactct ccttcctggg atgtgggggc tggcacacgt gtggcccagg gcattggtgg 840
gattgcactg agctgggtca ttagcgtaat cctggacaag ggcagacagg gcgagcggag 900
ggccagctcc ggggctcagg caaggctggg ggcttccccc agacacccca ctcctcctct 960
gctggacccc cacttcatag ggcacttcgt gttctcaaag ggcttccaaa tagcatggtg 1020
gccttggatg cccagggaag cctcagagtt gcttatctcc ctctagacag aaggggaatc 1080

tcggtcaaga gggagaggtc gccctgttca aggccaccca gccagctcat ggcggtaatg 1140
ggacaaggct ggccagccat cccaccctca gaagggaccc ggtggggcag gtgatctcag 1200
aggaggctca cttctgggtc tcacattctt ggatccggtt ccaggcctcg gccctaaata 1260
gtctccctgg gctttcaaga gaaccacatg agaaaggagg attcgggctc tgagcagttt 1320
caccacccac cccccagtct gcaaatcctg acccgtgggt ccacctgccc caaaggcgga 1380
cgcaggacag tagaagggaa cagagaacac ataaacacag agagggccac agcggctccc 1440
acagtcaccg ccaccttcct ggcggggatg ggtggggcgt ctgagtttgg ttcccagcaa 1500
atccctctga gccgcccttg cgggctcgcc tcaggagcag gggagcaaga ggtgggagga 1560
ggaggtctaa gtcccaggcc caattaagag atcaggtagt gtagggtttg ggagctttta 1620
aggtgaagag gcccgggctg atcccacagg ccagtataaa gcgccgtgac cctcaggtga 1680
tgcgccaggg ccggctgccg tcggggacag ggctttccat agcc 1724

<210> 213
<211> 806
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 213

agatcttccc cacctagcca cctggcaaac tgctccttct ctcaaaggcc caaacatggc 60
ctcccagact gcaacccccа ggcagtcagg ccctgtctcc acaacctcac agccaccctg 120
gacggaatct gcttcttccc acatttgagt cctcctcagc ccctgagctc ctctgggcag 180
ggctgtttct ttccatcttt gtattcccag gggcctgcaa ataaatgttt aatgaacgaa 240
caagagagtg aattccaatt ccatgcaaca aggattgggc tcctgggccc taggctatgt 300
gtctggcacc agaaacggaa gctgcaggtt gcagcccctg ccctcatgga gctcctcctg 360
tcagaggagt gtggggactg gatgactcca gaggtaactt gtgggggaac gaacaggtaa 420
ggggctgtgt gacgagatga gagactggga gaataaacca gaaagtctct agctgtccag 480
aggacatagc acagaggccc atggtcccta tttcaaaccc aggccaccag actgagctgg 540
gaccttggga cagacaagtc atgcagaagt taggggacct tctcctccct tttcctggat 600
ggatcctgag taccttctcc tccctgacct caggcttcct cctagtgtca ccttggcccc 660
tcttagaagc caattaggcc ctcagtttct gcagcgggga ttaatatgat tatgaacacc 720
cccaatctcc cagatgctga ttcagccagg agcttaggag ggggaggtca ctttataagg 780
gtctgggggg gtcagaaccc agagtc 806

<210> 214
<211> 1003
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 214

tggccctggc attcccctat actgggacat agaaccttca caggaccaag ggcctctcct 60
cccattgatg actgactagg ccatcctcta gctacatagg tggtggagcc tagagtccct 120
ccttgtgtac tctttggtgg tggttactct gggggtacta ggttagttcg tattgttgtt 180
cctcctaggg gactgcaaac cccttcagct ccttgggtcc tttctctagt tccttctttg 240
gggaccctgt gctcagttca atggatggcc aatttccttc ttaaatgccc ctagcagtaa 300
ctgttaggtc tcaatcccaa gacaaatgtc tgaggtgcct atttaacaga tcaaagcgga 360
cctgtcctca ggttaaccca gtcactccct gtacctcagt ccctacccat cacaattctc 420
cagcccatga gcttcgggct gtacttcccc aacgggttct cccattttgg gtacatggcc 480
ttttttttt acctttttgg ttcctttggc cttttggctt ttggcttcca gggcttctgg 540
atccccccca acccctccca tacacataca catgtgcact cgtgcactca acccagcaca 600
ggataatgtt cattcttgac ctttccacat acatctggct atgttctctc tcttatctac 660
aataaatctc ctccactata cttaggagca gttatgttct tcttctttct ttctttttt 720
ttttttttc attcagtaac atcatcagaa tcccctagct ctggcctacc tcctcagtaa 780
caatcagctg atccctggcc actaatctgt actcactaat ctgttttcca aactcttggc 840
ccctgagcta attatagcag tgcttcatgc cacccacccc aaccctatcc ttgttctctg 900
actcccacta atctacacat tcagaggatt gtggatataa gaggctggga ggccagctta 960
gcaaccagag ctcgaggctg atgcgagctt catctcttcc ctc 1003

<210> 215
<211> 523
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 215

ttttttttt acctttttgg ttcctttggc cttttggctt ttggcttcca gggcttctgg 60
atccccccca acccctccca tacacataca catgtgcact cgtgcactca acccagcaca 120
ggataatgtt cattcttgac ctttccacat acatctggct atgttctctc tcttatctac 180
aataaatctc ctccactata cttaggagca gttatgttct tcttctttct ttctttttt 240
ttttttttc attcagtaac atcatcagaa tcccctagct ctggcctacc tcctcagtaa 300
caatcagctg atccctggcc actaatctgt actcactaat ctgttttcca aactcttggc 360
ccctgagcta attatagcag tgcttcatgc cacccacccc aaccctatcc ttgttctctg 420
actcccacta atctacacat tcagaggatt gtggatataa gaggctggga ggccagctta 480
gcaaccagag ctcgaggctg atgcgagctt catctcttcc ctc 523

<210> 216
<211> 215
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子

<400> 216
tgatccctgg ccactaatct gtactcacta atctgttttc caaactcttg gcccctgagc 60
taattatagc agtgcttcat gccacccacc ccaaccctat ccttgttctc tgactcccac 120
taatctacac attcagagga ttgtggatat aagaggctgg gaggccagct tagcaaccag 180
agctcgaggc tgatgcgagc ttcatctctt ccctc 215
<210> 217
<211> 198
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 217
gggccccaga agcctggtgg ttgtttgtcc ttctcagggg aaaagtgagg cggccccttg 60
gaggaagggg ccgggcagaa tgatctaatc ggattccaag cagctcaggg gattgtcttt 120
ttctagcacc ttcttgccac tcctaagcgt cctccgtgac cccggctggg atttagcctg 180
gtgctgtgtc agccccgg 198
<210> 218
<211> 142
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 218
aaggactcct ttgtggaggt cctggcttag ggagtcaagt gacggcggct cagcactcac 60
gtgggcagtg ccagcctcta agagtgggca ggggcactgg ccacagagtc ccagggagtc 120
ccaccagcct agtcgccaga cc 142
<210> 219
<211> 109
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 219
gtcaagtgac ggcggctcag cactcacgtg ggcagtgcca gcctctaaga gtgggcaggg 60
gcactggcca cagagtccca gggagtccca ccagcctagt cgccagacc 109
<210> 220
<211> 93
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 220
ctcagcactc acgtgggcag tgccagcctc taagagtggg caggggcact ggccacagag 60
tcccagggag tcccaccagc ctagtcgcca gac 93
<210> 221
<211> 1080
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 221
ttaataaaca tttgggcgat tcttacggcc tctaaagacc aagaaccact gctgcctaga 60
gctctgctct cttcattgaa caatacaaga ggagtgtgta ggtagacacc caccacttcc 120
aacagcttag gagagccctt gagtatggat tgatgtatta aaatttattg aatcacatgc 180
tgagattttc accagctgcc cgtggggatc tgggcattta ttcccatatt gcactggctg 240
gctggaagcc agcagcataa actccagggc tgttctgtca acccccacca gactcacccc 300
gctccaccag ccccggcagg cttctccttc catctctctg aagcaactta ctgatgggcc 360
ctgccagcca atcacagcca gaataacgta tgatgtcacc agcagccaat cagagctcct 420
cgtcagcata tgcagaattc tgtcatttta ctagggtgat gaaattccca agcaacacca 480
tccttttcag ataagggcac tgaggctgag agaggagctg aaacctaccc ggcgtcacca 540
cacacaggtg gcaaggctgg gaccagaaac caggactgtt gactgcagcc cggtattcat 600
tctttccata gcccacaggg ctgtcaaaga ccccagggcc tagtcagagg ctcctccttc 660
ctggagagtt cctggcacag aagttgaagc tcagcacagc cccctaaccc ccaactctct 720
ctgcaaggcc tcaggggtca gaacactggt ggagcagatc ctttagcctc tggattttag 780
ggccatggta gaggggggtgt tgccctaaat tccagccctg gtctcagccc aacaccctcc 840
aagaagaaat tagaggggcc atggccaggc tgtgctagcc gttgcttctg agcagattac 900
aagaagggac caagacaagg actcctttgt ggaggtcctg gcttagggag tcaagtgacg 960
gcggctcagc actcacgtgg gcagtgccag cctctaagag tgggcagggg cactggccac 1020
agagtcccag ggagtcccac cagcctagtc gccagacctt ctgtgggatc atcggaccca 1080
<210> 222
<211> 2280
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV-抗体构建体
<400> 222
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggaatt cacgcgtggg 120

cagagcgcac atcgcccaca gtccccgaga agttgggggg aggggtcggc aattgaacgg 180
gtgcctagag aaggtggcgc ggggtaaact gggaaagtga tgtcgtgtac tggctccgcc 240
tttttcccga gggtgggggа gaaccgtata taagtgcagt agtcgccgtg aacgttcttt 300
ttcgcaacgg gtttgccgcc agaacacagc aggtgagtat ctcagggatc cagacatggg 360
gatatgggag gtgcctctga tcccagggct cactgtgggt ctctctgttc acaggttacc 420
ggtgccacca tgtacagaat gcagctgctg ctgctcattg ccctgtctct ggccctggtc 480
accaattctg aagtgcagct ggtggaaagt ggtggtggac tggtgcagcc tggcagaagc 540
ctgagactgt cttgtgctgc ctctggcttc acctttgatg actatgccat gcactgggtc 600
agacaggccc ctggcaaagg actggaatgg gtgtcagcca tcacctggaa ctctggccac 660
attgactatg ctgactctgt ggaaggcaga ttcaccatca gcagagacaa tgccaagaac 720
agcctgtacc tgcagatgaa ctccctgaga gctgaggaca cagcagtgta ctactgtgcc 780
aaggtgtcct acctgagcac agccagcagc ctggattatt ggggccaggg cacactggtt 840
acagtgtcct ctgccagcac aaagggcccc tctgtttttc cactggctcc cagcagcaag 900
agcaccagtg gtggaacagc tgccctgggc tgtctggtca aggattactt ccctgagcct 960
gtgacagtgt cttggaactc aggggctctg acctctgggg tgcacacatt tccagctgtg 1020
ctgcagtcct ctggcctgta ctctctgtcc tctgtggtca cagtgcctag ctctagcctg 1080
ggcacccaga cctacatctg caatgtgaac cacaagccta gcaacaccaa ggtggacaag 1140
aaggtggaac ccaagagctg tgacaagacc cacagaaaga gaagaggctc tggagaaggc 1200
agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc ctgggcctat gtataggatg 1260
caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga ccaactctga catccagatg 1320
acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca gagtgaccat cacatgcaga 1380
gccagccagg gcatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc agaagccagg caaggcccct 1440
aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagagtgggg tgccaagcag attttcaggc 1500
tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc tgcagcctga ggatgtggcc 1560
acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct ttggacaggg cacaaaggtg 1620
gaaatcaaga gaacagttgc agcaccctca gttttcatct tccccccctc agatgaacag 1680
ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca acttctaccc cagagaagcc 1740
aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtcaggca acagccaaga atctgtgact 1800
gaacaggatt ccaaggatag cacctacagc ctgagcagca ccctgacact gagcaaggct 1860
gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgaccc accagggact gagcagccca 1920
gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tgataaaagc ttgatctttt tccctctgcc 1980
aaaaattatg gggacatcat gaagcccctt gagcatctga cttctggcta ataaaggaaa 2040
tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc tctcactcgg ctagcgaagc 2100
aattctagca ggcatgctgg ggagagatcg atctgaggaa cccctagtga tggagttggc 2160
cactccctct ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg 2220
ggcgaccttt ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa 2280

<210> 223
<211> 1972
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;AAV-抗体构建体

<400> 223

gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg gggaggggtc ggcaattgaa 60
cgggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag tgatgtcgtg tactggctcc 120
gccttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc agtagtcgcc gtgaacgttc 180
tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac agcaggtgag tatctcaggg atccagacat 240
ggggatatgg gaggtgcctc tgatcccagg gctcactgtg ggtctctctg ttcacaggtt 300
accggtgcca ccatgtacag aatgcagctg ctgctgctca ttgccctgtc tctggccctg 360
gtcaccaatt ctgaagtgca gctggtggaa agtggtggtg gactggtgca gcctggcaga 420
agcctgagac tgtcttgtgc tgcctctggc ttcacctttg atgactatgc catgcactgg 480
gtcagacagg cccctggcaa aggactggaa tgggtgtcag ccatcacctg gaactctggc 540
cacattgact atgctgactc tgtggaaggc agattcacca tcagcagaga caatgccaag 600
aacagcctgt acctgcagat gaactccctg agagctgagg acacagcagt gtactactgt 660
gccaaggtgt cctacctgag cacagccagc agcctggatt attggggcca gggcacactg 720
gttacagtgt cctctgccag cacaaagggc ccctctgttt ttccactggc tcccagcagc 780
aagagcacca gtggtggaac agctgccctg ggctgtctgg tcaaggatta cttccctgag 840
cctgtgacag tgtcttggaa ctcaggggct ctgacctctg gggtgcacac atttccagct 900
gtgctgcagt cctctggcct gtactctctg tcctctgtgg tcacagtgcc tagctctagc 960
ctgggcaccc agacctacat ctgcaatgtg aaccacaagc ctagcaacac caaggtggac 1020
aagaaggtgg aacccaagag ctgtgacaag acccacagaa agagaagagg ctctggagaa 1080
ggcagaggct ccctgctgac atgtggggat gttgaagaga atcctgggcc tatgtatagg 1140
atgcaactgc tcctcctgat tgctctgagc ctggctcttg tgaccaactc tgacatccag 1200
atgacacaga gccctagcag cctgtctgct tctgtgggag acagagtgac catcacatgc 1260
agagccagcc agggcatcag aaactacctg gcctggtatc agcagaagcc aggcaaggcc 1320
cctaagctgc tgatctatgc agccagcaca ctgcagagtg gggtgccaag cagattttca 1380
ggctctggct ctggcacaga cttcaccctg accatttcta gcctgcagcc tgaggatgtg 1440
gccacctact actgccagag atacaacaga gccccataca cctttggaca gggcacaaag 1500
gtggaaatca agagaacagt tgcagcaccc tcagttttca tcttcccccc ctcagatgaa 1560
cagctgaagt ctggcactgc ctctgttgtg tgcctgctga acaacttcta ccccagagaa 1620
gccaaggtgc agtggaaggt tgacaatgcc ctgcagtcag gcaacagcca agaatctgtg 1680
actgaacagg attccaagga tagcacctac agcctgagca gcaccctgac actgagcaag 1740
gctgactatg agaagcacaa agtgtatgcc tgtgaagtga cccaccaggg actgagcagc 1800
ccagtgacca agagcttcaa caggggagag tgctgataaa agcttgatct ttttccctct 1860
gccaaaaatt atggggacat catgaagccc cttgagcatc tgacttctgg ctaataaagg 1920
aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt gtctctcact cg 1972

<210> 224

<211> 2319

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;AAV-抗体构建体

<400> 224

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggaatt cacgcgtatg 120
gaggcggtac tatgtagatg agaattcagg agcaaactgg gaaaagcaac tgcttccaaa 180
tatttgtgat ttttacagtg tagttttgga aaaactctta gcctaccaat tcttctaagt 240
gttttaaaat gtgggagcca gtacacatga agttatagag tgttttaatg aggcttaaat 300
atttaccgta actatgaaat gctacgcata tcatgctgtt caggctccgt ggccacgcaa 360
ctcatactca ggtgagtatc tcagggatcc agacatgggg atatgggagg tgcctctgat 420
cccagggctc actgtgggtc tctctgttca caggttaccg gtgccaccat gtacagaatg 480
cagctgctgc tgctcattgc cctgtctctg gccctggtca ccaattctga agtgcagctg 540
gtggaaagtg gtggtggact ggtgcagcct ggcagaagcc tgagactgtc ttgtgctgcc 600
tctggcttca cctttgatga ctatgccatg cactgggtca gacaggcccc tggcaaagga 660
ctggaatggg tgtcagccat cacctggaac tctggccaca ttgactatgc tgactctgtg 720
gaaggcagat tcaccatcag cagagacaat gccaagaaca gcctgtacct gcagatgaac 780
tccctgagag ctgaggacac agcagtgtac tactgtgcca aggtgtccta cctgagcaca 840
gccagcagcc tggattattg gggccagggc acactggtta cagtgtcctc tgccagcaca 900
aagggcccct ctgtttttcc actggctccc agcagcaaga gcaccagtgg tggaacagct 960
gccctgggct gtctggtcaa ggattacttc cctgagcctg tgacagtgtc ttggaactca 1020
ggggctctga cctctggggt gcacacattt ccagctgtgc tgcagtcctc tggcctgtac 1080
tctctgtcct ctgtggtcac agtgcctagc tctagcctgg gcacccagac ctacatctgc 1140
aatgtgaacc acaagcctag caacaccaag gtggacaaga aggtggaacc caagagctgt 1200
gacaagaccc acagaaagag aagaggctct ggagaaggca gaggctccct gctgacatgt 1260
ggggatgttg aagagaatcc tgggcctatg tataggatgc aactgctcct cctgattgct 1320
ctgagcctgg ctcttgtgac caactctgac atccagatga cacagagccc tagcagcctg 1380
tctgcttctg tgggagacag agtgaccatc acatgcagag ccagccaggg catcagaaac 1440
tacctggcct ggtatcagca gaagccaggc aaggccccta agctgctgat ctatgcagcc 1500
agcacactgc agagtggggt gccaagcaga ttttcaggct ctggctctgg cacagacttc 1560
accctgacca tttctagcct gcagcctgag gatgtggcca cctactactg ccagagatac 1620
aacagagccc catacacctt tggacagggc acaaaggtgg aaatcaagag aacagttgca 1680
gcaccctcag ttttcatctt ccccccctca gatgaacagc tgaagtctgg cactgcctct 1740
gttgtgtgcc tgctgaacaa cttctacccc agagaagcca aggtgcagtg gaaggttgac 1800
aatgccctgc agtcaggcaa cagccaagaa tctgtgactg aacaggattc caaggatagc 1860
acctacagcc tgagcagcac cctgacactg agcaaggctg actatgagaa gcacaaagtg 1920
tatgcctgtg aagtgaccca ccagggactg agcagcccag tgaccaagag cttcaacagg 1980
ggagagtgct gataaaagct tgatcttttt ccctctgcca aaaattatgg ggacatcatg 2040

aagccccttg agcatctgac ttctggctaa taaaggaaat ttattttcat tgcaatagtg 2100
tgttggaatt ttttgtgtct ctcactcggc tagcgaagca attctagcag gcatgctggg 2160
gagagatcga tctgaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg 2220
ctcgctcact gaggccgccc gggcaaagcc cgggcgtcgg gcgacctttg gtcgcccggc 2280
ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagaggg agtggccaa 2319

<210> 225
<211> 2011
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;AAV-抗体构建体
<400> 225

atggaggcgg tactatgtag atgagaattc aggagcaaac tgggaaaagc aactgcttcc 60
aaatatttgt gatttttaca gtgtagtttt ggaaaaactc ttagcctacc aattcttcta 120
agtgttttaa aatgtgggag ccagtacaca tgaagttata gagtgtttta atgaggctta 180
aatatttacc gtaactatga aatgctacgc atatcatgct gttcaggctc cgtggccacg 240
caactcatac tcaggtgagt atctcaggga tccagacatg gggatatggg aggtgcctct 300
gatcccaggg ctcactgtgg gtctctctgt tcacaggtta ccggtgccac catgtacaga 360
atgcagctgc tgctgctcat tgccctgtct ctggccctgg tcaccaattc tgaagtgcag 420
ctggtggaaa gtggtggtgg actggtgcag cctggcagaa gcctgagact gtcttgtgct 480
gcctctggct tcacctttga tgactatgcc atgcactggg tcagacaggc ccctggcaaa 540
ggactggaat gggtgtcagc catcacctgg aactctggcc acattgacta tgctgactct 600
gtggaaggca gattcaccat cagcagagac aatgccaaga acagcctgta cctgcagatg 660
aactccctga gagctgagga cacagcagtg tactactgtg ccaaggtgtc ctacctgagc 720
acagccagca gcctggatta ttggggccag ggcacactgg ttacagtgtc ctctgccagc 780
acaaagggcc cctctgtttt tccactggct cccagcagca agagcaccag tggtggaaca 840
gctgccctgg gctgtctggt caaggattac ttccctgagc ctgtgacagt gtcttggaac 900
tcaggggctc tgacctctgg ggtgcacaca tttccagctg tgctgcagtc ctctggcctg 960
tactctctgt cctctgtggt cacagtgcct agctctagcc tgggcaccca gacctacatc 1020
tgcaatgtga accacaagcc tagcaacacc aaggtggaca agaaggtgga acccaagagc 1080
tgtgacaaga cccacagaaa gagaagaggc tctggagaag gcagaggctc cctgctgaca 1140
tgtggggatg ttgaagagaa tcctgggcct atgtatagga tgcaactgct cctcctgatt 1200
gctctgagcc tggctcttgt gaccaactct gacatccaga tgacacagag ccctagcagc 1260
ctgtctgctt ctgtgggaga cagagtgacc atcacatgca gagccagcca gggcatcaga 1320
aactacctgg cctggtatca gcagaagcca ggcaaggccc ctaagctgct gatctatgca 1380
gccagcacac tgcagagtgg ggtgccaagc agattttcag gctctggctc tggcacagac 1440
ttcaccctga ccatttctag cctgcagcct gaggatgtgg ccacctacta ctgccagaga 1500
tacaacagag ccccatacac ctttggacag ggcacaaagg tggaaatcaa gagaacagtt 1560
gcagcaccct cagttttcat cttccccccc tcagatgaac agctgaagtc tggcactgcc 1620

tctgttgtgt gcctgctgaa caacttctac cccagagaag ccaaggtgca gtggaaggtt 1680
gacaatgccc tgcagtcagg caacagccaa gaatctgtga ctgaacagga ttccaaggat 1740
agcacctaca gcctgagcag caccctgaca ctgagcaagg ctgactatga gaagcacaaa 1800
gtgtatgcct gtgaagtgac ccaccaggga ctgagcagcc cagtgaccaa gagcttcaac 1860
aggggagagt gctgataaaa gcttgatctt tttccctctg ccaaaaatta tggggacatc 1920
atgaagcccc ttgagcatct gacttctggc taataaagga aatttatttt cattgcaata 1980
gtgtgttgga atttttttgtg tctctcactc g 2011

<210> 226
<211> 31
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;信号肽
<400> 226

Met Leu Arg Gly Pro Gly Pro Gly Leu Leu Leu Leu Ala Val Gln Cys
1 5 10 15
Leu Gly Thr Ala Val Pro Ser Thr Gly Ala Ser Lys Ser Lys Arg
20 25 30

<210> 227
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;HIF1α位点
<400> 227

Arg Cys Gly Thr Gly
1 5

<210> 228
<211> 969
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 228

aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60
tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc agatccaggt taatttttaa 120
aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt tgctctggtt 180
aataatctca ggagcacaaa cattccagat ccggcgcgcc agggctggaa gctacctttg 240
tctagaaggc tcagaggcac acaggagttt ctgggctcac cctgcccccct tccaacccct 300

cagttcccat cctccagcag ctgtttgtgt gctgcctctg aagtccacac tgaacaaact 360
tcagcctact catgtcccta aaatgggcaa acattgcaag cagcaaacag caaacacaca 420
gccctccctg cctgctgacc ttggagctgg ggcagaggtc agagacctct ctgggcccat 480
gccacctcca acatccactc gacccccttgg aatttcggtg gagaggagca gaggttgtcc 540
tggcgtggtt taggtagtgt gagaggggta cccggggatc ttgctaccag tggaacagcc 600
actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc 660
tgactcacgc caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccaggtaca 720
atgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag cgtccgggca 780
gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc tcctccgata 840
actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgcccct ctggatccac 900
tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc accactgacc 960
tgggacagt 969

<210> 229
<211> 1050
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 229

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gtctagaagg ctcagaggca cacaggagtt tctgggctca 360
ccctgccccc ttccaacccc tcagttccca tcctccagca gctgtttgtg tgctgcctct 420
gaagtccaca ctgaacaaac ttcagcctac tcatgtccct aaaatgggca aacattgcaa 480
gcagcaaaca gcaaacacac agccctccct gcctgctgac cttggagctg gggcagaggt 540
cagagacctc tctgggccca tgccacctcc aacatccact cgacccccttg gaatttcggt 600
ggagaggagc agaggttgtc ctggcgtggt ttaggtagtg tgagaggggt acccggggat 660
cttgctacca gtggaacagc cactaaggat tctgcagtga gagcagaggg ccagctaagt 720
ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg ccacccccctc caccttggac acaggacgct 780
gtggtttctg agccaggtac aatgactcct ttcggtaagt gcagtggaag ctgtacactg 840
cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg ggcgactcag atcccagcca gtggacttag 900
cccctgtttg ctcctccgat aactggggtg accttggtta atattcacca gcagcctccc 960
ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat acggacgagg acagggccct gtctcctcag 1020
cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1050

<210> 230
<211> 1089

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 230

aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60
tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc agatccaggt taatttttaa 120
aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt tgctctggtt 180
aataatctca ggagcacaaa cattccagat ccggcgcgcc agggctggaa gctacctttg 240
acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa tttctacaga acctattaga aaggatcacc 300
cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta aaaaactgcc aattccactg ctgtttggcc 360
caatagtgag aacttttcc tgctgcctct tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc 420
ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact taaacccctc cagctctgac aatcctcttt 480
ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta 540
tcatttttg ctttgttcct cttggccttg gttttgtaca tcagctttga aaataccatc 600
ccagggttaa tgctggggtt aatttataac taagagtgct ctagttttgc aatacaggac 660
atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc tgagaggatc ttgctaccag tggaacagcc 720
actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc 780
tgactcacgc caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccaggtaca 840
gtgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag cgtccgggca 900
gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc tcctccgata 960
actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgcccct ctggatccac 1020
tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc accactgacc 1080
tgggacagt 1089

<210> 231
<211> 1430
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 231

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gtctagagcc cttaagctag caggttaatt tttaaaaagc 360
agtcaaaagt ccaagtggcc cttggcagca tttactctct ctgtttgctc tggttaataa 420
tctcaggagc acaaacattc cagatccagg ttaatttta aaaagcagtc aaaagtccaa 480

gtggcccttg gcagcattta ctctctctgt ttgctctggt taataatctc aggagcacaa 540
acattccaga tccggcgcgc cagggctgga agctaccttt gacatcattt cctctgcgaa 600
tgcatgtata atttctacag aacctattag aaaggatcac ccagcctctg cttttgtaca 660
actttccctt aaaaaactgc caattccact gctgtttggc ccaatagtga gaacttttc 720
ctgctgcctc ttggtgcttt tgcctatggc ccctattctg cctgctgaag acactcttgc 780
cagcatggac ttaaacccct ccagctctga caatcctctt tctcttttgt tttacatgaa 840
gggtctggca gccaaagcaa tcactcaaag ttcaaacctt atcatttttt gctttgttcc 900
tcttggcctt ggttttgtac atcagctttg aaaataccat cccagggtta atgctggggt 960
taatttataa ctaagagtgc tctagttttg caatacagga catgctataa aaatggaaag 1020
atgttgcttt ctgagaggat cttgctacca gtggaacagc cactaaggat tctgcagtga 1080
gagcagaggg ccagctaagt ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg ccacccccctc 1140
caccttggac acaggacgct gtggtttctg agccaggtac agtgactcct ttcggtaagt 1200
gcagtggaag ctgtacactg cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg ggcgactcag 1260
atcccagcca gtggacttag cccctgtttg ctcctccgat aactggggtg accttggtta 1320
atattcacca gcagcctccc ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat acggacgagg 1380
acagggccct gtctcctcag cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1430

<210> 232
<211> 1318
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 232

aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60
tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc agatccaggt taatttttaa 120
aaagcagtca aaagtccaag tggcccttgg cagcatttac tctctctgtt tgctctggtt 180
aataatctca ggagcacaaa cattccagat ccggcgcgcc agggctggaa gctacctttg 240
acatcatttc ctctgcgaat gcatgtataa tttctacaga acctattaga aaggatcacc 300
cagcctctgc ttttgtacaa ctttccctta aaaaactgcc aattccactg ctgtttggcc 360
caatagtgag aacttttcc tgctgcctct tggtgctttt gcctatggcc cctattctgc 420
ctgctgaaga cactcttgcc agcatggact taaacccctc cagctctgac aatcctcttt 480
ctcttttgtt ttacatgaag ggtctggcag ccaaagcaat cactcaaagt tcaaacctta 540
tcatttttg ctttgttcct cttggccttg gttttgtaca tcagctttga aaataccatc 600
ccagggttaa tgctggggtt aatttataac taagagtgct ctagttttgc aatacaggac 660
atgctataaa aatggaaaga tgttgctttc tgagaggatc ttgctaccag tggaacagcc 720
actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc agagactgtc 780
tgactcacgc caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga gccaggtaca 840
gtgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag cgtccgggca 900
gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc tcctccgata 960

actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgcccct ctggatccac 1020
tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc accactgacc 1080
tgggacagta aaacaggtaa gtccgctgtt tgtgtgctgc ctctgaagtc cacactgaac 1140
aaacttcagc ctactcatgt ccctaaaatg ggcaaacatt gcaagcagca aacagcaaac 1200
acacagccct ccctgcctgc tgaccttgga gctggggcag aggtcagaga cctctctggc 1260
ctctactaac catgttcatg ttttcttttt ttttctacag gtcctgggtg acgaacag 1318

<210> 233
<211> 1579
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 233

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gccactacgg gtttaggctg cccatgtaag gaggcaaggc 360
ctggggacac ccgagatgcc tggttataat taacccagac atgtggctgc ccccccccc 420
cccaacacct gctgcctcta aaaataaccc tgtccctggt ggatcccact acgggtttag 480
gctgcccatg taaggaggca aggcctgggg acacccgaga tgcctggtta taattaaccc 540
agacatgtgg ctgccccccc ccccccaac acctgctgcc tctaaaaata accctgtccc 600
tggtggatcc cactacgggt ttaggctgcc catgtaagga ggcaaggcct ggggacaccc 660
gagatgcctg gttataatta acccagacat gtggctgccc ccccccccc caacacctgc 720
tgcctctaaa aataaccctg tccctggtgg atcccctgca tgcgaagatc ttcgaacaag 780
gctgtggggg actgagggca ggctgtaaca ggcttggggg ccagggctta tacgtgcctg 840
ggactcccaa agtattactg ttccatgttc ccggcgaagg gccagctgtc ccccgccagc 900
tagactcagc acttagttta ggaaccagtg agcaagtcag cccttggggc agcccataca 960
aggccatggg gctgggcaag ctgcacgcct gggtccgggg tgggcacggt gcccgggcaa 1020
cgagctgaaa gctcatctgc tctcaggggc ccctccctgg ggacagcccc tcctggctag 1080
tcacaccctg taggctcctc tatataaccc aggggcacag gggctgccct cattctacca 1140
ccacctccac agcacagaca gacactcagg agccagccag cgtcgagatc ttgctaccag 1200
tggaacagcc actaaggatt ctgcagtgag agcagagggc cagctaagtg gtactctccc 1260
agagactgtc tgactcacgc caccccctcc accttggaca caggacgctg tggtttctga 1320
gccaggtaca gtgactcctt tcggtaagtg cagtggaagc tgtacactgc ccaggcaaag 1380
cgtccgggca gcgtaggcgg gcgactcaga tcccagccag tggacttagc ccctgtttgc 1440
tcctccgata actggggtga ccttggttaa tattcaccag cagcctcccc cgttgcccct 1500
ctggatccac tgcttaaata cggacgagga cagggccctg tctcctcagc ttcaggcacc 1560

accactgacc tgggacagt 1579

<210> 234

<211> 1080

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;调控元件

<400> 234

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60

ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120

tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180

cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240

tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300

ggtttaggta gtgtgagagg ggtacccggg gatcttgcta ccagtctaga ggccgtccgc 360

cctcggcacc atcctcacga cacccaaata tggcgacggg tgaggaatgg tggggagtta 420

tttttagagc ggtgaggaag gtgggcaggc agcaggtgtt ggcgctctaa aaataactcc 480

cgggagttat ttttagagcg gaggaatggt ggacacccaa atatggcgac ggttcctcac 540

ccgtcgccat atttgggtgt ccgccctcgg ccggggccgc attcctgggg gccgggcggt 600

gctcccgccc gcctcgataa aaggctccgg ggccggcggc ggcccacgag ctacccggag 660

gagcgggagg cgccaagcgt gagtatcgat cttgctacca gtggaacagc cactaaggat 720

tctgcagtga gagcagaggg ccagctaagt ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg 780

ccacccccctc caccttggac acaggacgct gtggtttctg agccaggtac agtgactcct 840

ttcggtaagt gcagtggaag ctgtacactg cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg 900

ggcgactcag atcccagcca gtggacttag cccctgtttg ctcctccgat aactggggtg 960

accttggtta atattcacca gcagcctccc ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat 1020

acggacgagg acagggccct gtctcctcag cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1080

<210> 235

<211> 568

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;调控元件

<400> 235

gaatggtgga cacccaaata tggcgacggt tcctcacccg tcgccatatt tgggtgtccg 60

ccctcggccg gggccgcatt cctgggggcc gggcggtgct cccgcccgcc tcgataaaag 120

gctccggggc cggcggcggc ccacgagcta cccggaggag cgggaggcgc caagcgatct 180

tgctaccagt ggaacagcca ctaaggattc tgcagtgaga gcagagggcc agctaagtgg 240

tactctccca gagactgtct gactcacgcc acccccctcca ccttggacac aggacgctgt 300

ggtttctgag ccaggtacag tgactccttt cggtaagtgc agtggaagct gtacactgcc 360

caggcaaagc gtccgggcag cgtaggcggg cgactcagat cccagccagt ggacttagcc 420
cctgtttgct cctccgataa ctggggtgac cttggttaat attcaccagc agcctccccc 480
gttgcccctc tggatccact gcttaaatac ggacgaggac agggccctgt ctcctcagct 540
tcaggcacca ccactgacct gggacagt 568

<210> 236
<211> 895
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 236

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gtctagagaa tggtggacac ccaaatatgg cgacggttcc 360
tcacccgtcg ccatatttgg gtgtccgccc tcggccgggg ccgcattcct gggggccggg 420
cggtgctccc gcccgcctcg ataaaaggct ccggggccgg cggcggccca cgagctaccc 480
ggaggagcgg gaggcgccaa gcgatcttgc taccagtgga acagccacta aggattctgc 540
agtgagagca gagggccagc taagtggtac tctcccagag actgtctgac tcacgccacc 600
ccctccacct tggacacagg acgctgtggt ttctgagcca ggtacagtga ctcctttcgg 660
taagtgcagt ggaagctgta cactgcccag gcaaagcgtc cgggcagcgt aggcgggcga 720
ctcagatccc agccagtgga cttagcccct gtttgctcct ccgataactg gggtgacctt 780
ggttaatatt caccagcagc ctcccccgtt gcccctctgg atccactgct taaatacgga 840
cgaggacagg gccctgtctc ctcagcttca ggcaccacca ctgacctggg acagt 895

<210> 237
<211> 1291
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 237

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gccactacgg gtttaggctg cccatgtaag gaggcaaggc 360

ctggggacac ccgagatgcc tggttataat taacccagac atgtggctgc ccccccccc 420
cccaacacct gctgcctcta aaaataaccc tgtccctggt ggatcccctg catgcgaaga 480
tcttcgaaca aggctgtggg ggactgaggg caggctgtaa caggcttggg ggccagggct 540
tatacgtgcc tgggactccc aaagtattac tgttccatgt tcccggcgaa gggccagctg 600
tcccccgcca gctagactca gcacttagtt taggaaccag tgagcaagtc agcccttggg 660
gcagcccata caaggccatg gggctgggca agctgcacgc ctgggtccgg ggtgggcacg 720
gtgcccgggc aacgagctga aagctcatct gctctcaggg gcccctccct ggggacagcc 780
cctcctggct agtcacaccc tgtaggctcc tctatataac ccaggggcac aggggctgcc 840
ctcattctac caccacctcc acagcacaga cagacactca ggagccagcc agcgtcgaga 900
tcttgctacc agtggaacag ccactaagga ttctgcagtg agagcagagg gccagctaag 960
tggtactctc ccagagactg tctgactcac gccacccccct ccaccttgga cacaggacgc 1020
tgtggtttct gagccaggta cagtgactcc tttcggtaag tgcagtggaa gctgtacact 1080
gcccaggcaa agcgtccggg cagcgtaggc gggcgactca gatcccagcc agtggactta 1140
gcccctgttt gctcctccga taactggggt gaccttggtt aatattcacc agcagcctcc 1200
cccgttgccc ctctggatcc actgcttaaa tacggacgag gacagggccc tgtctcctca 1260
gcttcaggca ccaccactga cctgggacag t 1291

<210> 238
<211> 1147
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 238

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gccctgcatg cgaagatctt cgaacaaggc tgtgggggac 360
tgagggcagg ctgtaacagg cttgggggcc agggcttata cgtgcctggg actcccaaag 420
tattactgtt ccatgttccc ggcgaagggc cagctgtccc ccgccagcta gactcagcac 480
ttagtttagg aaccagtgag caagtcagcc cttggggcag cccatacaag gccatggggc 540
tgggcaagct gcacgcctgg gtccggggtg ggcacggtgc ccgggcaacg agctgaaagc 600
tcatctgctc tcaggggccc ctccctgggg acagcccctc ctggctagtc acaccctgta 660
ggctcctcta tataacccag gggcacaggg gctgccctca ttctaccacc acctccacag 720
cacagacaga cactcaggag ccagccagcg tcgagatctt gctaccagtg gaacagccac 780
taaggattct gcagtgagag cagagggcca gctaagtggt actctcccag agactgtctg 840
actcacgcca ccccctccac cttggacaca ggacgctgtg gtttctgagc caggtacagt 900
gactcctttc ggtaagtgca gtggaagctg tacactgccc aggcaaagcg tccgggcagc 960

gtaggcgggc gactcagatc ccagccagtg gacttagccc ctgtttgctc ctccgataac 1020
tggggtgacc ttggttaata ttcaccagca gcctcccccg ttgcccctct ggatccactg 1080
cttaaatacg gacgaggaca gggccctgtc tcctcagctt caggcaccac cactgacctg 1140
ggacagt 1147

<210> 239
<211> 1490
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 239

aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gcccttcaga ttaaaaataa ctgaggtaag ggcctgggta 360
ggggaggtgg tgtgagacgc tcctgtctct cctctatctg cccatcggcc ctttggggag 420
gaggaatgtg cccaaggact aaaaaaaggc catggagcca gaggggcgag ggcaacagac 480
ctttcatggg caaaccttgg ggccctgctg aagctttggc ccactacggg tttaggctgc 540
ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct ggttataatt aacccagaca 600
tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa aaataaccct gtccctggtg 660
gatcccctgc atgcgaagat cttcgaacaa ggctgtgggg gactgagggc aggctgtaac 720
aggcttgggg gccagggctt atacgtgcct gggactccca aagtattact gttccatgtt 780
cccggcgaag ggccagctgt cccccgccag ctagactcag cacttagttt aggaaccagt 840
gagcaagtca gcccttgggg cagcccatac aaggccatgg ggctgggcaa gctgcacgcc 900
tgggtccggg gtgggcacgg tgcccgggca acgagctgaa agctcatctg ctctcagggg 960
cccctccctg gggacagccc ctcctggcta gtcacaccct gtaggctcct ctatataacc 1020
caggggcaca ggggctgccc tcattctacc accacctcca cagcacagac agacactcag 1080
gagccagcca gcgtcgagat cttgctacca gtggaacagc cactaaggat tctgcagtga 1140
gagcagaggg ccagctaagt ggtactctcc cagagactgt ctgactcacg ccacccccctc 1200
caccttggac acaggacgct gtggtttctg agccaggtac agtgactcct ttcggtaagt 1260
gcagtggaag ctgtacactg cccaggcaaa gcgtccgggc agcgtaggcg ggcgactcag 1320
atcccagcca gtggacttag cccctgtttg ctcctccgat aactggggtg accttggtta 1380
atattcacca gcagcctccc ccgttgcccc tctggatcca ctgcttaaat acggacgagg 1440
acagggccct gtctcctcag cttcaggcac caccactgac ctgggacagt 1490

<210> 240
<211> 723
<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 240
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg ggtacccggg gatcttgcta ccagtggaac agccactaag 360
gattctgcag tgagagcaga gggccagcta agtggtactc tcccagagac tgtctgactc 420
acgccacccc ctccaccttg gacacaggac gctgtggttt ctgagccagg tacaatgact 480
cctttcggta agtgcagtgg aagctgtaca ctgcccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag 540
gcgggcgact cagatcccag ccagtggact tagcccctgt ttgctcctcc gataactggg 600
gtgaccttgg ttaatattca ccagcagcct cccccgttgc ccctctggat ccactgctta 660
aatacggacg aggacagggc cctgtctcct cagcttcagg caccaccact gacctgggac 720
agt 723
<210> 241
<211> 100
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 241
aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60
tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc 100
<210> 242
<211> 200
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 242
aggttaattt ttaaaaagca gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc 60
tgtttgctct ggttaataat ctcaggagca caaacattcc aggttaattt ttaaaaagca 120
gtcaaaagtc caagtggccc ttggcagcat ttactctctc tgtttgctct ggttaataat 180
ctcaggagca caaacattcc 200
<210> 243
<211> 321

<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 243
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg g 321
<210> 244
<211> 554
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 244
aggctcagag gcacacagga gtttctgggc tcaccctgcc cccttccaac ccctcagttc 60
ccatcctcca gcagctgttt gtgtgctgcc tctgaagtcc acactgaaca aacttcagcc 120
tactcatgtc cctaaaatgg gcaaacattg caagcagcaa acagcaaaca cacagccctc 180
cctgcctgct gaccttggag ctggggcaga ggtcagagac ctctctgggc ccatgccacc 240
tccaacatcc actcgacccc ttggaatttc ggtggagagg agcagaggtt gtcctggcgt 300
ggtttaggta gtgtgagagg gtctagaagg ctcagaggca cacaggagtt tctgggctca 360
ccctgccccc ttccaacccc tcagttccca tcctccagca gctgtttgtg tgctgcctct 420
gaagtccaca ctgaacaaac ttcagcctac tcatgtccct aaaatgggca aacattgcaa 480
gcagcaaaca gcaaacacac agccctccct gcctgctgac cttggagctg gggcagaggt 540
cagagacctc tctg 554
<210> 245
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 245
gatcttgcta ccagtggaac agccactaag gattctgcag tgagagcaga gggccagcta 60
agtggtactc tcccagagac tgtctgactc acgccacccc ctccaccttg gacacaggac 120
gctgtggttt ctgagccagg tacaatgact cctttcggta agtgcagtgg aagctgtaca 180
ctgcccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag gcgggcgact cagatcccag ccagtggact 240

tagcccctgt ttgctcctcc gataactggg gtgaccttgg ttaatattca ccagcagcct 300
cccccgttgc ccctctggat ccactgctta aatacggacg aggacagggc cctgtctcct 360
cagcttcagg caccaccact gacctgggac agt 393

<210> 246
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 246

gatcttgcta ccagtggaac agccactaag gattctgcag tgagagcaga gggccagcta 60
agtggtactc tcccagagac tgtctgactc acgccacccc ctccaccttg gacacaggac 120
gctgtggttt ctgagccagg tacagtgact cctttcggta agtgcagtgg aagctgtaca 180
ctgcccaggc aaagcgtccg ggcagcgtag gcgggcgact cagatcccag ccagtggact 240
tagcccctgt ttgctcctcc gataactggg gtgaccttgg ttaatattca ccagcagcct 300
cccccgttgc ccctctggat ccactgctta aatacggacg aggacagggc cctgtctcct 360
cagcttcagg caccaccact gacctgggac agt 393

<210> 247
<211> 144
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 247

ccactacggg tttaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct 60
ggttataatt aacccagaca tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa 120
aaataaccct gtccctggtg gatc 144

<210> 248
<211> 288
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 248

ccactacggg tttaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct 60
ggttataatt aacccagaca tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa 120
aaataaccct gtccctggtg gatcccacta cgggtttagg ctgcccatgt aaggaggcaa 180
ggcctgggga cacccgagat gcctggttat aattaaccca gacatgtggc tgccccccccc 240
ccccccaaca cctgctgcct ctaaaaataa ccctgtccct ggtggatc 288

<210> 249
<211> 432
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 249
ccactacggg tttaggctgc ccatgtaagg aggcaaggcc tggggacacc cgagatgcct 60
ggttataatt aacccagaca tgtggctgcc ccccccccccc ccaacacctg ctgcctctaa 120
aaataaccct gtccctggtg gatcccacta cgggtttagg ctgcccatgt aaggaggcaa 180
ggcctgggga cacccgagat gcctggttat aattaaccca gacatgtggc tgccccccccc 240
ccccccaaca cctgctgcct ctaaaaataa ccctgtccct ggtggatccc actacgggtt 300
taggctgccc atgtaaggag gcaaggcctg gggacacccg agatgcctgg ttataattaa 360
cccagacatg tggctgcccc ccccccccccc aacacctgct gcctctaaaa ataaccctgt 420
ccctggtgga tc 432
<210> 250
<211> 199
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;调控元件
<400> 250
cccttcagat taaaaataac tgaggtaagg gcctgggtag gggaggtggt gtgagacgct 60
cctgtctctc ctctatctgc ccatcggccc tttggggagg aggaatgtgc ccaaggacta 120
aaaaaaggcc atggagccag aggggcgagg gcaacagacc tttcatgggc aaaccttggg 180
gccctgctga agctttggc 199
<210> 251
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;切割位点
<220>
<221> misc
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可以是任意氨基酸
<400> 251
Arg Xaa Lys Arg
1

<210> 252
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;切割位点
<220>
<221> misc
<222> (2)..(2)
<223> Xaa可以是任意氨基酸
<400> 252
Arg Xaa Arg Arg
1
<210> 253
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 253
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
1 5
<210> 254
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 254
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 255
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 255
Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

1 5

<210> 256

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;硫酸化位点

<400> 256

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

1 5

<210> 257

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;铰链

<400> 257

Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro Glu Phe

1 5 10 15

Leu Gly Gly

<210> 258

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;硫酸化位点

<400> 258

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr

1 5

<210> 259

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;硫酸化位点

<400> 259

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr

1 5

<210> 260

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 260
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 261
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 261
Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr
1 5
<210> 262
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 262
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 263
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 263
Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5
<210> 264
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 264
Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr
1 5
<210> 265
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 265
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr
1 5
<210> 266
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 266
Tyr Thr Cys Asn Val Asp
1 5
<210> 267
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 267
Glu Leu Leu Ile Tyr Tyr
1 5
<210> 268
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 268

Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5
<210> 269
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 269
Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
1 5
<210> 270
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 270
Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr
1 5
<210> 271
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;硫酸化位点
<400> 271
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr
1 5
<210> 272
<211> 97
<212> PRT
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;内含子
<400> 272
Gly Thr Ala Ala Gly Thr Thr Thr Ala Gly Thr Cys Thr Thr Thr Thr
1 5 10 15
Thr Gly Thr Cys Thr Thr Thr Thr Ala Thr Thr Thr Cys Ala Gly Gly

20 25 30

Thr Cys Cys Cys Gly Gly Ala Thr Cys Cys Gly Gly Thr Gly Gly Thr

35 40 45

Gly Gly Thr Gly Cys Ala Ala Ala Thr Cys Ala Ala Ala Gly Ala Ala

50 55 60

Cys Thr Gly Cys Thr Cys Cys Thr Cys Ala Gly Thr Gly Gly Ala Thr

65 70 75 80

Gly Thr Thr Gly Cys Cys Thr Thr Thr Ala Cys Thr Thr Cys Thr Ala

85 90 95

Gly

<210> 273

<211> 663

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;启动子

<400> 273

gacgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 60

gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 120

ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 180

ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 240

atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 300

cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 360

tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac gttctgcttc actctcccca 420

tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat tttttaatta ttttgtgcag 480

cgatgggggc gggggggggg gggggcgcgc cgccaggcgg ggcggggcgg ggcgaggggc 540

ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca gagcggcgcg ctccgaaagt 600

ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa aaagcgaagc gcgcggcggg 660

cgg 663

<210> 274

<211> 762

<212> DNA

<213> 人工序列(Artificial Sequence)

<220>

<223> 合成构建体;启动子

<400> 274

gacgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 60

gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 120

ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 180

ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 240
atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 300
cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 360
tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac gttctgcttc actctcccca 420
tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat tttttaatta ttttgtgcag 480
cgatgggggc gggggggggg gggggcgcgc cgccaggcgg ggcggggcgg ggcgaggggc 540
ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca gagcggcgcg ctccgaaagt 600
ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa aaagcgaagc gcgcggcggg 660
cgggagtcgc tgcgcgctgc cttcgccccg tgccccgctc cgccgccgcc tcgcgccgcc 720
cgccccggct ctgactgacc gcgttactcc cacaggtgag cg 762

<210> 275
<211> 935
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;启动子
<400> 275

gtcgacaaat tctgtcattt tactagggtg atgaaattcc caagcaacac catcctttc 60
agataagggc actgaggctg agagaggagc tgaaacctac ccggggtcac cacacacagg 120
tggcaaggct gggaccagaa accaggactg ttgactgcag cccggtattc attctttcca 180
tagcccacag ggctgtcaaa gaccccaggg cctagtcaga ggctcctcct tcctggagag 240
ttcctggcac agaagttgaa gctcagcaca gccccctaac ccccaactct ctctgcaagg 300
cctcaggggt cagaacactg gtggagcaga tcctttagcc tctggatttt agggccatgg 360
tagagggggt gttgccctaa attccagccc tggtctcagc ccaacaccct ccaagaagaa 420
attagagggg ccatggccag gctgtgctag ccgttgcttc tgagcagatt acaagaaggg 480
actaagacaa ggactccttt gtggaggtcc tggcttaggg agtcaagtga cggcggctca 540
gcactcacgt gggcagtgcc agcctctaag agtgggcagg ggcactggcc acagagtccc 600
agggagtccc accagcctag tcgccagatc tagagggccc cagaagcctg gtggttgttt 660
gtccttctca ggggaaaagt gaggcggccc cttggaggaa ggggccgggc agaagatcta 720
atcggattcc aagcagctca ggggattgtc tttttctagc accttcttgc cactcctaag 780
cgtcctccgt gaccccggct gggatttagc ctggtgctgt gtcagccccg ggctcccagg 840
ggcttcccag tggtccccag gaaccctcga cagggccagg gcgtctctct cgtccagcaa 900
gggcagggac gggccacagg ccaagggcct taagc 935

<210> 276
<211> 3133
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体构建体

〈400〉 276

gacgacattg attattgact agttattaat agtaatcaat tacggggtca ttagttcata 60
gcccatatat ggagttccgc gttacataac ttacggtaaa tggcccgcct ggctgaccgc 120
ccaacgaccc ccgcccattg acgtcaataa tgacgtatgt tcccatagta acgccaatag 180
ggactttcca ttgacgtcaa tgggtggagt atttacggta aactgcccac ttggcagtac 240
atcaagtgta tcatatgcca agtacgcccc ctattgacgt caatgacggt aaatggcccg 300
cctggcatta tgcccagtac atgaccttat gggactttcc tacttggcag tacatctacg 360
tattagtcat cgctattacc atggtcgagg tgagccccac gttctgcttc actctcccca 420
tctccccccc ctccccaccc ccaattttgt atttatttat tttttaatta ttttgtgcag 480
cgatgggggc gggggggggg gggggcgcgc cgccaggcgg ggcggggcgg ggcgaggggc 540
ggggcggggc gaggcggaga ggtgcggcgg cagccaatca gagcggcgcg ctccgaaagt 600
ttccttttat ggcgaggcgg cggcggcggc ggccctataa aaagcgaagc gcgcggcggg 660
cggacgcgtc aggtgagtat ctcagggatc cagacatggg gatatgggag gtgcctctga 720
tcccagggct cactgtgggt ctctctgttc acaggttgac cgagtgaatt cgccaccatg 780
tacagaatgc agctgctgct gctcattgcc ctgtctctgg ccctggtcac caattctgaa 840
gtgcagctgg tggaaagtgg tggtggactg gtgcagcctg gcagaagcct gagactgtct 900
tgtgctgcct ctggcttcac ctttgatgac tatgccatgc actgggtcag acaggcccct 960
ggcaaaggac tggaatgggt gtcagccatc acctggaact ctggccacat tgactatgct 1020
gactctgtgg aaggcagatt caccatcagc agagacaatg ccaagaacag cctgtacctg 1080
cagatgaact ccctgagagc tgaggacaca gcagtgtact actgtgccaa ggtgtcctac 1140
ctgagcacag ccagcagcct ggattattgg ggccagggca cactggttac agtgtcctct 1200
gccagcacaa agggcccctc tgtttttcca ctggctccca gcagcaagag caccagtggt 1260
ggaacagctg ccctgggctg tctggtcaag gattacttcc ctgagcctgt gacagtgtct 1320
tggaactcag gggctctgac ctctggggtg cacacatttc cagctgtgct gcagtcctct 1380
ggcctgtact ctctgtcctc tgtggtcaca gtgcctagct ctagcctggg cacccagacc 1440
tacatctgca atgtgaacca caagcctagc aacaccaagg tggacaagaa ggtggaaccc 1500
aagagctgtg acaagaccca cacctgtcct ccatgtcctg ctccagaact gcttggaggc 1560
ccttctgtgt tcctgtttcc tccaaagcct aaggacaccc tgatgatcag cagaacccct 1620
gaagtgacct gtgtggtggt tgatgtgtcc catgaggacc cagaagtgaa gttcaattgg 1680
tatgtggatg gggttgaagt gcacaatgct aagaccaagc ctagagagga acagtacaac 1740
agcacctaca gagtggtgtc tgtgctgaca gtgctgcatc aggactggct gaatggcaaa 1800
gagtacaagt gcaaagtgtc caacaaggcc ctgcctgctc ctattgagaa aaccatctcc 1860
aaggccaagg gccagccaag agaaccccag gtttacacac tgccacctag cagagatgag 1920
ctgaccaaga accaggtgtc cctgacctgc ctggttaagg gcttctaccc ctctgacatt 1980
gctgtggaat gggagagcaa tggccagcct gagaacaact acaagacaac ccctcctgtg 2040
ctggactctg atggctcatt cttcctgtac agcaagctga ctgtggacaa gtccagatgg 2100
cagcagggga atgtgttcag ctgctctgtg atgcatgagg ccctgcacaa ccactacacc 2160
cagaaaagtc tgagtctgag ccctggcaag agaaagagaa gaggctctgg agaaggcaga 2220
ggctccctgc tgacatgtgg ggatgttgaa gagaatcctg ggcctatgta taggatgcaa 2280

ctgctcctcc tgattgctct gagcctggct cttgtgacca actctgacat ccagatgaca 2340
cagagcccta gcagcctgtc tgcttctgtg ggagacagag tgaccatcac atgcagagcc 2400
agccagggaa tcagaaacta cctggcctgg tatcagcaaa agcctggcaa ggcccctaag 2460
ctgctgatct atgcagccag cacactgcag tcaggggtgc caagcagatt ttcaggctct 2520
ggctctggca cagacttcac cctgaccatt tctagcctgc agcctgagga tgtggccacc 2580
tactactgcc agagatacaa cagagcccca tacacctttg gacagggcac aaaggtggaa 2640
atcaagagaa cagtggctgc cccatctgtg ttcatcttcc caccatctga tgaacagctg 2700
aagtctggca ctgcctctgt tgtgtgcctg ctgaacaact tctaccctag agaagccaag 2760
gtgcagtgga aggttgacaa tgccctgcag tctggcaata gccaagaatc tgtgacagag 2820
caggactcca aggattccac ctacagcctg agcagcaccc tgacactgag caaggctgac 2880
tatgagaagc acaaagtgta tgcctgtgaa gtgacacacc agggactgag cagcccagtg 2940
accaagagct tcaacagggg agagtgctga taactcgagg acggggtgaa ctacgcctga 3000
ggatccgatc tttttccctc tgccaaaaat tatggggaca tcatgaagcc ccttgagcat 3060
ctgacttctg gctaataaag gaaatttatt ttcattgcaa tagtgtgttg gaatttttg 3120
tgtctctcac tcg 3133

<210> 277
<211> 3554
<212> DNA
<213> 人工序列(Artificial Sequence)
<220>
<223> 合成构建体;抗体构建体
<400> 277

ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccgcc cgggcaaagc ccgggcgtcg ggcgaccttt 60
ggtcgcccgg cctcagtgag cgagcgagcg cgcagagagg gagtggccaa ctccatcact 120
aggggttcct tgtagttaat gattaacccg ccatgctact tatctaccag ggtaatgggg 180
atcctctaga actatagcta gtcgacgaca ttgattattg actagttatt aatagtaatc 240
aattacgggg tcattagttc atagcccata tatggagttc cgcgttacat aacttacggt 300
aaatggcccg cctggctgac cgcccaacga cccccgccca ttgacgtcaa taatgacgta 360
tgttcccata gtaacgccaa tagggacttt ccattgacgt caatgggtgg agtatttacg 420
gtaaactgcc cacttggcag tacatcaagt gtatcatatg ccaagtacgc cccctattga 480
cgtcaatgac ggtaaatggc ccgcctggca ttatgcccag tacatgacct tatgggactt 540
tcctacttgg cagtacatct acgtattagt catcgctatt accatggtcg aggtgagccc 600
cacgttctgc ttcactctcc ccatctcccc cccctcccca cccccaattt tgtatttatt 660
tatttttaa ttattttgtg cagcgatggg ggcgggggggg gggggggggc gcgcgccagg 720
cggggcgggg cggggcgagg ggcggggcgg ggcgaggcgg agaggtgcgg cggcagccaa 780
tcagagcggc gcgctccgaa agtttccttt tatggcgagg cggcggcggc ggcggcccta 840
taaaaagcga agcgcgcggc gggcggacgc gtcaggtgag tatctcaggg atccagacat 900
ggggatatgg gaggtgcctc tgatcccagg gctcactgtg ggtctctctg ttcacaggtt 960
gaccgagtga attcgccacc atgtacagaa tgcagctgct gctgctcatt gccctgtctc 1020

tggccctggt caccaattct gaagtgcagc tggtggaaag tggtggtgga ctggtgcagc 1080
ctggcagaag cctgagactg tcttgtgctg cctctggctt cacctttgat gactatgcca 1140
tgcactgggt cagacaggcc cctggcaaag gactggaatg ggtgtcagcc atcacctgga 1200
actctggcca cattgactat gctgactctg tggaaggcag attcaccatc agcagagaca 1260
atgccaagaa cagcctgtac ctgcagatga actccctgag agctgaggac acagcagtgt 1320
actactgtgc caaggtgtcc tacctgagca cagccagcag cctggattat tggggccagg 1380
gcacactggt tacagtgtcc tctgccagca caaagggccc ctctgttttt ccactggctc 1440
ccagcagcaa gagcaccagt ggtggaacag ctgccctggg ctgtctggtc aaggattact 1500
tccctgagcc tgtgacagtg tcttggaact caggggctct gacctctggg gtgcacacat 1560
ttccagctgt gctgcagtcc tctggcctgt actctctgtc ctctgtggtc acagtgccta 1620
gctctagcct gggcacccag acctacatct gcaatgtgaa ccacaagcct agcaacacca 1680
aggtggacaa gaaggtggaa cccaagagct gtgacaagac ccacacctgt cctccatgtc 1740
ctgctccaga actgcttgga ggcccttctg tgttcctgtt tcctccaaag cctaaggaca 1800
ccctgatgat cagcagaacc cctgaagtga cctgtgtggt ggttgatgtg tcccatgagg 1860
acccagaagt gaagttcaat tggtatgtgg atggggttga agtgcacaat gctaagacca 1920
agcctagaga ggaacagtac aacagcacct acagagtggt gtctgtgctg acagtgctgc 1980
atcaggactg gctgaatggc aaagagtaca agtgcaaagt gtccaacaag gccctgcctg 2040
ctcctattga gaaaaccatc tccaaggcca agggccagcc aagagaaccc caggtttaca 2100
cactgccacc tagcagagat gagctgacca agaaccaggt gtccctgacc tgcctggtta 2160
agggcttcta cccctctgac attgctgtgg aatgggagag caatggccag cctgagaaca 2220
actacaagac aacccctcct gtgctggact ctgatggctc attcttcctg tacagcaagc 2280
tgactgtgga caagtccaga tggcagcagg ggaatgtgtt cagctgctct gtgatgcatg 2340
aggccctgca caaccactac acccagaaaa gtctgagtct gagccctggc aagagaaaga 2400
gaagaggctc tggagaaggc agaggctccc tgctgacatg tggggatgtt gaagagaatc 2460
ctgggcctat gtataggatg caactgctcc tcctgattgc tctgagcctg gctcttgtga 2520
ccaactctga catccagatg acacagagcc ctagcagcct gtctgcttct gtgggagaca 2580
gagtgaccat cacatgcaga gccagccagg gaatcagaaa ctacctggcc tggtatcagc 2640
aaaagcctgg caaggcccct aagctgctga tctatgcagc cagcacactg cagtcagggg 2700
tgccaagcag attttcaggc tctggctctg gcacagactt caccctgacc atttctagcc 2760
tgcagcctga ggatgtggcc acctactact gccagagata caacagagcc ccatacacct 2820
ttggacaggg cacaaaggtg gaaatcaaga gaacagtggc tgccccatct gtgttcatct 2880
tcccaccatc tgatgaacag ctgaagtctg gcactgcctc tgttgtgtgc ctgctgaaca 2940
acttctaccc tagagaagcc aaggtgcagt ggaaggttga caatgccctg cagtctggca 3000
atagccaaga atctgtgaca gagcaggact ccaaggattc cacctacagc ctgagcagca 3060
ccctgacact gagcaaggct gactatgaga agcacaaagt gtatgcctgt gaagtgacac 3120
accagggact gagcagccca gtgaccaaga gcttcaacag gggagagtgc tgataactcg 3180
aggacggggt gaactacgcc tgaggatccg atcttttcc ctctgccaaa aattatgggg 3240
acatcatgaa gccccttgag catctgactt ctggctaata aaggaaattt attttcattg 3300
caatagtgtg ttggaatttt ttgtgtctct cactcggaag caattcgttg atctgaattt 3360

cgaccaccca taatacccat taccctggta gataagtagc atggcgggtt aatcattaac 3420
tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact 3480
gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc 3540
gagcgagcgc gcag 3554

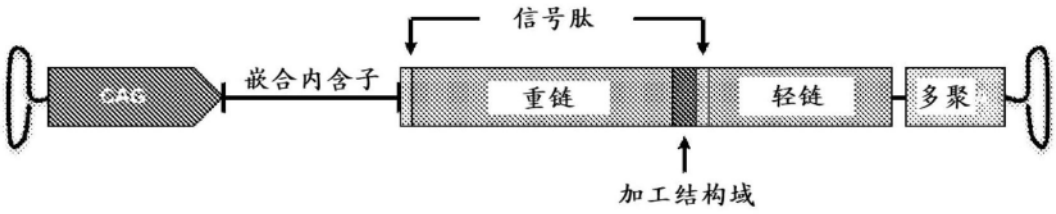

图 1A

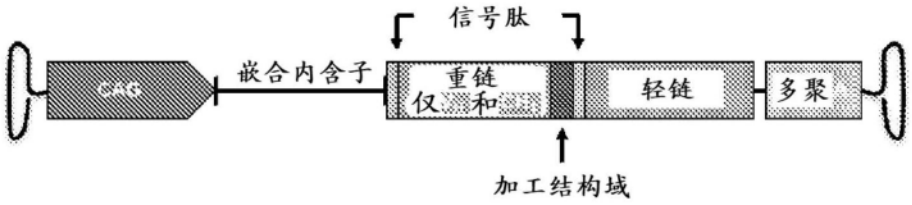

图 1B

阿达木单抗 IgG1 Fab 构建体

前导序列(SEQ ID NO: 85):
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
阿达木单抗重链(SEQ ID NO: 1):
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDYAMHWVRQAPGKGLEWVSAI**TWN**SGHIDY
ADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLSTASSLDYWG**QGT**LVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV**SWN**SGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV***EPKSCD +/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA***
+/- PELLGGPSVFL
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135; 分别如 SEQ ID NO 142 和 144 公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85):
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
阿达木单抗轻链(SEQ ID NO: 2)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYAASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQP*EDVATYY*CQRYNRAPYTFG**QGT**KVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR 加有下划线(为阿达木单抗预测)
FTFDDYA 和 *EDTAVYY* = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 263 和 256)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例:
CDR 加有下划线(为阿达木单抗预测)
EDVATYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 271)
QGT = 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图2A

英夫利昔单抗IgG1 Fab构建体

前导序列(SEQ ID NO: 85):
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
英夫利昔单抗重链(SEQ ID NO: 3):
EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNHWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSK***SIN***SAT
HYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQMTDLRT*EDTGVYY*C***SRN***YYGSTYDYWG***QGT***TLTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV***EPKSCD +/- KTHT (或 KT
HL)+/- CPPCPA +/- PELLGG***PSVFL
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP或APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135;分别如SEQ ID NO 142和144公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85):
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
英夫利昔单抗轻链(SEQ ID NO: 4)
DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVGSSIHWYQQRT***NGS***PRLLIKYASESMSGIPS
RFSGSGSGTDFTL***SIN***TVES*EDIADYY*CQQSHSWPFTFGSGTNLEVKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR加有下划线(为英夫利昔单抗预测)
EDTGVYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 269)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例:
CDR加有下划线(为英夫利昔单抗预测)
EDIADYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 270)
NX(S/T) = 共有糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图2B

戈利木单抗 IgG1 FAB 构建体：

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
戈利木单抗重链(SEQ ID NO: 5)
SKLQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSYAMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYDGSN
KKYADSVKGRFTISRDN***SKN***TLYLQMNSLRA*EDTAVYY*CARDRGIAAGGNY*YYYGMD*VWG
QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV***EPKSCD +/- KT***
HT (或 KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGGPSVFL
接头：RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO : 129, 128, 133, 135;分别如 SEQ ID NO 142 和 144 公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
戈利木单抗轻链(SEQ ID NO: 6)
AGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEP*EDFAVYY*CQQRSNWPPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLS
STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例：
CDR 加有下划线
YYYGMD 和 *EDTAVYY*= Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 268 和 256)
QGT = 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例：
CDR 加有下划线
EDFAVYY= Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 259)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图2C

萨特利珠单抗 IgG2 FAB 构建体:

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
萨特利珠单抗重链(SEQ ID NO: 7)
QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGHSISHDHAWSWVRQPPGEGLEWIGFISYSGITNY
NPSLQGRVTISRDN***SKN***TLYLQMNSLRA*EDTAVYY*CARSLARTTAMDYWGEGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVP***SSN***FGTQT*YTCN*VDHKPSNTKVDKTV*ERKSCVE +/- CPPCPA +/-P*
PVAG
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135; 分别如 SEQ ID NO 142 和 144 公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
萨特利珠单抗轻链(SEQ ID NO: 8)
DIQMTQSPSSLSASVGDSVTITCQASTDISSHLNWYQQKPGKAP*ELLIYY*GSHLLSGVPS
RFSGSGSGTDFTFTISSLEA*EDAATYY*CGQGNRLPYTFG**QGT**KVEIERTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR 加有下划线
EDTAVYY 和 *YTCNVD* = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 256 和 266)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
ERKSCVECPPCPAPPVAG = 铰链区(SEQ ID NO: 163)

轻链图例:
CDR 加有下划线
ELLIYY 和 *EDAATYY* = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 267 和 262)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3A

沙利姆单抗 IgG1 FAB 构建体:

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
沙利姆单抗重链(SEQ ID NO: 9)
EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASR*FTFDDYA*MHWVRQAPGKGLEWVSGI***SWN***SGRIGY
ADSVKGRFTISRDNAENSLFLQMNGLRA*EDTALYY*CAKGRDSFDIWG**QGT**MVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV*EPKSCD +/- KTHT (或 KTHL)+*
*/- CPPCPA +/- PELLGG*PSVFL
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135;分别如 SEQ ID NO 142 和 144 公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
沙利姆单抗轻链(SEQ ID NO: 10)
DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYGASSLESGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQP*EDFASYY*CQQANSFPYTFG**QGT**KLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR 加有下划线
FTFDDYA 和 *EDTALYY* = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 263 和 264)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例:
CDR 加有下划线
EDFASYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 265)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3B

司妥昔单抗 IgG1 FAB 构建体:

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
司妥昔单抗重链(SEQ ID NO: 11)
EVQLVESGGKLLKPGGSLKLSCAASGFTFSSFAMSWFRQSPEKRLEWVAEISSGGSYTYY
PDTVTGRFTISRDNAKNTLYLEMSSLRS*EDTAMYY*CARGLWGYYALDYWG**QGT**SVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV*EPKSCD +/- KTHT (或 KTH*
*L) +/- CPPCPA +/- PELLGG*PSVFL
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135; 分别如 SEQ ID NO 142 和 144 公开的全长序列
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
司妥昔单抗轻链(SEQ ID NO: 12)
QIVLIQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPGSSPRLLIYD***TSN***LASGVPVR
FSGSGSGTSYSLTISRMEA*EDAATYY*CQQWSGYPYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR 加有下划线
EDTAMYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 261)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例:
CDR 加有下划线
EDAATYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 262)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3C

克拉扎珠单抗 IgG1 FAB 构建体：

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
克拉扎珠单抗重链(SEQ ID NO: 13)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNYYVTWVRQAPGKGLEWVGIIYGSDETAYA
TSAIGRFTISRDN***SKN***TLYLQMNSLRA*EDTAVYYC*ARDDSSDWDAKFNLWG**QGT**LVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV*EPKSCD +/- KTHT (或 KT*
*HL) +/- CPPCPA +/- PELLGG*PSVFL
接头： RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135；分别如 SEQ ID NO 142 和 144 公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
克拉扎珠单抗轻链(SEQ ID NO: 14)
AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQ***SIN***NELSWYQQKPGKAPKLLIYRASTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQP*DDFATYY*CQQGYSLRNIDNAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例：
CDR 加有下划线
EDTAVYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 256)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例：
CDR 加有下划线
DDFATYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 260)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3D

西鲁库单抗IgG1 FAB构建体:

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
西鲁库单抗重链(SEQ ID NO: 15)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPFAMSWVRQAPGKGLEWVAKISPGGSWTYY
SDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRA*EDTAVYY*CARQLWGYYALDIWG**QGT**TVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFPAVLQSSG
LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV*EPKSCD +-/ KTHT (或 KTH*
*L) +/- CPPCPA +-/ PELLGG*PSVFL
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP或APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135;分别如SEQ ID NO 142和144公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
西鲁库单抗轻链(SEQ ID NO: 16)
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASISVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYDMSNLASGIPAR
FSGSGSGTDFTLTISSLEP*EDFAVYY*CMQWSGYPYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL
SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR加有下划线
EDTAVYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 256)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例:
CDR加有下划线
EDFAVYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 259)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3E

奥洛珠单抗 IgG4 FAB 构建体:

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
奥洛珠单抗重链(SEQ ID NO: 17)
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNDYFMNWVRQAPGKGLEWVAQMRNKNYQY
GTYYAESLEGRFTISRDD***SKN***SLYLQMNSLKT*EDTAVYY*CARESYYGFTSYWG**QGT**LV
TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY***TCN***VDHKPSNTKVDKRV*ESKY +/- GPPCP*
PCPA (或 GPPCPSCPA) +/- *PEFLGG*PSVFL
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135;分别如 SEQ ID NO 142 和 144 公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
奥洛珠单抗轻链(SEQ ID NO: 18)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIGISLSWYQQKPGKAPKLLIYNANNLADGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP*EDFATYY*CLQHNSAPYTFG**QGT**KLEIKRTVAAPSVF
IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYS
LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR 加有下划线
EDTAVYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 256)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
ESKYGPPCPPCPAPEFLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 165)
或
ESKYGPPCPSCPAPEFLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 257)

轻链图例:
CDR 加有下划线
EDFATYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 258)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3F

戈利珠单抗 IgG1 FAB 构建体：

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
戈利珠单抗重链(SEQ ID NO: 19)
EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSITSRYYAWSWIRQPPGKGLEWIGVIDYDG
DTYYSPSLKSRVSISWDT***SKN***QFSLKLSSVTPADTAVYYCARDPDVVTGFHYDYWG**Q**
GTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV*EPKSCD*
*+/- KTHT (或 KTHL) +/- CPPCPA +-/ PELLGG*PSVFL
接头：RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP 或 APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135;分别如SEQ ID NO 142 和144 公开的全长序列)
前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
戈利珠单抗轻链(SEQ ID NO: 20)
QSALTQPPSVSGTPGQSVTISCAGANNDIGTYAYVSWYQQLPGTAPKLMIYKVTTRA
SGIPDRFSGSK***SGN***TASLTISGLQA*EDEADYY*CASYRNFNNAVFGTGTKLTVLGQPK
AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQ
SNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

重链图例：
CDR 加有下划线
DTAVYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 253)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN =非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例：
CDR 加有下划线
EDEADYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 255)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3G

托珠单抗 IgG1 FAB 构建体:

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
托珠单抗重链(SEQ ID NO: 21)
QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITSDHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSGIT***T***
YNPSLKSRVTMLRDT***SKN***QFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLARTTAMDYWGQGSLVTVS
SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV***SWN***SGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKV*EPKSCD +/- KTHT (或
KTHL) +/- CPPCPA +/- PELLGG*PSVFL
接头: RKRR +/- GSG + (EGRGSLLTCGDVEENPGP或APVKQTLNFDLLKLAGDVESNPGP)
(SEQ ID NO: 129, 128, 133, 135;分别如SEQ ID NO 142和144公开的全长序列)

前导序列(SEQ ID NO: 85)
MYRMQLLLLIALSLALVTNS
托珠单抗轻链(SEQ ID NO: 22)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSRLHSGVP
SRFSGSGSGTDFTFTISSLQP*EDIATYY*CQQGNTLPYTFG**QGT**KVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ***SGN***SQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK***SFN***RGEC

重链图例:
CDR加有下划线
DTAVYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 253)
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点
EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 153)
或
EPKSCDKTHLCPPCPAPELLGG = 铰链区(SEQ ID NO: 154)

轻链图例:
CDR加有下划线
EDIATYY = Y-硫酸化位点(SEQ ID NO: 254)
QGT= 谷氨酰胺(Q)糖基化位点
(S/T)XN = 非共有天冬酰胺(N)糖基化位点

图3H

AAV1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
AAV2 MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
AAV3 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLD 60
AAV3-3 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLD 60
AAV3B MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGVPQPKANQQHQDNRRGLVLPGYKYLGPGNGLD 60
AAV4 -MTDGYLPDWLEDNLSEGVREWWALQPGAPKPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLD 59
AAV4-4 -MTDGYLPDWLEDNLSEGVREWWALQPGAPKPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLD 59
AAV5 MSFVDHPPDWLEE-VGEGLREFLGLEAGPPKPKPNQQHQDQARGLVLPGYNYLGPGNGLD 59
AAV6 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
AAV7 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDNGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
AAV8 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
AAV9 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLD 60
AAV9e MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPQPKANQQHQDNARGLVLPGYKYLGPGNGLD 60
rh.10 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
rh.20 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
rh.39 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWALKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
rh.73 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
rh.74v1 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDNGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
rh.74v2 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDNGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
hu.12 MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHQDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
hu.21 MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
hu.26 MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
hu.37 MAADGYLPDWLEDNLSEGIREWWDLKPGAPKPKANQQKQDDGRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
hu.51 MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60
hu.53 MAADGYLPDWLEDTLSEGIRQWWKLKPGPPPPKPAERHKDDSRGLVLPGYKYLGPFNGLD 60

图4

```
                    |         |         |         |         |         |
AAV1        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV2        KGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV3        KGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV3-3      KGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV3B       KGEPVNEADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV4        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQQRLQGDTSFGGNLGRAVFQ 119
AAV4-4      KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQQRLQGDTSFGGNLGRAVFQ 119
AAV5        RGEPVNRADEVAREHDISYNEQLEAGDNPYLKYNHADAEFQEKLADDTSFGGNLGKAVFQ 119
AAV6        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV7        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV8        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV9        KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120
AAV9e       KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120
rh.10       KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
rh.20       KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
rh.39       KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
rh.73       KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
rh.74v1     KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
rh.74v2     KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLQAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
hu.12       KGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120
hu.21       KGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120
hu.26       KGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120
hu.37       KGEPVNAADAAALEHDKAYDQQLKAGDNPYLRYNHADAEFQERLQEDTSFGGNLGRAVFQ 120
hu.51       KGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120
hu.53       KGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLDSGDNPYLKYNHADAEFQERLKEDTSFGGNLGRAVFQ 120

                    |         |         |         |         |         |
AAV1        AKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQ-EPDSSSGIGKTGQQPAKKRLNFGQTGDS 179
AAV2        AKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDA 179
AAV3        AKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKGAVDQSPQ-EPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDS 179
AAV3-3      AKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKGAVDQSPQ-EPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDS 179
AAV3B       AKKRILEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVDQSPQ-EPDSSSGVGKSGKQPARKRLNFGQTGDS 179
AAV4        AKKRVLEPLGLVEQAGETAPGKKRPLIESPQ-QPDSSTGIGKKGKQPAKKKLVFEDETGA 178
AAV4-4      AKKRVLEPLGLVEQAGETAPGKKRPLIESPQ-QPDSSTGIGKKGKQPAKKKLVFEDETGA 178
AAV5        AKKRVLEPFGLVEEGAKTAPTGKRIDDHFPKRKKARTEEDSKP-----------STSSDA 168
AAV6        AKKRVLEPFGLVEEGAKTAPGKKRPVEQSPQ-EPDSSSGIGKTGQQPAKKRLNFGQTGDS 179
AAV7        AKKRVLEPLGLVEEGAKTAPAKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDS 180
AAV8        AKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDS 180
AAV9        AKKRLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQ-EPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDT 179
AAV9e       AKKRLLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEQSPQ-EPDSSAGIGKSGAQPAKKRLNFGQTGDT 179
rh.10       AKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDS 180
rh.20       AKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKTGQQPAKKRLNFGQTGDS 180
rh.39       AKKRVLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDS 180
rh.73       AKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPARKRLNFGQTGDS 180
rh.74v1     AKKRVLEPLGLVESPVKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDS 180
rh.74v2     AKKRVLEPLGLVESPVKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDS 180
hu.12       AKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGHQPARKRLNFGQTGDA 179
hu.21       AKKRILEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDA 179
hu.26       AKKRILEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDA 179
hu.37       AKKRVLEPLGLVEEAAKTAPGKKRPVEPSPQRSPDSSTGIGKKGQQPAKKRLNFGQTGDS 180
hu.51       AKKRVLEPLGLVGEPVKTAPGKKRPVEHSPV-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDA 179
hu.53       AKKRVLEPLGLVEEPVKTAPGKKRPVEHSPA-EPDSSSGTGKAGQQPARKRLNFGQTGDA 179
            ****:***:****.  :***  *      *  .   :   .*              .:
```

图4(续)

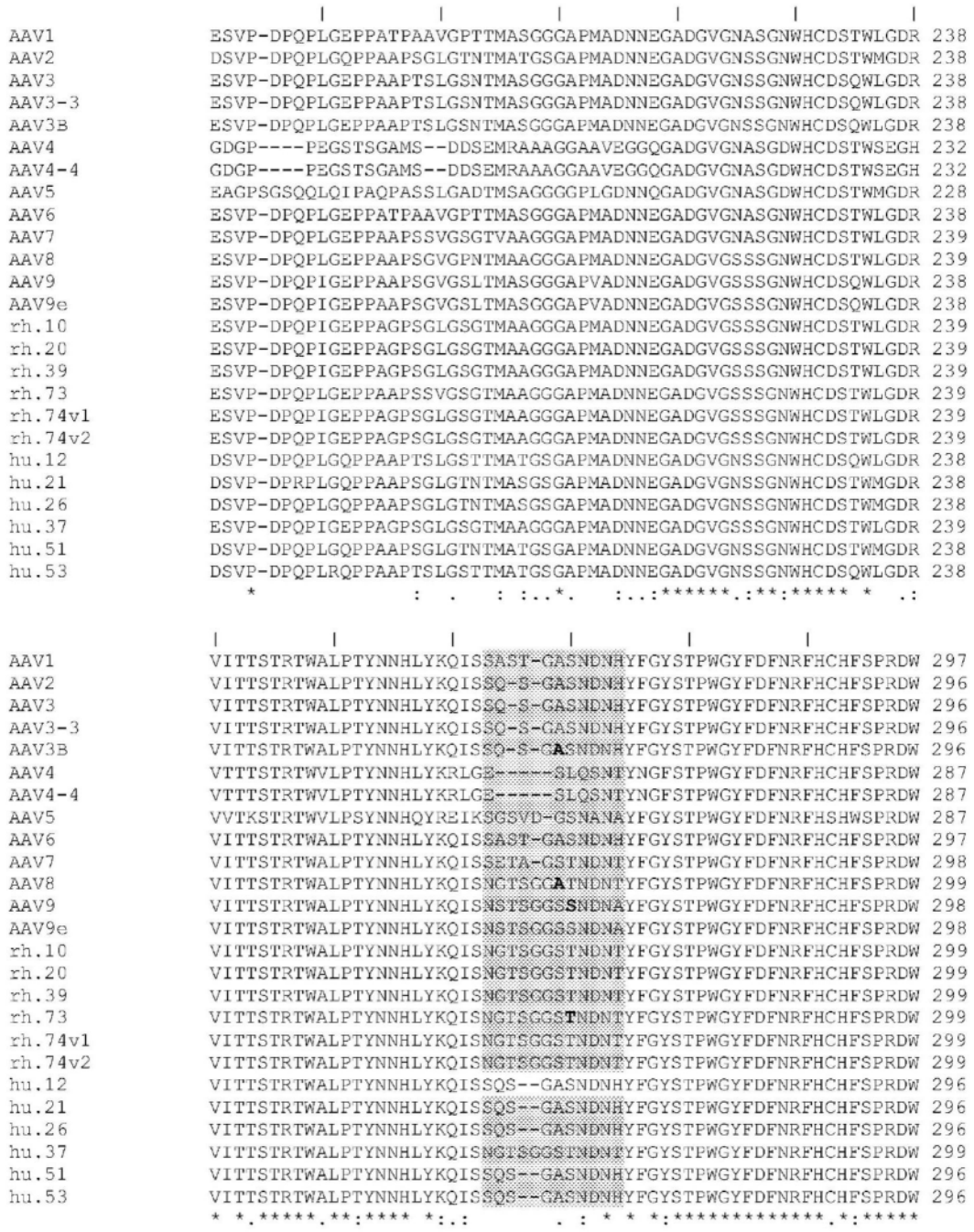
AAV1 ESVP-DPQPLGEPPATPAAVGPTTMASGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDR 238
AAV2 DSVP-DPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR 238
AAV3 ESVP-DPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDR 238
AAV3-3 ESVP-DPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDR 238
AAV3B ESVP-DPQPLGEPPAAPTSLGSNTMASGGGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDR 238
AAV4 GDGP----PEGSTSGAMS--DDSEMRAAAGGAAVEGGQGADGVGNASGDWHCDSTWSEGH 232
AAV4-4 GDGP----PEGSTSGAMS--DDSEMRAAAGGAAVEGGQGADGVGNASGDWHCDSTWSEGH 232
AAV5 EAGPSGSQQLQIPAQPASSLGADTMSAGGGGPLGDNNQGADGVGNASGDWHCDSTWMGDR 228
AAV6 ESVP-DPQPLGEPPATPAAVGPTTMASGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDR 238
AAV7 ESVP-DPQPLGEPPAAPSSVGSGTVAAGGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGDR 239
AAV8 ESVP-DPQPLGEPPAAPSGVGPNTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
AAV9 ESVP-DPQPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDSQWLGDR 238
AAV9e ESVP-DPQPIGEPPAAPSGVGSLTMASGGGAPVADNNEGADGVGSSSGNWHCDSQWLGDR 238
rh.10 ESVP-DPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
rh.20 ESVP-DPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
rh.39 ESVP-DPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
rh.73 ESVP-DPQPLGEPPAAPSSVGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
rh.74v1 ESVP-DPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
rh.74v2 ESVP-DPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
hu.12 DSVP-DPQPLGQPPAAPTSLGSTTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDR 238
hu.21 DSVP-DPRPLGQPPAAPSGLGTNTMASGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR 238
hu.26 DSVP-DPQPLGQPPAAPSGLGTNTMASGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR 238
hu.37 ESVP-DPQPIGEPPAGPSGLGSGTMAAGGGAPMADNNEGADGVGSSSGNWHCDSTWLGDR 239
hu.51 DSVP-DPQPLGQPPAAPSGLGTNTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSTWMGDR 238
hu.53 DSVP-DPQPLRQPPAAPTSLGSTTMATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNWHCDSQWLGDR 238
AAV1 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSAST-GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 297
AAV2 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQ-S-GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
AAV3 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQ-S-GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
AAV3-3 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQ-S-GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
AAV3B VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQ-S-GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
AAV4 VTTTSTRTWVLPTYNNHLYKRLGE-----SLQSNTYNGFSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 287
AAV4-4 VTTTSTRTWVLPTYNNHLYKRLGE-----SLQSNTYNGFSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 287
AAV5 VVTKSTRTWVLPSYNNHQYREIKSGSVD-GSNANAYFGYSTPWGYFDFNRFHSHWSPRDW 287
AAV6 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSAST-GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 297
AAV7 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSETA-GSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 298
AAV8 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGATNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
AAV9 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 298
AAV9e VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNSTSGGSSNDNAYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 298
rh.10 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
rh.20 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
rh.39 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
rh.73 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
rh.74v1 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
rh.74v2 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
hu.12 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQS--GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
hu.21 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQS--GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
hu.26 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQS--GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
hu.37 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISNGTSGGSTNDNTYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 299
hu.51 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQS--GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296
hu.53 VITTSTRTWALPTYNNHLYKQISSQS--GASNDNHYFGYSTPWGYFDFNRFHCHFSPRDW 296

图4(续)

```
                    |         |         |         |         |         |
AAV1        QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLTSTVQVFSDSEYQLPYVLGS 357
AAV2        QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
AAV3        QRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVRGVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
AAV3-3      QRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVRGVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
AAV3B       QRLINNNWGFRPKKLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
AAV4        QRLINNNWGMRPKAMRVKIFNIQVKEVTTSNGETTVANNLTSTVQIFADSSYELPYVMDA 347
AAV4-4      QRLINNNWGMRPKAMRVKIFNIQVKEVTTSNGETTVANNLTSTVQIFADSSYELPYVMDA 347
AAV5        QRLINNYWGFRPRSLRVKIFNIQVKEVTVQDSTTTIANNLTSTVQVFTDDDYQLPYVVGN 347
AAV6        QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLTSTVQVFSDSEYQLPYVLGS 357
AAV7        QRLINNNWGFRPKKLRFKLFNIQVKEVTTNDGVTTIANNLTSTIQVFSDSEYQLPYVLGS 358
AAV8        QRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
AAV9        QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGS 358
AAV9e       QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTDNNGVKTIANNLTSTVQVFTDSDYQLPYVLGS 358
rh.10       QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
rh.20       QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
rh.39       QRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
rh.73       QRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
rh.74v1     QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
rh.74v2     QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
hu.12       QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 359
hu.21       QRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
hu.26       QRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
hu.37       QRLINNNWGFRPKRLSFKLFNIQVKEVTQNEGTKTIANNLTSTIQVFTDSEYQLPYVLGS 359
hu.51       QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
hu.53       QRLINNNWGFRPKRLNFKLFNIQVKEVTQNDGTTTIANNLTSTVQVFTDSEYQLPYVLGS 356
            ****** **:**: : .*:*****: ** .:. .*:*******:*:*:*..*:****:.

                    |         |         |         |         |         |
AAV1        AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSY 414
AAV2        AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSY 413
AAV3        AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSY 413
AAV3-3      AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSY 413
AAV3B       AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSY 413
AAV4        GQEGSLPPFPNDVFMVPQYGYCGLVTGNTSQQQTDRNAFYCLEYFPSQMLRTGNNFEITY 407
AAV4-4      GQEGSLPPFPNDVFMVPQYGYCGLVTGNTSQQQTDRNAFYCLEYFPSQMLRTGNNFEITY 407
AAV5        GTEGCLPAFPPQVFTLPQYGYATLNRDNT-ENPTERSSFFCLEYFPSKMLRTGNNFEFTY 406
AAV6        AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSY 414
AAV7        AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQSVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSY 415
AAV8        AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFTY 416
AAV9        AHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSY 415
AAV9e       AHEGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNDG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSY 415
rh.10       AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSY 416
rh.20       AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSY 416
rh.39       AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSY 416
rh.73       AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFSFSY 416
rh.74v1     AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSY 416
rh.74v2     AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSY 416
hu.12       AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRPSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSY 413
hu.21       AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSY 413
hu.26       AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSY 413
hu.37       AHQGCLPPFPADVFMIPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFEFSY 416
hu.51       AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFTFSY 413
hu.53       AHQGCLPPFPADVFMVPQYGYLTLNNG---SQAVGRSSFYCLEYFPSQMLRTGNNFQFSY 413
            . :*.** ** :** :*****  *  .   .: . *.:*:*******:******** ::*
```

图4(续)

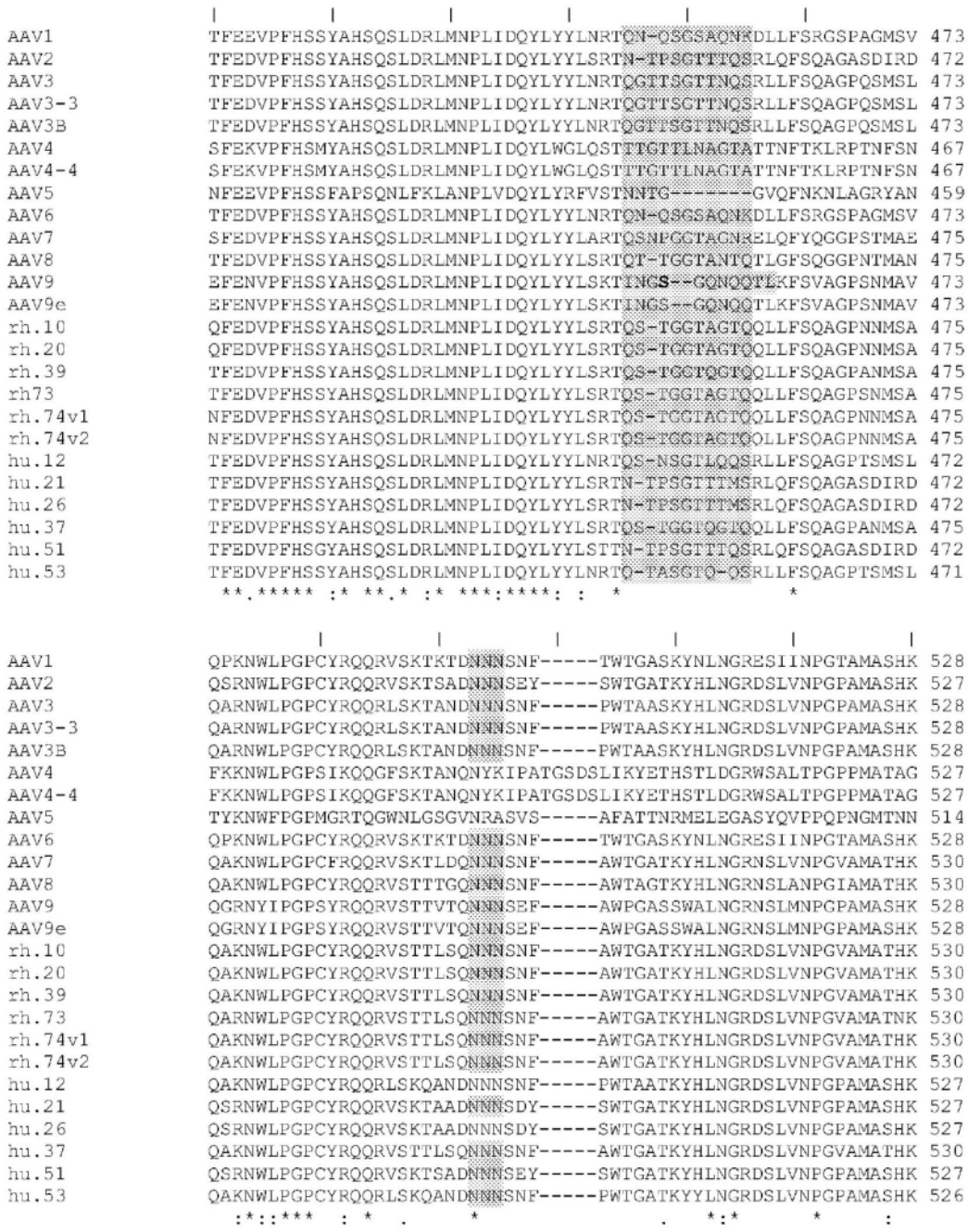
AAV1 TFEEVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQN-QSGSAQNKDLLFSRGSPAGMSV 473
AAV2 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTN-TPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRD 472
AAV3 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSL 473
AAV3-3 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSL 473
AAV3B TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQGTTSGTTNQSRLLFSQAGPQSMSL 473
AAV4 SFEKVPFHSMYAHSQSLDRLMNPLIDQYLWGLQSTTTGTTLNAGTATTNFTKLRPTNFSN 467
AAV4-4 SFEKVPFHSMYAHSQSLDRLMNPLIDQYLWGLQSTTTGTTLNAGTATTNFTKLRPTNFSN 467
AAV5 NFEEVPFHSSFAPSQNLFKLANPLVDQYLYRFVSTNNTG-------GVQFNKNLAGRYAN 459
AAV6 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQN-QSGSAQNKDLLFSRGSPAGMSV 473
AAV7 SFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLARTQSNPGGTAGNRELQFYQGGPSTMAE 475
AAV8 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQT-TGGTANTQTLGFSQGGPNTMAN 475
AAV9 EFENVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSKTINGS--QQNQQTLKFSVAGPSNMAV 473
AAV9e EFENVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSKTINGS--QQNQQTLKFSVAGPSNMAV 473
rh.10 QFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQS-TGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSA 475
rh.20 QFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQS-TGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSA 475
rh.39 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQS-TGGTQGTQQLLFSQAGPANMSA 475
rh73 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQS-TGGTAGTQQLLFSQAGPSNMSA 475
rh.74v1 NFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQS-TGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSA 475
rh.74v2 NFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQS-TGGTAGTQQLLFSQAGPNNMSA 475
hu.12 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQS-NSGTLQQSRLLFSQAGPTSMSL 472
hu.21 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTN-TPSGTTTMSRLQFSQAGASDIRD 472
hu.26 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTN-TPSGTTTMSRLQFSQAGASDIRD 472
hu.37 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSRTQS-TGGTQGTQQLLFSQAGPANMSA 475
hu.51 TFEDVPFHSGYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLSTTN-TPSGTTTQSRLQFSQAGASDIRD 472
hu.53 TFEDVPFHSSYAHSQSLDRLMNPLIDQYLYYLNRTQ-TASGTQ-QSRLLFSQAGPTSMSL 471
AAV1 QPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTDNNNSNF-----TWTGASKYNLNGRESIINPGTAMASHK 528
AAV2 QSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEY-----SWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 527
AAV3 QARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNF-----PWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 528
AAV3-3 QARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNF-----PWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 528
AAV3B QARNWLPGPCYRQQRLSKTANDNNNSNF-----PWTAASKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 528
AAV4 FKKNWLPGPSIKQQGFSKTANQNYKIPATGSDSLIKYETHSTLDGRWSALTPGPPMATAG 527
AAV4-4 FKKNWLPGPSIKQQGFSKTANQNYKIPATGSDSLIKYETHSTLDGRWSALTPGPPMATAG 527
AAV5 TYKNWFPGPMGRTQGWNLGSGVNRASVS-----AFATTNRMELEGASYQVPPQPNGMTNN 514
AAV6 QPKNWLPGPCYRQQRVSKTKTDNNNSNF-----TWTGASKYNLNGRESIINPGTAMASHK 528
AAV7 QAKNWLPGPCFRQQRVSKTLDQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRNSLVNPGVAMATHK 530
AAV8 QAKNWLPGPCYRQQRVSTTTGQNNNSNF-----AWTAGTKYHLNGRNSLANPGIAMATHK 530
AAV9 QGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQNNNSEF-----AWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHK 528
AAV9e QGRNYIPGPSYRQQRVSTTVTQNNNSEF-----AWPGASSWALNGRNSLMNPGPAMASHK 528
rh.10 QAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHK 530
rh.20 QAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHK 530
rh.39 QAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHK 530
rh.73 QARNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATNK 530
rh.74v1 QAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHK 530
rh.74v2 QAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHK 530
hu.12 QAKNWLPGPCYRQQRLSKQANDNNNSNF-----PWTAATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 527
hu.21 QSRNWLPGPCYRQQRVSKTAADNNNSDY-----SWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 527
hu.26 QSRNWLPGPCYRQQRVSKTAADNNNSDY-----SWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 527
hu.37 QAKNWLPGPCYRQQRVSTTLSQNNNSNF-----AWTGATKYHLNGRDSLVNPGVAMATHK 530
hu.51 QSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNNNSEY-----SWTGATKYHLNGRDSLVNPGPAMASHK 527
hu.53 QAKNWLPGPCYRQQRLSKQANDNNNSNF-----PWTGATKYYLNGRDSLVNPGPAMASHK 526

图4(续)

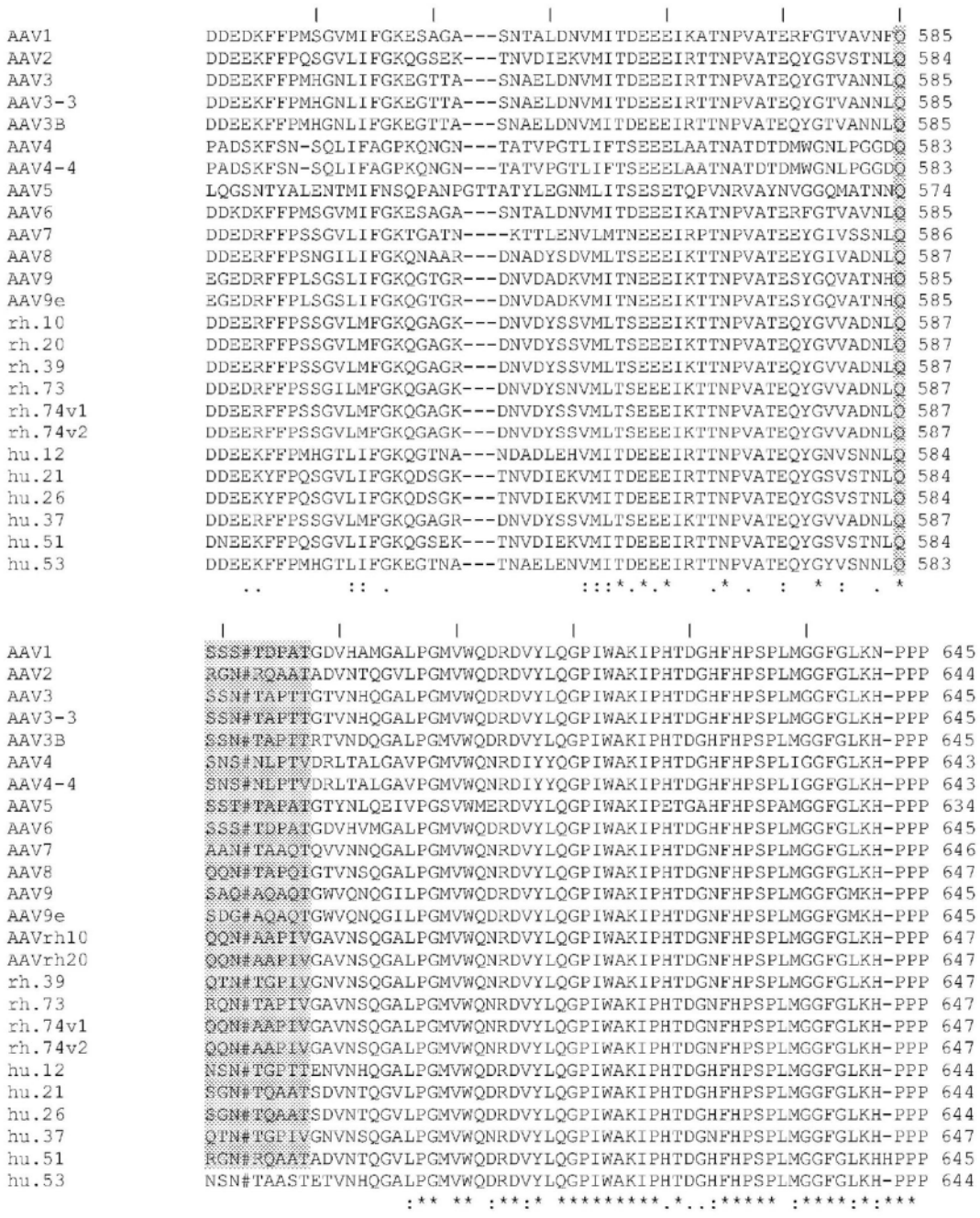
AAV1 DDEDKFFPMSGVMIFGKESAGA---SNTALDNVMITDEEEIKATNPVATERFGTVAVNFQ 585
AAV2 DDEEKFFPQSGVLIFGKQGSEK---TNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQ 584
AAV3 DDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTA---SNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTVANNLQ 585
AAV3-3 DDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTA---SNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTVANNLQ 585
AAV3B DDEEKFFPMHGNLIFGKEGTTA---SNAELDNVMITDEEEIRTTNPVATEQYGTVANNLQ 585
AAV4 PADSKFSN-SQLIFAGPKQNGN---TATVPGTLIFTSEEELAATNATDTDMWGNLPGGDQ 583
AAV4-4 PADSKFSN-SQLIFAGPKQNGN---TATVPGTLIFTSEEELAATNATDTDMWGNLPGGDQ 583
AAV5 LQGSNTYALENTMIFNSQPANPGTTATYLEGNMLITSESETQPVNRVAYNVGGQMATNNQ 574
AAV6 DDKDKFFPMSGVMIFGKESAGA---SNTALDNVMITDEEEIKATNPVATERFGTVAVNLQ 585
AAV7 DDEDRFFPSSGVLIFGKTGATN----KTTLENVLMTNEEEIRPTNPVATEEYGIVSSNLQ 586
AAV8 DDEERFFPSNGILIFGKQNAAR---DNADYSDVMLTSEEEIKTTNPVATEEYGIVADNLQ 587
AAV9 EGEDRFFPLSGSLIFGKQGTGR---DNVDADKVMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQ 585
AAV9e EGEDRFFPLSGSLIFGKQGTGR---DNVDADKVMITNEEEIKTTNPVATESYGQVATNHQ 585
rh.10 DDEERFFPSSGVLMFGKQGAGK---DNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ 587
rh.20 DDEERFFPSSGVLMFGKQGAGK---DNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ 587
rh.39 DDEERFFPSSGVLMFGKQGAGR---DNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ 587
rh.73 DDEDRFFPSSGILMFGKQGAGK---DNVDYSNVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ 587
rh.74v1 DDEERFFPSSGVLMFGKQGAGK---DNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ 587
rh.74v2 DDEERFFPSSGVLMFGKQGAGK---DNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ 587
hu.12 DDEEKFFPMHGTLIFGKQGTNA---NDADLEHVMITDEEEIRTTNPVATEQYGNVSNNLQ 584
hu.21 DDEEKYFPQSGVLIFGKQDSGK---TNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQ 584
hu.26 DDEEKYFPQSGVLIFGKQDSGK---TNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQ 584
hu.37 DDEERFFPSSGVLMFGKQGAGR---DNVDYSSVMLTSEEEIKTTNPVATEQYGVVADNLQ 587
hu.51 DNEEKFFPQSGVLIFGKQGSEK---TNVDIEKVMITDEEEIRTTNPVATEQYGSVSTNLQ 584
hu.53 DDEEKFFPMHGTLIFGKEGTNA---TNAELENVMITDEEEIRTTNPVATEQYGYVSNNLQ 583
SSS#TDPATGDVHAMGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKN-PPP 645
RGN#RQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 644
SSN#TAPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 645
SSN#TAPTTGTVNHQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 645
SSN#TAPTTRTVNDQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 645
SNS#NLPTVDRLTALGAVPGMVWQNRDIYYQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLIGGFGLKH-PPP 643
SNS#NLPTVDRLTALGAVPGMVWQNRDIYYQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLIGGFGLKH-PPP 643
SST#TAPATGTYNLQEIVPGSVWMERDVYLQGPIWAKIPETGAHFHPSPAMGGFGLKH-PPP 634
SSS#TDPATGDVHVMGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 645
AAN#TAAQTQVVNNQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 646
QQN#TAPQIGTVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
SAQ#AQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKH-PPP 645
SDG#AQAQTGWVQNQGILPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGMKH-PPP 645
QQN#AAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
QQN#AAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
QTN#TGPIVGNVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
RQN#TAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
QQN#AAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
QQN#AAPIVGAVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
NSN#TGPTTENVNHQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 644
SGN#TQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 644
SGN#TQAATSDVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 644
QTN#TGPIVGNVNSQGALPGMVWQNRDVYLQGPIWAKIPHTDGNFHPSPLMGGFGLKH-PPP 647
RGN#RQAATADVNTQGVLPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKHHPPP 645
NSN#TAASTETVNHQGALPGMVWQDRDVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGFGLKH-PPP 644

图4(续)

```
                    |         |         |         |         |         |
AAV1            QILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEVQYTSNY 705
AAV2            QILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 704
AAV3            QIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 705
AAV3-3          QIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 705
AAV3B           QIMIKNTPVPANPPTTFSPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 705
AAV4            QIFIKNTPVPANPATTFSSTPVNSFITQYSTGQVSVQIDWEIQKERSKRWNPEVQFTSNY 703
AAV4-4          QIFIKNTPVPANPATTFSSTPVNSFITQYSTGQVSVQIDWEIQKERSKRWNPEVQFTSNY 703
AAV5            MMLIKNTPVPGNI-TSFSDVPVSSFITQYSTGQVTVEMEWELKKENSKRWNPEIQYTNNY 693
AAV6            QILIKNTPVPANPPAEFSATKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEVQYTSNY 705
AAV7            QILIKNTPVPANPPEVFTPAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNF 706
AAV8            QILIKNTPVPADPPTTFNQSKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
AAV9            QILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 705
AAV9e           QILIKNTPVPADPPTAFNKDKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 705
rh.10           QILIKNTPVPADPPTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
rh.20           QILIKNTPVPADPPTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
rh.39           QILIKNTPVPADPPTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
rh.73           QILIKNTPVPADPPTAFNQAKLNSFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
rh.74v1         QILIKNTPVPADPPTTFTKAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
rh.74v2         QILIKNTPVPADPPTTFNQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
hu.12           QIMIKNTPVPANPPTNFSSAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 704
rh.21           QILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 704
hu.26           QILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 704
hu.37           QILIKNTPVPADPPTTFSQAKLASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 707
hu.51           QILIKNTPVPANPSTTFSAAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 705
hu.53           QIMIKNTPVPANPPTNFSSAKFASFITQYSTGQVSVEIEWELQKENSKRWNPEIQYTSNY 704
                 ::*******.:    *.   . ***********:*:::**::**.*******:*:*.*:

                          |         |         |
AAV1            AKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL 736 (SEQ ID NO: 186)
AAV2            NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 735 (SEQ ID NO: 187)
AAV3            NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 736 (SEQ ID NO: 188)
AAV3-3          NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 736 (SEQ ID NO: 189)
AAV3B           NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 736 (SEQ ID NO: 190)
AAV4            GQQNSLLWAPDAAGKYTEPRAIGTRYLTHHL 734 (SEQ ID NO: 191)
AAV4-4          GQQNSLLWAPDAAGKYTEPRAIGTRYLTHHL 734 (SEQ ID NO: 192)
AAV5            NDPQFVDFAPDSTGEYRTTRPIGTRYLTRPL 724 (SEQ ID NO: 193)
AAV6            AKSANVDFTVDNNGLYTEPRPIGTRYLTRPL 736 (SEQ ID NO: 194)
AAV7            EKQTGVDFAVDSQGVYSEPRPIGTRYLTRNL 737 (SEQ ID NO: 195)
AAV8            YKSTSVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL 738 (SEQ ID NO: 196)
AAV9            YKSNNVEFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL 736 (SEQ ID NO: 197)
AAV9e           YKSNNVEFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL 736 (SEQ ID NO: 198)
rh.10           YKSTNVDFAVNTDGTYSEPRPIGTRYLTRNL 738 (SEQ ID NO: 199)
rh.20           YKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL 738 (SEQ ID NO: 200)
rh.39           YKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL 738 (SEQ ID NO: 201)
rh.73           YKSTNVDFAVNTEGVYSEPRPIGTRYLTRNL 739 (SEQ ID NO: 202)
rh.74v1         YKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL 738 (SEQ ID NO: 203)
rh.74v2         YKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL 738 (SEQ ID NO: 204)
hu.12           NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 735( SEQ ID NO: 205)
hu.21           NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 735 (SEQ ID NO: 206)
hu.26           NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 735 (SEQ ID NO: 207)
hu.37           YKSTNVDFAVNTEGTYSEPRPIGTRYLTRNL 738 (SEQ ID NO: 208)
hu.51           NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 736 (SEQ ID NO: 209)
hu.53           NKSVNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL 737 (SEQ ID NO: 210)
                 .   : :: :  * *   * *******: *
```

图4(续)

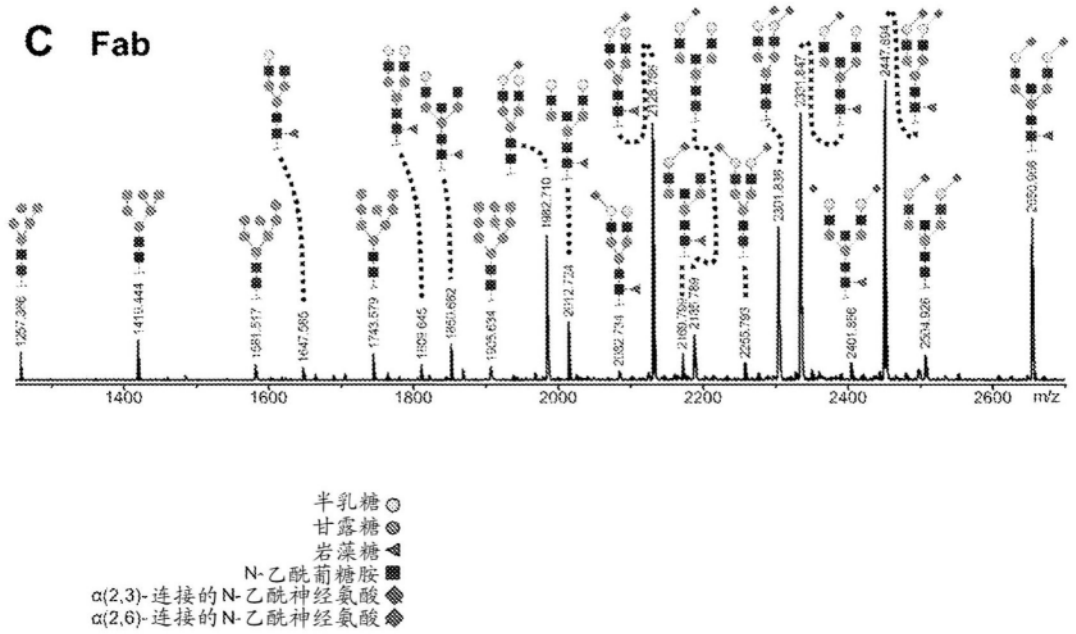

图5

```
IgG1    EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK     274
IgG2    E---RKCCVECPPCPAPPV-AGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQ     274
IgG4    E---SKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQ     274
        *    :    ** **** . .*********************************:*****:

IgG1    FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK    334
IgG2    FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEK    334
IgG4    FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK    334
        ********************:***:********:****************.**: ***
IgG1    TISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT    394
IgG2    TISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTT    394
IgG4    TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT    394
        ****:***************::*:*******************:****************

IgG1    PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  447 (SEQ ID NO: 61)
IgG2    PPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK  447 (SEQ ID NO: 62)
IgG4    PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK  447 (SEQ ID NO: 63)
        **:***********:*********:************************:**
```

图6

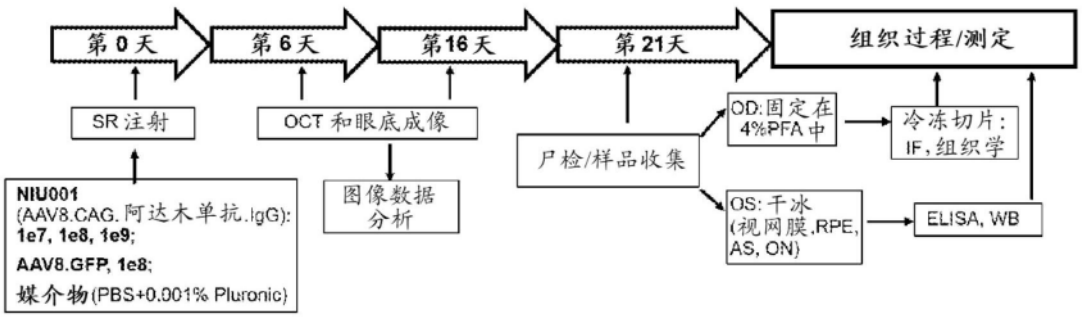

图7

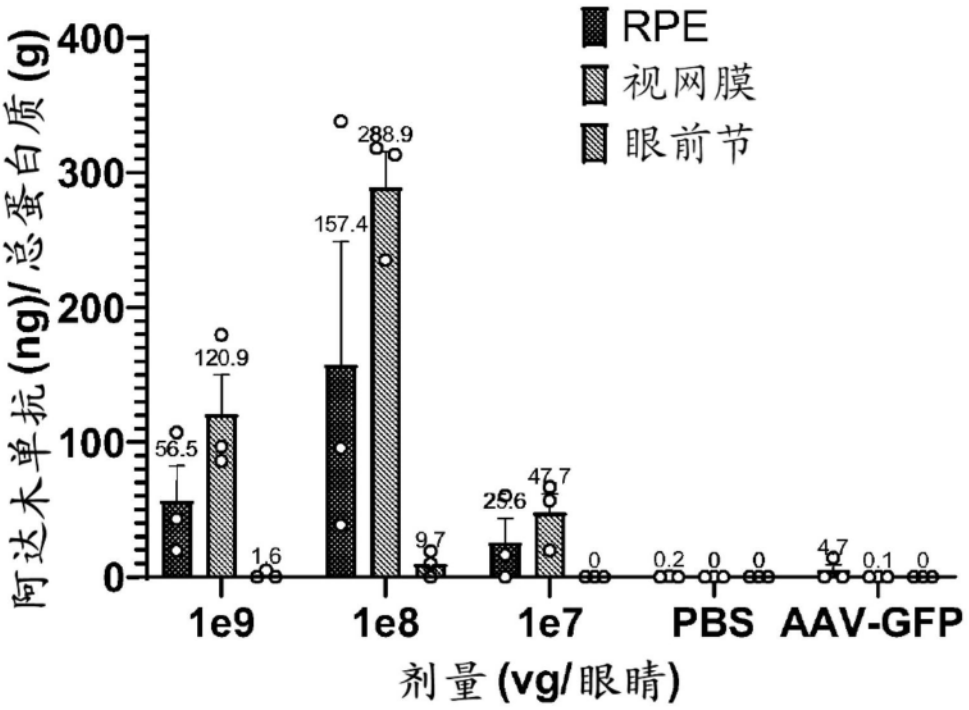
RPE
视网膜
眼前节
阿达木单抗(ng)/总蛋白质(g)
400
300
200
100
0
56.5
120.9
1.6
157.4
288.9
9.7
25.6
47.7
0
0.2
0
0
4.7
0.1
0
1e9
1e8
1e7
PBS
AAV-GFP
剂量(vg/眼睛)

图 8A

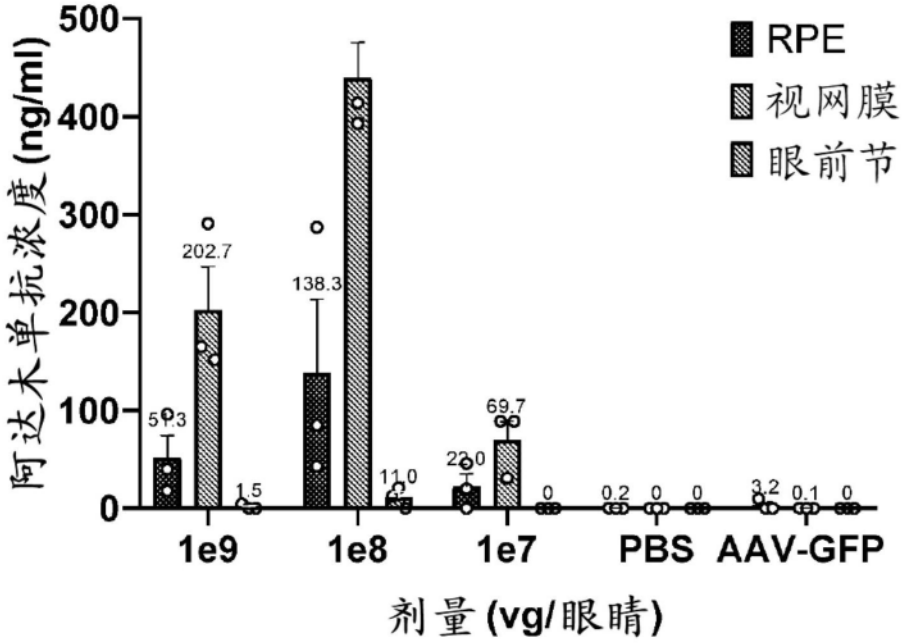
RPE
视网膜
眼前节
阿达木单抗浓度(ng/ml)
500
400
300
200
100
0
202.7
138.3
69.7
1.5
11.0
0
0.2
0
0
3.2
0.1
0
1e9
1e8
1e7
PBS
AAV-GFP
剂量(vg/眼睛)

图 8B

```
阿达木单抗   ---EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDY--AMHWVRQAPGKGLEWVSAITWN-        54
英夫利昔单抗 ---EVKLEESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFIFSNH--WMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSKS        55
戈利木单抗   SKLQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFIFSSY--AMHWVRQAPGNGLEWVAFMSYD-        57
萨特利珠单抗 ---QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGHSISH-DHAWSWVRQPPGEGLEWIGFISYSG        56
沙利姆单抗   ---EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASRFTFDDY--AMHWVRQAPGKGLEWVSGISWN-        54
司妥昔单抗    ---EVQLVESGGKLLKPGGSLKLSCAASGFTFSSF--AMSWFRQSPEKRLEWVAEISSG-        54
克拉扎珠单抗  --EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSLSNY--YVTWVRQAPGKGLEWVGIIYGS-        54
西鲁库单抗   ---EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSPF--AMSWVRQAPGKGLEWVAKISPG-        54
奥洛珠单抗   ---EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNFNDY--FMNWVRQAPGKGLEWVAQMRNKN        55
戈利珠单抗   ---EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSITSRYYAWSWIRQPPGKGLEWIGVIDY--        55
托珠单抗     ---QVQLQESGPGLVRPSQTLSLTCTVSGYSITS-DHAWSWVRQPPGRGLEWIGYISYSG        57

阿达木单抗     -SGHIDYADSVEGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSYLS---TA-----      105
英夫利昔单抗   INSATHYAESVKGRFTISRDDSKSAVYLQMTDLRTEDTGVYYCSRNYYG-----------      104
戈利木单抗     -GSNKKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGIA---AGGNYYY      113
萨特利珠单抗   I-TN--YNPSLQGRVTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSLART---T------      104
沙利姆单抗     -SGRIGYADSVKGRFTISRDNAENSLFLQMNGLRAEDTALYYCAKG--------R-----      100
司妥昔单抗      -GSYTYYPDTVTGRFTISRDNAKNTLYLEMSSLRSEDTAMYYCARGLWGY----------      103
克拉扎珠单抗   --DETAYATSAIGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDDSSDWD--------      104
西鲁库单抗     -GSWTYYSDTVTGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARQLWGY----------      103
奥洛珠单抗     YQYGTYYAESLEGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARESYY-----------      104
戈利珠单抗     -DGDTYYSPSLKSRVSISWDTSKNQFSLKLSSVTPADTAVYYCARDPDVVTG--------      106
托珠单抗       ---ITTYNPSLKSRVTMLRDTSKNQFSLRLSSVTAADTAVYYCARSLART----------      104

                    N
阿达木单抗      SSLDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      165
英夫利昔单抗    STYDYWGQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      164
戈利木单抗      YGMDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      173
萨特利珠单抗    -AMDYWGEGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      163
沙利姆单抗      DSFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      160
司妥昔单抗      YALDYWGQGTSVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      163
克拉扎珠单抗    AKFNLWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      164
西鲁库单抗      YALDIWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      163
奥洛珠单抗      GFTSYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      164
戈利珠单抗      FHYDYWGQGTMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      166
托珠单抗        TAMDYWGQGSLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG      164

阿达木单抗     ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE      220
英夫利昔单抗   ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE      219
戈利木单抗     ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE      228
萨特利珠单抗   ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVE      218
沙利姆单抗     ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE      215
司妥昔单抗     ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE      218
克拉扎珠单抗   ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVE      219
西鲁库单抗      ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE     218
奥洛珠单抗     ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVE      219
戈利珠单抗     ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE      221
托珠单抗       ALTSGVHTFPAV-----LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVE      219
```

图9A

```
阿达木单抗     PKSCDKTHT     229
英夫利昔单抗   PKSCDKTHT     228
戈利木单抗     PKSCDKTHT     237
萨特利珠单抗   RKSCVE---     224
沙利姆单抗     PKSCDKTHT     224
司妥昔单抗      PKSCDKTHT    227
克拉扎珠单抗    PKSCDKTHT    228
西鲁库单抗      PKSCDKTHT    227
奥洛珠单抗     SKYGPP---     224
戈利珠单抗     PKSCDKTHT     230
托珠单抗       PKSCDKTHT     228
```

图9A(续)

```
阿达木单抗    ---DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQG------IRNYLAWYQQKPGKAPKLLIYA-      50
英夫利昔单抗  ---DILLTQSPAILSVSPGERVSFSCRASQFVG------SSIHWYQQRTNGSPRLLIKY-      50
戈利木单抗    AGSEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSV------YSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD-      53
萨特利珠单抗  ---DIQMTQSPSSLSASVGDSVTITCQASTD------ISSHLNWYQQKPGKAPELLIYY-      50
沙利姆单抗    ---DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQG------ISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYG-      50
司妥昔单抗    ---QIVLIQSPAIMSASPGEKVTMTCSASSSVS-------YMYWYQQKPGSSPRLLIYD-      49
克拉扎珠单抗  ---AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQSI------NNELSWYQQKPGKAPKLLIYR-      50
西鲁库单抗    ---EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASISVS-------YMYWYQQKPGQAPRLLIYD-      49
奥洛珠单抗    ---DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDIG----IS--LSWYQQKPGKAPKLLIYN-      50
戈利珠单抗    ---QSALT-QPPSVSGTPGQSVTISCAGANNDIG---TYAYVSWYQQLPGTAPKL-MI--      50
托珠单抗      ---DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDI------SSYLNWYQQKPGKAPKLLIYY-      50

阿达木单抗    ---ASTLQSGVPSRFSGSGS--GTDFTLTISSLQPEDVATYYCQRY-NR---APYTFGQG      101
英夫利昔单抗  ---ASESMSGIPSRFSGSGS--GTDFTLSINTVESEDIADYYCQQSHS----WPFTFGSG      101
戈利木单抗    ---ASNRATGIPARFSGSGS--GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNW---PPFTFGPG      105
萨特利珠单抗  ---GSHLLSGVPSRFSGSGS--GTDFTFTISSLEAEDAATYYCGQG-NR---LPYTFGQG      101
沙利姆单抗    ---ASSLESGVPSRFSGSGS--GTDFTLTISSLQPEDFASYYCQQA-NS---FPYTFGQG      101
司妥昔单抗    ---TSNLASGVPVRFSGSGS--GTSYSLTISRMEAEDAATYYCQQWSG----YPYTFGGG      100
克拉扎珠单抗  ---ASTLASGVPSRFSGSGS--GTDFTLTISSLQPDDFATYYCQQGYSLR-NIDNAFGGG      104
西鲁库单抗    ---MSNLASGIPARFSGSGS--GTDFTLTISSLEPEDFAVYYCMQWSG----YPYTFGGG      100
奥洛珠单抗    ---ANNLADGVPSRFSGSGS--GTDFTLTISSLQP*EDFATYYCLQH-NS---APYTFGQG      101
戈利珠单抗    ---YKVTTRASGIPDRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCASYRNF---NNAVFGTG      104
托珠单抗      ---TSRLHSGVPSRFSGSGS--GTDFTFTISSLQPEDIATYYCQQG-NT---LPYTFGQG      101

                                                                    S/N
阿达木单抗    TKVEIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      160
英夫利昔单抗  TNLEVK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      160
戈利木单抗    TKVDIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      164
萨特利珠单抗  TKVEIE-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      160
沙利姆单抗    TKLEIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      160
司妥昔单抗    TKLEIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      159
克拉扎珠单抗  TKVEIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      164
西鲁库单抗    TKVEIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      159
奥洛珠单抗    TKLEIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      160
戈利珠单抗    TKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGV-      163
托珠单抗      TKVEIK-RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ      160

                                                  N
阿达木单抗    ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      214
英夫利昔单抗  ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      214
戈利木单抗    ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      218
萨特利珠单抗  ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      214
沙利姆单抗    ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      214
司妥昔单抗    ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      213
克拉扎珠单抗  ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      218
西鲁库单抗    ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      213
奥洛珠单抗    ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      214
戈利珠单抗    ETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS--TVEKTVAPTECS      216
托珠单抗      ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC-      214
```

图9B

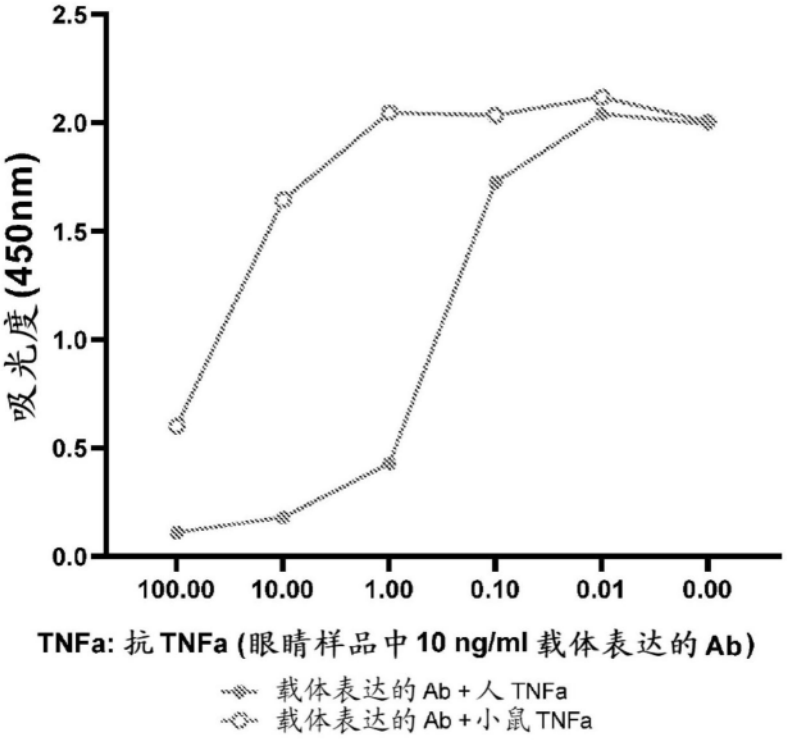
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
吸光度(450nm)
100.00
10.00
1.00
0.10
0.01
0.00
TNFa: 抗TNFa (眼睛样品中10 ng/ml载体表达的Ab)
载体表达的Ab + 人 TNFa
载体表达的Ab + 小鼠 TNFa

图 10A

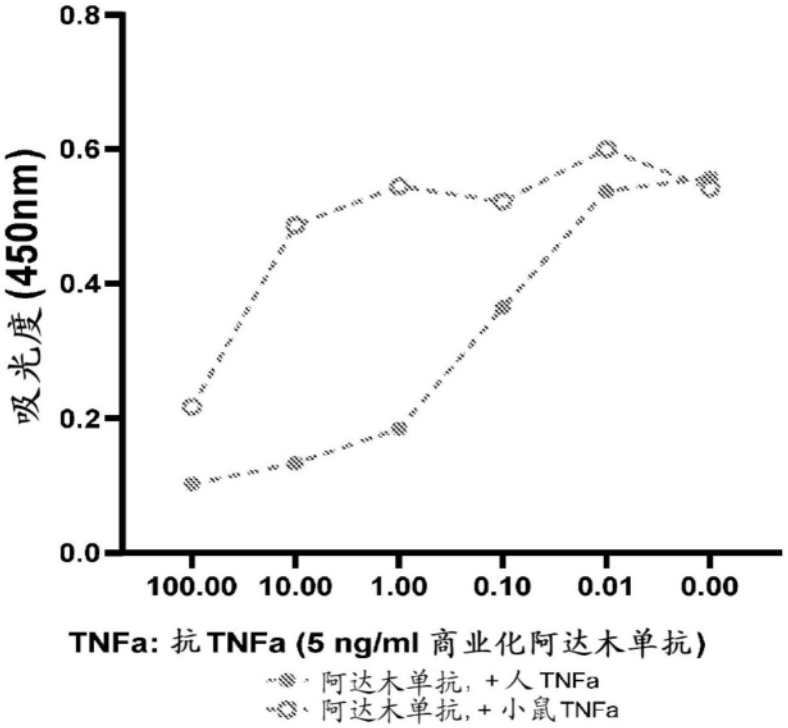
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
吸光度(450nm)
100.00
10.00
1.00
0.10
0.01
0.00
TNFa: 抗TNFa (5 ng/ml 商业化阿达木单抗)
阿达木单抗, + 人 TNFa
阿达木单抗, + 小鼠 TNFa

图 10B

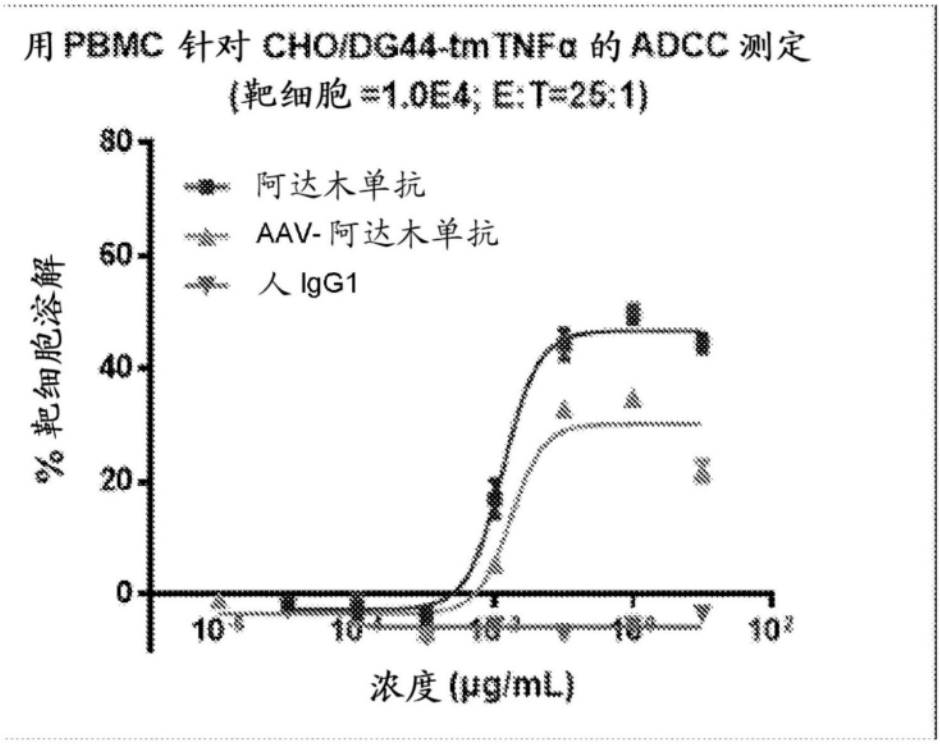
用 PBMC 针对 CHO/DG44-tmTNFα 的 ADCC 测定
(靶细胞 =1.0E4; E:T=25:1)
阿达木单抗
AAV-阿达木单抗
人 IgG1
% 靶细胞溶解
浓度 (μg/mL)

图 11A

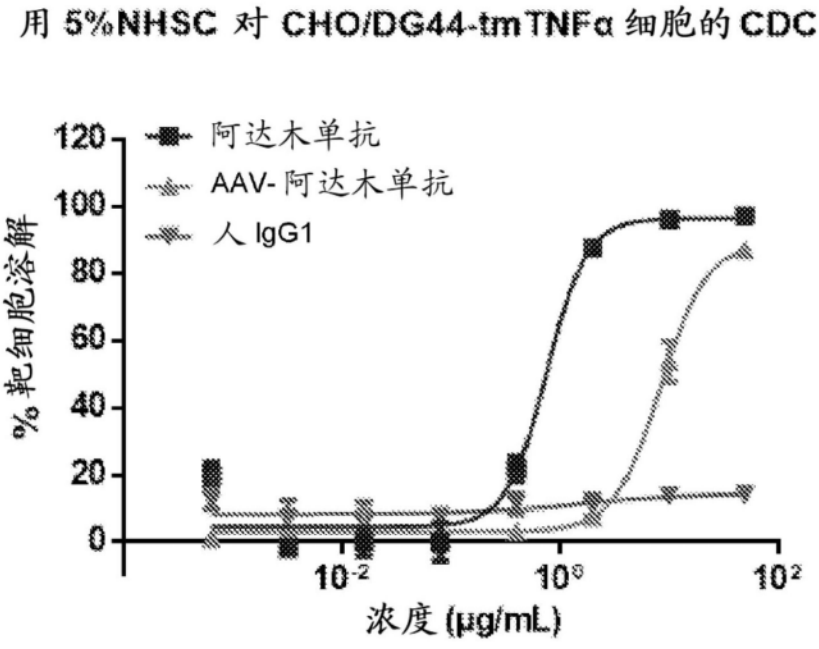
用 5%NHSC 对 CHO/DG44-tmTNFα 细胞的 CDC 测定
阿达木单抗
AAV-阿达木单抗
人 IgG1
% 靶细胞溶解
浓度 (μg/mL)

图 11B

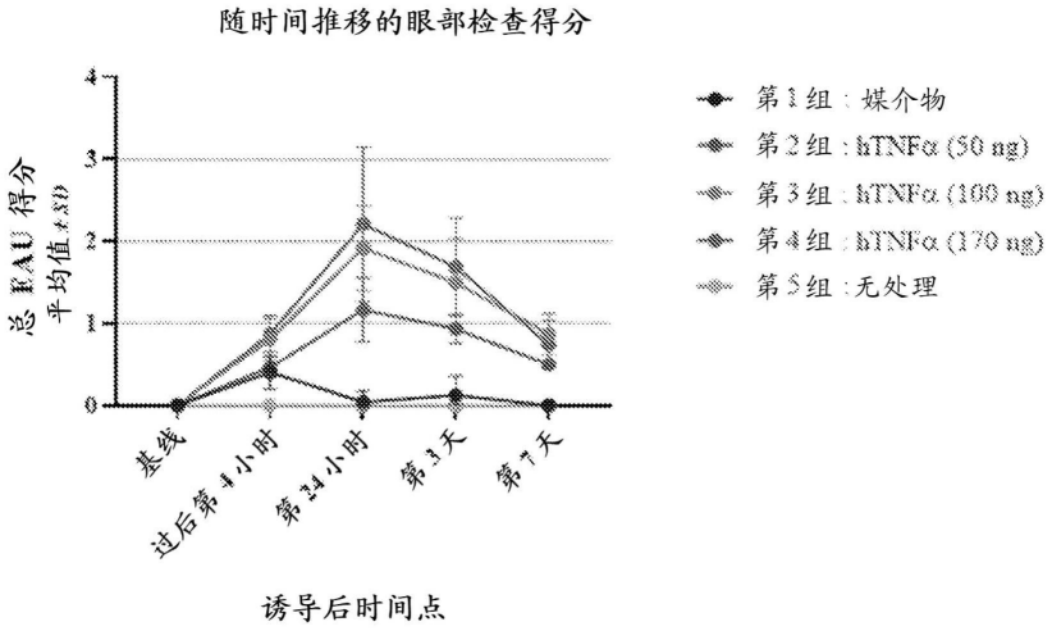
随时间推移的眼部检查得分
总 EAU 得分
平均值 ± SD
0
1
2
3
4
基线
过后第 4 小时
第 24 小时
第 3 天
第 7 天
诱导后时间点
第 1 组：媒介物
第 2 组：hTNFα (50 ng)
第 3 组：hTNFα (100 ng)
第 4 组：hTNFα (170 ng)
第 5 组：无处理

图12

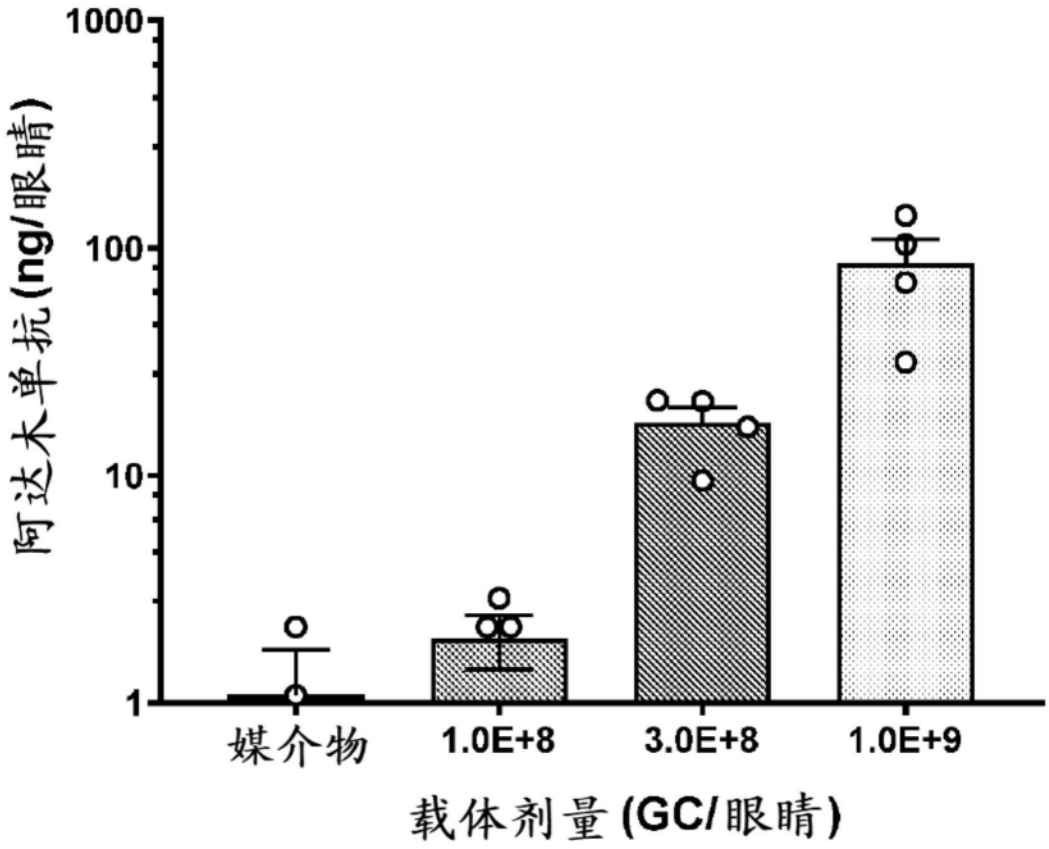
阿达木单抗 (ng/眼睛)
1000
100
10
1
媒介物
1.0E+8
3.0E+8
1.0E+9
载体剂量 (GC/眼睛)

图13

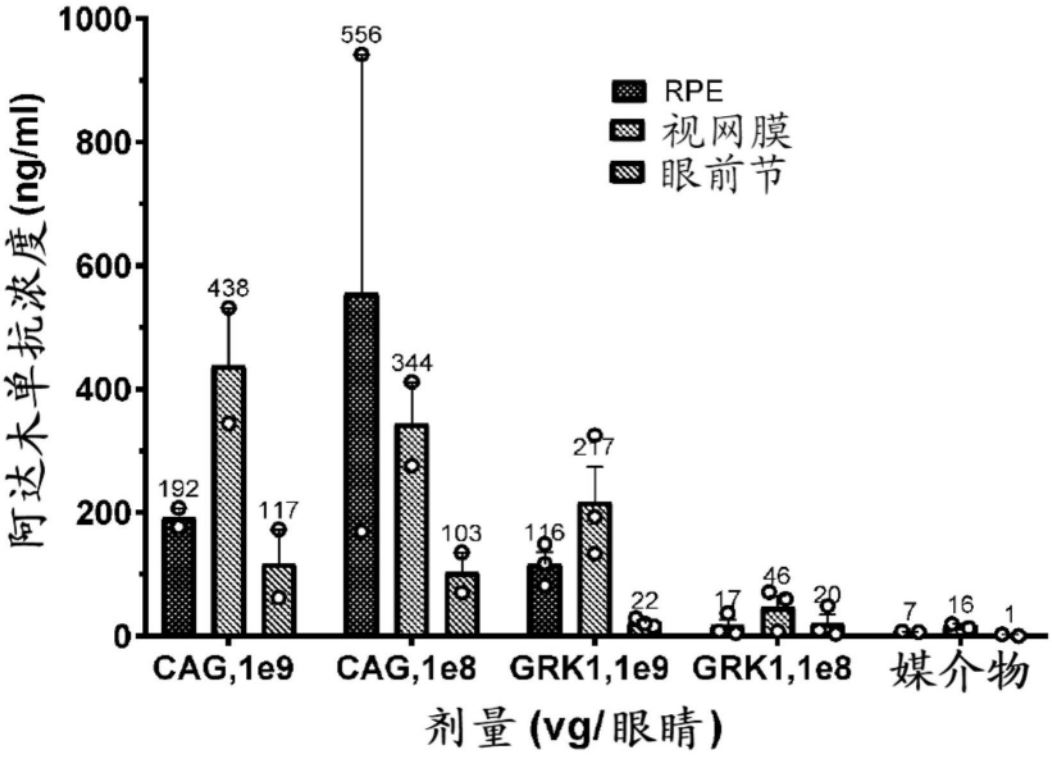
1000
800
600
400
200
0
阿达木单抗浓度(ng/ml)
RPE
视网膜
眼前节
192
438
117
556
344
103
116
217
22
17
46
20
7
16
1
CAG,1e9
CAG,1e8
GRK1,1e9
GRK1,1e8
媒介物
剂量(vg/眼睛)

图14