202014181

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202014181 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：108110806 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 03 月 27 日

(51)Int. Cl.： *A61K9/50* *(2006.01)* *A61K35/00* *(2006.01)*

C12N5/00 *(2006.01)* *C08B37/00* *(2006.01)*

(30)優先權：2018/04/04 美國 62/652,880

2018/09/27 美國 62/737,838

2019/03/01 美國 62/812,568

(71)申請人：美商希吉隆醫療公司 (美國) SIGILON THERAPEUTICS, INC. (US)
美國

(72)發明人：米勒 羅伯特 詹姆斯 MILLER, ROBERT JAMES (US)；巴奈 勞倫 艾蜜莉 BARNEY, LAUREN EMILY (US)；強斯頓 艾瑞卡 伊蘭 JOHNSTON, ERIKA ELLEN (US)；海德布雷赫特 理查 HEIDEBRECHT, RICHARD (US)；碧悠里嘉德 麥克 BEAUREGARD, MICHAEL (US)；維賽 歐米德 VEISEH, OMID (US)；卡莫那 嬌洛米 CARMONA, GUILLAUME (FR)；岡莎里斯 法蘭西斯柯 卡巴里洛 GONZALEZ, FRANCISCO CABALLERO (ES)；歐碧里 馬提亞 亞歷山卓 OBERLI, MATTHIAS ALEXANDER (CH)；普瑞提 大衛 PERITT, DAVID (US)；史密斯 戴維揚 麥肯萊 SMITH, DEVYN MCKINLEY (US)；伍頓 保羅 凱文 WOTTON, PAUL KEVIN (US)；歐康納 歐文 O'CONNOR, OWEN (US)；斯威爾 傑瑞德 A SEWELL, JARED A. (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：45 項 圖式數：18 共 317 頁

(54)名稱

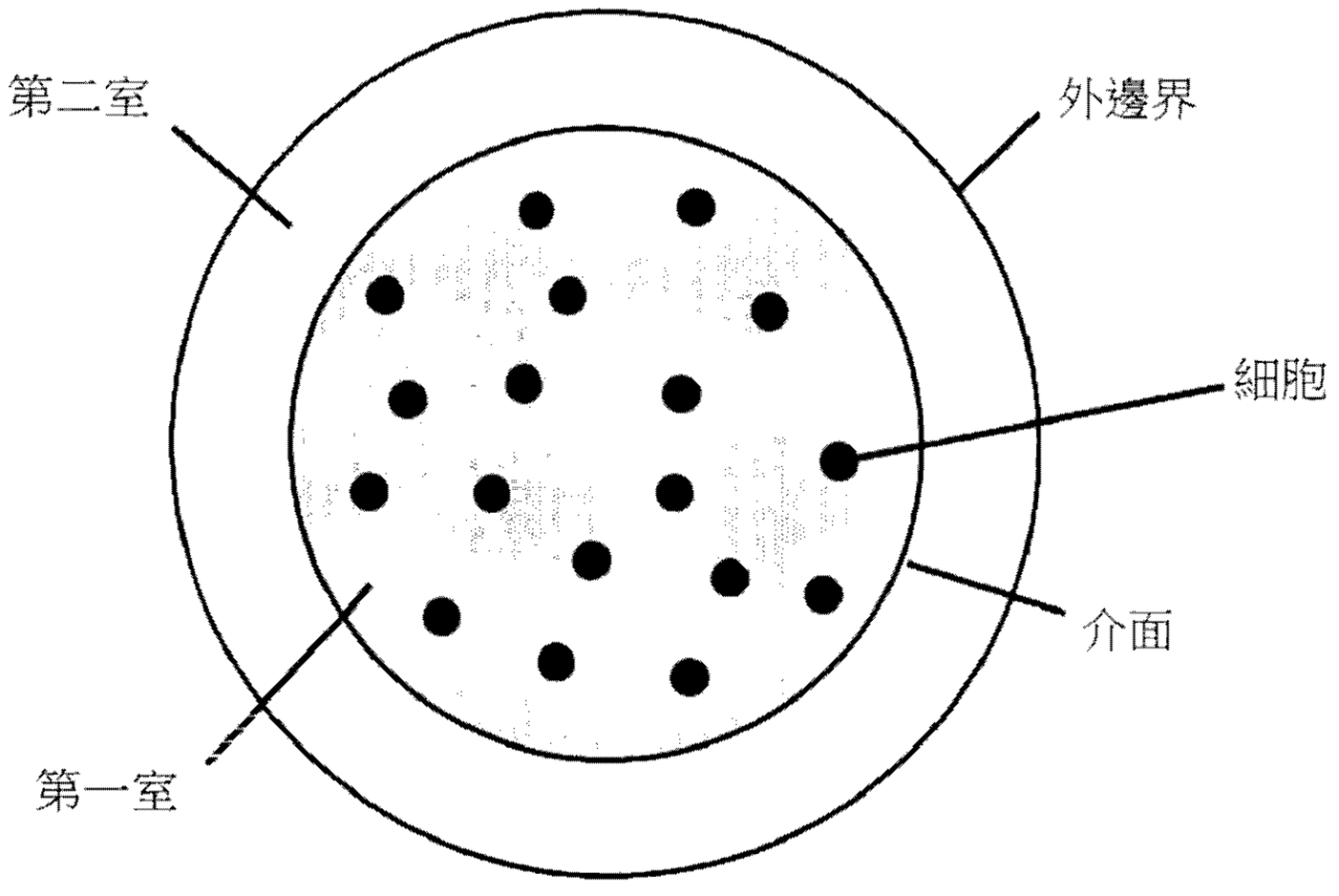
可植入顆粒及相關方法

(57)摘要

本文描述的是包含第一室、第二室和具有式(I)之化合物的顆粒，以及製備和使用其之組成物及方法。該等顆粒可包含能夠表現有用於治療本文所述疾病、障礙或病症的治療劑的細胞。

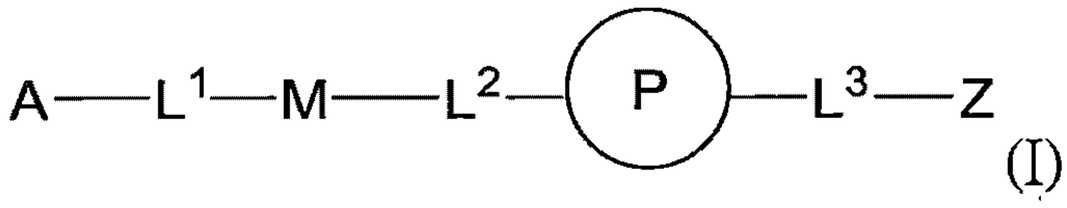
Described herein are particles comprising a first compartment, a second compartment, and a compound of Formula (I), as well as compositions and methods of making and using the same. The particles may comprise a cell capable of expressing a therapeutic agent useful for the treatment of a disease, disorder, or condition described herein.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



(I)

202014181

【發明摘要】

【中文發明名稱】　可植入顆粒及相關方法

【英文發明名稱】　IMPLANTABLE PARTICLES AND RELATED METHODS

【中文】

本文描述的是包含第一室、第二室和具有式 (I) 之化合物的顆粒，以及製備和使用其之組成物及方法。該等顆粒可包含能夠表現有用於治療本文所述疾病、障礙或病症的治療劑的細胞。

【英文】

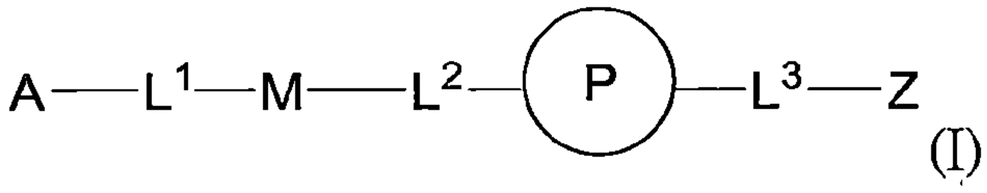
Described herein are particles comprising a first compartment, a second compartment, and a compound of Formula (I), as well as compositions and methods of making and using the same. The particles may comprise a cell capable of expressing a therapeutic agent useful for the treatment of a disease, disorder, or condition described herein.

【指定代表圖】　圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】 可植入顆粒及相關方法

【英文發明名稱】 IMPLANTABLE PARTICLES AND RELATED METHODS

【技術領域】

【0001】 包含工程化的細胞的植入顆粒的功能取決於許多因素，包括提供產物的能力和受體的生物免疫應答途徑（Anderson等人，*Semin Immunol[種子免疫學]* (2008) 20:86-100; Langer, *Adv Mater*[先進材料] (2009) 21:3235-3236)。

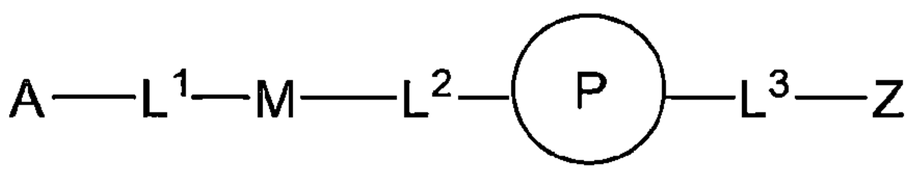
【先前技術】

【0002】 植入後該等顆粒的性能在很大程度上取決於它們的生物相容性，包括它們的去纖維化程度，例如能夠避免或減輕異物應答。一些出版物報導，藉由使用直徑至少為1毫米的球形膠囊，例如毫膠囊（millicapsules）（Veiseh, O., 等人, *Nature Materials*[自然材料] 14:643-652 (2015); WO2014/153126; WO2016/187225）和/或使用利用形成水凝膠的聚合物（其用減輕FBR的某些化合物進行了化學修飾）製備的球形膠囊（Vegas, A.,等人, *Nature Medicine*[自然藥物] 22(3):306-311 (2016), Vegas, A., et al., *Nature Biotechnology*[自然生物技術] 34(3):345-352 (2016); WO 2012/167223; WO 2017/075631）可以顯著減少在齧齒動物和非人靈長動物中植入的水凝膠膠囊的異物反應（FBR）。

【發明內容】

【0003】 本文描述的是包含第一室，第二室和具有式 (I) 之化合物（例如，如本文所述）的顆粒，以及製備和使用其的組成物和方法。在一些實施方式中，該顆粒包含細胞（例如，本文所述的細胞）。在一些實施方式中，該細胞產生可用於治療受試者的疾病、障礙或病症（例如血液凝結障礙或溶酶體貯積病）的治療劑。在一些實施方式中，該顆粒能夠調節受試者的免疫應答（例如，FBR）或免疫應答（例如，FBR）的作用。

【0004】 在一個方面，本發明的特徵在於一種顆粒，其包含a) 第一室；b) 第二室；和c) 具有式 (I) 之化合物：



(I) 或其藥學上可接受的鹽，其中變數A、L^1、M、L^2、P、L^3和Z以及相關的子變數如本文所定義。在一些實施方式中，該第一室被第二室圍繞。在一些實施方式中，該第二室形成圍繞第一室的屏障。在一些實施方式中，該第一室包含具有式 (I) 之化合物。在一些實施方式中，該第二室包含具有式 (I) 之化合物。在一些實施方式中，該第一室和第二室中的每一個獨立地包含具有式 (I) 之化合物。在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物設置在該顆粒的外表面上。

【0005】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽（例如，式(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(II)、(II-a)、(III)、(III-a)、(III-b)、(III-c)、或 (III-d)）係本文所述的化合物。在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係本文表2中所示的化合物之一。

【0006】 在一些實施方式中，該顆粒中的至少一個室包含聚合物。在一些實施方式中，該顆粒的第一室和第二室均包含聚合物（例如，多糖，例如藻酸鹽）。在一些實施方式中，該顆粒的第一室和第二室包含相同的聚合物。在一些實施方式中，該顆粒的第一室和第二室包含不同的聚合物。

【0007】 在一些實施方式中，聚合物係多糖或其他形成水凝膠的聚合物（例如，藻酸鹽，透明質酸鹽或軟骨素）。在一些實施方式中，該聚合物係藻酸鹽。在一些實施方式中，該顆粒包含用具有式 (I) 之化合物化學修飾的藻酸鹽。在一些實施方式中，化學修飾的藻酸鹽具有低分子量（例如，<75 kD的大致分子量）。在一些實施方式中，該顆粒包含化學修飾的藻酸鹽和未經修飾的藻酸鹽的混合物。在一些實施方式中，該顆粒係水凝膠膠囊。在一些實施方式中，該顆粒係毫膠囊或微膠囊（例如，水凝膠毫膠囊或水凝膠微膠囊）。

【0008】 在一些實施方式中，該顆粒係球形的。在一些實施方式中，該第二室的總體積（如本文所定義）比該第一室的體積大（例如 > 1.5x、2x、3x或5x）。在一些實施方式中，該第二室的微分體積（如本文所定義）比該第一室的體積小（例如< 1.5x、2x、3x或5x）。在一些實施方式中，該第二室的總體積比該第一室的體積大約1%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或75%。在一些實施方式中，該第一室的微分體積比該第二室的體積大（例如，> 1.5x、2x、3x或5x）。在一些實施方式中，該第一室的總體積比該第二室的體積大約1%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或75%。

【0009】 在一些實施方式中，該顆粒具有約20奈米至約10毫米的最大線性尺寸(LLD)，例如直徑。在一些實施方式中，該顆粒的最大線性尺寸(LLD)（例如直徑）為在約500奈米至約10毫米之間，在約1毫米至10毫米之間，在約1毫米至5毫米之間，在約1毫米至約4毫米之間，在約1毫米至3毫米之間，在約1毫米至2毫米之間，或在約1.5毫米至2毫米之間或約1.5毫米。

【0010】 在一些實施方式中，第二（外）室的外邊界與介面之間的平均距離在約1奈米和1毫米之間，例如，在約100奈米和1毫米之間，在約500奈米和約1毫米之間，或者在約500奈米和500微米之間。

【0011】 在一些實施方式中，該顆粒包含細胞。在一些實施方式中，該第一室包含細胞和/或該第二室包含細胞。在一些實施方式中，該第一室和該第二室均包含相同類型的細胞或不同類型的細胞。在一些實施方式中，該第一室包含細胞和該第二室不包含細胞。本文描述的顆粒可包含多個細胞。該細胞或多個細胞可以作為單細胞、細胞簇（例如，作為球狀體）存在於該顆粒中，或附著於微載體。在一些實施方式中，該顆粒由聚合物溶液形成，並且包含500萬、1000萬、1500萬、2000萬、3000萬、4000萬、5000萬、7500萬、1億、1.5億、2億、2.5億或4億個細胞/ml聚合物溶液中的至少任一個或該等值之間的任何數字。在一些實施方式中，該顆粒包含上皮細胞、內皮細胞、成纖維細胞、間質幹細胞、角質形成細胞或胰島細胞或衍生自任何前述細胞類型的細胞。在一些實施方式中，該顆粒包含視網膜色素上皮細胞（RPE細胞）或間質幹細胞（MSC）。在一些實施方式中，該顆粒包含工程化的細胞（例如，工程化的RPE細胞或工程化的MSC）。

【0012】 在一些實施方式中，該顆粒包含表現治療劑（例如核酸（例如，核苷酸、DNA或RNA）、多肽、脂質、糖（例如，單糖、二糖、寡糖、或多糖）或小分子）的細胞。在一些實施方式中，該治療劑係例如有用於治療受試者中的凝血障礙或溶酶體貯積病的替代療法或替代蛋白。在一些實施方式中，治療劑係多肽，例如因子VIII蛋白或其變體或因子IX蛋白或其變體。

【0013】 在另一方面，本發明的特徵在於多個顆粒的製備，其中所述多個顆粒中的一個或多個顆粒包含：a) 第一室；b) 第二室；c) 如本文所述的具

有式 (I) 之化合物。在一些實施方式中，該多個中的每個顆粒包含第一和第二室和具有式 (I) 之化合物。在一些實施方式中，該多個中的至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多顆粒係球形顆粒。在一些實施方式中，製劑係藥學上可接受的製劑。

【0014】 在另一方面，本發明的特徵在於製備本文所述顆粒之方法。在一些實施方式中，該顆粒的第一室與該顆粒的第二室同時形成。在一些實施方式中，該方法包括使用配備有同軸針頭的靜電液滴發生器以從第一和第二聚合物溶液形成多個液滴，該第一和第二聚合物溶液包含形成水凝膠的聚合物或形成水凝膠的聚合物的混合物。在一些實施方式中，該聚合物或聚合物的混合物用具有式 (I) 之化合物修飾。在一些實施方式中，該聚合物係藻酸鹽。在一些實施方式中，該方法還包括使液滴與包含多價陽離子的交聯溶液接觸以使每個液滴交聯進入顆粒（例如，具有內室和外室的水凝膠膠囊）。在一些實施方式中，交聯溶液包含交聯劑、緩衝液和滲透壓調節劑。在一些實施方式中，交聯溶液還包含表面活性劑。

【0015】 在另一方面，本發明的特徵在於將本文所述顆粒植入受試者之方法。在另一個方面，本公開內容的特徵在於向受試者提供物質（例如，治療劑，例如多肽）之方法，該方法包括向該受試者施用本文所述之顆粒，其中該顆粒包含該物質或具有能力產生該物質。在另一個方面，本公開內容的特徵在於治療需要物質（例如，治療劑，例如多肽）的受試者之方法，該方法包括向該受試者施用本文所述之顆粒，其中該顆粒包含該物質或具有能力產生該物質。在一些實施方式中，施用步驟包括在受試者中植入包含多個顆粒的藥學上可接受的製劑，每個顆粒包含該物質或具有能力產生該物質。在一些實施方式中，該受試者係哺乳動物（例如人）。

【0016】 在另一方面，本發明的特徵在於評估本文所述顆粒之方法。在一些實施方式中，該方法包括提供本文所述的顆粒並評估顆粒的結構或功能參數。在一些實施方式中，該方法包括評估本文所述的顆粒或多個顆粒的以下中一個或多個：a）結構完整性；b）細胞活力；c）治療劑（例如多肽）的產生；d）營養素或氧氣的攝取；e）廢物的產生；和f）纖維化。在一些實施方式中，在形成顆粒或將顆粒給予受試者後至少1、5、10、20、30、60、90或120天進行評估。在一些實施方式中，該受試者係哺乳動物（例如人）。

【0017】 在此闡述了本公開的一個或多個實施方式的細節。根據具體實施方式、附圖、實例和申請專利範圍，本公開的其他特徵、目的和優點將顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0018】 [**圖**1]說明了本揭露的示例性球形顆粒，其中線表示：第一內室和封裝在其中的細胞；具有外邊界的第二外室；以及第一和第二室之間的介面。

【0019】 [**圖2A-2B**]顯示由示例性工程化的細胞編碼的示例性胺基酸序列，其中圖2A顯示由示例性工程化的細胞編碼的因子VIII-BDD蛋白的胺基酸序列（SEQ ID NO: 1）並且**圖2B**顯示人野生型因子IX蛋白的胺基酸序列（SEQ ID NO: 2）。

【0020】 [**圖3**]係圖，其比較作為等效細胞負載量（百萬細胞/ml藻酸鹽）的函數的單室和二室水凝膠膠囊之品質，其中ml藻酸鹽係用於製備二室膠囊的第一（內）室和第二（外）室的藻酸鹽的總和。

【0021】 **[圖4A-4B]**顯示改變擠出的藻酸鹽的流速對本揭露的示例性顆粒（即，二室水凝膠毫膠囊）的第二（外）室的厚度之影響。**圖**4A係圖，其顯示藉由改變用於形成第一（內）室和第二（外）室的聚合物溶液的流速而產生的顆粒（約1.5毫米（mm）直徑）的平均第二（外）室厚度。**圖**4B係第一（內）室和第二（外）室體積百分比以及得到的室厚度之表格。

【0022】 **[圖5]**係圖，其顯示本揭露的具有不同的內;外流速比（ml/h）的示例性顆粒（即，二室水凝膠毫膠囊）的初始破裂。第一室（內）中的聚合物係未經修飾的高分子量藻酸鹽，第二室（外）中的聚合物係化學修飾的低分子量藻酸鹽和未經修飾的高分子量藻酸鹽的混合物，其中化學修飾的藻酸鹽:未經修飾的藻酸鹽的比例為70:30。

【0023】 **[圖6A-6D]係**具有50 : 50的內 : 外室體積比的示例性顆粒（即，二室水凝膠毫膠囊）之明場圖像。第二（外）室含有低、中或高共軛藻酸鹽或對照（未經修飾的）藻酸鹽。將工程化以表現外源蛋白的示例性RPE細胞包封在第一（內）室中用於二室結構的視覺化。

【0024】 **[圖7A-7F]**說明了改變示*例性顆*粒（即，二室水凝膠毫膠囊）的第二（外）室的藻酸鹽的化學修飾水平對體內纖維化的影響。**圖7A-7E**係植入後1週從C57/BL6小鼠回收的顆粒的明場圖像。在第一（內）室內含有工程化的RPE細胞的顆粒具有由以下構成的第二（外）室：（i）低、中或高水平的與藻酸鹽共軛的具有式 (I) 之化合物，（ii）未經修飾的藻酸鹽，或（iii）由中等水平與藻酸鹽共軛的具有式 (I) 之化合物構成的空膠囊。**圖7F**係圖，其比較在小鼠模型中植入之前（初始，黑條）和在C57/BL6小鼠中植入7天後回收之後（回收，灰色條）的顆粒平均初始破裂之圖。

【0025】 **[圖8A-8E]**係比較各種水凝膠毫膠囊及其對纖維化應答的影響之圖像。示意圖係顯示在植入2週後從C57/BL6小鼠回收的毫膠囊。**圖8A**：不

含細胞的空膠囊。**圖8B**：一室膠囊，具有5000個細胞/膠囊；**圖8C**：二室膠囊，具有5000個細胞/顆粒：**圖8D**：二室膠囊，具有2500個細胞/膠囊；**圖8E**：二室膠囊，具有2500個細胞/膠囊和更厚的第二（外）室。

【0026】 **[圖9A-9K]**係免疫螢光染色圖像，其在植入C57/BL6小鼠中後1週、2週和4週比較在第二（外）室中具有不同（低、中或高）量的化學修飾的藻酸鹽的示例性顆粒（即，二室水凝膠毫膠囊）上的體內巨噬細胞黏附水平。在該等實驗中包括陽性對照（SLG20：未經修飾的中等MW藻酸鹽）和陰性對照（空膠囊）。

【0027】 **[圖10A-10E]**係明場圖像，其表示植入C57/BL6小鼠中後2週示例性顆粒（即，二室水凝膠毫膠囊）的纖維化應答水平。顆粒在第二（外）室中包含不同（中，中高，高或雙高）量的化學修飾的藻酸鹽。還包括在第二（外）室中具有中等量的化學修飾的藻酸鹽的陰性對照（空）膠囊。

【0028】 **[圖**11]係圖，其比較在小鼠模型中植入之前（初始，黑條）和在C57/BL6小鼠中植入2週後回收之後（回收，灰色條）的顆粒平均初始破裂的圖。顆粒在第二（外）室中包含不同（中，中高，高或雙高）量的化學修飾的藻酸鹽。包括在第二（外）室中具有中等量的化學修飾的藻酸鹽的陰性對照（空）膠囊。

【0029】 **[圖12A-12C]**係明場圖像，其指示在*C57*/BL6小鼠中植入後2週，具有在第二（外）室中的變化（中等或高）量的化學修飾的藻酸鹽或具有在第二（外部）室中的非共軛的去纖維化小分子（例如，具有式(I)之化合物）（“回加胺”的膠囊）的示例性顆粒（即，二室水凝膠毫膠囊）的體內纖維化應答水平。

【0030】 **[圖13A-13F]**係免疫螢光染色圖像，其比較具有不同的第二（外）室的示例性顆粒（即，二室水凝膠毫膠囊）上的體內巨噬細胞黏附水平。

第二（外）室由化學修飾的低分子量（CM-LMW）藻酸鹽與未經修飾的高分子量（U-HMW）藻酸鹽的70:30或60:40比例共混物（並且在第二（外）室中還具有變化（中等，中高或高）量的化學修飾的藻酸鹽）製備。

【0031】 **[圖14A-14D]**係包封後培養1週的在一室或二室水凝膠毫膠囊中的包封的HEK293F細胞的明場圖像。**圖14A-14B**對應於一室或二室膠囊的圖像。**圖14C-14D**對應於培養表面的圖像，以在37℃溫育1週後鑒定未包含在膠囊中的細胞。

【0032】 **[圖15A-15C]**說明了二室水凝膠毫膠囊的FIX體內表現水平與膠囊的內室中ARPE-19:FIX細胞濃度之間的相關性。圖15A顯示在植入IP空間小鼠之前（初始）和在植入後5天回收後（回收）用不同細胞負載濃度製備的膠囊中的細胞數。圖15B和15C分別顯示由植入的膠囊產生的血漿和IP流體中的FIX水平。

【0033】 **[圖16A-16C]**說明了二室水凝膠毫膠囊的FIX體內表現水平、膠囊的內室中ARPE-19:FIX細胞濃度和膠囊完整性之間的相關性。圖16A顯示植入膠囊的小鼠的IP流體中的FIX水平。[圖16B]係在植入前（初始）和回收時間點用646M/ml細胞製備的膠囊的明場圖像。

【0034】 **[圖17]**顯示表4-8治療性多肽的示例性胺基酸序列和編碼序列以及用於工程化RPE細胞的示例性表現載體內的核苷酸序列。

【0035】 **[圖18A-18B]**係示例性顆粒（即，直徑約0.75 mm（圖18A）或直徑約1.0 mm（圖18B）的二室水凝膠膠囊，內:外室體積比為50:50）的明場圖像。第一（內）和第二（外）室中的每一個含有中等共軛藻酸鹽。將工程化以表現外源蛋白的示例性RPE細胞包封在第一（內）室中用於二室結構的視覺化。

【實施方式】

【0036】 本揭露特徵包含第一室，第二室和具有式 (I) 之化合物（例如，如本文所述）的顆粒，以及製備和使用其的組成物和方法。在一些實施方式中，該等顆粒及其組成物有用於預防或治療疾病、障礙或病症。在一些實施方式中，配置為包含第一水凝膠室和第二水凝膠室和具有式 (I) 之化合物的水凝膠毫膠囊的顆粒顯示出有利的性質，例如，它們比缺少具有式 (I) 之化合物但包含相同類型的聚合物和基本相同的尺寸的類似的毫膠囊更具去纖維化性，並且與含有單個室的毫膠囊相比可以容納更多數量的細胞，對膠囊品質的不利影響最小。在一些實施方式中，本文所述的顆粒包含產生適於治療受試者的疾病、障礙或病症的治療劑（例如，多肽）的細胞（例如，工程化的細胞）。

縮寫和定義

【0037】 貫穿本揭露的詳細描述和實例，將使用以下縮寫。

CM-Alg	化學修飾的藻酸鹽
CM-LMW-Alg	化學修飾的低分子量藻酸鹽
CM-LMW-Alg-101	用表 2 中所示的化合物 101 化學修飾的低分子量藻酸鹽
CM-HMW-Alg	化學修飾的高分子量藻酸鹽
CM-HMW-Alg-101	用表 2 中所示的化合物 101 化學修飾的高分子量藻酸鹽
CM-MMW-Alg	化學修飾的中等分子量藻酸鹽
CM-MMW-Alg-101	用表 2 中所示的化合物 101 化學修飾的中等分子量藻酸鹽
HMW-Alg	高分子量藻酸鹽

MMW-Alg	中等分子量藻酸鹽
U-Alg	未經修飾的藻酸鹽
U-HMW-Alg	未經修飾的高分子量藻酸鹽
U-LMW-Alg	未經修飾的低分子量藻酸鹽
U-MMW-Alg	未經修飾的中等分子量藻酸鹽
70:30 CM-Alg:U-Alg	化學修飾的藻酸鹽和未經修飾的藻酸鹽的 70:30 混合物（V:V）

【0038】 因此，可以更容易地理解本公開，本文使用的某些技術和科學術語在下面具體定義。除非在本文件的其他地方具體定義，否則本文使用的所有其他技術和科學術語具有本公開所屬領域的普通技術人員通常理解的含義。

【0039】 如本文所用，包括所附申請專利範圍，諸如“一”，“一個/種”和“該”的單數形式包括它們相應的複數指代，除非上下文另有明確說明。

【0040】 “約”，當在本文中用於修飾數值定義的參數（例如，水凝膠膠囊的物理描述，例如直徑，球度，顆粒中的細胞數量，製劑中的顆粒數量）時，意指該參數可以比該參數的規定數值高或低15%。例如，定義為具有約1.5毫米（mm）直徑並包封約5百萬（M）個細胞的水凝膠膠囊可具有1.275至1.725 mm的直徑，並可包封約4.25 M至5.75 M個細胞。在一些實施方式中，約意味著參數可以在該參數的所述數值之上或之下變化多達10%。

【0041】 如本文使用的“獲得”（“acquire”或“acquiring”）係指藉由“直接獲得”或“間接獲得”值或物理實體來獲得值（例如，數值）或圖像或物理實體（例如，樣品）。“直接獲得”意指執行一個過程（例如，執行分析方法或方案）來獲得值或物理實體。“間接獲得”係指從另一方或來源（例如，直接獲得物理實體或值的第三方實驗室）接收值或物理實體。

直接獲得值或物理實體包括執行包括實物的物理變化的過程或使用機器或裝置。直接獲得值的實例包括從人類受試者獲得樣品。直接獲得值包括執行使用機器或設備的過程，例如螢光顯微鏡以獲取螢光顯微鏡數據。

【0042】 如本文所用，“給予（“Administer”、“administering”、或“administration”）”係指植入、吸收、攝取、注射或以其他方式引入本文所述的實體（例如，包含第一室、第二室和具有式(I)之化合物的顆粒（包括包封細胞例如工程化的RPE細胞的顆粒），或包含所述顆粒的組成物），或將其提供給受試者。

【0043】 如本文所用，“去纖維化(Afibrotic)”係指減輕異物反應(FBR)的化合物或材料。例如，藉由植入包含去纖維化化合物（例如，具有式(I)之化合物，例如表2中列出的化合物）的顆粒（例如，水凝膠膠囊）的組織誘導的生物組織中的FBR的量低於藉由植入去纖維化無效參考顆粒（即，缺乏去纖維化化合物或材料但具有基本相同的組成（例如，相同的細胞類型）和結構（例如，尺寸，形狀，室的數量，相同的包封聚合物等）的顆粒）誘導的FBR。在實施方式中，藉由含有植入顆粒（例如，水凝膠膠囊）的組織中的免疫應答來評估FBR的程度，其可以包括例如蛋白質吸附、巨噬細胞、多核異物巨細胞、成纖維細胞和血管生成，該評估使用本領域已知的測定，例如，如WO 2017/075630中所述，或使用Vegas, A., 等人., *Nature Biotechnol[自然生物技術]（同上）*中描述的一種或多種測定/方法（例如，植入膠囊的皮下組織蛋白酶測量，Massons三色（MT），組織切片蘇木精或伊紅染色，膠原密度定量，細胞染色和巨噬細胞共聚焦顯微鏡檢查（CD68或F4/80），肌成纖維細胞（α-肌肉肌動蛋白，SMA）或一般細胞沈積，已知炎症因子和免疫細胞標誌物的79個RNA序列的定量，或在合適的受試者（例如免疫活性小鼠）的腹膜內空間中的設定時間段（例如，14天）後對

回收的顆粒（例如膠囊）上的巨噬細胞和中性粒細胞進行FACS分析。在實施方式中，藉由測量含有一種或多種免疫應答生物標誌物（例如組織蛋白酶、TNF-α、IL-13、IL-6、G-CSF、GM-CSF、IL-4、CCL2、或CCL4）的植入物在組織中的水平來評估FBR。在實施方式中，由本文所述顆粒（例如，包含置於外室中和/或表面上的去纖維化化合物的二室水凝膠膠囊）誘導的FBR比由FBR無效參考顆粒（與要求保護的顆粒基本相同（除了缺少去纖維化化合物或材料，但在其它方面基本上與要求保護的顆粒相同）的顆粒）誘導的FBR低至少約80%、約85%、約90%、約95%、約99%或約100%。在一些實施方式中，在約30分鐘、約1小時、約6小時、約12小時、約1天、約2天、約3天、約4天、約1週、約2週、約1個月、約2個月、約3個月、約6個月後測量由植入顆粒誘導的FBR（例如，FBR生物標記物水平）。

【0044】 如本文所用，“細胞”係指工程化的細胞或未經工程化的細胞。

【0045】 如本文所用，“保守修飾的變體”或“保守取代”係指參考肽或與參考分子相同的多肽的變體，除了在其胺基酸序列中具有一個或多個保守胺基酸取代。在實施方式中，保守地修飾的變體由與參考胺基酸序列至少70%、80%、85%、90%、95%、97%、98%或99%相同的胺基酸序列組成。保守胺基酸取代係指用具有相似特徵（例如電荷、側鏈大小、疏水性/親水性、骨架構象和剛性等）的胺基酸取代胺基酸，並且對得到的取代肽或多肽的生物活性的影響最小。功能相似的胺基酸的保守取代表係本領域熟知的，並且藉由功能特徵分組的示例性取代列於下表1中。

[表1].示例性保守胺基酸取代基團。

特徵	保守胺基基團
電荷/極性	His、Arg、Lys
	Asp、Glu
	Cys、Thr、Ser、Gly、Asn、Gln、Tyr

	Ala、Pro、Met、Leu、Ile、Val、Phe、Trp
疏水性	Asp、Glu、Asn、Gln、Arg、Lys
	Cys、Ser、Thr、Pro、Gly、His、Tyr
	Ala、Met、Ile Leu、Val、Phe、Trp
結構/表面暴露	Asp、Glu、Asn、Aln、His、Arg、Lys
	Cys、Ser、Tyr、Pro、Ala、Gly、Trp、Tyr
	Met、Ile、Leu、Val、Phe
二級結構傾向	Ala、Glu、Aln、His、Lys、Met、Leu、Arg
	Cys、Thr、Ile、Val、Phe、Tyr、Trp
	Ser、Gly、Pro、Asp、Asn
進化上保守	Asp、Glu
	His、Lys、Arg
	Asn、Gln
	Ser、Thr
	Leu、Ile、Val
	Phe、Tyr、Trp
	Ala、Gly
	Met、Cys

【0046】 如在整個說明書和申請專利範圍中所使用的，“基本上由...組成（Consists essentially of）”，並且諸如“基本上由...組成（consist essentially of）”或“基本上由...組成（consisting essentially of）”的變體表示包括任何列舉的要素或要素組，以及可視情況包括與所述元素具有相似或不同的性質的其他要素（其不會實質上改變特定分子、組成物、顆粒或方法的基本或新穎性質）。作為非限制性實例，基本上由所述胺基酸序列組成的治療性蛋白還可以包括一個或多個胺基酸，該一個或多個胺基酸包括所述胺基酸序列中的一個或多個胺基酸殘基的取代，其各自不會實質上影響治療性蛋白的相關生物活性。作為另一個非限制性實例，基本上由所述胺基酸序列組成的多肽可含有一個或多個共價連接的部分（例如放射性或螢光標記），其不會實質上改變多肽的相關生物學活性。

【0047】 如本文關於一個或多個細胞所用，“衍生自”係指從組織、細胞系或其他細胞獲得的一個或多個細胞，其視情況隨後被培養、傳代、分化、誘導以產生一個或多個衍生的細胞。

【0048】 如本文所用，“微分體積”係指顆粒內的一個室的體積，其排除由另一個或多個室佔據的空間。例如，2室顆粒中的第二室的微分體積係指第二（例如，外）室內的排除第一室佔據的空間的體積。

【0049】 如本文所用，“有效量”係指顆粒（例如顆粒組成物）或顆粒組分（例如細胞，例如工程化的細胞，或由細胞（例如工程化的細胞）產生的試劑，例如治療劑）的組成物的足以引發生物應答（例如治療疾病、障礙或病症）的量。在一些實施方式中，術語“有效量”係指顆粒組分的量，例如顆粒中的細胞數，設置在顆粒表面和/或外室中的去纖維化化合物的濃度或密度。如熟悉該項技術者所理解的，有效量可以根據諸如所需的生物學終點、治療劑的藥物動力學、組成物或顆粒、所治療的病症、給藥方式和受試者的年齡和健康狀況等因素而變化。有效量涵蓋治療性和預防性處理。例如，為了減輕由顆粒誘導的FBR，去纖維化有效量的具有式 (I) 化合物可以減少纖維化或阻止纖維化組織在植入顆粒上或附近的生長或擴散。可以藉由本領域已知的或本文描述的任何技術測定顆粒、組成物或其組分（例如，去纖維化化合物，例如，去纖維化聚合物）的去纖維化有效量。

【0050】 如本文所用的“內源核酸”係天然存在於受試細胞中的核酸。

【0051】 如本文所用，“內源多肽”係天然存在於受試細胞中的多肽。

【0052】 如本文所用，“工程化的細胞”係具有非天然存在的改變的細胞（例如，RPE細胞），並且通常包含與在相似條件下未工程化（外源核酸序列）的在其他方面類似地細胞相比不存在（或以不同水平存在）的核酸序列（例如DNA或RNA）或多肽。在實施方式中，工程化的細胞包含外源核

酸（例如載體或改變的染色體序列）。在實施方式中，工程化的細胞包含外源多肽。在實施方式中，工程化的細胞包含外源核酸序列，例如不存在於未工程化的類似細胞中的序列，例如DNA或RNA。在實施方式中，外源核酸序列係染色體的，例如，外源核酸序列係置於內源染色體序列中的外源序列。在實施方式中，外源核酸序列係染色體或染色體外的，例如非整合的載體。在實施方式中，外源核酸序列包含RNA序列，例如mRNA。在實施方式中，外源核酸序列包含染色體或染色體外外源核酸序列，其包含表現為RNA例如mRNA或調節性RNA的序列。在實施方式中，外源核酸序列包含染色體或染色體外核酸序列，其包含編碼多肽的序列，或表現為多肽的序列。在實施方式中，外源核酸序列包含第一染色體或染色體外外源核酸序列，其調節第二核酸序列的構象或表現，其中第二胺基酸序列可以是外源的或內源的。例如，工程化的細胞可包含控制內源序列表現的外源核酸。在實施方式中，工程化的細胞包含以一定水平或分佈存在的多肽，其不同於未經工程化的類似細胞中發現的水平。在實施方式中，工程化的細胞包含經工程改造以提供RNA或多肽的RPE細胞。例如工程化的細胞可以包含外源核酸序列，該外源核酸序列包含染色體或染色體外外源核酸序列，其包含表現為RNA例如mRNA或調節性RNA的序列。在實施方式中，工程化的細胞（例如，RPE細胞）包含外源核酸序列，該外源核酸序列包含染色體或染色體外核酸序列，其包含編碼多肽或表現為多肽的序列。在實施方式中，工程化的細胞（例如，RPE細胞）包含調節內源序列的構象或表現的外源核酸序列。

【0053】 如本文所用的“外源核酸，”係不天然存在於受試細胞中的核酸。

【0054】 如本文所用，“外源多肽”係不天然存在於受試細胞中的多肽。

【0055】 如本文所用，“因子VII蛋白”或“FVII蛋白”係指包含天然存在的因子VII蛋白或其具有如藉由本領域內公認的測定而確定的FVII生物活性例如促進血液凝固的變體的胺基酸序列的多肽（除非另有說明）。天然存在的FVII作為單鏈酶原、酶原樣雙鏈多肽和完全活化的雙鏈形式（FVIIa）存在。一些實施方式中，對FVII的提及包括其單鏈和雙鏈形式，包括酶原樣和FVIIa。可由本文所述的顆粒（例如，含有工程化的RPE細胞的二室水凝膠膠囊）產生的FVII蛋白包括野生型靈長類動物（例如人）、豬、犬和鼠蛋白以及這種野生型蛋白質的變體，包括片段、突變體、具有一個或多個胺基酸取代和/或缺失的變體。在一些實施方式中，變體FVII蛋白能夠被激活成完全激活的雙鏈形式（因子VIIa），其具有野生型因子VIIa的至少50%、75%、90%或更多（包括> 100%）的活性。FVII和FVIIa的變體係已知的，例如，marzeptacog alfa（激活的）（MarzAA）和歐洲專利案號1373493、美國專利案號7771996、美國專利案號9476037和美國公開申請案號US20080058255中描述的變體。

【0056】 除非另有說明，因子FVII生物活性可藉由本領域公認的測定法定量。例如，生物流體（例如血漿）樣品中的FVII生物活性可以藉由以下定量（i）測量在包含嵌入脂質膜中的TF的系統中產生的因子Xa、和因子X的量（Persson等人, *J. Biol. Chem[生物化學雜誌]*. 272:19919-19924, 1997）；（ii）測量含水系統中的因子X水解；（iii）使用基於表面電漿共振的儀器測量其與組織因子（TF）的物理結合（Persson, *FEBS Letts.*[FEBS通訊]413:359-363, 1997）；或（iv）測量合成基質的水解；和/或（v）在TF非依賴性體外系統中測量凝血酶的產生。在實施方式中，藉由市售的顯色測定法（BIOPHEN FVII, HYPHEN BioMed Neuville sur Oise, 法國）評估FVII活性，其中含有

FVII的生物樣品與促凝血酶原激酶鈣、因子X和SXa-11（因子Xa特異性的生色底物）混合。

【0057】 如本文所用，“因子VIII蛋白”或“FVIII蛋白”係指包含天然存在的因子VIII多肽或其具有如藉由本領域內公認的測定而確定的FVIII生物活性例如凝血活性的變體的胺基酸序列的多肽（除非另有說明）。可由本文所述顆粒（例如含有工程化的RPE細胞的二室水凝膠膠囊）表現的FVIII蛋白包括野生型靈長類動物（例如人）、豬、犬和鼠蛋白，以及這類野生型蛋白變體，包括片段、突變體、具有一個或多個胺基酸取代和/或缺失的變體、B結構域缺失（BDD）變體、單鏈變體和任何前述野生型或變體與延長半衰期的多肽的融合體。在實施方式中，將細胞工程化以編碼具有B結構域的完全或部分缺失的先質因子VIII多肽（例如，具有訊息序列）。在實施方式中，將細胞工程化以編碼單鏈因子VIII多肽。變體FVIII蛋白較佳的是具有相對應的野生型因子VIII的凝血活性的至少50%、75%、90%或更多（包括> 100%）。用於測量FVIII蛋白的凝結活性的測定包括一階段或兩階段凝結測定（Rizza等人，1982, Bloom編輯的FVIII：C和FIXa的凝結測定（Coagulation assay of FVIII:C and FIXa in Bloom ed.）The Hemophelias[血友病].NY Churchill Livingston公司 1992）或發色底物FVIII：C測定（the chromogenic substrate FVIII:C assay）(Rosen, S. 1984.*Scand J Haematol*[掃描血液學雜誌] 33:139-145, 增刊）

【0058】 許多FVIII-BDD變體係已知的，並且包括例如具有以下任何美國專利案號中公開的全部或部分B結構域缺失的變體：4,868,112（例如，第2欄第2行至第19欄第21行和表2）；5,112,950（例如，第2欄第55-68行，圖2和實例1）；5,171,844（例如，第4欄第1行22至第5欄第36行）；5,543,502（例如，第2欄第17-46行）；5,595,886；5,610,278；5,789,203（例如，第2

欄第26-51行和實施5-8）；5,972,885（例如，第1欄第25行至第2欄第40行）；6,048,720（例如，第6欄第1-22行和實例1）；6,060,447；6,228,620；6,316,226（例如，第4欄第4行至第5欄第28行和實例1-5）；6,346,513；6,458,563（例如，第4欄第25-53行）和7,041,635（例如，第2欄第1行至第3欄第19行，第3欄第40行至第4欄第67行，第7欄第43行至第8欄第26行和第11欄第5行至第13欄第39行）。

【0059】 在一些實施方式中，由本文所述的顆粒產生的FVIII-BDD蛋白（例如，由包含在顆粒中的工程化的細胞表現）在B結構域中具有一個或多個以下胺基酸缺失：（i）大多數B結構域，除了將初級翻譯產物細胞內加工成兩條多肽鏈所必需的胺基末端B結構域序列之外的（WO 91/09122）；（ii）缺失胺基酸747-1638（Hoeben R. C., 等人 *J. Biol. Chem.*[生物化學雜誌] 265 (13): 7318-7323 (1990)）；胺基酸771-1666或胺基酸868-1562（Meulien P., 等人. *Protein Eng.*[蛋白質工程] 2(4):301-6 (1988）；胺基酸982-1562或760-1639（Toole 等人., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*[美國國家圖書館院刊] 83:5939-5942 (1986)）；胺基酸797-1562（Eaton 等人., *Biochemistry [生物化學]*25:8343-8347 (1986)）；741-1646（(Kaufman, WO 87/04187）），747-1560（Sarver 等人., DNA 6:553-564 (1987)）；胺基酸741-1648（Pasek，WO 88/00831））），胺基酸816-1598或741-1689（Lagner (Behring Inst. Mitt. (1988) No 82:16-25, EP 295597)；包含弗林蛋白酶識別序列中的一個或多個殘基的缺失，例如胺基酸1643-1648處的LKRHQR，包括美國專利案號9,956,269第10欄第65行到第11欄第36行中所述的任何特定缺失。

【0060】 在其他實施方式中，FVIII-BDD蛋白保留以下任何B結構域胺基酸或胺基酸序列：（i）B結構域中的一個或多個N-連接的糖基化位點，例如殘基757、784、828、900、963或視情況的943，前226個胺基酸或前163個

胺基酸（Miao, H. Z., 等人., *Blood*[血液] 103(a): 3412-3419 (2004), Kasuda, A., 等人., *J. Thromb. Haemost*[血栓形成和止血雜誌].6: 1352-1359 (2008)，和 Pipe, S. W., 等人., *J. Thromb. Haemost*[血栓形成和止血雜誌].9: 2235-2242 (2011)。

【0061】 在一些實施方式中，FVIII-BDD蛋白係藉由取代弗林蛋白酶識別序列中的一個或多個胺基酸（胺基酸1643-1648處的LKRHQR）產生的單鏈變體，其阻止該位點處的蛋白水解切割，該取代包括美國專利案號10,023,628、9,394,353和9,670,267中描述的R1645和/或R1648位置的任何取代。

【0062】 在一些實施方式中，任何上述FVIII-BDD蛋白可進一步包含一種或多種以下變體：F309S取代，以改善FVIII-BDD蛋白的表現（Miao, H. Z., 等人., Blood[血液] 103(a): 3412-3419 (2004)；白蛋白融合物（WO 2011/020866）；和Fc融合物（WO 04/101740）。

【0063】 除非另有說明，否則本文提及的所有FVIII-BDD胺基酸位置均指全長人FVIII中的位置。

【0064】 如本文所用，“因子IX蛋白”或“FIX蛋白”係指包含天然存在的因子IX蛋白或其變體的胺基酸序列的多肽，其具有如本領域認可的測定所確定的FIX生物活性，例如凝血活性，除非另有說明。FIX作為無活性酶原產生，該酶原藉由因子XIa切除活化肽產生藉由一個或多個二硫鍵保持在一起的重鏈和輕鏈而轉化為活性形式。可以由本文描述的顆粒產生的FIX蛋白（例如，由包含在顆粒中的工程化的RPE細胞表現）包括野生型靈長類動物（例如人）、豬、犬和鼠蛋白，以及這種野生型蛋白的變體，包括片段，突變體，具有一個或多個胺基酸取代和/或缺失的變體，以及任何前述野生型或變體蛋白質與延長半衰期的多肽的融合體。在實施方式中，將細胞工

程化以編碼全長野生型人因子IX多肽（例如，具有訊息序列）或其功能變體。變體FIX蛋白較佳的是具有野生型因子VIX的凝血活性的至少50%、75%、90%或更多（包括> 100%）。用於測量FIX蛋白的凝結活性的測定包括Biophen因子IX測定（Hyphen BioMed）和一階段凝血測定（活化部分促凝血酶原激酶時間（aPTT）（例如，如EP 2 032 607 B2中所述），凝血酶產生時間測定（TGA）和旋轉血栓彈力測定法（例如，如WO 2012/006624中所述）。

【0065】 許多功能性FIX變體係已知的並且可以由包封在本文所述的顆粒中的工程化的細胞表現，包括以下國際專利公開中描述的任何功能性FIX變體：WO 02/040544 A3，第4頁第9-30行和第15頁第6-31行；WO 03/020764 A2，表2和3中，第14-24頁和第12頁第1-27行；WO 2007/149406 A2，第4頁第1行至第19頁第11行；WO 2007/149406 A2，第19頁第12行至第20頁第9行；WO 08/118507 A2，第5頁第14行至第6頁第5行；WO 09/051717 A2，第9頁第11行至第20頁第2行；WO 09/137254 A2，第2頁第[006]段至第5頁第[011]段和第16頁第[044]段至第24頁第[057]段；WO 09/130198 A2，第4頁第26行至第12頁第6行；WO 09/140015 A2，第11頁第[0043]段至第13頁第[0053]段；WO 2012/006624；WO 2015/086406。

【0066】 在某些實施方式中，FIX多肽包含與延長FIX蛋白的半衰期的異源多肽或非多肽部分融合的野生型或變體序列。示例性的延長半衰期的部分包括Fc、白蛋白、PAS序列、轉鐵蛋白、CTP（人絨毛膜促性腺激素（hCG）的28胺基酸C-末端肽（CTP）及其4 O-聚糖）、聚乙二醇（PEG）、羥乙基澱粉（HES）、白蛋白結合多肽、結合白蛋白的小分子、或其任何組合。示例性FIX多肽係WO 2012/006624中描述的rFIXFc蛋白，其係藉由Fc鉸鏈區中的兩個二硫鍵結合在一起的FIXFc單鏈（FIXF c-sc）和Fc單鏈（Fc-sc）。

【0067】 FIX變體還包括功能獲得性和功能缺失性變體。功能獲得性變體的實例係人FIX的“Padua”變體，其在成熟蛋白質的338位具有L（亮胺酸）而不是R（精胺酸）（對應於SEQ ID NO: 2的胺基酸位置384），並且與野生型人FIX相比具有更高的催化和凝結活性（Chang等人., J. Biol. Chem.[生物化學雜誌], 273:12089-94 (1998)）。功能缺失性變體的實例係在成熟蛋白質的起始的第五個胺基酸位置上丙胺酸取代賴胺酸，其導致與膠原蛋白IV的結合降低（例如功能缺失）的蛋白。

【0068】 本文所用的“白細胞介素-2蛋白”或“IL-2蛋白”係指包含天然存在的IL-2蛋白或其具有藉由本領域公認的測定確定的IL-2生物活性（例如，激活Treg細胞中的IL-2受體訊號傳導）的變體的胺基酸序列的多肽，除非另有說明。可以藉由本文描述的顆粒（例如含有工程化的RPE細胞的顆粒）產生的IL-2蛋白包括野生型靈長類動物（例如人）、豬、犬和鼠蛋白，以及這種野生型蛋白的變體。變體IL-2蛋白較佳的是具有相應野生型IL-2的至少50%、75%、90%或更多（包括> 100%）的生物活性。IL-2蛋白的生物活性測定描述於美國專利案號10,035,836中，並且包括例如測量與CD4+CD25-/低T細胞或NK細胞相比Treg細胞中磷酸化的STAT5蛋白的水平。可以藉由本揭露的顆粒（例如，含有工程化的RPE細胞的顆粒）產生的變體IL-2蛋白包含具有一個或多個以下胺基酸取代的蛋白：N88R、N88I、N88G、D20H、Q126L、Q126F和C125S或C125A。

【0069】 本文所用的“胰島細胞”係指包含任何天然存在的或任何合成產生的或修飾的細胞的細胞，所述細胞旨在部分或全部地重現、模擬或以其他方式表現朗格漢斯胰島的細胞的部分或全部功能。術語“胰島細胞”包括葡萄糖響應性胰島素生成細胞，其衍生自幹細胞，例如來自誘導的多能幹細胞系。

【0070】 除非另有明確說明，否則本文所用的“甘露醇”係指D-甘露醇。

【0071】 如本文所用的術語“間質幹細胞功能細胞”或“MSFC”係指衍生自中胚層譜系細胞或具有中胚層譜系細胞的至少一種特異性特徵的細胞，並且其中MSFC係i）不在終末分化狀態和ii）可以終末分化成一種或多種細胞類型。MSFC不包含內胚層來源的細胞例如腸細胞，或外胚層來源的細胞例如源自皮膚、CNS或神經細胞的細胞。在實施方式中，MSFC係多能的。在實施方式中，MSFC不是全能的。在實施方式中，MSFC包括以下特徵中的一個或多個：

a) 它包括間質幹細胞（MSC）或由其衍生的細胞，包括衍生自MSC的原代細胞培養物的細胞，直接（沒有長期培養，自分離後例如少於5或10次傳代或細胞分裂輪次）從天然存在的MSC（例如從人或其他哺乳動物）分離的細胞，衍生自轉化的、多能的、永生化的或長期的（例如，超過5或10次傳代或細胞分裂輪次）MSC培養物的細胞。在實施方式中，MSFC衍生自人源，例如血液（例如外周血）、骨髓（例如，髂脊、股骨、脛骨、脊柱、肋骨或膝蓋）、滑膜組織、脂肪組織、皮膚、胎兒組織、臍帶或胎盤；

b)它包含從較低分化細胞獲得的細胞，例如，發育、程式設計或重程式設計（例如，體外）為MSC的細胞或基本上類似於（除了任何基因工程之外）一種或多種天然存在的MSC的細胞或來自MSC的原代或長期培養物的細胞、或上述a）中描述的細胞。可以衍生MSFC的分化程度較低的細胞的實例包括IPS細胞、胚胎幹細胞或其他全能或多能細胞；參見例如 Chen, Y.S. 等人 (2012) *Stem Cells Transl Med*[幹細胞轉化醫學] 1(83-95)；Frobel, J等人 (2014) *Stem Cell Reports[幹細胞報導]* 3(3):414-422；Zou, L 等人 (2013) Sci Rep[科學報導] 3:2243；

c) 它係多能的，例如，藉由能夠提供關於細胞多能性的資訊的任何測定法測量，例如顯微鏡檢查；

d) 它呈現出特徵性的單核卵球形、星狀或紡錘形，具有圓形到橢圓形的核。橢圓形細長核可具有突出的核仁和異染色質與常染色質的混合物。MSFC（例如，MSC）可能具有很少的細胞質，但許多細長突起似乎從細胞核延伸；

e) 它能夠進行細胞分裂，例如，如能夠提供關於細胞分裂的信息的任何測定例如顯微鏡檢查所測量的。在實施方式中，MSFC能夠在培養中進行細胞分裂（例如，在被包封或摻入本文所述的顆粒之前）。在實施方式中，MSFC在被包封（例如，如本文所述進行包封）或摻入顆粒（例如，本文所述的2室膠囊）中後能夠進行細胞分裂。在實施方式中，它在達到匯合後不能進行細胞分裂；

f) 它能夠分化成間充質細胞譜系，例如成骨細胞、成核細胞、脂肪細胞或成纖維細胞；

g) 它表現間充質細胞標誌物，例如，CD105、CD106、CD73、CD90、Stro-1、CD49a、CD29、CD44、CD146、CD166、TNAP+、THY-1+、Stro-2、Stro-4和鹼性磷酸酶中的一種、兩種、三種、四種、五種或全部；

h) 它不表現顯著水平的CD34、CD31、VE-鈣黏蛋白、CD45、HLA-DR、CD11b和血型糖蛋白或白細胞分化抗原例如、CD14、CD33、CD3和CD19中的一種、二種、三種、或任何一種；

i) 它表現CD75、CD90和CD105中的一種、兩種或全部，並且不表現CD45、CD34和CD14中的一種、兩種或任何一種；

j)它係抗炎或免疫抑制劑，例如，藉由能夠提供關於炎症的資訊的任何方法測量的，例如，體內抑制T細胞增殖；

k) 它能夠黏附，例如塑膠黏附，例如藉由例如目視檢查確定的；或

l) 可以三維生長，例如藉由例如目視檢查確定的。

【0072】 本文所用的“甲狀旁腺激素”或“PTH”係指天然存在的甲狀旁腺激素多肽或肽或藉由本領域公認的測定法測定的具有PTH生物活性的其變體的胺基酸序列。可由本文所述的包封細胞表現的PTH多肽和肽包括野生型靈長類動物（例如人）、豬、犬和鼠蛋白，以及此類野生型蛋白的變體。此類PTH多肽和肽可以基本上由pre-pro-PTH多肽（115個胺基酸）、pro-PTH多肽（90個胺基酸）、成熟的84-胺基酸肽（PTH（1-84））及其生物活性變體（例如截短的變體肽PTH（1-34））的野生型人序列組成。在人野生型序列中具有/一個或多個胺基酸取代的PTH肽變體已經描述於例如美國專利案號7410948和8563513以及美國公開專利申請US20130217630中。PTH變體較佳的是具有相應野生型PTH的至少50%、75%、90%或更多（包括>100%）的生物活性。在美國專利8383417中描述了藉由串聯質譜法檢測某些PTH變體的測定法。美國專利7410948中描述了PTH肽變體的生物活性測定-藉由測量cAMP水平測定的腺苷酸環化酶的刺激。

【0073】 如本文所用，“泊洛沙姆（Poloxamer）”係指一類非離子三嵌段線性共聚物（其由側面為兩個聚氧乙烯（聚(環氧乙烷)）部分的聚氧丙烯（聚(環氧丙烷)）的中心疏水鏈組成）的標準通用術語。

【0074】 如本文所用，“泊洛沙姆188”或“P 188”係指泊洛沙姆，其聚氧丙烯核的分子量約為1800 g/莫耳，氧乙烯含量約為80重量%，例如79.0-83.7%。在實施方式中，泊洛沙姆188的平均分子量為8350 g/莫耳。在實施方式中，泊洛沙姆188的平均分子量為例如藉由尺寸排阻層析法測定的7680 g/莫耳至9510 g/莫耳，並且氧乙烯含量為81.8±1.9重量%。在實施方式中，泊洛沙姆188中的每個聚氧乙烯鏈具有75-85（例如80）個環氧乙烷單體，並

且聚氧丙烯核具有25-30（例如27個）環氧丙烷單體。在一個實施方式中，本文所述方法中使用的泊洛沙姆188基本上滿足由美國藥典 - 國家處方集（USP-NF）或歐洲藥典（Ph. Eur.）公佈的泊洛沙姆專論中所述的在進行該過程時正式的規範。

【0075】 如本文所用，“泊洛沙姆407”或“P 407”係指泊洛沙姆，其聚丙烯核的分子量約為4000 g/莫耳，氧化乙烯含量約為70重量%。在實施方式中，泊洛沙姆407的平均分子量為9,840 g/莫耳至14,600 g/莫耳，並且氧乙烯含量為73.2±1.7重量%。在實施方式中，泊洛沙姆407中的每個聚氧乙烯鏈具有95-105（例如101）個環氧乙烷單體，並且聚氧丙烯核具有54-60（例如56個）環氧丙烷單體。

【0076】 如本文所用，“多肽”係指包含藉由肽鍵連接的胺基酸殘基並具有至少兩個並且在實施方式中至少10、50、75、100、150或200個胺基酸殘基的聚合物。

【0077】 如本文所用，“預防（Prevention、prevent、、preventing）”係指包括給予或施用療法（在疾病、障礙或病症發作之前給予包封細胞的顆粒組成物（例如，如本文所述）以排除所述疾病、障礙或病症的身體表現）的治療。在一些實施方式中，“預防”需要疾病、障礙或病症的體征或症狀尚未發展或尚未觀察到。在一些實施方式中，治療包括預防，而在其他實施方案中，治療不包括預防。

【0078】 “替代療法”或“替代蛋白”係治療性蛋白或其功能片段，其在患有與蛋白的減少、改變或缺乏的疾病或病症的受試者中替代或增加減少的、以不足的量存在的、改變的（例如突變的）或缺乏的蛋白。實例係某些凝血障礙中的某些凝血因子或某些溶酶體貯積病中的某些溶酶體酶。在實施方式中，替代療法或替代蛋白提供內源蛋白的功能。在實施方式中，替

代療法或替代蛋白具有與被替換蛋白質的天然存在的變體（例如野生型等位基因或與病症無關的等位基因）相同的胺基酸序列。在實施方式中，替代療法或替代蛋白的胺基酸序列與天然存在的變體（例如野生型等位基因或與病症無關的等位基因，例如受試者攜帶的等位基因）具有不超過約1%、2%、3%、4%、5%、10%、15%或20%的胺基酸殘基不同。

【0079】 如本文所用的“RPE細胞”係指具有一種或多種以下特徵的細胞：a）它包含視網膜色素上皮細胞（RPE）（例如，使用ARPE-19細胞系（ATCC CRL-2302）培®養™）或由其衍生的細胞，包括衍生自RPE細胞的原代細胞培養物的細胞，直接（沒有長期培養，自分離後例如少於5或10次傳代或細胞分裂輪次）從天然存在的RPE（例如從人或其他哺乳動物）分離的細胞，衍生自轉化的、永生化的或長期的（例如，超過5或10次傳代或細胞分裂輪次）RPE培養物的細胞；b）從較低分化細胞獲得的細胞，例如，發育、程式設計或重程式設計（例如，體外）為RPE細胞的細胞或基本上類似於（除了任何基因工程之外）一種或多種天然存在的RPE細胞的細胞或來自RPE細胞的原代或長期培養物的細胞（例如，細胞可以源自IPS細胞）；或c）具有以下一個或多個選自的細胞：i）它表現生物標誌物CRALBP、RPE-65、RLBP、BEST1或αB-晶狀體蛋白中的一種或多種；ii）它不表現生物標誌物CRALBP、RPE-65、RLBP、BEST1或αB-晶狀體蛋白中的一種或多種；iii）它自然地存在於視網膜中並在布魯赫（Bruch’s）膜中的脈絡膜血管上方形成單層；或iv）它負責視網膜中的上皮轉運、光吸收、分泌和免疫調節。

在實施方式中，將本文描述的RPE工程化，例如以具有新性質，例如，將細胞工程化以表現治療性蛋白。在其他實施方式中，RPE細胞未經工程改造。

【0080】 “序列同一性”或“相同百分比”，當在本文中用於指代兩個核苷酸序列或兩個胺基酸序列時，意指當比較兩個序列並對齊以在比較視窗

或特定區域上進行最大對應時，兩個序列在特定區域內相同，或在特定區域內在特定百分比的核苷酸或胺基酸位置具有相同核苷酸或胺基酸。序列同一性可以使用本領域已知的標準技術確定，包括但不限於美國專利公開號2017/02334455描述的任何演算法。在實施方式中，相同核苷酸或胺基酸位置的特定百分比為至少約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高。

【0081】 如本文所用，“球形”係指具有形成球形（例如，完全圓形球）或球形形狀的彎曲表面的顆粒。球體和球狀物體可以藉由圍繞三個垂直軸a、b和c中的每一個的圓形、橢圓形或組合的旋轉來數學地定義。對於球體，三個軸a、b和c的長度相同。通常，球狀形狀係具有彼此在10%、或5%或2.5%之內的半主軸a、b和c的橢圓體（對於其平均表面）。球形或球狀形狀的直徑係平均直徑，例如半主軸的平均值。

【0082】 如本文所用的“受試者”係指人或非人動物。在實施方式中，受試者係人（即，男性或女性，例如，任何年齡組，兒科受試者（例如，嬰兒、兒童、青少年）或成年受試者（例如，年輕成人、中年成人、或老年成人））。在實施方式中，受試者係非人動物，例如哺乳動物（例如靈長類動物（例如食蟹猴或恒河猴））。在實施方式中，受試者係商業上相關的哺乳動物（例如，牛、豬、馬、綿羊、山羊、貓或狗）或禽（例如，商業相關的禽，例如雞、鴨、鵝或火雞）。在某些實施方式中，該動物係哺乳動物。該動物可以是雄性的或雌性的並且處於任何發育階段。非人的動物可以是轉基因動物。

【0083】 如本文所用，“總體積”係指顆粒的一個室內的體積，其包括另一個室佔據的空間。例如，兩室顆粒的第二（例如，外）室的總體積係指第二室內的體積，其包括第一室佔據的空間。

【0084】 本文所用的“治療（“Treatment”、“treat”、和“treating”）係指減輕、逆轉、緩解、延遲疾病、障礙或病症的一種或多種症狀、表現或潛在病因的發作或抑制其進展中的一種或多種。在實施方式中，治療包括減輕、逆轉、緩解、延遲疾病、障礙或病症的症狀的發作或抑制其進展。在實施方式中，治療包括減輕、逆轉、緩解、延遲疾病、障礙或病症的表現的發作或抑制其進展。在實施方式中，治療包括減輕、逆轉、緩解、減輕或延遲疾病、障礙或病症的潛在原因的發作。在一些實施方式中，“治療”需要已經發展或已經觀察到疾病、障礙或病症的體征或症狀。在其他實施方式中，在沒有疾病或病症的體征或症狀時給予治療，例如在預防性治療中。例如，先於症狀的發作（例如，考慮症狀歷史和/或根據遺傳的或其他易感因素）給予治療至易感個體。症狀已經解決後也可以繼續治療，例如，以延遲或防止復發。在一些實施方式中，治療包括預防，而在其他實施方案中，治療不包括預防。

【0085】 如本文所用，“馮威里氏因子（Von Willebrand factor protein）”或“VWF蛋白”係指包含天然存在的VWF蛋白或其變體（其具有如本領域認可的測定所確定的VWF生物活性，例如FVIII結合活性，除非另有說明）的胺基酸序列的多肽。可以藉由本文描述的顆粒（例如由顆粒中含有的工程化的細胞表現）產生的VWF蛋白包括野生型靈長類動物（例如人）、豬、犬和鼠蛋白，以及這種野生型蛋白的變體。可以將包封的細胞工程化以編碼以下任何VWF多肽：2813個胺基酸的先質VWF，缺少22個胺基酸的訊號肽和視情況741個胺基酸的前肽的VWF，2050個胺基酸的成熟VWF蛋白及其截短的變體，例如足以穩定VWF缺陷型小鼠中的內源FVIII水平的VWF片段，例如含有D'D3區（胺基酸764-1247）或D1D2D′D3區的截短變體；以及例如在美國專利案號9458223中描述的D'區具有一個或多個胺基酸取代

的VWF變體。變體VWF蛋白較佳的是具有相應野生型VWF蛋白的至少50%、75%、90%或更多（包括> 100%）的生物活性。用於確定VWF的生物活性的本領域公認的測定法包括瑞斯托菌素輔因子活性（Federici A B等人.2004.*Haematologica*[血液病學] 89:77-85），VWF與血小板糖蛋白複合物Ib-V-IX的GP Ibα的結合（Sucker等人.2006.*Clin Appl Thromb Hemost[血栓形成/止血臨床和應用]*.12:305-310），和膠原蛋白結合（Kallas & Talpsep.2001.*Annals of Hematology*[血液學年鑒] 80:466-471)。

【0086】 在一些實施方式中，由本揭露的顆粒產生的VWF蛋白包含與延長VLF蛋白半衰期的異源多肽或非多肽部分融合的天然存在的或變體的VWF胺基酸序列。示例性的延長半衰期的部分包括Fc、白蛋白、PAS序列、轉鐵蛋白、CTP（人絨毛膜促性腺激素（hCG）的28胺基酸C-末端肽（CTP）及其4 O-聚糖）、聚乙二醇（PEG）、羥乙基澱粉（HES）、白蛋白結合多肽、結合白蛋白的小分子、或其任何組合。

選定的化學定義

【0087】 下文更詳細地描述特定官能基和化學術語的定義。化學元素依據化學元素週期表（the Periodic Table of the Elements）來定義，CAS版，化學和物理手冊，第75版，封二，並且特定官能基總體上如其中所述來定義。另外，有機化學的一般原理以及特定的官能部分和反應性描述於Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*[有機化學], 大學科學課本（University Science Books），索薩利托（Sausalito），1999；Smith和March，March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition[March高級有機化學，第5版], 約翰威利父子公司（John Wiley & Sons, Inc.），紐約, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations[綜合有機轉化]*, VCH出版社（VCH Publishers, Inc.），紐約, 1989；和Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition[一

些現代有機合成方法，第3版], 劍橋大學出版社(Cambridge University Press), 劍橋, 1987。

【0088】 本文使用的縮寫在化學和生物學領域中具有其常規含義。本文所述的化學結構和化學式根據化學領域中已知的化學價的標準規則構建。

【0089】 當列舉數值範圍時，意圖涵蓋該範圍內的每個數值和子範圍。例如，“C_1-C_6烷基”旨在涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5和C_5-C_6烷基。

【0090】 如本文使用的“烷基”係指具有1至24個碳原子（“C_1-C_{24}烷基”）的直鏈或支鏈的飽和烴基團。在一些實施方式中，烷基基團具有1至12個碳原子（“C_1-C_{12}烷基”）、1至110個碳原子（“C_1-C_{12}烷基”）、1至8個碳原子（“C_1-C_8烷基”）、1至6個碳原子（“C_1-C_6烷基”）、1至5個碳原子（“C_1-C_5烷基”）、1至4個碳原子（“C_1-C_4烷基”）、1至3個碳原子（“C_1-C_3烷基”）、1至2個碳原子（“C_1-C_2烷基”）或1個碳原子（“C_1烷基”）。在一些實施方式中，烷基基團具有2至6個碳原子(“C_{2-6}烷基”)。C_{1-6}烷基基團的實例包括甲基（C_1）、乙基（C_2）、正丙基（C_3）、異丙基（C_3）、正丁基（C_4）、三級丁基(C_4）、二級丁基（C_4）、異丁基（C_4）、正戊基（C_5）、3-戊基（C_5）、戊基（C_5）、新戊基（C_5）、3-甲基-2-丁基（C_5）、三級戊基（C_5）以及正己基（C_6）。烷基基團的另外的實例包括正庚基（C_7）、正辛基（C_8）等等。每個烷基基團的每個實例可以是獨立地視情況經取代地，即，未被取代的（“未被取代的烷基”）或被一個或兩個取代基取代的（“被取代的烷基”）。例如，例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基。

【0091】 如本文使用的“烯基”係指具有2至24個碳原子、一個或多個碳碳雙鍵並且沒有碳碳三鍵的直鏈或支鏈的烴基團（“C_2-C_{24}烯基”）。在一些實施方式中，烯基基團具有2至12個碳原子（“C_2-C_{12}烯基”），2至10個碳原子（“C_2-C_{10}烯基”）、2至8個碳原子（“C_2-C_8烯基”）、2至6個碳原子（“C_2-C_6烯基”）、2至5個碳原子（“C_2-C_5烯基”）、2至4個碳原子（“C_2-C_4烯基”）、2至3個碳原子（“C_2-C_3烯基”）或2個碳原子（“C_2烯基”）。該一個或多個碳碳雙鍵可以是內部的（例如在2-丁烯基中）或末端的（例如在1-丁烯基中）。C_{2-4}烯基基團的實例包括乙烯基（C_2）、1-丙烯基（C_3）、2-丙烯基（C_3）、1-丁烯基（C_4）、2-丁烯基（C_4）、丁二烯（C_4）等等。C_2-C_6烯基基團的實例包括上述C_{2-4}烯基基團連同戊烯基（C_5）、戊二烯基（C_5）、己烯基（C_6）等等。烯基基團的每個實例可以獨立地視情況被取代，*即*，未被取代的（“未被取代的烯基”）或被一個或多個取代基例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代的（“被取代的烯基”）。

【0092】 如本文使用的術語“炔基”係指具有2至24個碳原子、一個或多個碳碳三鍵的直鏈或支鏈的烴基團（“C_2-C_{24}烯基”）。在一些實施方式中，炔基基團具有2至12個碳原子（“C_2-C_{10}炔基”），2至10個碳原子（“C_2-C_{10}炔基”）、2至8個碳原子（“C_2-C_8炔基”）、2至6個碳原子（“C_2-C_6炔基”）、2至5個碳原子（“C_2-C_5炔基”）、2至4個碳原子（“C_2-C_4炔基”）、2至3個碳原子（“C_2-C_3炔基”）或2個碳原子（“C_2炔基”）。該一個或多個碳碳三鍵可以是內部的（例如在2-丁炔基中）或末端的（例如在1-丁炔基中）。C_{2-4}炔基基團的實例包括乙炔基（C_2）、1-丙炔基（C_3）、2-丙炔基（C_3）、1-丁炔基（C_4）、2-丁炔基（C_4）等。炔基基團的每個實例可以獨立地視情況被取代，*即*，未被取代的（“未被取代的炔基”）或被一個或多個取代

基例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基取代的（“被取代的炔基”）。

【0093】 如本文所用，術語“雜烷基”係指非環狀穩定的直鏈或支鏈或其組合（包括至少一個碳原子和至少一個選自由O，N，P，Si和S組成的組的雜原子，其中氮和硫原子可視情況被氧化，並且氮雜原子可視情況被季銨化）。一種或多種雜原子O、N、P、S和Si可以放置在雜烷基基團的任意位置處。示例性的雜烷基包括但不限於：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$和$-O-CH_2-CH_3$。多達兩個或三個雜原子可以是連續的，例如像$-CH_2-NH-OCH_3$和$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。當列舉“雜烷基”然後列舉特定的雜烷基例如$-CH_2O$、$-NR^CR^D$等時，應理解術語雜烷基和$-CH_2O$或$-NR^CR^D$不是冗餘或相互排斥的。而是，列舉特定的雜烷基以增加清晰度。因此，術語雜烷基在本文中不應解釋為排除特定的雜烷基，例如$-CH_2O$，$-NR^CR^D$等。

【0094】 除非另有說明，術語“伸烷基”、“伸烯基”、“伸炔基”或“伸雜烷基”單獨或作為另一取代基的一部分分別表示衍生自烷基、烯基、炔基或雜烷基的二價基團。伸烷基、伸烯基、伸炔基或伸雜烷基可描述為例如C_1-C_6員伸烷基、C_1-C_6員伸烯基、C_1-C_6員伸炔基、或C_1-C_6員雜伸烷基，其中術語“員”係指該部分內的非氫原子。在雜伸烷基基團的情況下，雜原子也可佔據鏈末端中的任一個或兩個（例如伸烷氧基，伸烷二氧基，伸烷基胺基，伸烷基二胺基等）。此外，對於伸烷基和雜伸烷基連接基團，所寫的連接基團的式的方向沒有暗示連接基團的取向。例如，式$-C(O)_2R'-$可以代表$-C(O)_2R'-$和$-R'C(O)_2-$。

【0095】 如在本文使用的“芳基”係指具有6-14個環原子以及提供在芳香族環系統中的零個雜原子單環的或多環的（*例如*，二環的或三環的）4n+2芳香族環系統（*例如*，在環陣列中具有6、10、或14個π電子）的基團（“C_{6-14}芳基”）。在一些實施方式中，芳基基團具有6個環原子（“C_6芳基”；*例如*，苯基）。在一些實施方式中，芳基基團具有10個環碳原子（“C_{10}芳基”；*例如*，萘基，如1-萘基和2-萘基）。在一些實施方式中，芳基基團具有14個環碳原子（“C_{14}芳基”；*例如*，蒽基）。芳基可以描述為例如C_6-C_{10}員芳基，其中術語“員”係指該部分內的非氫環原子。芳基包括苯基、萘基、茚基和四氫萘基。每個芳基基團的每個實例可以是獨立地視情況經取代地，即，未被取代的（“未被取代的芳基”）或被一個或兩個取代基取代的（“被取代的芳基”）。

【0096】 如在本文使用的“雜芳基”係指具有環碳原子以及提供在該芳香族環系統中的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧以及硫）的5-10員單環的或二環的4n+2芳香族環系統（*例如*，在環陣列中具有6或10個π電子）的基團（“5-10員雜芳基”）。在包含一個或多個氮原子的雜芳基基團中，連接點可以是碳或氮原子，只要化合價允許。雜芳基二環環系統可以在一個或兩個環中包括一個或多個雜原子。“雜芳基”也包括環系統，其中該雜芳基環，如以上定義的，係與一個或多個芳基基團融合的（其中連接處或者在芳基上或者在雜芳基環上），並且在此類情況下，環成員的數目繼續稱作在該融合（芳基/雜芳基）環系統中的環成員的數目。在其中一個環不包括雜原子的二環雜芳基基團（*例如*，吲哚基、喹啉基、咔唑基等）中連接點可以是在其中一環上，*即*，或者該環承載雜原子（*例如*，2-吲哚基）或該環不包含雜原子（*例如*，5-吲哚基）。雜芳基基團可以描述為例如6-10員雜芳基，其中術語“員”係指該部分內的非氫環原子。

【0097】 在一些實施方式中，雜芳基基團係具有環碳原子以及提供在該芳香族環系統中的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧以及硫）的5-10員芳香族環系統（“5-10員雜芳基”）。在一些實施方式中，一個雜芳基基團係具有環碳原子以及提供在該芳香族環系統中的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧以及硫）的5-8員芳香族環系統（“5-8員雜芳基”）。在一些實施方式中，一個雜芳基基團係具有環碳原子以及提供在該芳香族環系統中的1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧以及硫）的5-6員芳香族環系統（“5-6員雜芳基”）。在一些實施方式中，該5-6員雜芳基具有1-3個選自氮、氧以及硫的環雜原子。在一些實施方式中，該5-6員雜芳基具有1-2個選自氮、氧以及硫的環雜原子。在一些實施方式中，該5-6員雜芳基具有1個選自氮、氧以及硫的環雜原子。每個雜芳基基團的每個實例可以是獨立地視情況經取代地，即，未被取代的（“未被取代的雜芳基”）或被一個或兩個取代基取代的（“被取代的雜芳基”）。

【0098】 含有1個雜原子的示例性5員雜芳基基團包括，但不限於吡咯基、呋喃基和苯硫基。包含兩個雜原子的示例性5-員雜芳基基團包括但不限於，咪唑基、吡唑基、噁唑啉基、異噁唑啉基、噻唑基以及異噻唑基。包含三個雜原子的示例性5-員雜芳基基團包括但不限於，噻唑基、噁二唑基以及噻二唑基。包含四個雜原子的示例性5-員雜芳基基團包括但不限於，四唑基。包含一個雜原子的示例性6-員雜芳基基團包括但不限於，吡啶基。包含兩個雜原子的示例性6-員雜芳基基團包括但不限於，嗒吡基、嘧啶基以及吡吡基。包含三或四個雜原子的示例性6-員雜芳基基團包括但不限於，獨自地三吡基以及四吡基。包含一個雜原子的示例性7-員雜芳基基團包括但不限於，氮呯基、氧雜卓基以及硫雜卓基。示例性5,6-二環雜芳基基團包括但不限於，吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并苯硫基、異苯并苯硫基、苯

并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲哚基以及嘌呤基。示例性6,6-二環雜芳基基團包括但不限於，萘啶基、喋啶基、喹啉基、異喹啉基、啶啉基、喹噁啉基、酞肼基以及喹唑啉基。其他示例性雜芳基基團包括血紅素和血紅素衍生物。

【0099】 如本文所用，術語“伸芳基”和“伸雜芳基”（單獨或作為另一取代基的一部分）分別表示衍生自芳基和雜芳基的二價基團。

【0100】 如本文使用的“環烷基”係指具有從3到10個環碳原子的非芳香族環狀烴基(“C_3-C_{10}環烷基”)並且在該非芳香族環系統中不具有雜原子。在一些實施方式中，環烷基基團具有3至8個環碳原子(“C_3-C_8環烷基”)、3至6個環碳原子(“C_3-C_6環烷基”)或5至10個環碳原子(“C_5-C_{10}環烷基”)。環烷基可以描述為例如C_4-C_7員環烷基，其中術語“員”係指該部分內的非氫環原子。示例性C_{3-6}環烷基基團包括，但不限於環丙基（C_3）、環丙烯基（C_3）、環丁基（C_4）、環丁烯基（C_4）、環戊基（C_5）、環戊烯基（C_5）、環己基（C_6）、環己烯基（C_6）、環己二烯基（C_6）等。示例性的C_3-C_8環烷基基團包括但不限於上述C_3-C_6環烷基以及環庚基（C_7）、環庚烯基（C_7）、環庚二烯基（C_7）、環庚三烯基（C_7）、環辛基（C_8）、環辛烯基（C_8）、立方烷基（C_8）、二環[1.1.1]戊烷基（C_5）、二環[2.2.2]辛基（C_8）、雙環[2.1.1]己基（C_6）、二環[3.1.1]庚基（C_7）、等等。示例性C_{3-10}環烷基基團包括，但不限於前面提到的C_{3-8}環烷基基團以及環壬基（C_9）、環壬烯基（C_9）、環癸基（C_{10}）、環癸烯基（C_{10}）、八氫-1*H*-茚基（C_9）、十氫萘基（C_{10}）、螺[4.5]癸烷基（C_{10}）等。如前述實例所闡明的，在某些實施方式中，該環烷基基團或者係單環的（“單環的環烷基”）或者包含融合的、橋聯的或螺的環系統（例如二環系統（“二環的環烷基”））並且

可以是飽和的或可以是部分不飽和的。“環烷基”還包括其中如上所定義的該環烷基環被一個或多個芳基基團稠合的環系統，其中附接點係在該環烷基環上，並且在此類情況下，碳的數目繼續指示該環烷基環系統中的碳的數目。每個環烷基基團的每個實例可以是獨立地視情況經取代地，即，未被取代的（“未被取代的環烷基”）或被一個或兩個取代基取代的（“被取代的環烷基”）。

【0101】 在此使用“雜環基”係指具有環碳原子以及1至4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷以及矽）的3-至10-員非芳香族環系統的基團（“3-10員雜環基”）。在包含一個或多個氮原子的雜環基基團中，連接點可以是碳或氮原子，只要化合價許可。雜環基基團或者可以是單環的（“單環的雜環基”）或者係融合的、橋聯的或螺的環系統（例如二環系統（“二環的雜環基”））並且可以是飽和的或可以是部分不飽和的。雜環基二環的環系統可以在一個或兩個環中包括一個或多個雜原子。“雜環基”還包括其中如上所定義的該雜環基環被一個或多個雜環基基團稠合的環系統，其中附接點係在該雜環基或雜環基環或者其中如上所定義的該雜環基環被一個或多個芳基或雜芳基基團稠合的環系統上，其中附接點係在該雜環基環上，並且在此類情況下，環成員的數目繼續指示該雜環基環系統中的環成員的數目。雜環基可以描述為例如3-7員雜環基，其中術語“員”係指在該部分內的非氫環原子，即碳、氮、氧、硫、硼、磷和矽。每個雜環基基團的每個實例可以是獨立地視情況經取代地，即，未被取代的（“未被取代的雜環基”）或被一個或兩個取代基取代的（“被取代的雜環基”）。在某些實施方式中，該雜環基基團係未取代的3-10員雜環基。在某些實施方式中，該雜環基基團係取代的3-10員雜環基。

【0102】 在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子以及1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮、氧、硫、硼、磷以及矽）的5-10員非芳香族環系統（“5-10員雜環基”）。在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子以及1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮，氧，以及硫）的5-8員非芳香族環系統（“5-8員雜環基”）。在一些實施方式中，雜環基基團係具有環碳原子以及1-4個環雜原子（其中每個雜原子獨立地選自氮，氧，以及硫）的5-6員非芳香族環系統（“5-6員雜環基”）。在一些實施方式中，該5-6員雜環基具有1-3個選自氮、氧以及硫的環雜原子。在一些實施方式中，該5-6員雜環基具有1-2個選自氮、氧以及硫的環雜原子。在一些實施方式中，該5-6員雜環基具有一個選自氮、氧以及硫的環雜原子。

【0103】 含有1個雜原子的示例性3員雜環基基團包括，但不限於氮丙啶基、環氧乙烷基（oxiranyl）、環硫乙烷基（thiorenyl）。包含一個雜原子的示例性4-員雜環基基團包括但不限於，氮雜環丙基、環氧乙烷基以及硫雜環丙烷基。含有1個雜原子的示例性5員雜環基基團包括，但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫苯硫基、二氫苯硫基、吡咯啶基、二氫吡咯基以及吡咯基-2,5-二酮。含有2個雜原子的示例性5員雜環基基團包括，但不限於二氧戊環基、氧雜硫雜環戊烷基、二硫雜環戊烷基以及噁唑啶-2-酮。包含三個雜原子的示例性5-員雜環基基團包括但不限於，三唑啉基、噁二唑啉基以及噻二唑啉基。含有1個雜原子的示例性6員雜環基基團包括，但不限於哌啶基、哌啉基、四氫哌喃基、二氫吡啶基以及硫雜環己烷基（thianyl）。含有2個雜原子的示例性6員雜環基基團包括，但不限於哌啉基、味啉基、二硫雜環己烷基、二氧雜環己烷基。含有兩個雜原子的示例性6員雜環基包括但不限於三啉基或硫代味啉基-1,1-二氧化物。包含一個雜原子的示例性7-員雜環基基團包括但不限於，氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基以及硫雜環庚

烷基。含有1個雜原子的示例性8員雜環基基團包括，但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基和硫雜環辛烷基。融合至C_6芳基環（在此也稱為5,6-二環雜環）的示例性5-員雜環基基團包括但不限於，吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等等。融合至芳基環的示例性6-員雜環基基團（在此也稱為6,6-二環雜環）包括但不限於，四氫喹啉基、四氫異喹啉基等等。

【0104】 如本文所用的“胺基”係指基團-$NR^{70}R^{71}$，其中R^{70}和R^{71}各自獨立地是氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、C_4-C_{10}雜環基、C_6-C_{10}芳基和C_5-C_{10}雜芳基。在一些實施方式中，胺基指NH_2。

【0105】 如本文所用，“氰基”係指基團-CN。

【0106】 除非另有說明，本文所用的“鹵基”或“鹵素”獨立地或作為另一取代基的一部分，係指氟（F）、氯（Cl）、溴（Br）或碘（I）原子。

【0107】 如本文所用，“羥基”係指基團-OH。

【0108】 如本文所定義的烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基基團係視情況被取代的（例如，“被取代的”或“未被取代的”烷基、“被取代的”或“未被取代的”烯基、“被取代的”或“未被取代的”炔基、“被取代的”或“未被取代的”雜烷基、“被取代的”或“未被取代的”環烷基、“被取代的”或“未被取代的”雜環基、“取被代的”或“未被取代的”芳基或“被取代的”或“未被取代的”雜芳基基團）。通常，術語“取代的”，無論是否在術語“視情況”之前，意味著存在於基團（*例如*，碳或氮原子）上的至少一個氫係被允許的取代基替換的，*例如*，取代後的取代基產生穩定的化合物，*例如*，不能自發地藉由重排、環化、消除或其他反應進行轉化的化合物。除非另作說明，“取代的”基團在該基團的一個或多個可取代的位置具有取代基，並且當在任何給出

的結構中的多於一個位置被取代時，在每個位置的取代基或係相同的或係不同的。術語“被取代的”預期包括被有機化合物的所有允許的取代基的取代，例如在此描述的導致穩定化合物的形成的取代基的任何一個。本揭露涵蓋任何和所有此類組合以便實現穩定化合物。出於本揭露的目的，雜原子（例如氮）可以具有氫取代基和/或如在此描述的滿足雜原子的化合價並且導致穩定部分的形成的任何合適的取代基。

【0109】 兩個或更多個取代基可視情況連接以形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。這種所謂的成環取代基通常但不一定與環狀基礎結構相連。在一個實施方式中，成環取代基連接到基礎結構的相鄰成員上。例如，連接到環狀基礎結構的相鄰成員上的兩個成環取代基產生稠合的環結構。在另一個實施方式中，成環取代基連接到基礎結構的單一成員上。例如，連接到環狀基礎結構的單一成員上的兩個成環取代基產生螺環結構。在又另一個實施方式中，成環取代基連接到基礎結構的非相鄰成員上。

【0110】 在此描述的具有式 (I) 之化合物可以包含一個或多個不對稱中心，並且因此可以呈不同異構物形式存在，例如鏡像異構物和/或非鏡像異構物。例如，在此描述的化合物可以處於單一的鏡像異構物、非鏡像異構物或幾何異構物的形式，或可以處於立體異構物的混合物形式，包括外消旋混合物以及復函一種或多種立體異構物的混合物。可以藉由熟悉該項技術者已知的方法（包括手性高壓液相層析（HPLC）和手性鹽的形成和結晶）從混合物中分離異構物；或者較佳的異構物可以藉由不對稱合成來製備。參見，例如，Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions[鏡像異構物、消旋體和拆分]*（威利國際科學出版社（Wiley Interscience），紐約，1981）；Wilen 等人., *Tetrahedron*[四面體]33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds[碳化合物的立體化學]* (McGraw-Hill,

紐約, 1962)；和Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*[拆分劑表和光學拆分] p. 268 (E.L.Eliel編輯，巴黎聖母院大學出版社（Univ. of Notre Dame Press），巴黎聖母院（Notre Dame），在1972）。另外，本發明涵蓋如在此描述的呈單一的異構物（基本上不含其他異構物）的化合物，並且可替代地，呈多種異構物的混合物。

【0111】 如本文所用，純鏡像異構物化合物基本上不含化合物的其他鏡像異構物或立體異構物（即，鏡像異構物過量）。換句話說，化合物的“S”形式基本上不含化合物的“R”形式，因此係“R”形式的鏡像異構物過量。術語“鏡像異構物純的”或“純的鏡像異構物”表示該化合物包含大於75重量%、大於80重量%、大於85重量%、大於90重量%、大於91重量%、大於92重量%、大於93重量%、大於94重量%、大於95重量%、大於96重量%、大於97重量%、大於98重量%、大於99重量%、大於99.5重量%、大於99.9重量%的鏡像異構物。在某些實施方式中，重量基於化合物的所有鏡像異構物或立體異構物的總重量。

【0112】 本文所述的具有式 (I) 化合物還可包含一個或多個同位素取代。例如，H可以是任何同位素形式，包括^{1}H、^{2}H（D或氘）和^{3}H（T或氚）；C可以是任何同位素形式，包括^{12}C、^{13}C和^{14}C；O可以是任何同位素形式，包括^{16}O和^{18}O；等。

【0113】 術語“藥學上可接受的鹽”意指包括活性化合物的鹽，該等活性化合物取決於在此描述的化合物上發現的特定取代基用相對無毒的酸或鹼製備。當本揭露中使用的化合物含有相對酸性的官能基時，鹼加成鹽可以藉由使該等化合物的中性形式與足量的所需鹼（純淨的或在合適的惰性溶劑中）接觸而獲得。藥學上可接受的鹼加成鹽的實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基或鎂鹽，或類似的鹽。當本揭露中使用的化合物含有相對鹼性的

官能基時，酸加成鹽可以藉由使該等化合物的中性形式與足量的所需酸（純淨的或在合適的惰性溶劑中）接觸而獲得。藥學上可接受的酸加成鹽的實例包括衍生自無機酸（如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、一氫碳酸、磷酸、一氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、一氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸等）的那些，以及衍生自有機酸（如乙酸、丙酸、異丁酸、馬來酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富馬酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲磺酸等）的鹽。還包括胺基酸鹽如精胺酸鹽等，以及有機酸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等的鹽（參見例如Berge等人，*Journal of Pharmaceutical Science*[藥物科學雜誌] 66: 1-19 (1977)）。本揭露中使用的某些特定化合物含有鹼性和酸性官能基，其允許化合物轉化成鹼或酸加成鹽。可以藉由熟悉該項技術者已知的方法製備該等鹽。熟悉該項技術者已知的其他藥學上可接受的載體適用於本揭露。

【0114】 本揭露可以使用前藥形式的具有式 (I) 之化合物。前藥係那些在生理條件下容易發生化學變化以提供可用於本揭露的化合物的化合物。另外，前藥可以藉由化學或生物化學方法在離體環境中轉化為有用的具有式 (I) 之化合物。

【0115】 本文所述的某些具有式 (I) 之化合物可以非溶劑化形式以及溶劑化形式存在，包括水合形式。一般來說，溶劑化形式等效於非溶劑化形式並且包括在本揭露的範圍中。本文所述的某些具有式 (I) 之化合物可以以多種結晶或無定形形式存在。通常，所有物理形式對於本揭露所考慮的用途係等同的，並且旨在落入本揭露的範圍內。

【0116】 術語“溶劑化物”係指通常藉由溶劑分解反應與溶劑相締合的化合物的形式。該物理締合可以包括氫鍵結合。常用的溶劑包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可以製備為*例如*結

晶的形式，並且可以是被溶劑化的。適合的溶劑化物包括藥學上可接受的溶劑化物並且進一步包括化學計量的溶劑化物和非化學計量的溶劑化物。

【0117】 術語“水合物”係指與水相締合的化合物。典型地，包含在化合物的水合物中的水分子的數目與水合物中的化合物分子的數目處於一定的比例。因此，化合物的水合物可以例如由一般的化學式$R \cdot x\,H_2O$代表，其中R係化合物並且其中x係比0大的數字。

【0118】 如本文所使用的術語“互變異構物”係指以下化合物，其具有可互換形態的化合物結構並且在氫原子和電子移位方面變化。因此，兩種結構可以藉由π電子和原子（通常是H）的運動處於平衡。例如，烯醇類和酮類係互變異構物，因為它們可藉由用酸或鹼處理進行快速地相互轉換。互變異構形式可以與獲得感興趣的化合物的最優化學反應性和生物活性相關。

【0119】 本文所用的符號“〰”係指與實體（例如聚合物（例如，形成水凝膠的聚合物，例如藻酸鹽）或可植入元件（例如，顆粒、裝置或材料））的連接。由“〰”表示的連接可以指與實體（例如聚合物或可植入元件）的直接連接，或者可以指藉由連接基團與實體的連接。如本文所述的“連接基團”係指用於將具有式(I)化合物與實體（例如，如本文所述的聚合物或可植入元件）連接的部分，並且可包括在本領域中已知的任何連接化學。示例性連接基團的列表概述在*Bioconjugate Techniques*[生物共軛技術]（第三版，Greg T. Hermanson，沃爾瑟姆，MA：愛思唯爾公司（Elsevier, Inc），2013），其全部內容藉由引用併入本文。在一些實施方式中，連接基團包括烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-C(O)-、-OC(O)-、$-N(R^C)-$、$-N(R^C)C(O)-$、$-C(O)N(R^C)-$、$-N(R^C)N(R^D)-$、-NCN-、$-C(=N(R^C)(R^D))O-$、-S-、$-S(O)_x-$、$-OS(O)_x-$、$-N(R^C)S(O)_x-$、$-S(O)_xN(R^C)-$、-

$P(R^F)_y$-、-$Si(OR^A)_2$-、-$Si(R^G)(OR^A)$-、-$B(OR^A)$-、或金屬，其中R^A、R^C、R^D、R^F、R^G、x和y各自獨立地如本文所述。在一些實施方式中，連接基團包含胺、酮、酯、醯胺、烷基、烯基、炔基或硫醇。在一些實施方式中，連接基團係交聯劑。在一些實施方式中，連接基團係-C(O)(C_1-C_6-伸烷基)-，其中伸烷基被R^1取代，並且R^1如本文所述。在一些實施方式中，連接基團係-C(O)(C_1-C_6-伸烷基)-，其中伸烷基被1-2個烷基（例如1-2個甲基）取代。在一些實施方式中，連接基團係-$C(O)C(CH_3)_2$-。在一些實施方式中，連接基團係-C(O)(亞甲基)-，其中伸烷基被1-2個烷基（例如1-2個甲基）取代。在一些實施方式中，連接基團係-$C(O)CH(CH_3)$-。在一些實施方式中，連接基團係-$C(O)C(CH_3)$-。

顆粒的特徵

【0120】 本揭露的特徵在於包含第一室、第二室和例如本文所述的具有式 (I) 化合物的顆粒。顆粒可以是球形的（例如，水凝膠膠囊）或任何其他形狀。顆粒可包括諸如金屬、金屬合金、陶瓷、聚合物、纖維，惰性材料及其組合的材料。顆粒可以完全由一種類型的材料製成，或者可以包含第二室內和任何第一室內的許多其他材料。

【0121】 在一些實施方式中，該第一室用具有式 (I) 之化合物修飾。在一些實施方式中，該第二室用具有式 (I) 之化合物修飾。在一些實施方式中，第一室和第二室均用具有式 (I) 之化合物獨立地修飾。

【0122】 在一些實施方式中，顆粒具有最大線性尺寸（LLD），例如平均直徑，或大於1毫米（mm），較佳的是1.5 mm或更大的尺寸。在一些實施方式中，顆粒的直徑或尺寸可以大至10 mm。例如，本文所述的顆粒的尺寸範圍係0.5 mm至10 mm、1 mm至10 mm、1 mm至8 mm、1 mm至6 mm、1 mm至5 mm、1 mm至4 mm、1 mm至3 mm、1 mm至2 mm、1 mm至1.5 mm、

1.5 mm至8 mm、1.5 mm至6 mm、1.5 mm至5 mm、1.5 mm至4 mm、1.5 mm至3 mm、1.5 mm至2 mm、2 mm至8 mm、2 mm至7 mm、2 mm至6 mm、2 mm至5 mm、2 mm至4 mm、2 mm至3 mm、2.5 mm至8 mm、2.5 mm至7 mm、2.5 mm至6 mm、2.5 mm至5 mm、2.5 mm至4 mm、2.5 mm至3 mm、3 mm至8 mm、3 mm至7 mm、3 mm至6 mm、3 mm至5 mm、3 mm至4 mm、3.5 mm至8 mm、3.5 mm至7 mm、3.5 mm至6 mm、3.5 mm至5 mm、3.5 mm至4 mm、4 mm至8 mm、4 mm至7 mm、4 mm至6 mm、4 mm至5 mm、4.5 mm至8 mm、4.5 mm至7 mm、4.5 mm至6 mm、4.5 mm至5 mm、5 mm至8 mm、5 mm至7 mm、5 mm至6 mm、5.5 mm至8 mm、5.5 mm至7 mm、5.5 mm至6 mm、6 mm至8 mm、6 mm至7 mm、6.5 mm至8 mm、6.5 mm至7 mm、7 mm至8 mm、或7.5 mm至8 mm。在一些實施方式中，顆粒的平均直徑或尺寸在1 mm至8 mm之間。在一些實施方式中，顆粒的平均直徑或尺寸在1 mm至4 mm之間。在一些實施方式中，顆粒的平均直徑或尺寸在1 mm至2 mm之間。在一些實施方式中，顆粒的平均直徑或尺寸在1.5 mm至2 mm之間。

【0123】 在一些實施方式中，顆粒具有最大線性尺寸（LLD），例如平均直徑，或1毫米（mm）或更小的尺寸。在一些實施方式中，顆粒的尺寸範圍係0.3 mm至1 mm、0.4 mm至1 mm、0.5 mm至1 mm、0.6 mm至1 mm、0.7 mm至1 mm、0.8 mm至1 mm或0.9 mm至1 mm。

【0124】 在一些實施方式中，第二（外）室完全圍繞第一（內）室，並且第二室的內邊界與第一室的外邊界形成介面，例如，如圖1所示。在這樣的實施方式中，第二（外）室的厚度係指第二室的外邊界與兩個室之間的介面之間的平均距離。在一些實施方式中，外室的厚度大於約10奈米（nm），較佳的是100 nm或更大並且可以大至1 mm。例如，本文描述的顆粒中的外室的厚度可以是10奈米至1毫米、100奈米至1毫米、500奈米至1毫米、1微

米（μm）至1毫米、1 μm至1 mm、1 μm至500 μm、1 μm至250 μm、1 μm至1 mm、5μm至500 μm、5 μm至250 μm、10 μm至1 mm、10 μm至500 μm、或10 μm至250 μm。在一些實施方式中，外室的厚度為100奈米至1毫米，1 μm至1 mm，1 μm至500 μm或5 μm至1 mm。

【0125】 在一些實施方式中，顆粒包含至少一個孔或開口，例如以允許材料的自由流動。在一些實施方式中，顆粒的平均孔徑為約0.1 μm至約10 μm。例如，平均孔徑可以是0.1 μm至10 μm, 0.1 μm至5 μm、0.1 μm至2 μm、0.15 μm至10 μm、0.15 μm至5 μm、0.15 μm至2 μm、0.2 μm至10 μm、0.2 μm至5 μm、0.25 μm至10 μm、0.25 μm至5 μm、0.5 μm至10 μm、0.75 μm至10 μm、1 μm至10 μm、1 μm至5 μm、1 μm至2 μm、2 μm至10 μm、2 μm至5 μm、或5 μm至10 μm。在一些實施方式中，顆粒的平均孔徑為約0.1 μm至10 μm。在一些實施方式中，顆粒的平均孔徑為約0.1 μm至5 μm。在一些實施方式中，顆粒的平均孔徑為約0.1 μm至1 μm。在一些實施方式中，顆粒的第一室和第二室的平均孔徑基本相同。在一些實施方式中，顆粒的第一室和第二室的平均孔徑相差約1.5%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%，或更多。在一些實施方式中，顆粒的平均孔徑（例如，第一室的平均孔徑和/或第二隔室的平均孔徑）取決於許多因素，例如每個室內的材料和具有式 (I) 之化合物的存在和密度。

【0126】 在一些實施方式中，顆粒包含金屬或金屬合金。第一室，第二室或兩個室可包括金屬或金屬合金。示例性金屬或金屬合金包括鈦和鈦族合金（例如，鎳鈦諾、鎳鈦合金、熱記憶合金材料）、鉑、鉑族合金、不銹鋼、鉭、鈀、鋯、鈮、鉬、鎳鉻合金、鉻鉬合金或某些鈷合金（例如鈷-鉻和鈷-鉻-鎳合金，例如ELGILOY®和PHYNOX®）。例如，金屬材料可以是

316級不銹鋼（SS 316L）（由Fe、＜0.3% C、16-18.5% Cr、10-14% Ni、2-3% Mo、＜2% Mn、＜1% Si、＜0.45% P、以及＜0.03% S構成）。在含金屬的顆粒中，金屬的量（例如，以重量%，實際重量計）可以是至少5%，例如，至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多，例如w/w；少於20%，例如少於20%、15%、10%、5%、1%、0.5%、0.1%或更少。

【0127】 在一些實施方式中，該顆粒包含陶瓷。第一室，第二室或兩個隔室可包括陶瓷。示例性陶瓷材料包括過渡元素的氧化物、碳化物或氮化物，例如氧化鈦、氧化鉿、氧化鈮、氧化鉻、氧化鋁和氧化鋯。也可以使用矽基材料，例如二氧化矽。在含陶瓷的顆粒中，陶瓷的量（例如，以重量%，實際重量計）可以是至少5%，例如，至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多，例如w/w；少於20%，例如少於20%、15%、10%、5%、1%、0.5%、0.1%或更少。

【0128】 在一些實施方式中，該顆粒包含聚合物。第一室，第二室或兩個隔室可包括聚合物。聚合物可以是直鏈、支鏈或交聯聚合物，或具有選擇的分子量範圍、聚合度、黏度或熔體流動速率的聚合物。支鏈聚合物可包括以下一種或多種類型：星形聚合物、梳形聚合物、刷狀聚合物、樹枝化聚合物、梯狀和樹枝狀聚合物。聚合物可以是熱響應性聚合物，例如凝膠（例如，在暴露於熱或某一溫度後變成固體或液體）或可光交聯的聚合物。示例性聚合物包括聚苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚乙炔、聚(氯乙烯)（PVC）、聚烯烴共聚物、聚(氨酯)、聚丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯醯胺和聚甲基丙烯醯胺、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸2-羥乙酯)、聚酯、聚矽氧烷、聚二甲基矽氧烷（PDMS）、聚醚、聚(原酸酯)、聚(碳酸酯)、聚(羥基鏈烷酸酯)、聚氟烴、PEEK®、Teflon®（聚四氟乙烯、PTFE）、PEEK、

矽酮、環氧樹脂、Kevlar®、Dacron®（由乙二醇和對苯二甲酸得到的縮聚物）、聚乙二醇、尼龍、聚烯烴、酚醛樹脂、天然和合成彈性體、黏合劑和密封劑、聚烯烴、聚碸、聚丙烯腈、生物聚合物如多糖和天然乳膠、膠原蛋白、纖維素聚合物（如烷基纖維素等）、聚乙二醇和甲基丙烯酸2-羥乙酯（HEMA）、多糖、聚(乙醇酸)、聚(L-乳酸)（PLLA）、聚(乳酸乙醇酸)（PLGA）、聚二噁吅酮（PDA）或外消旋聚(乳酸)、聚碳酸酯（如聚醯胺（如尼龍））、氟塑料、碳纖維、瓊脂糖、藻酸鹽、殼聚糖及其共混物或共聚物。在含聚合物的顆粒中，聚合物的量（例如，以顆粒的重量%，聚合物的實際重量計）可以是至少5%，例如，至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多，例如w/w；少於20%，例如少於20%、15%、10%、5%、1%、0.5%、0.1%或更少。

【0129】 在一些實施方式中，聚合物包含聚乙烯。第一室，第二室或兩個隔室可包括聚乙烯。示例性的聚乙烯包括超低密度聚乙烯（ULDPE）（例如，具有密度為0.890至0.905 g/cm^3、含有共聚單體的聚合物）；非常低密度的聚乙烯（VLDPE）（例如，具有密度為0.905至0.915 g/cm^3、含有共聚單體的聚合物）；線性低密度聚乙烯（LLDPE）（例如，具有密度為0.915至0.935 g/cm^3、含有共聚單體的聚合物）；低密度聚乙烯（LDPE）（例如，具有密度為約0.915-0.935 g/m^{3}的聚合物）；中密度聚乙烯（MDPE）（例如，具有密度為0.926-0.940 g/cm^3、可含有或不含共聚單體的聚合物）；高密度聚乙烯（HDPE）（例如，具有密度為0.940-0.970 g/cm^3、可含有或不含共聚單體的聚合物）；

【0130】 在一些實施方式中，該顆粒包含聚丙烯。第一室，第二室或兩個隔室可包括聚丙烯。示例性的聚丙烯包括均聚物、無規共聚物（同相共聚物）和抗沖共聚物（多相共聚物），例如McKeen, *Handbook of Polymer*

Applications in Medicine and Medical Devices[醫藥和醫療器械中的聚合物應用手冊], 3- Plastics Used in Medical Devices[3-醫療器械中使用的塑膠](2014):21-53中所述，其全部內容藉由引用併入本文。

【0131】 在一些實施方式中，該顆粒包含聚苯乙烯。第一室，第二室或兩個隔室可包括聚苯乙烯。示例性的聚苯乙烯包括通用目的或晶體（PS或GPPS）、高抗衝擊性（HIPS）和間同立構（SPS）聚苯乙烯。

【0132】 在一些實施方式中，顆粒包含熱塑性彈性體（TPE）。第一室，第二室或兩個隔室可包括TPE。示例性TPE包括（i）TPA-聚醯胺TPE，其包含交替的硬和軟區段的具有硬嵌段中的醯胺化學鍵和軟嵌段中的醚和/或酯鍵的嵌段共聚物；（ii）TPC-共聚酯TPE，由交替的硬區段和軟區段的嵌段共聚物組成，主鏈中的化學鍵為酯和/或醚；（iii）TPO-烯烴TPE，由聚烯烴和常規橡膠的共混物組成，該共混物中的橡膠相具有很少或沒有交聯；（iv）TPS-苯乙烯類TPE，至少由苯乙烯和特定二烯的三嵌段共聚物組成，其中兩個末端嵌段（硬嵌段）係聚苯乙烯，內部嵌段（一個或多個軟嵌段）係聚二烯或氫化聚二烯；（v）TPU-聚氨酯TPE，由交替的硬和軟區段的嵌段共聚物組成，在硬嵌段中具有聚氨酯化學鍵，在軟嵌段中具有醚、酯或碳酸酯鍵或它們的混合；（vi）TPV-熱塑性硫化橡膠，由熱塑性材料和常規橡膠的混合物組成，其中橡膠在共混和混合步驟中藉由動態硫化過程交聯；（vii）TPZ-未分類的TPE，其包含除TPA、TPC、TPO、TPS、TPU和TPV分組的那些之外的任何組成物或結構。

【0133】 在一些實施方式中，顆粒包含多糖，並且多糖係藻酸鹽。藻酸鹽係由β-D-甘露糖醛酸（M）和α-L-古洛糖醛酸（G）組成的多糖。在一些實施方式中，藻酸鹽係高古洛糖醛酸（G）藻酸鹽，並且包含大於約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或更多古洛糖醛酸（G）。在一

些實施方式中，藻酸鹽係高甘露糖醛酸（M）藻酸鹽，並且包含大於約50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或更多甘露糖醛酸（M）。在一些實施方式中，M : G的比例為約1。在一些實施方式中，M : G的比例為小於1。在一些實施方式中，M:G的比例為大於1。在含藻酸鹽的顆粒中，藻酸鹽的量（例如，以顆粒的重量%，藻酸鹽的實際重量計）可以是至少5%，例如，至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或更多，例如w/w；少於20%，例如少於20%、15%、10%、5%、1%、0.5%、0.1%或更少。

【0134】 在一些實施方式中，第一室和第二室均包含相同的聚合物。在一些實施方式中，第一室和第二室包含不同的聚合物。在一些實施方式中，第一室包含藻酸鹽。在一些實施方式中，第二室包含藻酸鹽。在一些實施方式中，第一室和第二室均包含藻酸鹽。在一些實施方式中，第一室中的藻酸鹽不同於第二室中的藻酸鹽。在一些實施方式中，第一室包含藻酸鹽，並且第二室包含不同的聚合物（例如，多糖，例如透明質酸鹽或殼聚糖）。在一些實施方式中，第二室包含藻酸鹽，並且第一室包含不同的聚合物（例如，多糖，例如透明質酸鹽或殼聚糖）。

【0135】 第一室和第二室均可包括單一組分（例如，一種聚合物）或多於一種組分（例如，聚合物的共混物）。在一些實施方式中，第一室僅包含藻酸鹽（例如，化學修飾的藻酸鹽，或未經修飾的藻酸鹽和化學修飾的藻酸鹽的共混物）。在一些實施方式中，第二室僅包含藻酸鹽（例如，化學修飾的藻酸鹽，或未經修飾的藻酸鹽和化學修飾的藻酸鹽的共混物）。在一些實施方式中，第一室和第二室獨立地僅包含藻酸鹽（例如，化學修飾的藻酸鹽，或未經修飾的藻酸鹽和化學修飾的藻酸鹽的共混物）。

【0136】 在一些實施方式中，第一和第二室中的一個或兩個中的聚合物係（i）低分子量藻酸鹽，例如，具有大約MW < 75 kDa且G:M比≥ 1.5，（ii）中等分子量的藻酸鹽，例如，具有約75-150 kDa的分子量和G:M比≥ 1.5，（iii）高分子量藻酸鹽，例如，具有約150 kDa-250 kDa的MW和G:M比≥ 1.5，（iv）或兩種或更多種該等藻酸鹽的混合物。在實施中中，第一（內）室中的聚合物係未經修飾的高分子量藻酸鹽或未經修飾的中等分子量藻酸鹽，並且第二（外）室中的聚合物係化學修飾的藻酸鹽（例如，用表2中所示的化合物101修飾的藻酸鹽）和未經修飾的藻酸鹽（例如，CM-LMW-Alg-101:U-HMW-Alg的70：30共混物或60：40共混物，其可以如下面實例中所述製備）的共混物。

【0137】 在一些實施方式中，顆粒包含藻酸鹽，並且並且具有式 (I) 之化合物共價連接至藻酸鹽中的一些或所有單體。在一些實施方式中，藻酸鹽中的一些或所有單體用相同的具有式 (I) 之化合物修飾。在一些實施方式中，藻酸鹽中的一些或所有單體用不同的具有式 (I) 之化合物修飾。

【0138】 在一些實施方式中，顆粒的第一室的聚合物用一種具有式 (I) 之化合物修飾，並且顆粒的第二室的聚合物用不同的具有式 (I) 之化合物修飾。在一些實施方式中，顆粒包含用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物和未經修飾的聚合物（例如未用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物）的混合物。在一些實施方式中，第一室包含用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物和未經修飾的聚合物（例如未用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物）的混合物。在一些實施方式中，第二室包含用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物和未經修飾的聚合物（例如未用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物）的混合物。

【0139】 本文所述顆粒的聚合物可以在聚合物的一個或多個單體上用具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽進行修飾。顆粒的經修飾的聚合物

可以存在於顆粒的第一（內）室、顆粒的第二（外）室，或顆粒的第一（內）和第二（外）室中。在一些實施方式中，經修飾的聚合物僅存在於第二室（其包括外部顆粒表面）中。在一些實施方式中，聚合物的至少0.5%的單體用具有式 (I) 之化合物修飾（例如，聚合物的至少1%、2.5%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的單體用具有式 (I) 之化合物修飾）。在一些實施方式中，聚合物的0.5%至50%、10%至90%、10%至50%或25%至75%的單體用具有式 (I) 之化合物修飾。在一些實施方式中，聚合物的1%至20%的單體用具有式 (I) 之化合物修飾。在一些實施方式中，聚合物的1%至10%的單體用具有式 (I) 之化合物修飾。

【0140】 在一些實施方式中，聚合物（例如藻酸鹽）（當用具有式 (I) 化合物（例如，表2的化合物101）修飾時）包含任何以下值的% N（與未經修飾的聚合物例如藻酸鹽相比）增加：（i）按重量計至少0.1%、0.2%、0.5%、1.0%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%、5%、5.5%、6%、6.5%、7%、7.5%、8%、8.5%、9%、9.5%或10%；（Ii）按重量計0.1%至10%，（iii）按重量計0.1%至2% N；（iv）按重量計2%至4%；（v）按重量計4%至8%；（vi）按重量計5%至9% N；（vii）按重量計6%至9% N，（viii）按重量計6%至8% N；（ix）按重量計7%至9% N；和（x）按重量計8%至9% N，其中，在每種情況下，% N藉由燃燒分析確定（例如，如本文實施方式2中所述），並且對應於經修飾的聚合物中具有式 (I) 之化合物的量。

【0141】 顆粒（例如，其中的第一室或第二室）可以包含賦予顆粒特定特徵的量的具有式 (I) 之化合物。例如，顆粒表面（例如，外室的外部）可以包含一定濃度或密度的具有式 (I) 之化合物，使得顆粒在受試者中係去纖維化的（即，減輕異物反應）。在實施方式中，顆粒表面包含用去纖維化有效

量的化合物101化學修飾的藻酸鹽。在實施方式中，去纖維化有效量的化合物101產生約0.5%至2% N、2%至4% N、約4%至6% N、約6%至8%或約8%至10% N的% N增加（與未改性的藻酸鹽相比），其中% N藉由燃燒分析確定（例如，如本文實例2中所述）並且對應於經修飾的藻酸鹽中的化合物101的量。

【0142】 如以下實施方式中所述，在兩室藻酸鹽水凝膠膠囊的外室中某些更高濃度的具有式 (I) 之化合物損害了膠囊的機械強度，這可能是由於藻酸鹽分子上可用於交聯的位點減少。因此，在實施方式中，顆粒表面（例如，外室的外部）可以包含一定濃度或密度的具有式 (I) 之化合物，其足夠高以使顆粒去纖維化但是低於沒有達到所需的機械強度的閾值。在實施方式中，所需的機械強度係指當受到以下任何一種或多種應激源時，顆粒保持其形狀和/或保持完整的能力：（i）壓縮（例如，以恒定速率）；（ii）在對受試者給藥（例如，植入）期間；以及（iii）在所需的植入期後。可以在將顆粒植入受試者之前和/或在回收植入的顆粒之後（例如，植入後在1天、2天、3天、4天、5天、6天、1週、2週、3週、4週、6週、8週、12週或更長時間）。在實施方式中，藉由使用質地分析儀進行破裂測試來確定在製造之後但在植入之前確定的顆粒（例如，水凝膠膠囊）的所需機械強度。

【0143】 在實施方式中，使用連接到5 kg稱重感測器的5 mm探針在TA.XT plus質地分析儀（穩定大系統公司（Stable Micro Systems），薩里，英國）上進行水凝膠膠囊的機械測試。將各個膠囊置於平台上，並藉由探針以0.5 mm/sec的固定速率從上方壓縮。當測量1g的排斥力時，檢測探針和膠囊之間的接觸。探頭繼續行進探頭與平台接觸高度之間90%的距離，將膠囊壓縮到爆裂點。測量對探針的壓縮力的阻力，並且可以繪製為探針行程（力相比位移曲線）的函數。通常，在膠囊完全破裂之前，它將稍微破裂並且對

探針施加的力將少量減少。可以對分析宏進行程式設計以第一次檢測在力相比位移曲線中發生0.25-0.5g的減少。當發生這種情況時探針施加的力稱為初始破裂力。在實施方式中，本文所述顆粒的所需機械強度（例如，二室水凝膠膠囊）具有大於1、1.5、2、2.5或3克或至少2克的初始破裂力。

【0144】 在實施方式中，顆粒的所需機械強度係在植入受試者後在所需時間點保持完整的能力，例如，當藉由光學顯微鏡觀察時（例如藉由本文實例中所述的明場成像觀察）在從免疫活性小鼠中回收之後從受試者取出的水凝膠膠囊的外室和內室係明顯完整的。

【0145】 在實施方式中，顆粒表面包含用化合物101化學修飾的藻酸鹽，其量使顆粒具有去纖維化性質和所需的機械強度，例如，經修飾的藻酸鹽中化合物101的濃度或密度產生與以下任何值相比%N（與未經修飾的藻酸鹽相比）增加：（i）按重量計1%至3%，（ii）按重量計2%至4%N；（iii）按重量計4%至8%；（iv）按重量計5%至9%N；（v）按重量計6%至9%，（vi）按重量計6%至8%N；（vii）按重量計7%至9%N；和（ix）按重量計8%至9%N；其中，在每種情況下，%N藉由燃燒分析確定（例如，如本文實施方式2中所述），並且對應於經修飾的藻酸鹽中具有式 (I) 之化合物的量。

【0146】 當顆粒（例如，其中的第一室或第二室）包含藻酸鹽時，可以使用本領域已知的任何合適的方法用具有式 (I) 之化合物對藻酸鹽進行化學修飾。例如，可以活化藻酸鹽羧酸部分以與一個或多個胺官能化化合物偶聯，以獲得用具有式 (I) 之化合物修飾的藻酸鹽。可以將藻酸鹽聚合物溶解在水（30 mL/g聚合物）中並用2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡（0.5當量）和N-甲基味啉（1當量）處理。可以向該混合物中加入溶解在緩衝液或溶劑如乙腈（0.3 M）中的具有式 (I) 之化合物的溶液。可將反應溫熱至例如55℃，

保持16小時，然後冷卻至室溫並藉由旋轉蒸發濃縮。然後可將殘餘物溶於緩衝液或溶劑例如水中。然後可以將混合物過濾，例如藉由氰基改性的矽膠床（Silicycle）過濾，並且將濾餅用水洗滌。然後可以將所得溶液相對於緩衝液或水透析（10,000 MWCO膜）24小時，例如，更換緩衝液或水至少一次，至少兩次，至少三次或更多次。可以例如藉由冷凍乾燥濃縮所得溶液，得到所需的化學修飾的藻酸鹽。

【0147】 在一些實施方式中，本文描述的顆粒包含細胞。在一些實施方式中，將細胞工程化以產生治療劑（例如，蛋白質或多肽，例如抗體、蛋白質、酶或生長因子）。在一些實施方式中，細胞與第一室一起設置。在一些實施方式中，細胞與第二室一起設置。在一些實施方式中，細胞設置在第一室中，並且第二室不包含細胞。顆粒可包含蛋白質或多肽的活性或非活性片段，例如葡萄糖氧化酶（例如，用於葡萄糖感測器）、激酶、磷酸酶、加氧酶、氫化酶、還原酶。

【0148】 在一些實施方式中，顆粒能夠防止超過一定尺寸的材料通過孔或開口。在一些實施方式中，顆粒能夠防止大於50 kD、75 kD、100 kD、125 kD、150 kD、175 kD、200 kD、250 kD、300 kD、400 kD、500 kD、750 kD、或1,000 kD的材料通過。

【0149】 本文描述的顆粒可以配置成釋放治療劑，例如外源性物質，例如本文所述的治療劑。在一些實施方式中，治療劑係具有式 (I) 之化合物或其藥學上可接受的鹽；在一些實施方式中，治療劑係生物材料。在一些實施方式中，治療劑係核酸（例如，RNA或DNA）、蛋白質（例如，激素、酶、抗體、抗體片段、抗原或表位）、小分子、脂質、藥物、疫苗或其任何衍生物。

【0150】 可以作為用於植入或給予受試者的製劑或組成物提供顆粒（例如，如本文所述）。在一些實施方式中，製劑或組成物中至少20%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%的顆粒具有如本文所述的特徵，例如平均直徑或平均孔徑。

【0151】 在一些實施方式中，顆粒靶標係或設計針對身體某個系統，例如神經系統（例如，外周神經系統（PNS）或中樞神經系統（CNS））、血管系統、骨骼系統、呼吸系統、內分泌系統、淋巴系統、生殖系統或胃腸道。在一些實施方式中，顆粒靶向CNS。在一些實施方式中，顆粒靶標係或設計針對身體的一部分，例如血液、眼睛、腦、皮膚、肺、胃、口、耳、腿、足、手、肝、心臟、腎、骨、胰腺、脾臟、大腸、小腸、脊髓、肌肉、卵巢、子宮、陰道或陰莖。

【0152】 顆粒可以被配置用於植入，或植入或設置在身體的任何部位中或上。在一些實施方式中，顆粒被配置用於植入，植入或設置於受試者的網膜中，受試者的皮下脂肪中，或受試者的肌肉組織中。顆粒可以配置用於植入，或植入或設置在皮膚上或皮膚中；黏膜表面、體腔、腹膜腔（例如小網膜囊）；中樞神經系統，例如腦或脊髓；器官，例如心臟、肝、腎、脾、肺、淋巴系統、脈管系統、口腔、鼻腔、牙齒、牙齦、胃腸道；骨；臀部；脂肪組織；肌肉組織；循環血液；眼睛（例如，眼內）；乳房、陰道；子宮、關節，例如膝關節或髖關節，或脊柱。

【0153】 在一些實施方式中，顆粒被配置用於植入或植入或設置於腹膜腔（例如，網膜）中。在一些實施方式中，顆粒被配置用於植入或植入或設置於小網膜囊（也稱為網膜囊（omental bursa ）或法氏囊網膜（bursalis omentum））中或小網膜囊上。小網膜囊指的是由網膜形成的位於腹部的腔，並且緊鄰例如大網膜、小網膜、胃、小腸、大腸、肝、脾、胃脾韌帶、腎上

腺、和胰腺。通常，小網膜囊藉由網膜孔（即，溫斯洛孔（ Foramen of Winslow））連接到較大膜囊。在一些實施方式中，小網膜囊包含高濃度的脂肪組織。可以藉由注射或導管將顆粒植入腹膜腔（例如，網膜，例如小網膜囊）中或者設置於腹膜腔內的表面（例如，網膜，例如小網膜囊）。M. Pellicciaro等人(2017) *CellR4* 5(3):e2410（其藉由引用整體併入本文）提供了將顆粒植入或設置於網膜（例如小網膜囊）中的其他考慮因素。

【0154】 在一些實施方式中，顆粒被配置用於植入或植入或設置於中樞神經系統（CNS）中，例如腦或脊髓及其相應的組織和腔。在脊椎動物中，CNS包含在背部體腔內，包括顱腔和椎管。在一些實施裡中，顆粒被配置用於植入或植入或設置於腦內空間，例如實質內空間、心室內空間或硬膜下空間。顆粒可以植入CNS中或通過顱骨中形成的孔並藉由注射或導管遞送設置在CNS內的表面上。

【0155】 在一些實施方式中，顆粒被配置用於植入或植入或置於眼睛中。適於植入或設置顆粒的示例性區域包括眼內的任何表面或腔，例如視網膜、角膜、上皮、房水或玻璃體空間。在一些實施方式中，顆粒被配置用於植入或植入或置於玻璃體空間中。顆粒可以植入眼睛中或通過切口和/或注射設置在眼睛內的表面上。

【0156】 在一些實施方式中，顆粒易於從受試者回收，例如，不會對受試者造成傷害或不會引起周圍組織的顯著破壞。在實施方式中，可以在顆粒與周圍組織的手術分離最小或沒有的情況下回收顆粒，例如，藉由最小微創手術方法、提取或切除。

【0157】 顆粒可以配置用於有限的暴露（例如，少於2天，1天、24小時、20小時、16小時、12小時、10小時、8小時、6小時、5小時、4小時、3小時、2小時、1小時或更短時間）。顆粒可配置為長時間暴露（例如，至少2天、

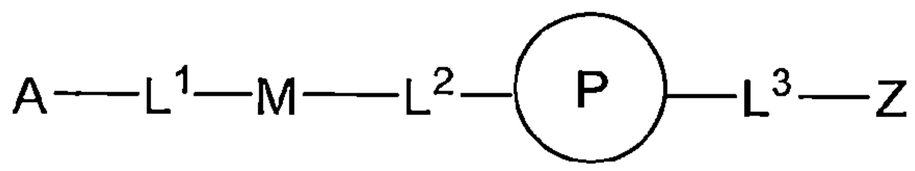
3天、4天、5天、6天、7天、1週、2週、3週、4週、5週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年或更長時間）。顆粒可配置為永久暴露（例如，至少6個月、7個月、8個月、9個月、10個月、11個月、12個月、13個月、14個月、15個月、16個月、17個月、18個月、19個月、20個月、21個月、22個月、23個月、24個月、1年、1.5年、2年、2.5年、3年、3.5年、4年或更長時間）。

【0158】 在一些實施方式中，顆粒不是WO2012/112982、WO2012/167223、WO2014/153126、WO2016/019391、WO2016/187225、US2012-0213708、US 2016-0030359和US 2016-0030360中任一項中公開的顆粒。

化合物

【0159】 在一些實施方式中，本文所述的顆粒包含具有式 (I) 之化合物。

在一些實施方案中，該顆粒的第一室和/或第二室包含具有式 (I) 之化合物：



(I)，

或者其藥學上可接受的鹽，其中：

A係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)-、-N(R^C)-、-N(R^C)C(O)-、-C(O)N(R^C)-、-N(R^C)C(O)(C_1-C_6- 伸烷基)-、-N(R^C)C(O)(C_1-C_6-伸烯基)-、-N(R^C)N(R^D)-、-NCN-、-C(=N(R^C)(R^D))O-、-S-、-S(O)$_x$-、-OS(O)$_x$-、-N(R^C)S(O)$_x$-、-S(O)$_x$N(R^C)-、-P(R^F)$_y$-、-Si(OR^A)$_2$-、-Si(R^G)(OR^A)-、-B(OR^A)-、或金屬，其中每一個視情況與連接基團（例如，本文所述的連接基團）連接並且視情況被一個或多個R^1取代；

L^1和L^3各自獨立地是鍵、烷基或雜烷基，其中每個烷基和雜烷基視情況被一個或多個R^2取代；

L^2係鍵；

M係不存在、烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被一個或多個R^3取代；

P係不存在、環烷基、雜環基、或雜芳基，其各自視情況被一個或多個R^4取代；

Z係氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、$-OR^A$、$-C(O)R^A$、$-C(O)OR^A$、$-C(O)N(R^C)(R^D)$、$-N(R^C)C(O)R^A$、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^5取代；

每個R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F和R^G獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、疊氮基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^6取代；

或R^C和R^D與它們所連接的氮原子一起形成視情況被一個或多個R^6取代的環（例如5-7員環）；

每個R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、疊氮基、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-C(O)R^{B1}$,$-OC(O)R^{B1}$、$-N(R^{C1})(R^{D1})$、$-N(R^{C1})C(O)R^{B1}$、$-C(O)N(R^{C1})$、SR^{E1}、$S(O)_xR^{E1}$、$-OS(O)_xR^{E1}$、$-N(R^{C1})S(O)_xR^{E1}$、$-S(O)_xN(R^{C1})(R^{D1})$、$-P(R^{F1})_y$、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

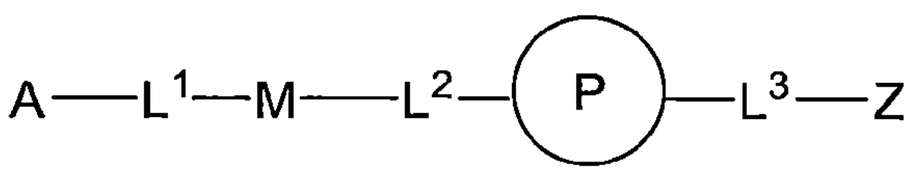
每個R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}、R^{E1}和R^{F1}獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

每個R^7獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、側氧基、羥基、環烷基、或雜環基；

x係1或2；並且

y係2、3或4。

【0160】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (I-a) 之化合物：



(I-a)，

或其鹽，其中：

A係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)-、-$N(R^C)$-、-$N(R^C)C(O)$-、-$C(O)N(R^C)$-、-$N(R^C)N(R^D)$-、-NCN-、-$C(=N(R^C)(R^D))O$-、-S-、-$S(O)_x$-、-$OS(O)_x$-、-$N(R^C)S(O)_x$-、-$S(O)_xN(R^C)$-、-$P(R^F)_y$-、-$Si(OR^A)_2$-、-$Si(R^G)(OR^A)$-、-$B(OR^A)$-、或金屬，其中每一個視情況與連接基團（例如，本文所述的連接基團）連接並且視情況被一個或多個R^1取代；

L^1和L^3各自獨立地是鍵、烷基或雜烷基，其中每個烷基和雜烷基視情況被一個或多個R^2取代；

L^2係鍵；

M係不存在、烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被一個或多個R^3取代；

P係視情況被一個或多個R^4取代的雜芳基；

Z係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基、其各自視情況被一個或多個R^5取代；

每個R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F和R^G獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、疊氮基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^6取代；

或R^C和R^D與它們所連接的氮原子一起形成視情況被一個或多個R^6取代的環（例如5-7員環）；

每個R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、疊氮基、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-C(O)R^{B1}$,$-OC(O)R^{B1}$、$-N(R^{C1})(R^{D1})$、$-N(R^{C1})C(O)R^{B1}$、$-C(O)N(R^{C1})$、SR^{E1}、$S(O)_xR^{E1}$、$-OS(O)_xR^{E1}$、$-N(R^{C1})S(O)_xR^{E1}$、$-S(O)_xN(R^{C1})(R^{D1})$、$-P(R^{F1})_y$、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

每個R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}、R^{E1}和R^{F1}獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

每個R^7獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、側氧基、羥基、環烷基、或雜環基；

x係1或2；並且

y係2、3或4。

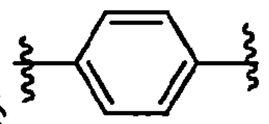
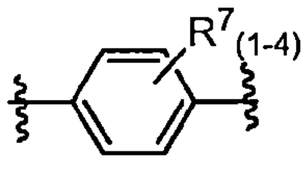
【0161】 在一些實施方式中，對於具有式 (I) 或 (I-a)，A係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)-、$-N(R^C)C(O)-$、$-N(R^C)C(O)(C_1\text{-}C_6\text{-伸烷基})-$、$-N(R^C)C(O)(C_1\text{-}C_6\text{-伸烯基})-$、

或-N(R^C)-。在一些實施方式中，A係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)-、或-N(R^C)-。在一些實施方式中，A係烷基、烯基、炔基、雜烷基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-,-OC(O)-、或-N(R^C)-。在一些實施方式中，A係烷基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)、或-N(R^C)-。在一些實施方式中，A係-N(R^C)C(O)-、-N(R^C)C(O)(C_1-C_6-伸烷基)-、或-N(R^C)C(O)(C_1-C_6-伸烯基)-。在一些實施方式中，A係-N(R^C)-。在一些實施方式中，A係-N(R^C)-，並且R^C和R^D獨立地是氫或烷基。在一些實施方式中，A係-NH-。在一些實施方式中，A係-N(R^C)C(O)(C_1-C_6-伸烷基)-、其中伸烷基被R^1取代。在一些實施方式中，A係-N(R^C)C(O)(C_1-C_6-伸烷基)-、並且R^1係烷基（例如甲基）。在一些實施方式中，A係-NHC(O)$C(CH_3)_2$-。在一些實施方式中，A係-N(R^C)C(O)(亞甲基)-，並且R^1係烷基（例如甲基）。在一些實施方式中，A係-NHC(O)$CH(CH_3)$-。在一些實施方式中，A係-NHC(O)$C(CH_3)$-。

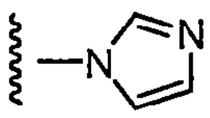
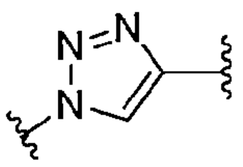
【0162】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，L^1係鍵、烷基、或雜烷基。在一些實施方式中，L^1係鍵或烷基。在一些實施方式中，L^1係鍵。在一些實施方式中，L^1係烷基。在一些實施方式中，L^1係C_1-C_6烷基。在一些實施方式中，L^1係-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$CH_2CH_2CH_2$或-CH_2CH_2-。在一些實施方式中，L^1係-CH_2-或-CH_2CH_2-。

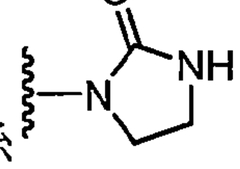
【0163】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，L^3係鍵、烷基、或雜烷基。在一些實施方式中，L^3係鍵。在一些實施方式中，L^3係烷基。在一些實施方式中，L^3係C_1-C_{12}烷基。在一些實施方式中，L^3係C_1-C_6烷基。在一些實施方式中，L^3係-CH_2-。在一些實施方式中，L^3係雜烷基。在一些實施方式中，L^3係視情況被一個或多個R^2取代（例如側氧基）的C_1-C_{12}雜烷基。在一些實施方式中，L^3係視情況被一個或多個R^2取代（例如側氧基）的C_1-C_6雜

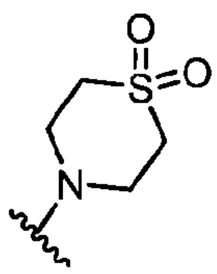
烷基。在一些實施方式中，L^3係-C(O)OCH_2-、-$CH_2(OCH_2CH_2)_2$-、-$CH_2(OCH_2CH_2)_3$-、CH_2CH_2O-、或-CH_2O-。在一些實施方式中，L^3係-CH_2O-。

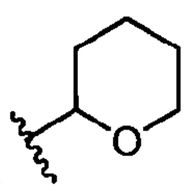
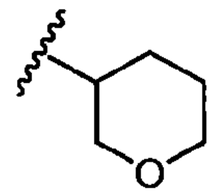
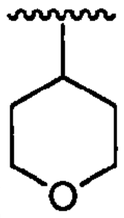
【0164】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，M係不存在、烷基、雜烷基、芳基、或雜芳基。在一些實施方式中，M係雜烷基、芳基、或雜芳基。在一些實施方式中，M係不存在。在一些實施方式中，M係烷基（例如C_1-C_6烷基）。在一些實施方式中，M係-CH_2-。在一些實施方式中，M係雜烷基（例如C_1-C_6雜烷基）。在一些實施方式中，M係 (-OCH_2CH_2-)z，其中z係選自從1至10的整數。在一些實施方式中，z係選自從1至5的整數。在一些實施方式中，M係-OCH_2CH_2-、(-OCH_2CH_2-)$_2$、(-OCH_2CH_2-)$_3$、(-OCH_2CH_2-)$_4$或(-OCH_2CH_2-)$_5$。在一些實施方式中，M係-OCH_2CH_2-、(-OCH_2CH_2-)$_2$、(-OCH_2CH_2-)$_3$或(-OCH_2CH_2-)$_4$。在一些實施方式中，M係(-OCH_2CH_2-)$_3$。在一些實施方式中，M係芳基。在一些實施方式中，M係苯基。在一些實施方式中，M係未取代的苯基。在一些實施方式中，M係  。在一些實施方式中，M係並R^7（例如1個R^7）取代的苯基。在一些實施方式中，M係  。在一些實施方式中，R^7係CF_3。

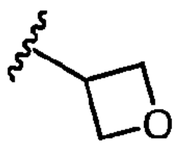
【0165】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，P係不存在、雜環基、或雜芳基。在一些實施方式中，P係不存在。在一些實施方式中，對於式 (I) 和 (I-a)，P係三環的、二環的或單環的雜芳基。在一些實施方式中，P係單環的雜芳基。在一些實施方式中，P係含氮雜芳基。在一些實施方式中，P係單環的含氮雜芳基。在一些實施方式中，P係5員雜芳基。在一些實施方式中，P係5員含氮雜芳基。在一些實施方式中，P係四唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基、吡咯基、噁唑基或噻唑基。在一些實施方式中，P係四唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基，或吡咯基。在一些實施方式中，P係咪唑基。在一些實施

方式中，P係  。在一些實施方式中，P係三唑基。在一些實施方式中，P係1,2,3-三唑基。在一些實施方式中，P係  。

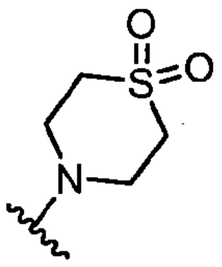
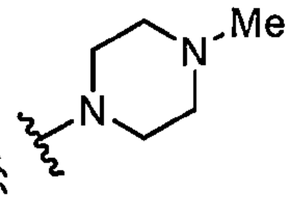
【0166】 在一些實施方式中，P係雜環基。在一些實施方式中，P係5員雜環基或6員雜環基。在一些實施方式中，P係咪唑啉酮。在一些實施方式中，P係  。在一些實施方式中，P係硫代味啉基-1,1-二氧化物。

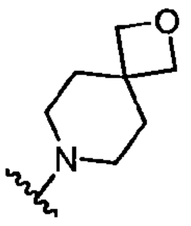
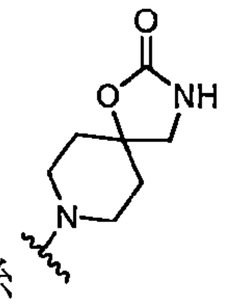
【0167】 在一些實施方式中，P係  。

【0168】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，Z係烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基。在一些實施方式中，Z係雜環基。在一些實施方式中，Z為單環或雙環雜環基。在一些實施方式中，Z係含氧雜環基。在一些實施方式中，Z係4員雜環基，5員雜環基或6員雜環基。在一些實施方式中，Z係6員雜環基。在一些實施方式中，Z係6員含氧雜環基。在一些實施方式中，Z係四氫哌喃基。在一些實施方式中，Z係  、  、  或。在一些實施方式中，Z係4員含氧雜環基。在一些

【0169】 實施方式中，Z係  。

【0170】 在一些實施方式中，Z係二環含氧雜環基。在一些實施方式中，Z係鄰苯二甲酸酐。在一些實施方式中，Z係含硫雜環基。在一些實施方式中，Z係6員含硫雜環基。在一些實施方式中，Z係含有氮原子和硫原子的6員雜環基。在一些實施方式中，Z係硫代味啉基-1,1-二氧化物。在一些實施

方式中，Z係  。在一些實施方式中，Z係含氮雜環基。在一些實施方式中，Z係6員含氮雜環基。在一些實施方式中，Z係  。

【0171】 在一些實施方式中，Z係二環雜環基。在一些實施方式中，Z係視情況被一個或多個R^5取代的二環含氮雜環基。在一些實施方式中，Z係2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基。在一些實施方式中，Z係  。在一些實施方式中，Z係1-氧雜-3,8-二氮雜螺[4.5]癸-2-酮。在一些實施方式中，Z係  。

【0172】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，Z係芳基。在一些實施方式中，Z係單環芳基。在一些實施方式中，Z係苯基。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基（例如，被1個R^5取代）。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5係含氮基團。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5係NH_2。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5係含氧基團。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5係含氧雜烷基。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5係OCH_3。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5在鄰位。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5在間位。在一些實施方式中，Z係單取代的苯基，其中1個R^5在對位。

【0173】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，Z係烷基。在一些實施方式中，Z係C_1-C_{12}烷基。在一些實施方式中，Z係C_1-C_{10}烷基。在一些實施方式中，Z係C_1-C_8烷基。在一些實施方式中，Z係被1-5個R^5取代的C_1-C_8烷基。

在一些實施方式中，Z係被1個R^5取代的C_1-C_8烷基。在一些實施方式中，Z係被1個R^5取代的C_1-C_8烷基，其中R^5係烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、-OR^{A1}、-$C(O)OR^{A1}$、-$C(O)R^{B1}$、-$OC(O)R^{B1}$、或-$N(R^{C1})(R^{D1})$。在一些實施方案中，Z係被1個R^5取代的C_1-C_8烷基，其中R^5係-OR^{A1}或-$C(O)OR^{A1}$。在一些實施方案中，Z係被1個R^5取代的C_1-C_8烷基，其中R^5係-OR^{A1}或-C(O)OH。在一些實施方式中，Z係-CH_3。

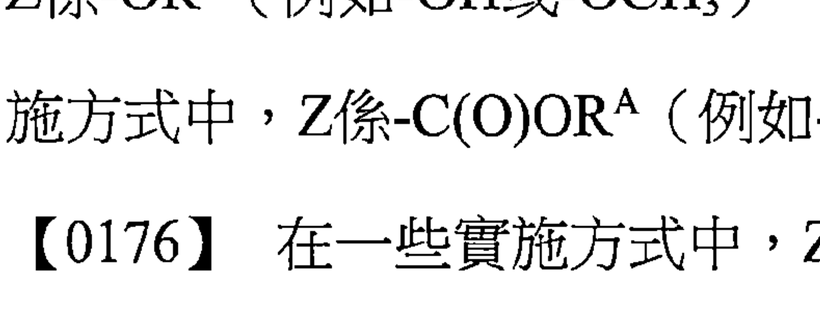
【0174】 在一些實施方式中，對於式 (I) 或 (I-a)，Z係雜烷基。在一些實施方式中，Z係C_1-C_{12} 雜烷基。在一些實施方式中，Z係C_1-C_{10} 雜烷基。在一些實施方式中，Z係C_1-C_8 雜烷基。在一些實施方式中，Z係C_1-C_6 雜烷基。在一些實施方式中，Z係視情況被一個或多個R^5取代的含氮雜烷基。在一些實施方式中，Z係被1-5個R^5取代的含氮和含硫雜烷基。在一些實施方式中，Z係N-甲基-2-(甲基磺醯基)乙-1-胺基。

【0175】 在一些實施方式中，Z係-OR^A或-$C(O)OR^A$。在一些實施方式中，Z係-OR^A（例如-OH或-OCH_3）。在一些實施方式中，Z係-OCH_3。在一些實施方式中，Z係-$C(O)OR^A$（例如-C(O)OH）。

【0176】 在一些實施方式中，Z係氫。

【0177】 在一些實施方式中，L^2係鍵且P和L^3獨立地不存在。在一些實施方式中，L^2係鍵，P係雜芳基，L^3係鍵，Z係氫。在一些實施方式中，P係雜芳基，L^3係雜烷基，並且Z係烷基。

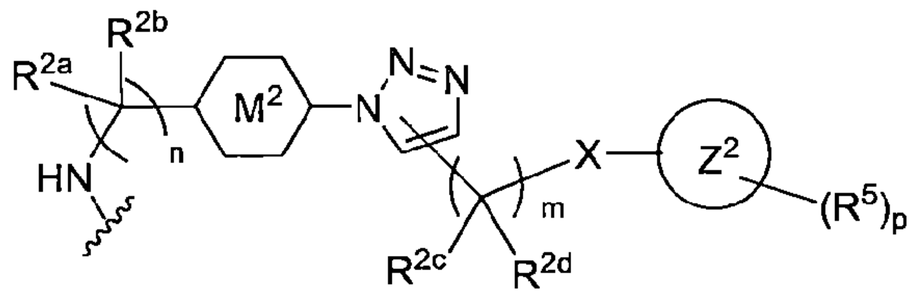
【0178】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (I-b) 之化合物：



(I-b)，

或其鹽，其中環M^1係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被1-5個R^3取代；環Z^1係視情況被1-5個R^5取代的環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵基、氰基、硝基、胺基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，或者R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}的每一個一起形成側氧基基團；X係不存在、$N(R^{10})(R^{11})$、O或S；R^C係氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自視情況被1-6個R^6取代。每個R^3、R^5和R^6獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、疊氮基、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-C(O)R^{B1}$、$-OC(O)R^{B1}$、$-N(R^{C1})(R^{D1})$、$-N(R^{C1})C(O)R^{B1}$、$-C(O)N(R^{C1})$、SR^{E1}、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；R^{10}和R^{11}各自獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、$-C(O)OR^{A1}$、$-C(O)R^{B1}$、$-OC(O)R^{B1}$、$-C(O)N(R^{C1})$、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；每個R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}和R^{E1}獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基各自視情況被1-6個R^7取代；每個R^7獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、側氧基、羥基、環烷基、或雜環基；每個m和n獨立地為1、2、3、4、5或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。在一些實施方式中，對於每個R^3和R^5，每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視情況且獨立地被鹵素、側氧基、氰基、環烷基或雜環基取代。

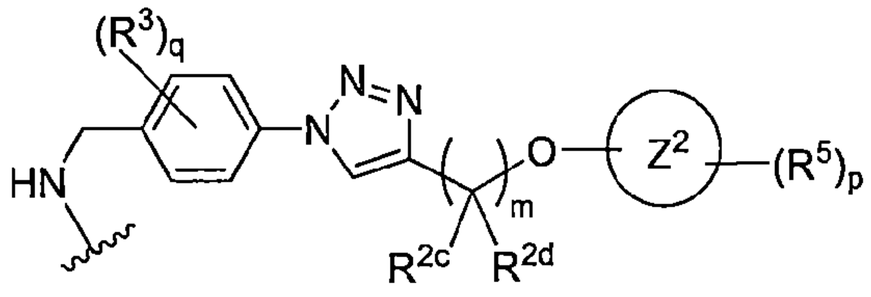
【0179】 在一些實施方式中，具有式 (I-b) 之化合物係具有式 (I-b-i) 之化合物：



(I-b-i)，

或其藥學上可接受的鹽，其中環M^2係視情況被一個或多個R^3取代的芳基或雜芳基；環Z^2係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}各自一起形成側氧基基團；Z係不存在、O或S；每個R^3和R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$或$-C(O)R^{B1}$，其中每個烷基和雜烷基視情況被鹵素取代；或兩個R^5一起形成與環Z^2融合的5-6員環；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6。p係0、1、2、3、4、5、或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

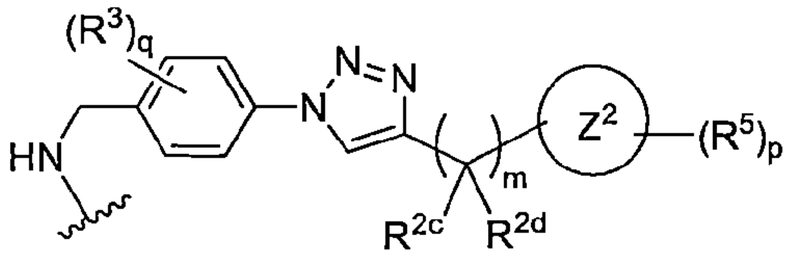
【0180】 在一些實施方式中，具有式 (I-b-i) 之化合物係具有式 (I-b-ii) 之化合物：



(I-b-ii)，

或其藥學上可接受的鹽，其中環Z^2係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2c}和R^{2d}一起形成側氧基基團；每個R^3和R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$或$-C(O)R^{B1}$，其中每個烷基和雜烷基視情況被鹵素取代；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；p和q各自獨立地是0、1、2、3、4、5或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

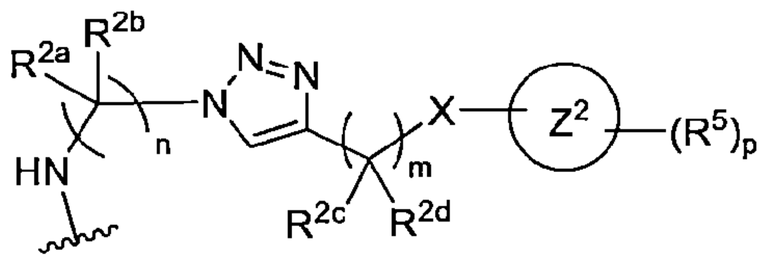
【0181】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (I-c) 之化合物：



(I-c)，

或其藥學上可接受的鹽，其中環Z^2係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2c}和R^{2d}一起形成側氧基基團；每個R^3和R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$或$-C(O)R^{B1}$，其中每個烷基和雜烷基視情況被鹵素取代；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m係1、2、3、4、5或6；p和q各自獨立地是0、1、2、3、4、5或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

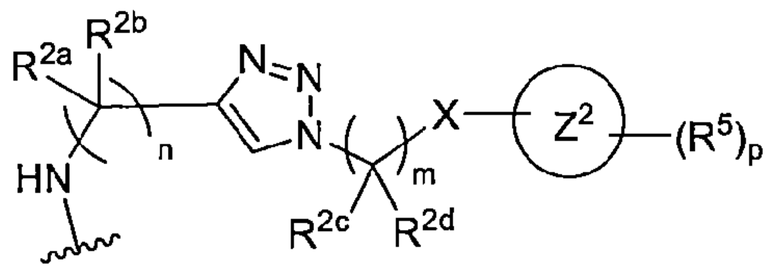
【0182】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (I-d) 之化合物：



(I-d)，

或其藥學上可接受的鹽，其中環Z^2係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；Z係不存在、O或S；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}各自一起形成側氧基基團；每個R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$或$-C(O)R^{B1}$，其中每個烷基和雜烷基視情況被鹵素取代；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6；p係0、1、2、3、4、5、或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

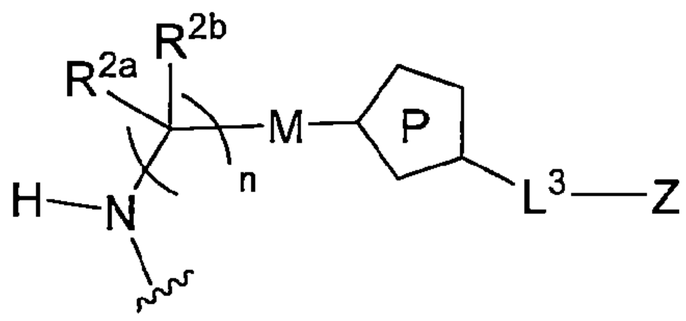
【0183】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (I-e) 之化合物：



(I-e)，

或其藥學上可接受的鹽，其中環Z^2係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；Z係不存在、O或S；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}各自一起形成側氧基基團；每個R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、-OR^{A1}、-$C(O)OR^{A1}$、或-$C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6；p係0、1、2、3、4、5、或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

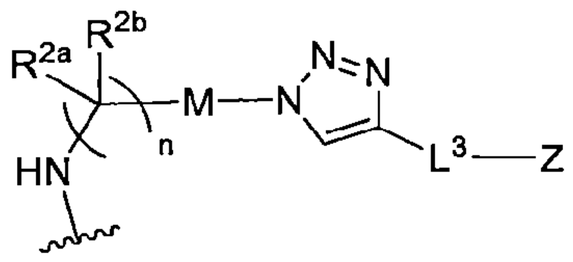
【0184】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (I-f) 之化合物：



(I-f)，

或其藥學上可接受的鹽，其中M係視情況被一個或多個R^3取代的烷基；環P係視情況被一個或多個R^4取代的雜芳基；L^3係視情況被一個或多個R^2取代的烷基或雜烷基；Z係烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基、其各自視情況被一個或多個R^5取代；R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2a}和R^{2b}一起形成側氧基基團；每個R^2、R^3、R^4和R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、-OR^{A1}、-$C(O)OR^{A1}$、或-$C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；n獨立地是1、2、3、4、5或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

【0185】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (II) 之化合物：

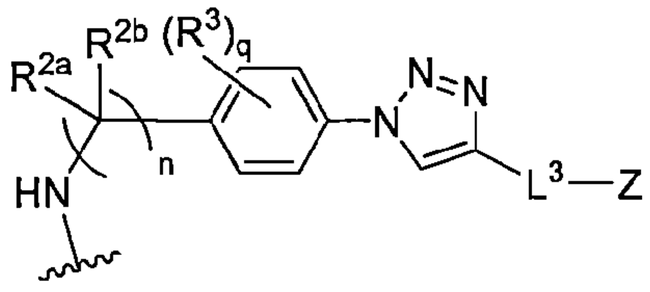


(II)，

或其藥學上可接受的鹽，其中M係鍵、烷基或芳基，其中烷基和芳基視情況被一個或多個R^3取代；L^3係視情況被一個或多個R^2取代的烷基或雜烷基；Z

係氫、烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-OR^A，其中烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基視情況被一個或多個R^5取代；R^A係氫；R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2a}和R^{2b}一起形成側氧基基團；每個R^2、R^3和R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、-OR^{A1}、-$C(O)OR^{A1}$、或-$C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；n獨立地是1、2、3、4、5或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

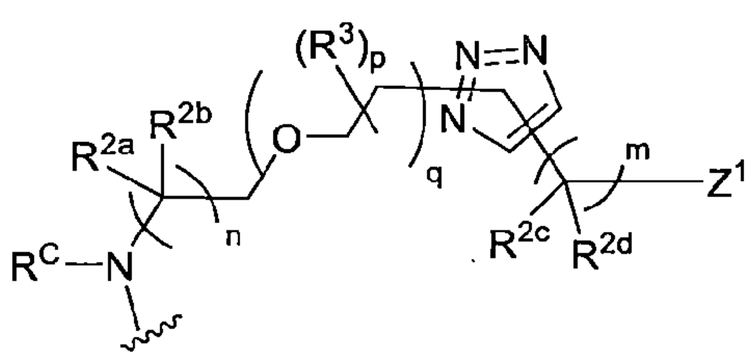
【0186】 在一些實施方式中，具有式 (II) 之化合物係具有式 (II-a) 之化合物：



(II-a)，

或其藥學上可接受的鹽，其中L^3係烷基或雜烷基，其各自視情況被一個或多個R^2取代；Z係氫、烷基、雜烷基或-OR^A，其中烷基和雜烷基視情況被一個或多個R^5取代；R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫、烷基或雜烷基，或者R^{2a}和R^{2b}一起形成側氧基基團；每個R^2、R^3和R^5獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、-OR^{A1}、-$C(O)OR^{A1}$、或-$C(O)R^{B1}$；R^A係氫；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；n獨立地是1、2、3、4、5或6；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

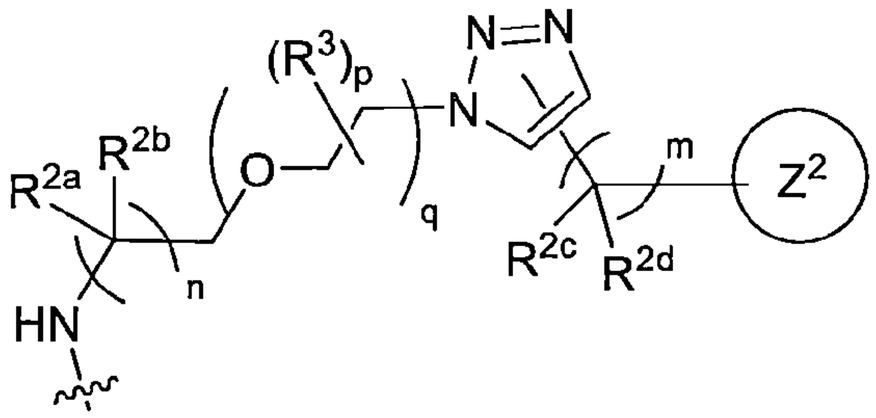
【0187】 在一些實施方式中，具有式 (I) 之化合物係具有式 (III) 之化合物：



(III)，

或其藥學上可接受的鹽，其中Z^1係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被1-5個R^5取代；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵基、氰基、硝基、胺基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基；或R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}一起形成側氧基基團；R^C係氫、烷基、烯基、炔基或雜烷基，其中烷基、烯基、炔基或雜烷基各自視情況被1-6個R^6取代；R^3、R^5和R^6各自獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、或$-C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6。q係從0至25的整數；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

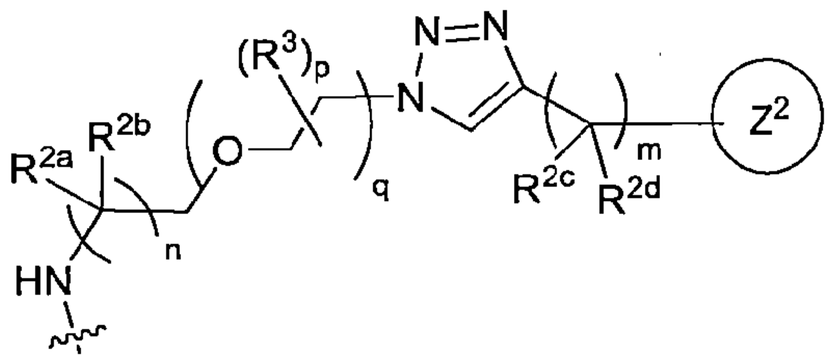
【0188】 在一些實施方式中，具有式 (III) 之化合物係具有式 (III-a) 之化合物：



(III-a)，

或其藥學上可接受的鹽，其中環Z^2係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被1-5個R^5取代；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基、雜烷基、鹵基；或R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}一起形成側氧基基團；R^3和R^5各自獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、或$-C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6。o和p各自獨立地是0、1、2、3、4或5。q係從0至25的整數；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

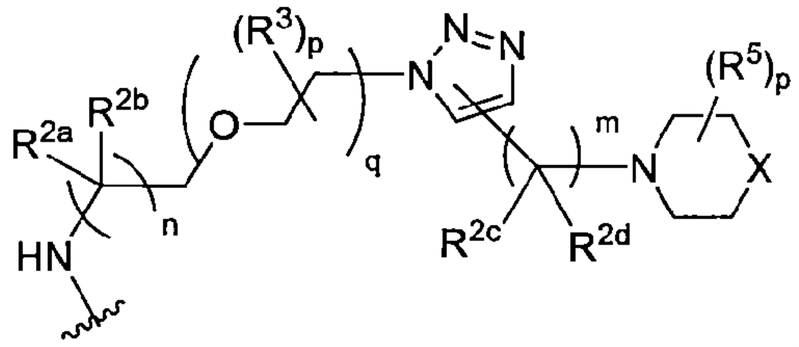
【0189】 在一些實施方式中，具有式 (III-a) 之化合物係具有式 (III-b) 之化合物：



(III-b)，

或其藥學上可接受的鹽，其中環Z^2係環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被1-5個R^5取代；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基、雜烷基、鹵基；或R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}一起形成側氧基基團；R^3和R^5各自獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、或$-C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6。o和p各自獨立地是0、1、2、3、4或5。q係從0至25的整數；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

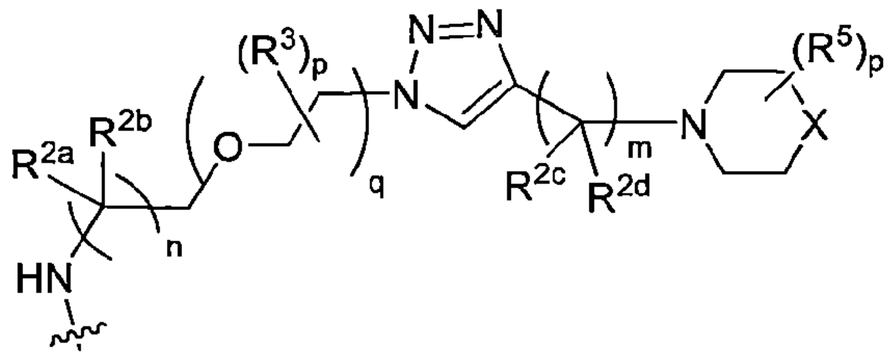
【0190】 在一些實施方式中，具有式 (III-a) 之化合物係具有式 (III-c) 之化合物：



(III-c)，

或其藥學上可接受的鹽，其中X係C(R')(R")、N(R')或$S(O)_x$；R'和R"各自獨立地是氫、烷基，鹵素或環烷基；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基、雜烷基、或鹵基；或R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}一起形成側氧基基團；R^3和R^5各自獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、或$-C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6。p係0、1、2、3、4、或5；q係從0至25的整數；x係0、1或2；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

【0191】 在一些實施方式中，具有式 (III-c) 之化合物係具有式 (III-d) 之化合物：



(III-d)，

或其藥學上可接受的鹽，其中X係C(R')(R")、N(R')或$S(O)_x$；R'和R"各自獨立地是氫、烷基，鹵素或環烷基；R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫、烷基、雜烷基、或鹵基；或R^{2a}和R^{2b}或R^{2c}和R^{2d}一起形成側氧基基團；R^3和R^5各自獨立地是烷基、雜烷基、鹵素、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、或$-C(O)R^{B1}$；每個R^{A1}和R^{B1}獨立地是氫、烷基、或雜烷基；m和n各自獨立地是1、2、3、4、5或6。p係0、1、2、3、4、或5；q係從0至25的整數；x係0、1或2；“〰”係指與本文所述的連接基團或聚合物的連接。

【0192】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I) 之化合物。在一些實施方式中，L^2係鍵且P和L^3獨立地不存在。

【0193】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-a) 之化合物。在式 (II-a) 之一些實施方式中，L^2係鍵，P係雜芳基，L^3係鍵，Z係氫。在一些實施方式中，P係雜芳基，L^3係雜烷基，並且Z係烷基。在一些實施方式中，L^2係鍵且P和L^3獨立地不存在。在一些實施方式中，L^2係鍵，P係雜芳基，L^3係鍵，Z係氫。在一些實施方式中，P係雜芳基，L^3係雜烷基，並且Z係烷基。

【0194】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-b) 之化合物。在一些實施方式中，P不存在，L^1係$-NHCH_2$，L^2係鍵，M係芳基（例如，苯基），L^3係$-CH_2O$，並且Z係雜環基（例如，含氮雜環基，例如硫代味啉基-1,1-二氧化物）。在一些實施方式中，具有式 (I-b) 之化合物係化合物116。

【0195】 在式 (I-b) 之一些實施方式中，P不存在，L^1係-$NHCH_2$，L^2係鍵，M不存在，L^3係鍵，並且Z係雜環基（例如，含氧雜環基，例如四氫哌喃基、四氫呋喃基、氧雜環丁烷或環氧乙烷基）。在一些實施方式中，具有式 (I-b) 之化合物係化合物105。

【0196】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-b-i) 之化合物。在式 (I-b-i) 之一些實施方式中，R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫或CH_3，R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，m係1或2，n係1，X係O，p係0，M^2係視情況被一個或多個R^3取代的苯基，R^3係-CF_3，並且Z^2係雜環基（例如，含氧雜環基，例如四氫哌喃基、四氫呋喃基、氧雜環丁烷基或環氧乙烷基）。在一些實施方式中，具有式 (I-b-i) 之化合物係化合物100、化合物106、化合物107、化合物108、化合物109或化合物111。

【0197】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-b-ii) 之化合物。在式 (I-b-ii) 之一些實施方式中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，q係0，p係0，m係1，並且Z^2係雜環基（例如，含氧雜環基，例如，四氫哌喃基）。在一些實施方式中，具有式 (I-b-ii) 之化合物係化合物100。

【0198】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-c) 之化合物。在式 (I-c) 之一些實施方式中，R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，m係1，p係1，q係0，R^5係-CH_3，並且Z係雜環基（例如，含氮雜環基，例如哌啉基）。在一些實施方式中，具有式 (I-c) 之化合物係化合物113。

【0199】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-d) 之化合物。在式 (I-d) 之一些實施方式中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，m係1，n係3，X係O，p係0，並且Z係雜環基（例如，含氧雜環基，例如，四氫哌喃基、四氫呋喃基、氧雜環丁烷基或環氧乙烷基）。在一些實施方式中，具有式 (I-d) 之化合物係化合物110或化合物114。

【0200】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-f) 之化合物。在式 (I-f) 之一些實施方式中，R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫，n係1，M係-CH_2-，P係含氮雜芳基（例如，咪唑基），L^3係-C(O)OCH_2-，並且Z係CH_3。在一些實施方式中，具有式 (I-f) 之化合物係化合物115。

【0201】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (II-a) 之化合物。在式 (II-a) 之一些實施方式中，R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫，n係1，q係0，L^3係-$CH_2(OCH_2CH_2)_2$，並且Z係-OCH_3。在一些實施方式中，具有式 (II-a) 之化合物係化合物112。

【0202】 在式 (II-a) 之一些實施方式中，R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫，n係1，L^3係鍵或-CH_2並且Z係氫或-OH。在一些實施方式中，具有式 (II-a) 之化合物係化合物103或化合物104。

【0203】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (III) 之化合物。在式 (III) 之一些實施方式中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，m係1，n係2，q係3，p係0，R^C係氫，並且Z^1係視情況被R^5（例如，-N(CH_3)(CH_2CH_2)S$(O)_2CH_3$）取代的雜烷基。在一些實施方式中，具有式 (III) 之化合物係化合物120。

【0204】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (III-b) 之化合物。在式 (III-b) 之一些實施方式中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，m係0，n係2，q係3，p係0，並且Z^2係被1個R^5（例如-NH_2）取代的芳基（例如，苯基）。在一些實施方式中，具有式 (III-b) 之化合物係化合物102。

【0205】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (III-b) 之化合物。在式 (III-b) 之一些實施方式中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，m係1，n係2，q係3，p係0，R^C係氫，並且Z^2係雜環基係雜環基（例如，含氮雜環基，例如含氮螺雜環基，例如2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基）。在一些實施方式中，具有式 (III-a) 之化合物係化合物121。

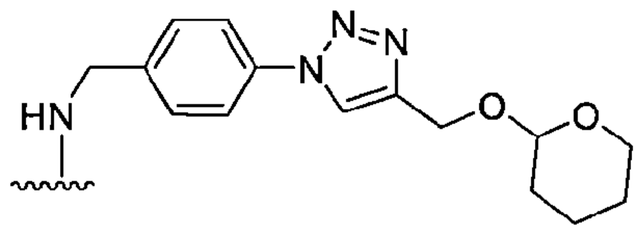
【0206】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (III-d) 之化合物。在式 (III-d) 之一些實施方式中，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}和R^{2d}各自獨立地是氫，m係1，n係2，q係1、2、3或4，p係0，並且X係$S(O)_2$。在式 (III-d) 之一些實施方式中，R^{2a}和R^{2b}各自獨立地是氫，m係1，n係2，q係1、2、3或4，p係0，並且X係$S(O)_2$。在一些實施方式中，具有式 (III-d) 之化合物係化合物101、化合物117、化合物118或化合物119。

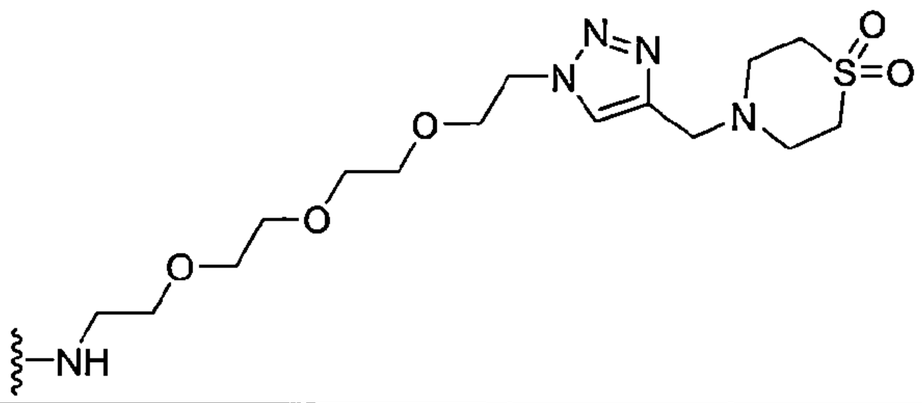
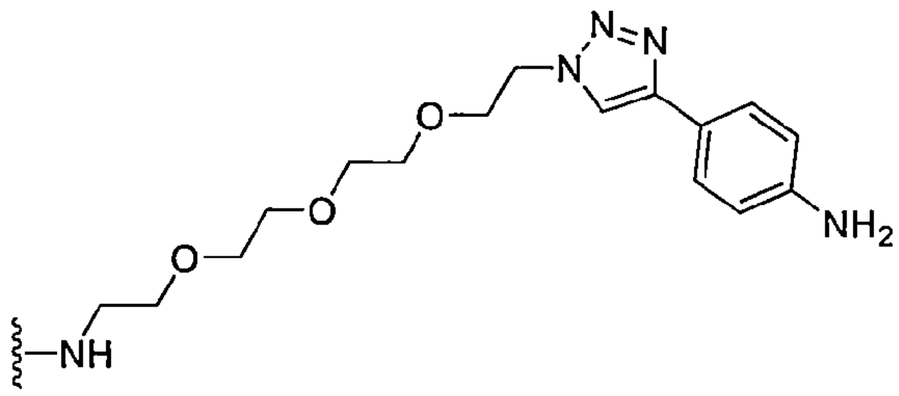
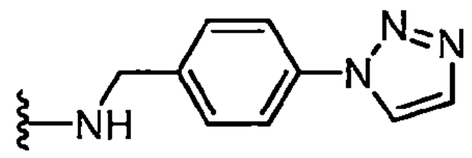
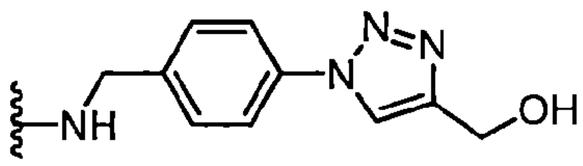
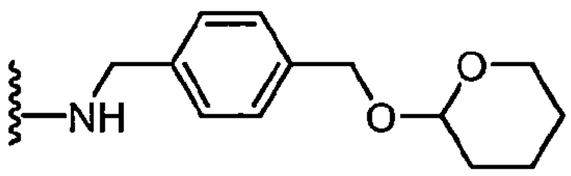
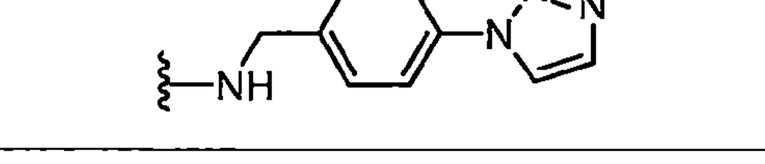
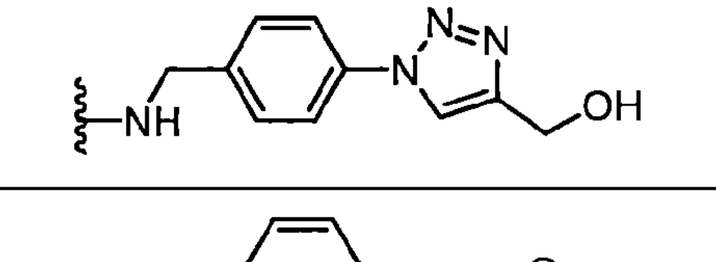
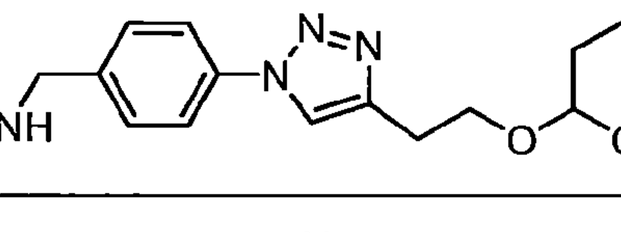
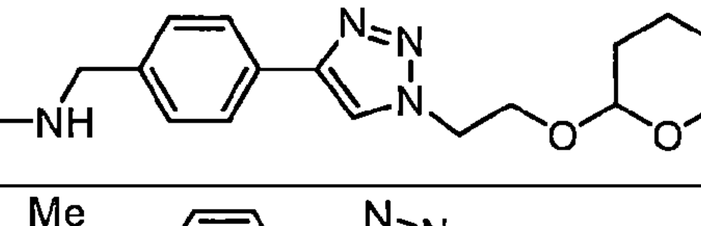
【0207】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-b)、(I-d)、或 (I-e) 之化合物。在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-b)、(I-d)、或 (II) 之化合物。在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-b)、(I-d)、或 (I-f) 之化合物。在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I-b)、(I-d)、或 (III) 之化合物。

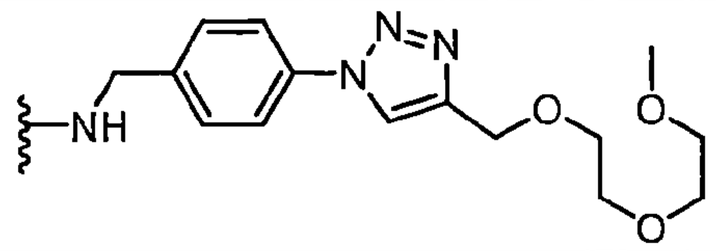
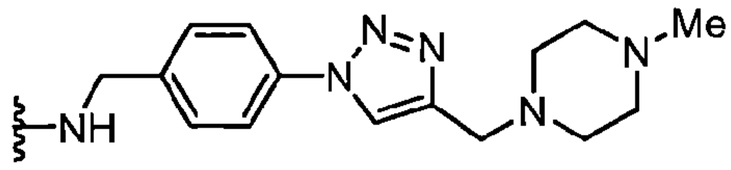
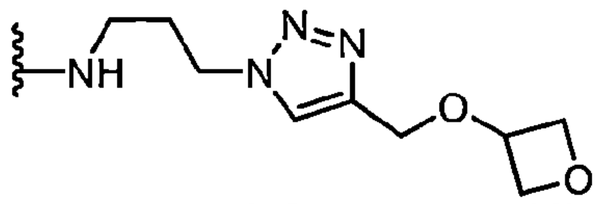
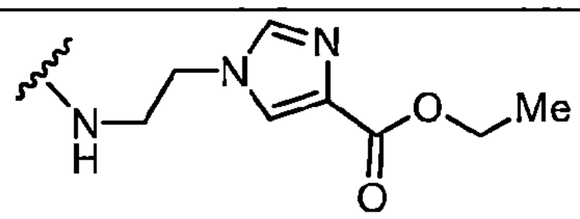
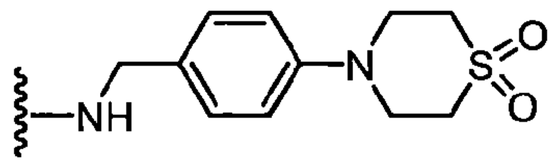
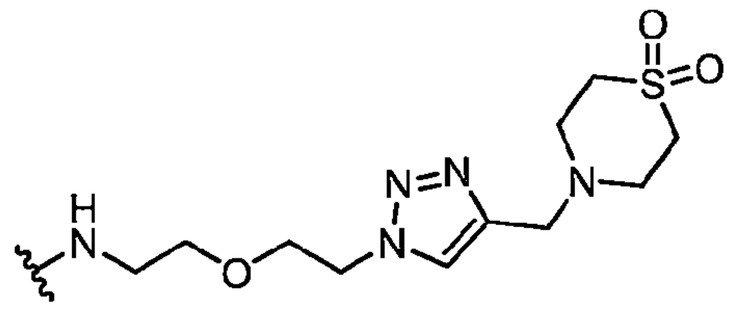
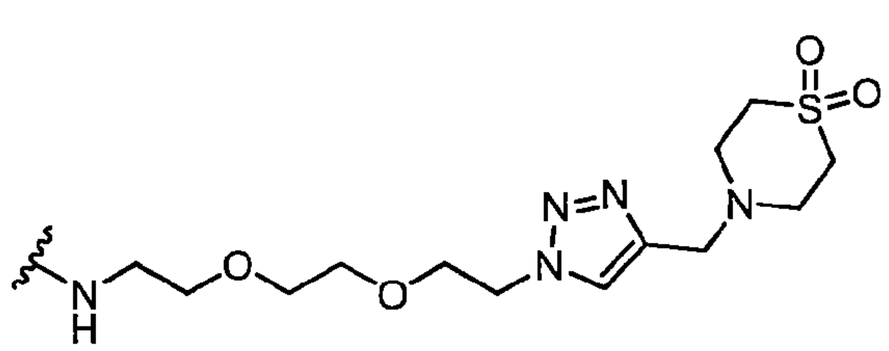
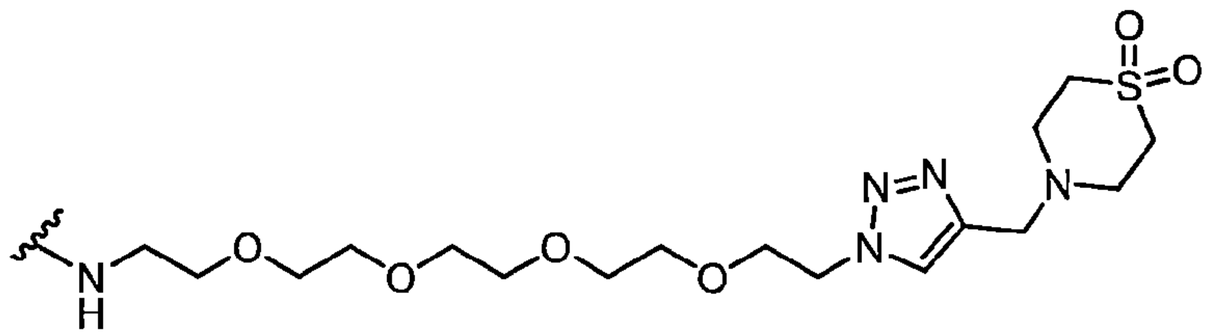
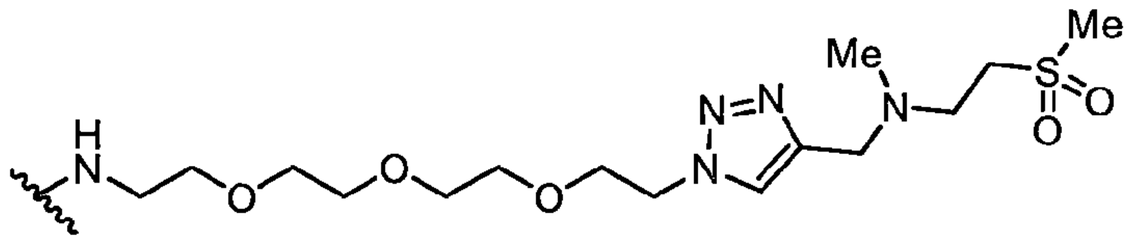
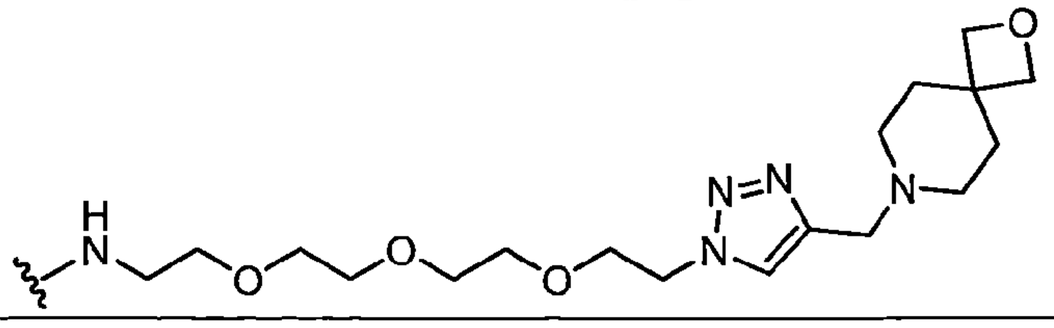
【0208】 在一些實施方式中，具有式 (I) 化合物不是WO2012/112982、WO2012/167223、WO2014/153126、WO2016/019391、WO 2017/075630、US2012-0213708、US 2016-0030359或US 2016-0030360中公開的化合物。

【0209】 在一些實施方式中，具有式 (I) 化合物包含表2中所示的化合物或其藥學上可接受的鹽。在一些實施方式中，本文所述的顆粒包含表2中所示的化合物或其藥學上可接受的鹽。

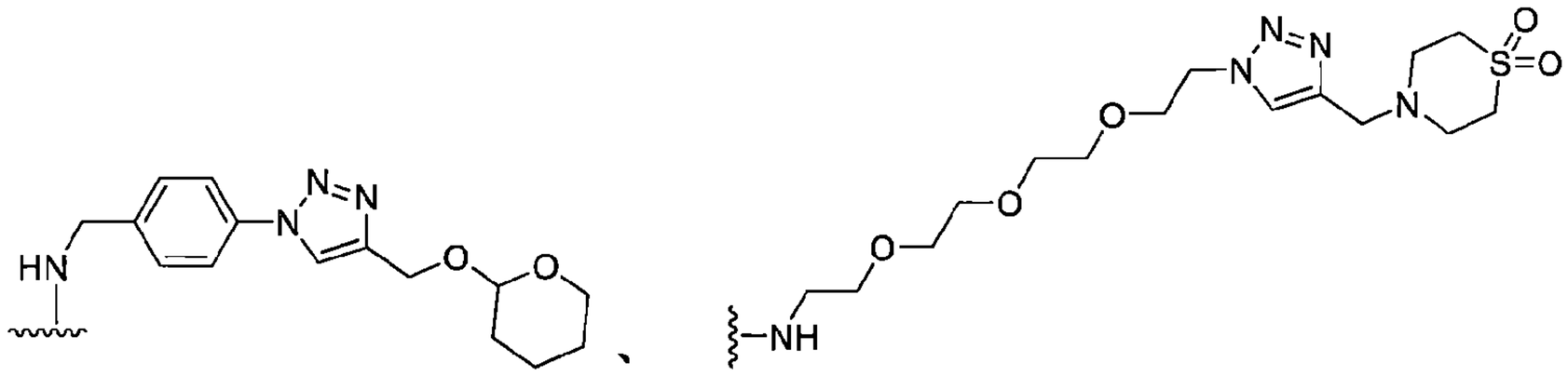
[**表2**]：示例性化合物

化合物編號	結構
100	

101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	

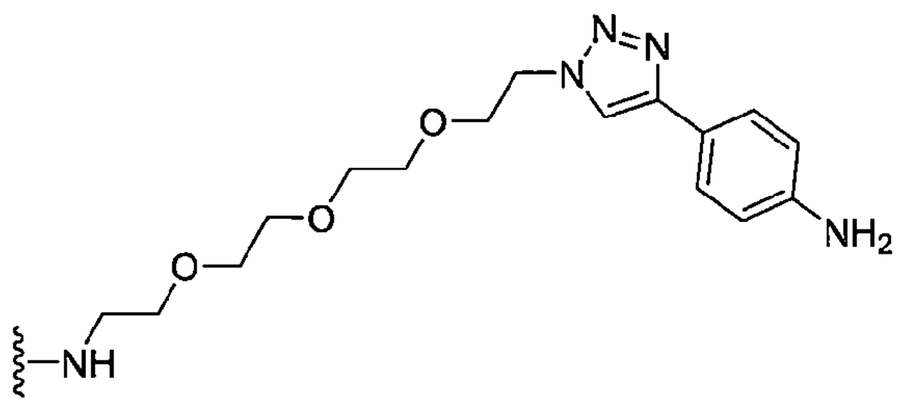
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

【0210】 在一些實施方式中，該化合物係具有式 (I) 之化合物（例如，式 (I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(II)、(II-a)、(III)、(III-a)、(III-b)、(III-c) 或 (III-d)）或其藥學上可接受的鹽，並且選自：



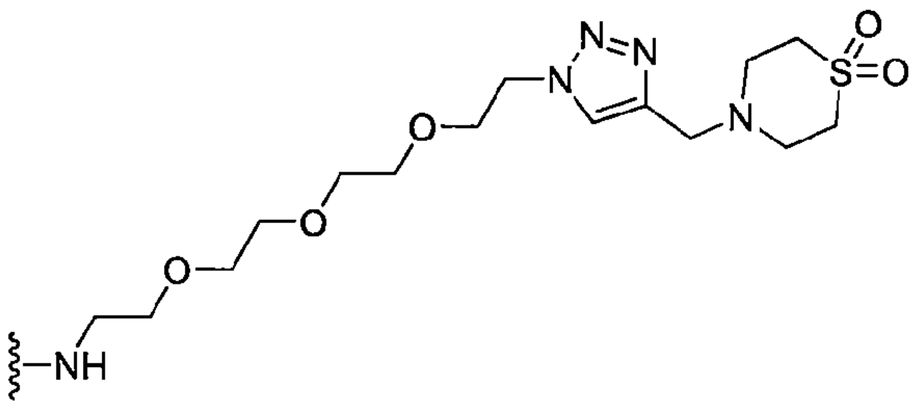
、

、和

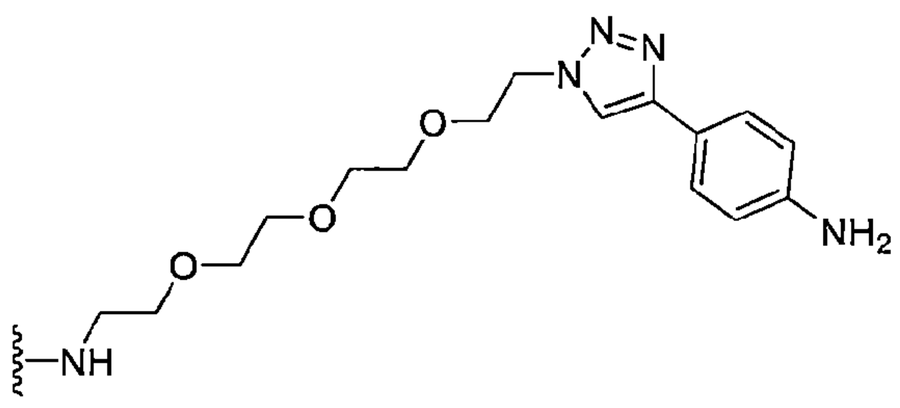


、或其藥學上可接受的鹽。

【0211】 在一些實施方式中，本文所述的顆粒包含



、



的化合物，或其藥學上可接受的鹽。

【0212】 在一些實施方式中，具有式 (I) 化合物（例如，表2中的化合物101）在至少2.0%並且小於9.0%氮、或2.0%至5%氮、3.0%至8.0%氮、5%至8.0%氮、4.0%至7.0%氮、5.0%至7.0%氮、或6.0%至7.0%氮或約6.8%氮的共軛密度（藉由如下面實例中所述的氮百分比的燃燒分析測定）下共價連接至藻酸鹽（例如，具有大約MW < 75 kDa，G:M比≥ 1.5的藻酸鹽）。

細胞

【0213】 本公開的顆粒可包含多種不同的細胞類型（例如，人細胞），包括上皮細胞、內皮細胞、成纖維細胞、間質幹細胞、角質形成細胞、胰島細

胞和衍生自任何前述細胞類型的細胞。細胞可以源自幹細胞或誘導的多能幹細胞。示例性細胞類型包括WO 2017/075631中記載的細胞類型。在一些實施方式中，細胞衍生自下表3中所示的細胞系。

[表3]：示例性細胞系

細胞系	細胞類型	胚層	商業來源
ARPE-19	上皮（視網膜）	外胚層	ATCC (CRL-2302)
BJ	成纖維細胞（包皮）	外胚層	ATCC (CRL-2522)
CCD-841-CoN	上皮（結腸）	內胚層	ATCC (CRL-1790)
HaCat	角質形成細胞	外胚層	Addexbio (T0020001)
HHSEC	內皮（肝竇）	內胚層	Sciencellonline.com (#5000)
Huv-EC-C	內皮（胚胎臍帶）	中胚層	ATCC (CRL-1730)
MCF-10A	上皮（乳腺）	外胚層	ATCC (CRL-10317)
MRC-5	成纖維細胞（肺）	中胚層	ATCC (CCL-171)
MSC, 人	間質（骨髓）	中胚層	ATCC (PCS-500-012)
MSC, 小鼠	間質（骨髓）	中胚層	Cyagen (MU BMX-01001)
WS-1	成纖維細胞（皮膚）	外胚層	ATCC (CRL-1502)
293F	上皮（胚胎腎）	中胚層	Thermo Fisher (R790007)

【0214】 在一些實施方式中，顆粒不包含如本文所定義的任何胰島細胞。在一個實施方式中，包含在本公開內容的顆粒中的細胞（例如RPE細胞，MSFC，包括工程化的RPE細胞和MSFC）具有以下一種或多種特徵：（i）不能以有效治療用胰島素可以治療的糖尿病或其它疾病或病症的量產生胰島素（例如，胰島素A鏈、胰島素B鏈或胰島素原）；（ii）不能以葡萄糖應

答性方式產生胰島素；或者（iii）不是誘導的被工程化為分化的產生胰島素的胰腺β細胞的多能細胞。

【0215】 在一個實施方式中，本文描述的顆粒包含多個細胞。在一個實施方式中，所述多個細胞在被包封在本文所述的顆粒內之前呈細胞懸浮液的形式。懸浮液中的細胞可以採取單細胞的形式（例如，來自單層細胞培養物），或以另一種形式提供，例如，設置在微載體（例如，珠或基質）上或作為細胞的三維聚集體（例如，細胞簇或球狀體）。細胞懸浮液可包含多個細胞簇（例如，作為球狀體）或微載體。

【0216】 在一些實施方式中，已經將細胞工程化以產生用於預防或治療例如WO2017/075631中描述的疾病、障礙或病症的治療劑。治療劑可以是任何生物物質，例如核酸（例如，核苷酸、DNA或RNA）、多肽、脂質、糖（例如，單糖、二糖、寡糖或多糖）、或小分子。示例性治療劑包括WO2017/075631中列出的藥劑。

【0217】 在一些實施方式中，治療劑係肽或多肽（例如，蛋白質），例如激素，酶，細胞介素（例如，促炎細胞介素或抗炎細胞介素），生長因子，凝血因子，或脂蛋白。由工程化的細胞產生的肽或多肽（例如，蛋白質，例如激素，生長因子，凝血因子或凝結因子，抗體分子，酶，細胞介素，細胞介素受體或包括細胞介素或細胞介素受體的嵌合蛋白）可以具有天然存在的胺基酸序列，或者可以含有天然存在的序列的變體。變體可以是相對於參考天然存在的序列的天然存在的或非天然存在的胺基酸取代、突變、缺失或添加。天然存在的胺基酸序列可以是多態變體。天然存在的胺基酸序列可以是人或非人胺基酸序列。在一些實施方式中，天然存在的胺基酸序列或其天然存在的變體係人序列。另外，可以以某種方式修飾用於本公開的肽或多肽（例如蛋白質），例如藉由化學或酶促修飾（例如，糖基化，磷

酸化）。在一些實施方式中，所述肽具有約2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18、20、25、30、35、40、45、或50個胺基酸。在一些實施方式中，蛋白質的平均分子量係5 kD、10 kD、25 kD、50 kD、100 kD、150 kD、200 kD、250 kD、500 kD或更大。

【0218】 在一些實施方式中，蛋白質係激素。示例性激素包括抗利尿激素（ADH），催產素，生長激素（GH），催乳素，生長激素釋放激素（GHRH），促甲狀腺激素（TSH），促甲狀腺激素釋放激素（TRH），促腎上腺皮質激素（ACTH），促卵泡激素（FSH），黃體生成素（LH），促黃體激素釋放激素（LHRH），甲狀腺素，降鈣素，甲狀旁腺激素，醛固酮，皮質醇，腎上腺素，升糖素，胰島素，雌激素，黃體酮和睾酮。在一些實施方式中，蛋白質係胰島素（例如，胰島素A鏈，胰島素B鏈或胰島素原）。在一些實施方式中，蛋白質係生長激素，例如人生長激素（hGH），重組人生長激素（rhGH），牛生長激素，甲硫胺酸-人生長激素，去苯丙胺酸人生長激素和豬生長激素。

【0219】 在一些實施方式中，蛋白質係生長因子，例如血管內皮生長因子（VEGF），神經生長因子（NGF），血小板衍生生長因子（PDGF），成纖維細胞生長因子（FGF），表皮生長因子（EGF），轉化生長因子（TGF）和胰島素樣生長因子-I和-II（IGF-I和IGF-II）。

【0220】 在一些實施方式中，蛋白質係凝血因子或凝結因子，例如凝血因子或凝結因子。在一些實施方式中，蛋白質係參與凝結（即血液從液體轉化為固體或凝膠的過程）的蛋白質。示例性凝血因子和凝結因子包括因子I（例如，纖維蛋白原），因子II（例如，凝血酶原），因子III（例如，組織因子），因子V（例如，加速素原，不穩定因子），因子VI，因子VII（例如，穩定因子，轉變素原），因子VIII（例如，抗血友病因子A），因子VIIIC，

因子IX（例如，抗血友病因子B），因子X（例如，Stuart-Prower因子），因子XI（例如，血漿促凝血酶原激酶先質），因子XII（例如，Hagerman因子），因子XIII（例如，纖維蛋白穩定因子），馮威里氏因子，前激肽釋放酶，肝素輔因子II，高分子量激肽原（例如，Fitzgerald因子），抗凝血酶III和纖連蛋白。在一些實施方式中，蛋白質係抗凝血因子，例如蛋白質C。

【0221】 在一些實施方式中，蛋白質係抗體分子。如本文所用，術語“抗體分子”係指包含至少一個免疫球蛋白可變結構域序列的蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段。術語“抗體分子”包括，例如，單株抗體（包括具有免疫球蛋白Fc區的全長抗體）。在一個實施方式中，抗體分子包含全長抗體或全長免疫球蛋白鏈。在一個實施方式中，抗體分子包括全長抗體、或全長免疫球蛋白鏈的抗原結合或功能片段。在一個實施方式中，抗體分子係單特異性抗體分子並結合單表位，例如具有多個免疫球蛋白可變結構域序列的單特異性抗體分子，每個免疫球蛋白可變結構域序列結合相同的表位。

【0222】 在一個實施方式中，抗體分子係多特異性抗體分子，例如，其包含多個免疫球蛋白可變結構域序列，其中所述多個的第一免疫球蛋白可變結構域序列具有對第一表位的結合特異性，並且所述多個的第二免疫球蛋白可變結構域序列具有對第二表位的結合特異性。在一個實施方式中，第一和第二表位在相同抗原（例如，相同的蛋白質（或多聚體蛋白的亞基））上。在一個實施方式中，多特異性抗體分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可變結構域。在一個實施方式中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子、三特異性抗體分子、或四特異性抗體分子。

【0223】 藉由包封的工程細胞可以產生各種類型的抗體分子，包括任何類別的完整免疫球蛋白，其片段和至少含有抗體的抗原結合可變結構域的合

成蛋白質。抗體分子可以是抗體，例如IgG抗體，例如IgG_1、IgG_2、IgG_3或IgG_4。抗體分子可以是抗原結合片段的形式，包括Fab片段、F(ab')2片段、單鏈可變區等。抗體可以是多株或單株（mAb）。單株抗體包括“嵌合的”抗體，其中重和/或輕鏈的一部分與對應的衍生自一個特定種類的抗體或屬於一個特定抗體種類或亞類的序列相同或同源，而該一個或多個鏈的其餘部分係與衍生自另一個種類的抗體的或屬於另一個抗體種類或亞類的抗體連同此種抗體的片段中的對應序列相同或同源，只要它們特異性結合靶抗原和/或表現出所需的生物活性即可。在一些實施方式中，抗體分子係單結構域抗體（例如，奈米抗體）。所述抗體也可以藉由重組方法修飾，例如藉由胺基酸的缺失、添加或取代，以增加抗體介導所需功能的功效。示例性抗體包括抗β-半乳糖苷酶、抗膠原蛋白、抗CD14、抗CD20、抗CD40、抗HER2、抗IL-1、抗IL-4、抗IL6、抗IL-13、抗IL17、抗IL18、抗IL-23、抗IL-28、抗IL-29、抗IL-33、抗EGFR、抗VEGF、抗CDF、抗鞭毛蛋白、抗-IFN-α、抗IFN-β、抗IFN-γ、抗甘露糖受體、抗VEGF、抗TLR1、抗TLR2、抗TLR3、抗TLR4、抗TLR5、抗TLR6、抗TLR9、抗PDF、抗PD1、抗PDL-1或抗神經生長因子抗體。在一些實施方式中，抗體係抗神經生長因子抗體（例如，fulranumab、fasinumab、他尼珠（tanezumab））。

【0224】 在一些實施方式中，蛋白質係細胞介素或細胞介素受體，或包括細胞介素或其受體的嵌合蛋白，包括例如腫瘤壞死因子α和β，它們的受體及其衍生物，腎素；脂蛋白；秋水仙鹼；促腎上腺皮質激素；加壓素；生長抑素；賴胺酸加壓素；促胰酶素；亮丙瑞林（leuprolide）；α-1抗胰蛋白酶；心房利鈉因子；肺表面活性劑；除組織型纖溶酶原活化劑（t-PA）之外的纖溶酶原活化劑，例如尿激酶；鈴蟾素；凝血酶；腦啡肽酶；RANTES（通常T細胞表現和分泌的在活化時受調節的）；人巨噬細胞炎症蛋白（MIP-1-α）；

血清白蛋白，如人血清白蛋白；苗勒抑制物質；鬆弛素A鏈；鬆弛素B鏈；鬆弛素原；小鼠促性腺激素相關肽；絨毛膜促性腺激素；微生物蛋白，如β-內醯胺酶；DNA酶；抑制素；促進素；激素或生長因子的受體；整合素；蛋白質A或D；類風濕因子；血小板衍生生長因子（PDGF）；表皮生長因子（EGF）；轉化生長因子（TGF）如TGF-α和TGF-β，包括TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、TGF-β4或TGF-β5；胰島素樣生長因子-I和-II（IGF-I和IGF-II）；des(1-3)-IGF-I（腦IGF-I），胰島素樣生長因子結合蛋白；CD蛋白，如CD-3、CD-4、CD-8和CD-19；促紅細胞生成素；骨誘導因子；免疫毒素；干擾素如干擾素-α（例如，干擾素α2A）、干擾素-β、干擾素-γ、干擾素-λ和共有序列干擾素；集落刺激因子（CSF），例如M-CSF、GM-CSF和G-CSF；白介素（IL），例如IL-1至IL-10；超氧化物歧化酶；T細胞受體；表面膜蛋白；衰變加速因子；運輸蛋白；歸巢受體（homing receptor）；地址素；生育抑制劑，如前列腺素；生育促進劑；調節蛋白；抗體（包括其片段）和嵌合蛋白，如免疫黏附素；該等化合物的先質、衍生物、前藥和類似物，以及該等化合物的藥學上可接受的鹽，或它們的先質、衍生物，前藥和類似物。合適的蛋白質或肽可以是天然的或重組的，包括例如融合蛋白。

【0225】 由本文描述的顆粒產生的多肽（例如蛋白質）的實例還包括CCL1、CCL2(MCP-1)、CCL3(MIP-1α)、CCL4(MIP-1β)、CCL5(RANTES)、CCL6、CCL7、CCL8、CCL9(CCL10)、CCL11、CCL12、CCL13、CCL14、CCL15、CCL16、CCL17、CCL18、CCL19、CCL20、CCL21、CCL22、CCL23、CCL24、CCL25、CCL26、CCL27、CCL28、CXCL1(KC)、CXCL2(SDF1a)、CXCL3、CXCL4、CXCL5、CXCL6、CXCL7、CXCL8（IL8）、CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL12、CXCL13、CXCL14、CXCL15、CXCL16、CXCL17、CX3CL1、XCL1、XCL2、TNFA、TNFB(LTA)、TNFC(LTB)、

TNFSF4、TNFSF5（CD40LG）、TNFSF6、TNFSF7、TNFSF8、TNFSF9、TNFSF10、TNFSF11、TNFSF13B、EDA、IL2、IL15、IL4、IL13、IL7、IL9、IL21、IL3、IL5、IL6、IL11、IL27、IL30、IL31、OSM、LIF、CNTF、CTF1、IL12a、IL12b、IL23、IL27、IL35、IL14、IL16、IL32、IL34、IL10、IL22、IL19、IL20、IL24、IL26、IL29、IFNL1、IFNL2、IFNL3、IL28、IFNA1、IFNA2、IFNA4、IFNA5、IFNA6、IFNA7、IFNA8、IFNA10、IFNA13、IFNA14、IFNA16、IFNA17、IFNA21、IFNB1、IFNK、IFNW1、IFNG、IL1A（IL1F1）、IL1B（IL1F2）、IL1Ra（IL1F3）、IL1F5（IL36RN）、IL1F6（IL36A）、IL1F7（IL37）、IL1F8（IL36B）、IL1F9（IL36G）、IL1F10（IL38）、IL33（IL1F11）、IL18（IL1G）、IL17、KITLG、IL25 (IL17E)、CSF1（M-CSF）、CSF2（GM-CSF）、CSF3（G-CSF）、SPP1、TGFB1、TGFB2、TGFB3、CCL3L1、CCL3L2、CCL3L3、CCL4L1、CCL4L2、IL17B、IL17C、IL17D、IL17F、AIMP1（SCYE1）、MIF、Areg、BC096441、Bmp1、Bmp10、Bmp15、Bmp2、Bmp3、Bmp4、Bmp5、Bmp6、Bmp7、Bmp8a、Bmp8b、C1qtnf4、Ccl21a、Ccl27a、Cd70、Cer1、Cklf、Clcf1、Cmtm2a、Cmtm2b、Cmtm3、Cmtm4、Cmtm5、Cmtm6、Cmtm7、Cmtm8、Crlf1、Ctf2、Ebi3、Edn1、Fam3b、Fasl、Fgf2、Flt3l、Gdf10、Gdf11、Gdf15、Gdf2、Gdf3、Gdf5、Gdf6、Gdf7、Gdf9、Gm12597、Gm13271、Gm13275、Gm13276、Gm13280、Gm13283、Gm2564、Gpi1、Grem1、Grem2、Grn、Hmgb1、Ifna11、Ifna12、Ifna9、Ifnab、Ifne、Il17a、Il23a、Il25、Il31、Iltifb,Inhba、Lefty1、Lefty2、Mstn、Nampt、Ndp、Nodal、Pf4、Pglyrp1、Prl7d1、Scg2、Scgb3a1、Slurp1、Spp1、Thpo、Tnfsf10、Tnfsf11、Tnfsf12、Tnfsf13、Tnfsf13b、Tnfsf14、Tnfsf15、Tnfsf18、Tnfsf4、Tnfsf8、Tnfsf9、Tslp、Vegfa、Wnt1、Wnt2、Wnt5a、Wnt7a、Xcl1、腎上腺素、褪黑素、三碘甲狀腺原胺酸、前列腺素、白三烯、前列腺環素、

血栓素、胰島澱粉樣多肽、苗勒抑制因子或激素、脂聯素、促腎上腺皮質激素、血管緊張素、血管加壓素、精胺酸加壓素、心鈉素（atriopeptin）、腦利鈉肽、降鈣素、縮膽囊素、皮質抑素、腦啡肽、內皮素、促紅細胞生成素、卵泡刺激素、甘丙肽、胃抑制多肽、胃泌素、食欲刺激素、升糖素、類升糖素肽-1、促性腺激素釋放激素、鐵調素、人絨毛膜促性腺激素、人胎盤催乳素、抑制素、生長調節素、瘦素、促脂解素、黑素細胞刺激素、胃動素、增食欲素、催產素、胰多肽、垂體腺苷酸環化酶活化肽、鬆弛素、腎素、促胰液素、生長抑素、血小板生成素、促甲狀腺激素、促甲狀腺激素釋放激素、血管活性腸肽、雄激素、α-葡萄糖苷酶（也稱為酸性麥芽糖酶、糖原磷酸化酶、糖原脫支酶、磷酸果糖激酶、磷酸甘油酸激酶、磷酸甘油酸變位酶、乳酸脫氫酶、肉毒鹼棕櫚醯基轉移酶、肉毒鹼和肌腺苷酸脫胺酶。

【0226】 在一些實施方式中，蛋白質係替代療法或替代蛋白質。在一些實施方式中，替代療法或替代蛋白質係凝血因子或凝結因子，例如因子VIII（例如，包含天然存在的人因子VIII胺基酸序列或其變體）或因子IX（例如，包含天然發生的人因子IX胺基酸序列或其變體）。

【0227】 在一些實施方式中，將細胞工程化以表現人因子VIII蛋白，例如重組因子VIII。在一些實施方式中，重組因子VIII係B結構域缺失的重組因子VIII（FVIII-BDD）。在一些實施方式中，細胞衍生自人RPE細胞系並且包含編碼圖2A中所示的FVIII-BDD胺基酸序列的外源核酸序列（SEQ ID NO: 1）。

【0228】 在一些實施方式中，將細胞工程化以表現FIX，例如野生型人FIX，例如圖2B中所示的（SEQ ID NO: 2）或其多態變體（例如，在SEQ ID NO: 2的胺基酸位置148處丙胺酸取代蘇胺酸）。在一些實施方式中，將細胞工程化以表現野生型FIX蛋白的功能獲得（GIF）性變體（FIX-GIF），其

中GIF變體具有比相應的野生型FIX更高的比活性。在一些實施方式中，細胞衍生自人RPE細胞系並且包含編碼SEQ ID NO: 2的外源核酸序列，除了在對應於SEQ ID NO: 2的胺基酸位置338的位置處胺基酸取代精胺酸。在一些實施方式中，在對應於SEQ ID NO: 2的胺基酸位置338的位置處的取代胺基酸係丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、組胺酸、亮胺酸、賴胺酸或酪胺酸。在一些實施方式中，由本文描述的顆粒中包含的細胞編碼的FIX蛋白係FIX-padua蛋白，並且包含SEQ ID NO: 36，基本上由SEQ ID NO: 36組成或由SEQ ID NO: 36組成（圖17）。

【0229】 在一些實施方式中，包封的細胞衍生自人RPE細胞系並且包含外源核酸序列，其包含與多肽的編碼序列可有效地連接的啟動子序列（例如，SEQ ID NO: 26的核苷酸337-2069）。在實施方式中，編碼序列係圖17中所示的密碼子優化的FVIII-BDD編碼序列（SEQ ID NO: 9、10、11、12、13、14、15、16或17）或圖17中所示的密碼子優化的FIX-padua編碼序列（SEQ ID NO: 19、20或21）。

【0230】 在一些實施方式中，顆粒係二室水凝膠膠囊，其中內室由包含約2000萬個細胞/ml的聚合物溶液形成，其中該等細胞衍生自ARPE-19細胞系，並包含SEQ ID NO: 26的核苷酸337-2069，其可操作地連接於圖17所示的密碼子優化的FVIII-BDD編碼序列。在實施方式中，FVIII-BDD編碼序列係SEQ ID NO: 15。

【0231】 在一些實施方式中，替代療法或替代蛋白質係酶，例如α-半乳糖苷酶、α-L-艾杜糖醛酸酶（IDUA）或N-磺基葡糖胺磺基水解酶（SGSH）。在一些實施方式中，替代療法或替代蛋白質係酶，例如α-半乳糖苷酶A（例如，包含天然存在的人α-半乳糖苷酶A胺基酸序列或其變體）。在一些實施方式中，替代療法或替代蛋白質係細胞介素或抗體。

【0232】 在一些實施方式中，治療劑係糖，例如單糖、二糖、寡糖或多糖。在一些實施方式中，糖包含三糖、四糖、五糖、六糖或七糖部分。在一些實施方式中，糖包含線性單糖或環化單糖。在一些實施方式中，糖包含葡萄糖、半乳糖、果糖、鼠李糖、甘露糖、阿拉伯糖、葡糖胺、半乳糖胺、唾液酸、甘露糖胺、葡糖醛酸、半乳糖醛酸、甘露糖醛酸或古洛糖醛酸部分。在一些實施方式中，糖與蛋白質連接（例如，N-連接的聚糖或O-連接的聚糖）。示例性的糖包括葡萄糖、半乳糖、果糖、甘露糖、鼠李糖、蔗糖、核糖、木糖、唾液酸、麥芽糖、直鏈澱粉、菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖、甘露聚糖、凝集素、果膠、澱粉、纖維素、肝素、透明質酸、幾丁質、支鏈澱粉或糖原。在一些實施方式中，治療劑係糖醇。

【0233】 在一些實施方式中，治療劑係脂質。脂質可以是疏水的或兩親的，並且可以形成三級結構，例如脂質體、囊泡或膜，或插入脂質體、囊泡或膜中。脂質可包含脂肪酸、甘油脂、甘油磷脂、甾醇脂質、異戊二烯脂質、鞘脂、糖脂、聚酮化合物或鞘脂。由包封的細胞產生的脂質的實例包括花生四烯乙醇胺、二十二碳六烯酸、前列腺素、白三烯、血栓素、類花生酸、甘油三酯、大麻素、磷脂醯膽鹼、磷脂醯乙醇胺、磷脂醯肌醇、磷脂酸、神經醯胺、鞘磷脂、腦苷脂、神經節苷脂、雌激素、雄酮、睾酮、膽固醇、類胡蘿蔔素、醌、氫醌或泛醌。

【0234】 在一些實施方式中，治療劑係小分子。小分子可包括由細胞產生的天然產物。在一些實施方式中，小分子具有差的可用性或不符合Lipinski規則5（用於估計小分子是否可能是人體中的口服活性藥物的一組指導；參見，例如，Lipinski, C.A. et al (2001) *Adv Drug Deliv*[藥物遞送進展] 46:2-36）。示例性小分子天然產物包括抗細菌藥物（例如，卡蘆莫南（carumonam），達托黴素（daptomycin）、非達黴素（fidaxomicin）、磷黴素（fosfomycin）、

ispamicin、硫酸微黴素（micronomicin sulfate）、米卡黴素、（miocamycin）mupiocin、硫酸奈替米星（netilmicin sulfate）、替考拉寧（teicoplanin）、噻烯黴素（thienamycin）、利福黴素（rifamycin）、紅黴素（erythromycin）、萬古黴素（vancomycin））、抗寄生蟲藥物（例如、青蒿素（artemisinin）、伊維菌素（ivermectin））、一種抗癌藥物（如多柔比星（doxorubicin）、阿克拉黴素（aclarubicin）、胺基乙醯丙酸、阿加來必（arglabin）、高三尖杉酯鹼（omacetaxine mepesuccinate）、紫杉醇（paclitaxel）、噴司他丁（pentostatin）、培洛黴素（peplomycin）、羅米地辛（romidepsin）、trabectdin、放線菌素D（actinomycin D）、博來黴素（bleomycin）、色黴素A（chromomycin A）、柔紅黴素（daunorubicin）、甲醯四氫葉酸、（leucovorin）新抑癌蛋白（neocarzinostatin）、鏈脲佐菌素（streptozocin）、trabectedin、長春鹼（vinblastine）、長春新鹼（vincristine））、抗糖尿病藥物（如伏格列波糖（voglibose））、中樞神經系統藥物（如左旋多巴（L-dopa）、加蘭他敏（galantamine）、zicontide）、他汀類藥物（例如、美伐他汀（mevastatin））、抗真菌藥物（例如、煙麴黴素（fumagillin）、環孢菌素（cyclosporin））、1-去氧野尻黴素和茶鹼（1-deoxynojirimycin）、甾醇（膽固醇、雌激素、睾酮）。另外的小分子天然產物描述於Newman, D.J. And 和Cragg, M. (2016) *J Nat Prod*[自然前藥雜誌] 79:629-661和Butler, M.S.等人(2014) *Nat Prod Rep [自然前藥報導]*31:1612-1661，其全部內容藉由引用併入本文。

【0235】 在一些實施方式中，將細胞工程化以合成非蛋白質或非肽小分子。例如，在一個實施方式中，工程化細胞可以產生他汀類藥物（例如，牛磺酸抑制素、普伐他汀、氟伐他汀或阿托伐他汀）。

【0236】 在一些實施方式中，治療劑係抗原（例如，病毒抗原、細菌抗原、真菌抗原、植物抗原、環境抗原或腫瘤抗原）。熟悉該項技術者認為抗原

係免疫刺激性的，即，能夠刺激免疫應答或對生物或其衍生的分子提供有效免疫。抗原可以是核酸、肽、蛋白質、糖、脂質或其組合。

【0237】 包含細胞的顆粒可以產生單一治療劑或多個治療劑。多個治療劑可以相關或可以形成複合物。在一些實施方式中，從包含細胞的顆粒分泌或釋放的治療劑係活性形式。在一些實施方式中，治療劑從包含無活性形式的細胞的顆粒中分泌或釋放，例如作為前藥。在後一種情況下，治療劑可以並下游試劑（例如酶）活化。

治療方法

【0238】 本文描述了藉由給予或植入包含第一室、第二室和具有式 (I) 之化合物（例如，如本文所述）的顆粒或包含其的組成物來預防或治療受試者中的疾病、障礙或病症的方法。在一些實施方式中，本文所述的方法直接或間接地減少或減輕疾病、障礙或病症的至少一種症狀。在一些實施方式中，本文所述的方法預防或減緩疾病、障礙或病症的發作。在一些實施方式中，該受試者係人。

【0239】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症影響身體系統，例如神經系統（例如，外周神經系統（PNS）或中樞神經系統（CNS））、血管系統、骨骼系統、呼吸系統、內分泌系統、淋巴系統、生殖系統或胃腸道。在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症影響身體的一部分，例如血液、眼睛、腦、皮膚、肺、胃、口、耳、腿、足、手、肝、心臟、腎、骨、胰腺、脾臟、大腸、小腸、脊髓、肌肉、卵巢、子宮、陰道或陰莖。

【0240】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係神經變性疾病、糖尿病、心臟病、自身免疫疾病、癌症、肝病、溶酶體貯積病、血液凝血障礙或凝結障礙、骨科病症、胺基酸代謝紊亂。

【0241】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係神經變性疾病。示例性神經變性疾病包括阿茲海默症、杭丁頓氏症、帕金森氏病（PD）、肌肉萎縮性脊髓側索硬化症（ALS）、多發性硬化症（MS）和腦癱（CP）、齒狀核紅核蒼白球雷維體萎縮症（dentatorubro-pallidoluysian atrophy，DRPLA）、神經元核內透明包涵體疾病（NIHID）、雷維體失智、唐氏症、哈勒沃登-施帕茨病（Hallervorden-Spatz disease）、朊病毒病、嗜銀顆粒失智、皮質基底節變性（cortocobasal degeneration）、拳擊手型失智症、彌漫性神經原纖維纏結、Gerstmann-Straussler-Scheinker病、庫賈氏病（Jakob-Creutzfeldt disease）、尼曼－匹克二氏病（Niemann-Pick disease）3型、進行性核上性麻痹、亞急性硬化性全腦炎、脊髓小腦共濟失調、匹克氏病（Pick's disease）和齒狀核紅核蒼白球雷維體萎縮症。

【0242】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係自身免疫疾病，例如硬皮病、多發性硬化、狼瘡或過敏。

【0243】 在一些實施方式中，該疾病係肝臟疾病，例如乙型肝炎、丙型肝炎、肝硬化、NASH。

【0244】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係癌症。示例性癌症包括白血病，淋巴瘤、黑素瘤、肺癌、腦癌（例如、膠質母細胞瘤）、肉瘤、胰腺癌、腎癌、肝癌、睾丸癌、前列腺癌或子宮癌。

【0245】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係骨科病症。示例性骨科病症包括骨質疏鬆症、骨壞死、佩吉特病或骨折。

【0246】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係溶酶體貯積病。示例性溶酶體貯積病包括戈謝病（例如，I型、II型、III型）、泰-薩二氏病（Tay-Sachs disease）、Fabry病（Fabry disease）、法伯病（Farber disease）、賀勒氏綜合症（Hurler syndrome）（也稱為黏多糖貯積症I型（MPS I））、亨特

氏綜合症（Hunter syndrome）、溶酶體酸性脂肪酶缺乏症、尼曼－皮克病（Niemann-Pick disease）、唾液酸貯積病（Salla disease）、沙費利波綜合症（Sanfilippo syndrome）（也稱為黏多糖貯積症IIIA型（MPS3A））、多種硫酸酯酶缺乏症、Maroteaux-Lamy綜合症、異染性腦白質營養不良、克拉伯病（Krabbe disease）、施艾氏綜合症（Scheie syndrome）、賀勒氏-施艾氏綜合症（Hurler-Scheie syndrome）、Sly氏症候群（Sly syndrome）、透明質酸酶缺乏症、龐培氏病（Pompe disease）、Danon病、神經節苷脂貯積病或莫奎歐氏症候群（Morquio syndrome）。

【0247】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係血液凝血障礙或凝結障礙。示例性血液凝血障礙或凝結障礙包括血友病（例如，血友病A或血友病B）、血管性血友病（Von Willebrand disease）、血小板減少症、尿毒癥、Bernard-Soulier綜合症、因子XII缺乏、維生素K缺乏或先天性無纖維蛋白原血症。

【0248】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係胺基酸代謝障礙，例如苯丙酮尿症、酪胺酸血症（例如，1型或2型）、尿黑酸尿症、高胱胺酸尿症、高同型半胱胺酸血症、楓糖尿病。

【0249】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係脂肪酸代謝障礙，例如高脂血症、高膽固醇血症、半乳糖血症。

【0250】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係嘌呤或嘧啶代謝障礙，例如萊施-奈恩綜合症（Lesch-Nyhan syndrome）。

【0251】 在一些實施方式中，該疾病、障礙或病症係糖尿病（例如，I型或II型糖尿病）。

【0252】 本揭露進一步包括用於鑒定患有或懷疑患有本文所述的疾病、障礙或病症的受試者的方法，並且基於這種鑒定，向受試者施用包含第一室、

第二室和具有式 (I) 之化合物（例如，如本文所述）的顆粒或包含此類顆粒的組成物。在實施方式中，該受試者係人。

藥物組成物、套組（kit）以及給藥

【0253】 本揭露還包括含有本文所述顆粒的藥物組成物，以及其套組。

【0254】 在一些實施方式中，藥物組成物包含顆粒，該顆粒包含第一室、第二室和具有式 (I) 之化合物，以及藥學上可接受的賦形劑。在一些實施方式中，藥物組成物中的顆粒包含細胞（例如人細胞，例如工程化的人細胞）和藥學上可接受的賦形劑。在一些實施方式中，顆粒以有效量提供在藥物組成物中。在一些實施方式中，該有效量係治療有效量。在一些實施方式中，該有效量係預防有效量。

【0255】 在此描述的藥物組成物可以藉由藥理學領域中已知的任何方法來製備。通常，此類準備的方法包括以下步驟：使在顆粒（例如顆粒，即，“活性成分”）與一種載體和/或一種或多種其他輔助成分結合，並且然後如果必要和/或希望，使產品成形和/或包裝成希望的單劑量單位或多劑量單位。

【0256】 藥物組成物可以呈單一單位劑量和/或呈多個單一單位劑量進行製備、包裝和/或批量出售。如在此所使用，“單位劑量”係包含活性成分的藥物組成物的預定量（即，顆粒數量）的離散量。該活性成分的量通常等於將要向受試者給予的該活性成分的劑量和/或這樣一種劑量的一個合宜部分，例如像這樣一種劑量的一半或三分之一。

【0257】 本揭露的藥物組成物中該活性成分、該藥學上可接受的賦形劑和/或任何另外的成分的相對量將取決於所治療的受試者的身份、尺寸和/或情況並且進一步取決於給予該組成物的路徑而變化。舉例來說，該組成物可以包括在0.1%和100%（w/w）之間的活性成分。

【0258】 術語“藥學上可接受賦形劑”係指不會破壞與其一起配製的化合物的藥理學活性的一種無毒的載體、佐劑、稀釋劑或媒介物。可用於製備本揭露的藥物組成物的藥學上可接受的賦形劑係藥物配製領域中公知的任何賦形劑，包括惰性稀釋劑、分散劑和/或造粒劑、表面活性劑和/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝液、潤滑劑和/或油。在製備本揭露的藥物組成物中有用的藥學上可接受的賦形劑包括但不限於：離子交換劑、氧化鋁、硬脂酸鋁、卵磷脂、血清蛋白（例如人血清白蛋白）、緩衝物質（例如磷酸鹽）、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀、飽和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、鹽或電解質（例如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽）、膠體矽、三矽酸鎂、聚乙烯吡咯啶酮、基於纖維素的物質、聚乙二醇、羧甲基纖維素鈉、聚丙烯酸酯、蠟、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

【0259】 本文所述的顆粒可以口服、腸胃外（包括皮下、肌肉內和皮內）、局部、直腸、鼻腔、腫瘤內、鞘內、口腔、陰道或藉由植入的儲庫施用。在一些實施方式中，提供的顆粒或組成物可皮下給予或藉由植入給予。

【0260】 在一些實施方式中，本文所述的顆粒和相關組成物可以施用於或植入身體的某個區域中或其上，例如黏膜表面或體腔。示例性給予或植入部位包括腹膜腔（例如，小網膜囊）、脂肪組織、心臟、眼、肌肉、脾、淋巴結、食道、鼻、鼻竇、牙齒、牙齦、舌、口、喉、小腸、大腸、甲狀腺、骨（如髖或關節）、乳房、軟骨、陰道、子宮、輸卵管、卵巢、陰莖、睾丸、血管、肝、腎、中樞神經系統（如腦、脊髓、神經）、或耳（如耳蝸）。

【0261】 在一些實施方式中，將本文所述的顆粒和相關組成物施用於或植入除中樞神經系統（例如腦、脊髓、神經）之外的部位。在一些實施方式

中，將本文所述的顆粒和相關組成物施用於或植入除眼睛（例如視網膜）以外的部位。

【0262】 本揭露的該等組成物的無菌可注射形式可以是水性或油性懸浮液。該等懸浮液可以按照本領域中已知的技術利用恰當的分散或濕潤劑以及懸浮劑來配製。無菌可注射的製劑還可以是在非毒性的、胃腸外可接受的稀釋劑或溶劑中的一種無菌可注射的溶液或懸浮液，例如作為在1.3-丁二醇中的一種溶液。可採用的可接受的載體以及溶劑有水、林格氏溶液、以及等滲氯化鈉溶液。此外，常規採用無菌的固定油作為溶劑或懸浮介質。

【0263】 對於眼科用途，提供的藥學上可接受的組成物可以配製成微粉化懸浮液或軟膏如礦脂。

【0264】 雖然對在此提供的藥物組成物的描述主要涉及適合用於向人給予的藥物組成物，但熟練技術人員將理解此類組成物通常是適合用於向所有分類的動物給予。為了使上述組成物適合於對多種動物給藥，將適合於對人類給藥的藥物組成物進行修飾係很好理解的，並且普通技術的獸醫藥理學家可以用普通實驗設計或操作此類修飾。

【0265】 本文所述的顆粒和相關組成物可以配製成劑量單位形式，例如單一單位劑型，以便於給藥和劑量均勻。可係要理解的是，本揭露的組成物的總劑量和使用方案將藉由主治醫生在正確醫學判斷的範圍內進行決定。對於任何特定患者或生物體的特定治療有效劑量水平將取決於多種因素，包括正在治療的疾病和病症的嚴重程度；所用特定活性成分的活性；所使用的特定組成物；受試者的年齡、體重、總體健康、性別和飲食；給藥時間、給藥途徑和所用特定活性成分的排泄率；治療的持續時間；與所用特定活性成分組合或巧合使用的藥物；以及醫學領域眾所周知的因素。

【0266】 實現有效量所需要的治療的精確量將例如取決於受試者的物種、年齡和一般情況；副作用或病症的嚴重性；一種或多種具體顆粒的身份；給予模式等在受試者與受試者之間變化。所需劑量可以遞送一天三次，一天兩次，一天一次，隔一天一次，每三天一次，一週一次，兩週一次，三週一次或四週一次。在某些實施方式中，可以使用多次給予（例如，兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次給予）來遞送希望的劑量。

【0267】 應理解，如本文所述的顆粒和相關組成物可與一種或多種另外的藥學試劑組合給藥。所述顆粒或組成物可以與另外的藥學試劑組合給藥，該等藥學試劑可以提高化合物或組成物的生物利用率，減少和/或改善它們的新陳代謝，抑制它們的排泄和/或改善它們在身體內的分佈。也應當認識到的是，所使用的療法對於相同疾病可以達到希望的效果，和/或其可能達到不同的效果。

【0268】 本揭露還涵蓋了套組（例如，藥物包）。本發明的套組有用於預防和/或治療本文所述的任何疾病、障礙或病症。提供的該套組可以包括如本文所述的本發明的藥物組成物或顆粒，以及容器（例如，小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分裝包，或其它合適的容器）。在一些實施方式中，提供的套組可以進一步視情況包括第二個容器，其包括用於如本文所述的本發明的藥物組成物或顆粒的稀釋或懸浮的藥用輔料。在一些實施方式中，提供在該容器和該第二個容器中的如本文所述的本發明的藥物組成物或可以進行組合以形成一個單位劑型。

製造顆粒的方法

【0269】 本揭露還包括製備本文所述顆粒的方法，例如包含第一室、第二室和具有式 (I) 之化合物的顆粒。在顆粒係水凝膠膠囊的一些實施方式中，

製備顆粒的方法包括使包含第一和第二聚合物溶液（例如，各自包含形成水凝膠的聚合物）的多個液滴與水性交聯溶液接觸。可以使用本領域已知的任何技術形成液滴。

【0270】 本文所述顆粒的每個室可包含未經修飾的聚合物，用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物，或其共混物。簡而言之，在實施製備配置為雙室水凝膠膠囊的顆粒的方法中，一定體積的第一聚合物溶液（例如，包含未經修飾的聚合物，用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物，或其共混物，並且視情況包含細胞）被載入到連接到同軸針的內腔的第一注射器中。然後可以將第一注射器連接到注射泵，該注射泵在容器上方垂直地定向，該容器包含交聯劑、緩衝液和滲透壓調節劑。一定體積的第二聚合物溶液（例如，包含未經修飾的聚合物，用具有式 (I) 之化合物修飾的聚合物，或其共混物，並且視情況包含細胞）被載入連接到同軸針的外腔的第二注射器中。然後，第二注射器可以連接到相對於含有交聯溶液的容器水平定向的注射泵。然後可以將高壓發電機連接到針的頂部和底部。然後，注射泵和發電機可用於通過注射器（其設定被確定為實現聚合物溶液的所需液滴速率）擠出第一和第二聚合物溶液進入交聯溶液。技術人員可以容易地確定針腔尺寸、電壓範圍、流速、液滴速率和液滴距離的各種組合，以產生2室水凝膠膠囊組成物，其中大部分（例如，至少80%，85%，90%或更多）的膠囊在目標尺寸的10%範圍內並且具有球狀形狀。在排出第一和第二體積的聚合物溶液後，可以使液滴在交聯溶液中交聯一段時間，例如約5分鐘。

【0271】 用於製備毫膠囊（例如，1.5 mm直徑的毫膠囊）組成物的示例性製程參數包括以下。同軸針以足以提供從針尖到溶液表面的下落距離的距離設置在交聯溶液的表面上方。在實施方式中，針尖與溶液表面之間的距離在1至5 cm之間。在實施方式中，第一和第二聚合物溶液通過針擠出，總

流速為在0.05 mL/min至5 mL/min之間，或在0.05 mL/min至2.5 mL/min之間，或在0.05 mL/min至約1 mL/min之間，或在0.05 mL/min至0.5 mL/min之間，或在0.1 mL/min至0.5 mL/min之間。在實施方式中，第一和第二聚合物溶液通過針擠出，總流速為約0.05 mL/min、0.1 mL/min、0.15 mL/min、0.2 mL/min、0.25 mL/min、0.3 mL/min、0.35 mL/min、0.4 mL/min、0.45 mL/min、或0.5 mL/min。在實施方式中，第一和第二聚合物溶液通過針的流速基本相同。在實施方式中，第一和第二聚合物溶液通過針的流速係不同的。

【0272】 在實施方式中，儀器的電壓在1 kV至20 kV之間，或在1至15 kV之間，或在1 kV至10 kV之間，或在5 kV至10 kV之間。可以調節電壓直到達到所需的液滴速率。在實施方式中，儀器的液滴速率在1滴/10秒至50滴/10秒之間，或在1滴/10秒至25滴/10秒之間。

【0273】 在實施方式中，確定交聯溶液表面上的非顆粒碎片的數量。然後可以收集已經落到交聯容器底部的顆粒，例如藉由將含有顆粒的交聯溶液轉移到單獨的容器中，溶液表面上任何非顆粒碎片留在原始交聯容器中。然後可以使除去的顆粒沈降，可以除去交聯溶液，並且然後用緩衝液（例如HEPES緩衝液）洗滌顆粒一次或多次。在實施方式中，藉由顯微鏡檢查所得顆粒組成物（例如，顆粒的製劑）的一個或多個等分試樣以評估組成物的品質，例如顆粒缺陷和衛星顆粒的數量。

【0274】 在一些實施方式中，交聯溶液還包含製程添加劑（例如，親水的非離子表面活性劑）。製程添加劑可降低交聯溶液的表面張力。可作為本揭露中的製程添加劑的試劑包括聚山梨醇酯型表面活性劑、聚環氧乙烷（PEO）和聚環氧丙烷（PPO）的共聚物、聚(環氧乙烷)-聚(環氧丙烷)-聚(環氧乙烷)（PEO-PPO-PEO）三嵌段共聚物和非離子表面活性劑、例如Tween® 20、Tween® 80、Triton™X-100、IGEPAL® CA-630、泊洛沙姆188或泊洛沙

姆407，或緊接著下面的示例性表面活性劑表中列出的具有基本相同的化學和物理性質的表面活性劑。

示例性表面活性劑表			
品牌或通用名稱	商業供應商	近似平均分子量（g/mol）	親水性 HLB[a]
Tween® 20[b]	密理博西格瑪公司（Millipore Sigma）	1228	16.7
Tween® 80[c]	密理博西格瑪公司（Millipore Sigma）	1310	15
Triton™ X-100[d]	密理博西格瑪公司（Millipore Sigma）	625	13.4
IGEPAL® CA-630[e]	密理博西格瑪公司（Millipore Sigma）	603	13
泊洛沙姆188[f]	密理博西格瑪公司（Millipore Sigma）	8400	>24
泊洛沙姆407[g]	密理博西格瑪公司（Millipore Sigma）	12,500	18-23

[a]親水-親脂平衡

[b]化學名稱和同義詞：聚乙二醇脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚氧乙烯（20）脫水山梨糖醇單月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚氧乙烯20脫水山梨糖醇單十二烷酸酯

[c]化學名稱和同義詞：聚乙二醇脫水山梨糖醇單油酸酯、聚氧乙烯（20）脫水山梨糖醇單油酸酯、聚山梨醇酯80、(x)-脫水山梨糖醇單-9-十八碳烯酸酯聚(氧基-1,2-乙二基)

[d]化學名稱和同義詞：4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基-聚乙二醇、*t*-辛基苯氧基聚乙氧基乙醇、聚乙二醇三級-辛基苯基醚；辛基酚乙氧基化物、辛基酚環氧乙烷縮合物

[e]化學名稱和同義詞：辛基苯氧基聚乙氧基乙醇、辛基苯氧基聚(乙烯氧基)乙醇，支鏈

[f]化學名稱：聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)

[g]化學名稱：聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)

【0275】 在一些實施方式中，製程添加劑係非離子表面活性劑。在實施方式中，製程添加劑包含一種以上的表面活性劑，例如一種以上的親水性表面活性劑。在一些實施方式中，製程添加劑不含Tween® 20（聚山梨醇酯20）或Triton™ X-100。在實施方式中，製程添加劑係IGEPAL® CA-630（聚乙二醇脫水山梨糖醇單油酸酯）。在一些實施方式中，加工添加劑係泊洛沙姆188。

【0276】 在一些實施方式中，製程添加劑（例如表面活性劑）以至少0.0001%或更高的濃度存在於交聯溶液中。在一些實施方式中，交聯溶液包含至少0.001%、0.01%或0.1%的製程添加劑。在一些實施方式中，製程添加劑以選自約0.001%至約0.1%、約0.005%至約0.05%、約0.005%至約0.01%、和約0.01%至約0.5%的濃度存在。在實施方式中，製程添加劑係表面活性劑並且以低於表面活性劑的臨界膠束濃度的濃度存在。

【0277】 在一些實施方式中，交聯劑包含單一類型的二價陽離子或不同類型的混合物，例如Ba^{2+}、Ca^{2+}、Sr^{2+}中的一種或多種。在一些實施方式中，交聯劑係$BaCl_2$，例如濃度為1 mM至100 mM或7.5 mM至20 mM。在一些實施方式中，交聯劑係$CaCl_2$，例如濃度為50 mM至100 mM。在一些實施方式中，交聯劑係$SrCl_2$，例如濃度為37.5 mM至100 mM。在一些實施方式中，交聯劑係$BaCl_2$（例如，5 mM至20 mM）和$CaCl_2$（例如，37.5 mM至12.5 mM）的混合物或$BaCl_2$（例如，5 mM至20 mM）和$SrCl_2$（例如，37.5 mM至12.5 mM）的混合物。

【0278】 在一些實施方式中，交聯劑係$SrCl_2$，並且製程添加劑係濃度小於0.1%例如約0.005%至0.05%、約0.005%至約0.01%的Tween® 80（或在示例性

表面活性劑表中列出的具有基本相同的化學和物理性質的表面活性劑）。在一些實施方式中，$SrCl_2$的濃度為約50 mM。在一些實施方式中，交聯劑係$SrCl_2$，並且製程添加劑係濃度為1%的泊洛沙姆188。

【0279】 選擇水性交聯溶液中緩衝液的類型和濃度以使溶液pH保持在大約中性，例如約6.5至約7.5，約7.0至約7.5，或約7.0。在實施方式中，緩衝液與待包封在顆粒中的生物材料例如細胞相容。在一些實施方式中，水性交聯溶液中的緩衝液包含HEPES(4-(2-羥乙基)-1-哌啡乙磺酸）。

【0280】 選擇水性交聯溶液中的滲透壓調節劑以將溶液滲透壓保持在與聚合物溶液的滲透壓（在一些實施方式中包含細胞懸浮液）類似的值，例如具有可達20%、10%或5%更高或更低方差滲透壓。在一些實施方式中，滲透壓劑係濃度為0.1 M至0.3 M的甘露醇。

【0281】 在一些實施方式中，交聯溶液包含25 mM HEPES緩衝液、20 mM $BaCl_2$、0.2 M甘露醇和0.01%泊洛沙姆188。

【0282】 在一些實施方式中，交聯溶液包含50 mM氯化鋇六水合物，0.165 M甘露醇，25 mM HEPES和0.01%表面活性劑（其具有在吐溫80的示例性表面活性劑表中列出的基本相同的化學和物理性質）。

【0283】 在實施方式中，製程添加劑係泊洛沙姆188，其在洗滌步驟後以可檢測的量存在於顆粒組成物（例如，顆粒的製劑）中。泊洛沙姆188可以藉由本領域已知的任何技術檢測，例如，藉由硫酸鈉沈澱將顆粒部分或完全溶解在組成物的等分試樣中，並藉由LC/MS分析上清液。

【0284】 交聯溶液的表面張力的降低可以藉由本領域已知的任何方法評估，例如，藉由使用接觸角測角儀或張力計，例如藉由掛環法（du Nouy ring method）（參見，例如，Davarci 等人 (2017) *Food Hydrocolloids* [食品親水膠體] 62:119-127）。

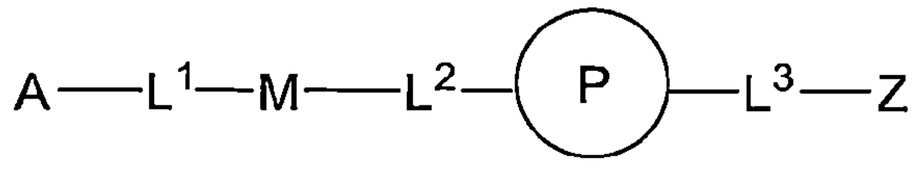
列舉的示例性實施方式

1. 一種顆粒，該顆粒包含：

a) 第一室；

b) 第二室；以及

c) 具有式 (I-a) 之化合物：



(I-a),

或者其藥學上可接受的鹽，其中：

A係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)-、-N(R^C)-、-N(R^C)C(O)-、-C(O)N(R^C)-、-N(R^C)N(R^D)-、-NCN-、-C(=N(R^C)(R^D))O-、-S-、-S$(O)_x$-、-OS$(O)_x$-、-N(R^C)S$(O)_x$-、-S$(O)_x$N(R^C)-、-P(R^F)$_y$-、-Si(OR^A)$_2$-、-Si(R^G)(OR^A)-、-B(OR^A)-、或金屬，其中每一個視情況與連接基團（例如，本文所述的連接基團）連接並且視情況被一個或多個R^1取代；

L^1和L^3各自獨立地是鍵、烷基或雜烷基，其中每個烷基和雜烷基視情況被一個或多個R^2取代；

L^2係鍵；

M係不存在、烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被一個或多個R^3取代；

P係視情況被一個或多個R^4取代的雜芳基；

Z係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基、其各自視情況被一個或多個R^5取代；

每個R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F和R^G獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、疊氮基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯

基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^6取代；

或R^C和R^D與它們所連接的氮原子一起形成視情況被一個或多個R^6取代的環（例如5-7員環）；

每個R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、疊氮基、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-C(O)R^{B1}$,$-OC(O)R^{B1}$、$-N(R^{C1})(R^{D1})$、$-N(R^{C1})C(O)R^{B1}$、$-C(O)N(R^{C1})$、SR^{E1}、$S(O)_xR^{E1}$、$-OS(O)_xR^{E1}$、$-N(R^{C1})S(O)_xR^{E1}$、$-S(O)_xN(R^{C1})(R^{D1})$、$-P(R^{F1})_y$、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

每個R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}、R^{E1}和R^{F1}獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

每個R^7獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、側氧基、羥基、環烷基、或雜環基；

x係1或2；並且

y係2、3或4。

2. 如實施方式1的所述顆粒，其中該第一室被該第二室圍繞。

3. 如實施方式1-2中任一項所述之顆粒，其中該第一室設置在該第二室內。

4. 如實施方式1-3中任一項所述之顆粒，其中該第二室圍繞該第一室形成屏障。

5. 如實施方式1-4中任一項所述之顆粒，其中該第二室的總體積比該第一室的體積大例如1.5x、2x、3x或5x。

6. 如實施方式1-4中任一項所述之顆粒，其中該第二室的微分體積比該第一室的體積大例如1.5x、2x、3x或5x。

7. 如實施方式1-4中任一項所述之顆粒，其中該第二室的總體積比該第一室的體積大約1%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或75%。

8. 如實施方式1-4中任一項所述之顆粒，其中該第二室的微分體積比該第一室的體積大約1%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或75%。

9. 如實施方式1-4中任一項所述之顆粒，其中該第二室的微分體積比該第一室的體積小例如1.5x、2x、3x或5x。

10. 如實施方式1-4中任一項所述之顆粒，其中該第二室的總體積比該第一室的體積小約1%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或75%。

11. 如實施方式1-4中任一項所述之顆粒，其中該第二室的微分體積比該第一室的體積小約1%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或75%。

12. 如實施方式1所述的顆粒，該顆粒包含選自以下的性質：

a) 該第一室包含具有式 (I-a) 之化合物；

b) 該第二室包含具有式 (I-a) 之化合物；

c) 具有式 (I-a) 之化合物設置在該顆粒的外表面上；和/或

d) 該顆粒包含該第一和該第二室之間的介面，並且具有式 (I-a) 之化合物設置在該介面處。

13. 如實施方式12所述的顆粒，該顆粒包含性質a。

14. 如實施方式12-13中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質b。

15. 如實施方式12-14中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質c。

16. 如實施方式12-15中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質d。

17. 如實施方式1所述之顆粒，其中該第一室或該第二室基本上不含具有式 (I-a) 之化合物。

18. 如實施方式1所述之顆粒，其中該顆粒的外表面基本上不含具有式 (I-a) 之化合物。

19. 如實施方式1所述的顆粒，該顆粒包含選自以下的性質：

a) 該第一室基本上不含具有式 (I-a) 之化合物；

b) 該第二室基本上不含具有式 (I-a) 之化合物；

c) 該顆粒的外表面基本上不含具有式 (I-a) 之化合物；或

d) 該顆粒包含該第一室和該第二室之間的介面，並且該介面基本上不含具有式 (I-a) 之化合物。

20. 如實施方式19所述的顆粒，該顆粒包含性質a。

21. 如實施方式19-20中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質b。

22. 如實施方式19-21中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質c。

23. 如實施方式19-22中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質d。

24. 如實施方式19所述的顆粒，該顆粒包含性質a和b。

25. 如實施方式1-24中任一項所述之顆粒，其中該顆粒具有在20奈米至10毫米之間的最大線性尺寸（LLD），例如直徑。

26. 如實施方式1-25中任一項所述之顆粒，其中該顆粒具有在500奈米至10毫米之間的最大線性尺寸（LLD），例如直徑。

27. 如實施方式1-26中任一項所述之顆粒，其中該顆粒具有在1毫米至5毫米之間、例如在1毫米至4毫米之間、在1毫米至3毫米之間、在1毫米至2

毫米之間、在約1.5毫米至2毫米之間、或約1.5毫米的最大線性尺寸（LLD），例如直徑。

28. 如實施方式1-27中任一項所述之顆粒，其中該顆粒被配置為水凝膠膠囊，其中該第一室被該第二室圍繞。

29. 如實施方式28所述之顆粒，其中該第二室的厚度選自由以下組成的組：

（a）1奈米和1毫米；

（b）100奈米和1毫米；以及

（c）500奈米和500微米。

30. 如實施方式29所述之顆粒，其中該第二室的厚度為該顆粒直徑的至少約2.5%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%或80%。

31. 如實施方式1-30中任一項所述之顆粒，其中該顆粒包含細胞。

32. 如實施方式1-31中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含細胞。

33. 如實施方式1-32中任一項所述之顆粒，其中該第二室包含細胞。

34. 如實施方式1-33中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含細胞，並且該第二室不包含細胞。

35. 如實施方式1-34中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含細胞，並且該第二室包含細胞。

36. 如實施方式35所述之顆粒，其中該第一室和該第二室包含相同類型的細胞。

37. 如實施方式35所述之顆粒，其中該第一室中的細胞係與該第二室中的細胞不同類型的細胞。

38. 如實施方式31-36中任一項所述之顆粒，其中該顆粒包含該第一室和該第二室之間的介面，並且細胞設置在該介面處，例如，細胞接觸所述該第一室和該第二室。

39. 如實施方式31-37中任一項所述之顆粒，其中該第二室中細胞的數量或密度小於該第一室中細胞的數量或密度。

40. 如實施方式31-39中任一項所述之顆粒，其中該第一室由聚合物溶液形成，該聚合物溶液包含至少0.5 x 10^6、1 x 10^6、5 x 10^6、10 x 10^6、15 x 10^6或20 x 10^6個細胞/mL。

41. 如實施方式31-40中任一項所述的顆粒其中該第一室由包含至少0.5 x 10^6、1 x 10^6 、5 x 10^6、10 x 10^6、15 x 10^6、20 x 10^6或25 x 10^6個細胞/mL的聚合物溶液或由包含1億至3億個細胞/mL的聚合物溶液形成。

42. 如實施方式31-41中任一項所述之顆粒，其中該顆粒包含至少100；250；500；750；1,000；2,500；5,000；10,000；25,000；或50,000個細胞。

43. 如實施方式31-42中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含至少100；250；500；750；1,000；2,500；5,000；10,000；25,000；或50,000個細胞。

44. 如實施方式31-43中任一項所述之顆粒，其中該等細胞作為單細胞、一個或多個球狀體存在，或與一個或多個微載體結合。

45. 如實施方式31-44中任一項所述之顆粒，其中該顆粒的外表面基本上不含細胞。

46. 如實施方式31-45中任一項所述之顆粒，其中：

a) 將一個或多個細胞設置在該第一室內；

b) 第二室中細胞的數量或密度比該第一室中細胞的數量或密度低至少2、5、10、10^2、10^3或10^4倍；

c) 該第一室（例如該第一室的外邊界）包含具有式 (I-a) 之化合物；或

d) 該第二室（例如該第二室的外邊界）包含具有式 (I-a) 之化合物。

47. 如實施方式46所述的顆粒，該顆粒包含性質a。

48. 如實施方式46-47中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質b。

49. 如實施方式46-48中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質c。

50. 如實施方式46-49中任一項所述的顆粒，該顆粒包含性質d。

51. 如實施方式50所述的顆粒，該顆粒包含性質a和b。

52. 如實施方式50所述的顆粒，該顆粒包含性質a、b和c。

53. 如實施方式50所述的顆粒，該顆粒包含性質a、b和d。

54. 如實施方式50所述的顆粒，該顆粒包含性質a、b、c和d。

55. 如實施方式31-54中任一項所述之顆粒，其中該第二室基本上不包含細胞。

56. 如實施方式31-55中任一項所述之顆粒，其中該細胞係上皮細胞、內皮細胞、成纖維細胞、間質幹細胞或角質形成細胞。

57. 如實施方式31-56中任一項所述之顆粒，其中該細胞係RPE（例如ARPE-19）細胞或MSC。

58. 如實施方式31-56中任一項所述之顆粒，其中該細胞係胰島細胞。

59. 如實施方式31-58中任一項所述之顆粒，其中該細胞表現治療劑（例如多肽）。

60. 如實施方式59所述之顆粒，其中該多肽係因子VIII蛋白或其變體或因子IX蛋白或其變體。

61. 如實施方式59-60中任一項所述之顆粒，其中該多肽包含SEQ ID NO: 1或其變體。

62. 如實施方式59-60中任一項所述之顆粒，其中該多肽包含SEQ ID NO: 2或其變體，例如，在SEQ ID NO: 2的胺基酸位置148處丙胺酸取代蘇胺酸或在SEQ ID NO: 2的胺基酸位置338處亮胺酸取代精胺酸。

63. 如實施方式59所述之顆粒，其中該多肽係胰島素（例如，胰島素A鏈、胰島素B鏈或胰島素原）。

64. 如實施方式1-63中任一項所述之顆粒，其中該顆粒包含聚合物。

65. 如實施方式64所述之顆粒，其中該聚合物係多糖。

66. 如實施方式64-65中任一項所述之顆粒，其中該聚合物選自藻酸鹽、殼聚糖、透明質酸鹽、明膠，聚(L-乳酸)（PLLA）或聚(乳酸乙醇酸)（PLGA）。

67. 如實施方式64-66中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含聚合物（例如，多糖，例如藻酸鹽）。

68. 如實施方式64-67中任一項所述之顆粒，其中該第二室包含聚合物（例如，多糖，例如藻酸鹽）。

69. 如實施方式64-68中任一項所述之顆粒，其中該第一室和該第二室都包含聚合物（例如，多糖，例如藻酸鹽）。

70. 如實施方式64-69中任一項所述之顆粒，其中該第一室和該第二室包含相同的聚合物。

71. 如實施方式64-70中任一項所述之顆粒，其中該第一室和該第二室包含不同的聚合物。

72. 如實施方式64-71中任一項所述之顆粒，其中該第一室不包含藻酸鹽並且該第二室包含藻酸鹽。

73. 如實施方式64-72中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含藻酸鹽並且該第二室包含除藻酸鹽以外的聚合物。

74. 如實施方式64-73中任一項所述之顆粒，其中該第二室包含藻酸鹽並且該第一室包含除藻酸鹽以外的聚合物。

75. 如實施方式74所述之顆粒，其中該第一室包含透明質酸鹽或軟骨素並且該第二室包含藻酸鹽。

76. 如實施方式73-75中任一項所述之顆粒，其中該第一室的聚合物用具有式 (I-a) 之化合物修飾。

77. 如實施方式73-76中任一項所述之顆粒，其中該第二室的聚合物用具有式 (I-a) 之化合物修飾。

78. 如實施方式1-77中任一項所述之顆粒，其中該顆粒的外表面和該第二室的內部包含具有式 (I-a) 之化合物。

79. 如實施方式64-78中任一項所述之顆粒，其中該第一室和該第二室的聚合物都用具有式 (I-a) 之化合物修飾。

80. 如實施方式76-79中任一項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物選自表2中所示的化合物110、化合物112、化合物113或化合物114。

81. 如實施方式76-79中任一項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物係表2中所示的化合物112。

82. 如實施方式76-79中任一項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物係表2中所示的化合物113。

83. 如實施方式76-79中任一項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物係表2中所示的化合物114。

84. 如實施方式76-79中任一項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物並係表2中所示的化合物100。

84a. 如實施方式76-79中任一項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物係表2中所示的化合物101。

85. 如實施方式76-84中任一項所述之顆粒，其中聚合物的至少0.5%的單體用具有式 (I-a) 之化合物修飾（例如，聚合物的至少1%、2.5%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的單體用具有式 (I-a) 之化合物修飾）。

86. 如實施方式76-84中任一項所述之顆粒，其中該顆粒的該第一（內）室中的聚合物的至少0.5%的單體用具有式 (I-a) 之化合物修飾（例如，該顆粒的該第一（內）室中的聚合物的至少1%、2.5%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的單體用具有式 (I-a) 之化合物修飾）。

87. 如實施方式76-84中任一項所述之顆粒，其中該顆粒的該第二（外）室中的聚合物的至少0.5%的單體用具有式 (I-a) 之化合物修飾（例如，該顆粒的該第二（外）室中的聚合物的至少1%、2.5%、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的單體用具有式 (I-a) 之化合物修飾）。

88. 如實施方式76-84中任一項所述之顆粒，其中該聚合物（當用具有式 (I-a) 之化合物修飾時）包含按重量計0.1%至10% N（例如按重量計0.1%至2% N、2%至4% N、或4%至8% N）的% N（與未經修飾的聚合物相比）的增加，其中% N係藉由燃燒分析確定並且對應於該經修飾的聚合物中具有式 (I-a) 之化合物的量。

89. 如實施方式76-84中任一項所述之顆粒，其中該顆粒的該第一（內）室包含聚合物（當用具有式 (I-a) 之化合物修飾時），該聚合物包含按重量計0.1%至10% N（例如按重量計0.1%至2% N、2%至4% N、或4%至8% N）

的%N（與未經修飾的聚合物相比）的增加，其中%N係藉由燃燒分析確定並且對應於該經修飾的聚合物中具有式 (I-a) 之化合物的量。

90. 如實施方式76-84中任一項所述之顆粒，其中該顆粒的該第二（外）室包含聚合物（當用具有式 (I-a) 之化合物修飾時），該聚合物包含按重量計0.1%至10% N（例如按重量計0.1%至2% N、2%至4% N、或4%至8% N）的%N（與未經修飾的聚合物相比）的增加，其中%N係藉由燃燒分析確定並且對應於該經修飾的聚合物中具有式 (I-a) 之化合物的量。

91. 如實施方式76-84中任一項所述之顆粒，其中該顆粒係水凝膠膠囊，並且該膠囊的第二（外）室係用未經修飾的藻酸鹽和用具有式 (I-a) 之化合物（例如，化合物101）修飾的藻酸鹽的混合物在如下文實施方式中所述針對氮氣百分比的燃燒分析確定的至少2.0%且小於9.0%氮氣（N）或者係3.0%至8.0%、4.0%至7.0%、5.0%至7.0%、或6.0%至7.0%或約6.8%的共軛密度下形成。

92. 如實施方式1-91中任一項所述之顆粒，其中該顆粒係球形顆粒。

93. 如實施方式1-92中任一項所述之顆粒，其中該顆粒藉由方法製備，其中該第二室圍繞該第一室形成。

94. 如實施方式1-93中任一項所述的顆粒，該顆粒藉由包括方法製備，該方法包括使多個聚合物溶液液滴與水性交聯溶液接觸足以產生顆粒的一段時間，其中該交聯溶液包含交聯劑、緩衝液和滲透壓調節劑。

95. 如實施方式94所述之顆粒，其中該交聯溶液還包含製程添加劑。

96. 如實施方式95所述之顆粒，其中該製程添加劑係表面活性劑。

97. 如實施方式96所述之顆粒，其中該表面活性劑選自聚山梨醇酯型表面活性劑、聚環氧乙烷（PEO）和聚環氧丙烷（PPO）的共聚物、聚(環氧乙烷)-聚(環氧丙烷)-聚(環氧乙烷)（PEO-PPO-PEO）三嵌段共聚物、聚山梨醇

酯20、聚山梨醇酯80、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯基-聚乙二醇、辛基苯氧基聚乙氧基乙醇、泊洛沙姆188和泊洛沙姆407。

98. 如實施方式96-97中任一項所述之顆粒，其中該表面活性劑具有至少18或至少24的親水-親脂平衡（HLB），並且視情況其中該表面活性劑係泊洛沙姆188。

99. 如實施方式95-97中任一項所述之顆粒，其中該製程添加劑以至少約0.001%至約0.1%、約0.005%至約0.05%、約0.005%至約0.01%或約0.01%至約0.05%的濃度存在於該交聯溶液中。

100. 如實施方式94-99中任一項所述之顆粒，其中該交聯劑包含單一類型的二價陽離子或不同類型的混合物，視情況其中該交聯劑包含Ba^{2+}、Ca^{2+}和Sr^{2+}中的一種或多種。

101. 如實施方式94-100中任一項所述之顆粒，其中該交聯劑選自由以下組成的組：

a. $BaCl_2$，濃度係1 mM至100 mM或7.5 mM至20 mM；

b. $CaCl_2$，濃度係50 mM至100 mM；

c. $SrCl_2$，濃度係37.5 mM至100 mM；

d. 濃度係5 mM至20 mM的$BaCl_2$和濃度係37.5 mM至12.5 mM的$CaCl_2$的混合物；以及

e. 濃度係5 mM至20 mM的$BaCl_2$和濃度係37.5 mM至12.5 mM的$SrCl_2$的混合物。

102. 如實施方式94-101中任一項所述之顆粒，其中該緩衝液包含4-(2-羥乙基)-1-哌啡乙磺酸（HEPES）。

103. 如實施方式94-102中任一項所述之顆粒，其中該滲透壓調節劑包含濃度為0.1 M至0.3 M的甘露醇。

104. 如實施方式94-103中任一項所述之顆粒，其中該交聯劑不是$SrCl_2$。

105. 如實施方式94-104中任一項所述之顆粒，其中該交聯劑係$BaCl_2$。

106. 如實施方式94-105中任一項所述之顆粒，其中該交聯溶液包含25 mM HEPES緩衝液、20 mM $BaCl_2$、0.2 M甘露醇和0.01%泊洛沙姆188。

107. 如實施方式94-106中任一項所述之顆粒，其中該交聯劑係$SrCl_2$，並且該製程添加劑係濃度係約0.01%的表面活性劑，其中該表面活性劑係聚山梨醇酯80。

108. 如實施方式107所述之顆粒，其中該交聯溶液包含50 mM氯化鍶六水合物、0.165 M甘露醇、25 mM HEPES和0.01%聚山梨醇酯80。

109. 如實施方式1-108中任一項所述之顆粒，其中該顆粒係水凝膠毫膠囊，該水凝膠毫膠囊在該第一室和該第二室的每一個中包含形成水凝膠的聚合物。

110. 如實施方式109所述之顆粒，其中該第一室中唯一的形成水凝膠的聚合物係高分子量藻酸鹽，並且該第二室中的形成水凝膠的聚合物係化學修飾的低分子量藻酸鹽和未經修飾的高分子量藻酸鹽的混合物。

111. 多個顆粒的製劑，其中該多個顆粒包含實施方式1-110中任一項所述的顆粒。

112. 如實施方式111所述之製劑，其中該多個顆粒中至少75%、80%、85%、90%、95%、99%或更多的顆粒係球形顆粒，並且視情況其中該製劑包含可檢測量的製程添加劑。

113. 如實施方式111-112中任一項所述之製劑，其中該製劑係藥學上可接受的製劑。

114. 一種製備本文所述的顆粒之方法，該顆粒係例如實施方式1-113中任一項所述的顆粒。

115. 如實施方式114所述之方法，該方法包括在形成該第二室之前形成該第一室。

116. 如實施方式115所述之方法，該方法包括在形成該第二室的同時形成該第一室。

117. 如實施方式114-116中任一項所述之方法，該方法包括使多個第一和第二聚合物溶液液滴與水性交聯溶液接觸足以產生具有第一和第二室的水凝膠膠囊的一段時間，其中所述交聯溶液包含交聯劑、緩衝液和滲透壓調節劑。

118. 如實施方式114-117中任一項所述之方法，其中該方法包括使用同軸針。

119. 如實施方式114-118中任一項所述之方法，其中該第一聚合物溶液包含細胞。

120. 一種在受試者中植入顆粒之方法，該方法包括：

提供本文所述的顆粒，例如，在實施方式1-110中的任一項中所述的顆粒；並且

將該顆粒置於該受試者體內。

121. 一種向受試者提供物質例如治療物質例如多肽之方法，該方法包括：

提供本文所述的顆粒，例如，在實施方式1-110中的任一項中所述之顆粒；該顆粒包含或有能力產生該物質；並且

將該顆粒置於該受試者體內。

122. 一種評估受試者中的顆粒之方法，該方法包括：

提供本文所述的顆粒，例如，在實施方式1-110中的任一項中所述的顆粒；並且

將該顆粒置於該受試者體內。

123. 一種治療需要物質例如多肽的受試者之方法，該方法包括：

提供本文所述的顆粒，例如，在實施方式1-110中的任一項中所述之顆粒；該顆粒包含或有能力產生該物質；並且

將該顆粒置於該受試者體內。

124. 一種給受試者的顆粒組成物，其用於治療需要物質例如多肽的受試者，該顆粒組成物包括：

提供本文所述的顆粒，例如，在實施方式1-110中的任一項中所述之顆粒；該顆粒包含或有能力產生該物質；並且

將該顆粒置於該受試者體內。

實例

【0285】 為了使在此所述的本揭露可以得到更完全的理解，列出了以下實例。提供了在本申請中描述的實例來說明所述顆粒、化學修飾、組成物以及在此提供的方法，並且該等實例不會以任何方式解釋為限制它們的範圍。

實例1：用於製備經化學修飾的可植入元件的示例性化合物的合成

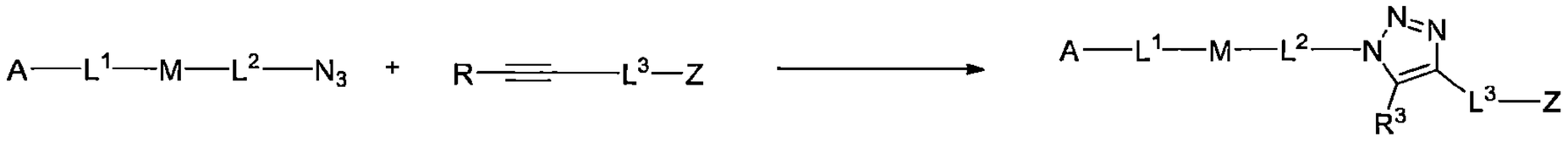
通用方案

【0286】 以下程序描述了製備用於製備經化學修飾的可植入元件的示例性化合物的方法。本文提供的化合物可以使用對熟悉該項技術者熟知的下述具體合成方案的修改由容易獲得的起始材料製備。應當認識到的是，在給出典型的或較佳的製程條件（*即*，反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力等）之處，除非另做說明，其他製程條件也可以使用。最適宜的反應條件可以隨著使用的具體的反應物或溶劑而變化，但是此類條件可以由熟悉該項技術者藉由常規優化程序進行決定。

【0287】 此外，正如熟悉該項技術者將清楚的，常規保護基團對於保護某些功能基團免於經受不希望的反應係必需的。適合於具體的功能基團的保護基團連同適合於保護以及脫保護的條件的選擇係本領域熟知的。例如，許多保護基團，以及它們的引入和去除，描述於Greene等人，*在有機合成上的保護基團*(*Protecting Groups in Organic Synthesis*)，第二版，威利出版社，紐約，1991，以及其中引用的參考文獻。

Huisgen環加成反應得到1,4-取代的三唑

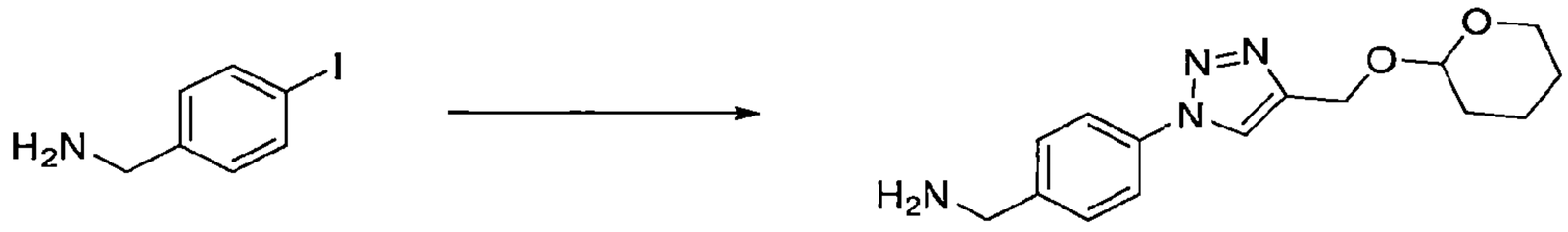
【0288】 銅催化的Huisgen[3 + 2]環加成用於製備基於三唑的化合物及其組成物、裝置和材料。範圍和典型方案已成為許多綜述的主題(例如，Meldal, M.和Tornoe, C. W. *Chem. Rev.*[化學綜述] (2008) 108:2952-3015; Hein, J. E.和Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.*[化學學會綜述] (2010) 39(4):1302-1315；兩*者都*藉由引用併入本文）。



在上面所示的實例中，疊氮化物係含有連接元件A的片段中的反應性部分，而炔烴係側基Z的反應性組分。如下所述，該等功能性把手可以交換以產生結構上相關的三唑產物。該等替代品的製備係類似的，不需要特別考慮。



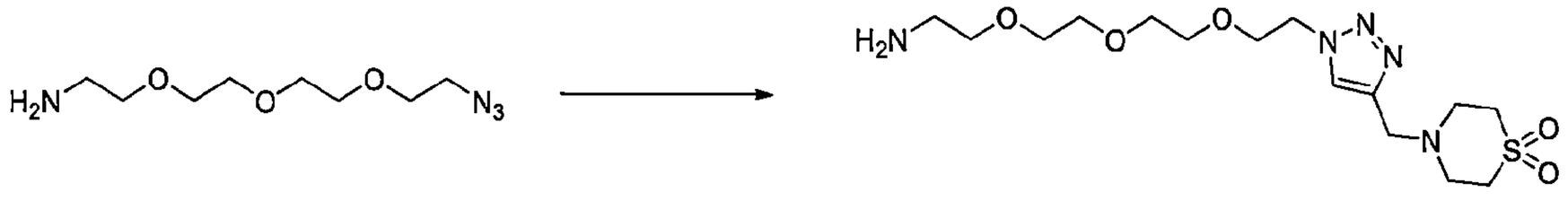
【0289】 以碘化物開始的典型Huisgen環加成方法概述如下。在某些情況下，為了安全起見，碘化物在反應過程中轉化為疊氮化物。



【0290】 將疊氮化鈉（1.1當量），抗壞血酸鈉，（0.1當量）反式-*N,N'*-二甲基環己烷-1,2-二胺（0.25當量），碘化銅(I)在甲醇（1.0M，限量試劑）中

的溶液用鼓泡氮氣對進行脫氣，並用乙炔（1當量）和芳基碘（1.2當量）處理。將該混合物在室溫下攪拌5分鐘，然後溫熱至55°C，保持16小時。然後將反應冷卻至室溫，通過漏斗過濾，並且將濾餅用甲醇洗滌。將合併的濾液濃縮並藉由矽膠快速層析法純化（120 g二氧化矽，梯度為二氯甲烷中的0至40%（3%氫氧化銨水溶液，22%甲醇，餘量為二氯甲烷），以得到所希望的目標材料。

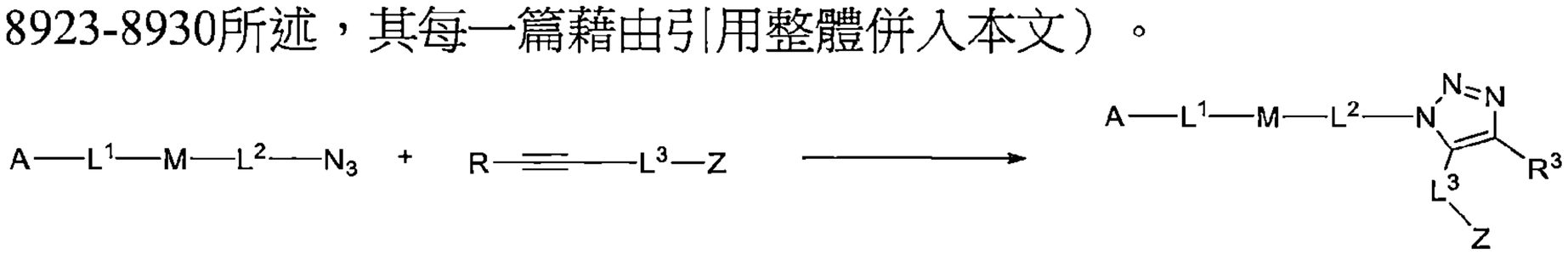
【0291】 以疊氮化物開始的典型Huisgen環加成程序概述如下。



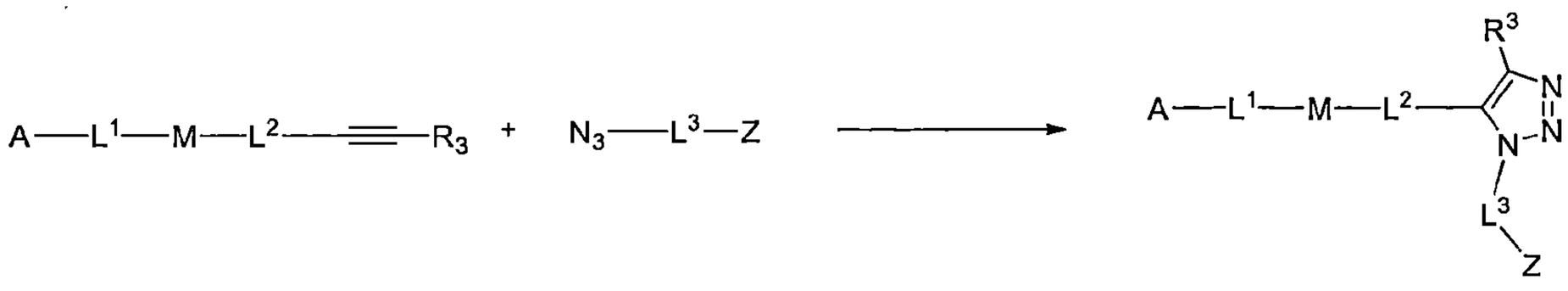
【0292】 將*三[(1*-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]胺（0.2當量）、三乙胺（0.5當量）、碘化銅(I)（0.06當量）在甲醇（0.4 M，限量試劑）中的溶液用乙炔（1.0當量）處理並冷卻至0°C。使反應經30分鐘溫熱至室溫，然後加熱至55°C，保持16小時。將反應冷卻至室溫，濃縮，並用HPLC（C18柱，在二氯甲烷中0至100%梯度（3%氫氧化銨水溶液，22%甲醇，餘量為二氯甲烷））純化，得到所希望的目標材料。

Huisgen環加成反應得到1,5-取代的三唑

【0293】 還用釕催化劑進行Huisgen[3+2]環加成以優先獲得1,5-二取代產物（例如，如Zhang等人 *J. Am. Chem. Soc.*[美國化學學會雜誌], 2005, *127*, 15998-15999; Boren等人, *J. Am. Chem. Soc.*[美國化學學會雜誌], 2008, *130*, 8923-8930所述，其每一篇藉由引用整體併入本文）。

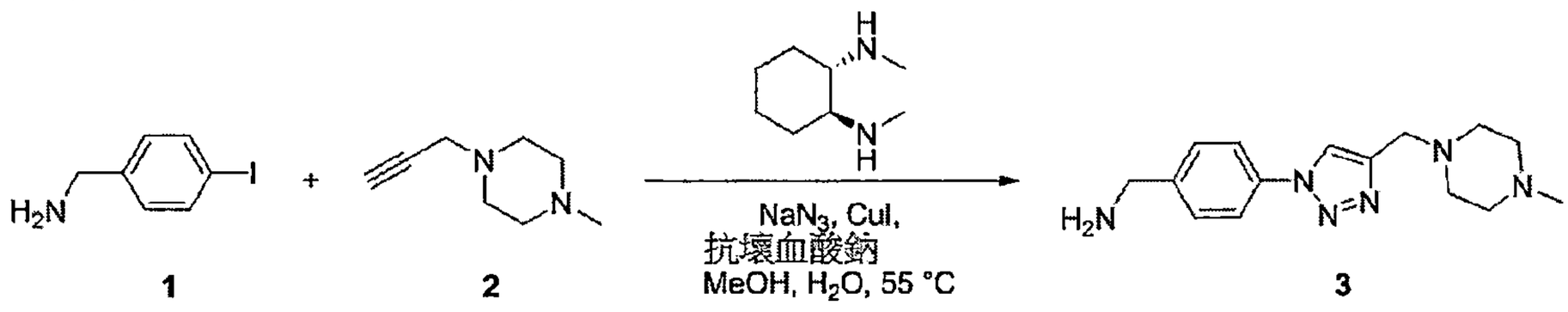


如前所述，疊氮化物和炔烴基團可以交換形成如下所述的類似的三唑。



【0294】 典型程序描述如下：將炔烴（1當量）和疊氮化物（1當量）在二噁烷（0.8M）中的溶液滴加到五甲基環戊二烯基雙(三苯基膦)氯化釕(II)（0.02當量）在二噁烷（0.16M）中的溶液中。將小瓶用氮氣吹掃，密封並將混合物加熱至60°C，保持12小時。濃縮所得混合物並藉由矽膠快速層析純化，得到所需化合物。

(4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺(3)的實驗程序

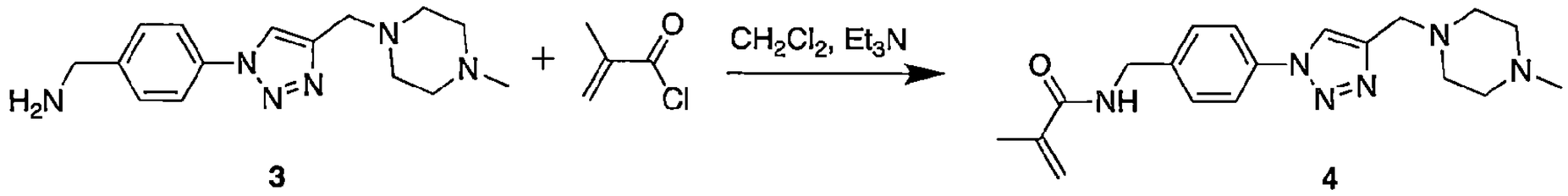


1　　2　　3

【0295】 將(4-碘苯基)甲胺（1，843 mg，3.62 mmol，1.0當量）、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（74 μL，0.47 mmol，0.13當量）、抗壞血酸鈉（72 mg，0.36 mmol，0.1當量）、碘化銅（69 mg，0.36 mmol，0.1當量）、疊氮化鈉（470 mg，7.24 mmol，2.0當量）和1-甲基-4-(丙-2-炔-1-基)哌啉（2，0.5 g，3.62 mmol，1.0當量）在甲醇（9 mL）和水（1 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘並加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫，減壓濃縮，並且用二氯甲烷萃取褐色漿液。將矽藻土加入到合併的二氯甲烷相中，並在減壓下除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（80 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至7.5%，得到(4-(4-((4-甲基哌啉-1-基)甲

基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（3，0.45 g，43%）。LCMS m/z: 針對$C_{15}H_{22}N_6$計算的$[M + H]^+$係287.2；發現值係287.1。

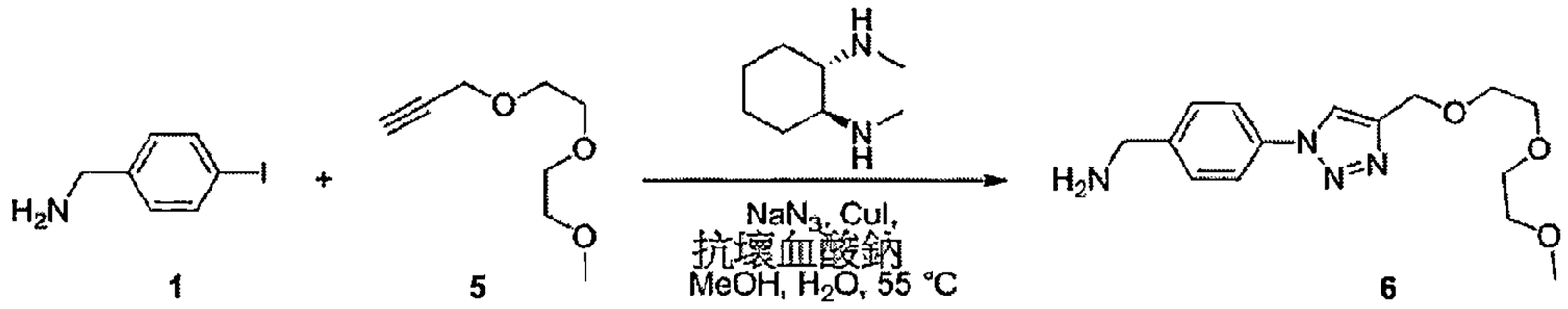
N-(4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺(4)的實驗程序



3 4

【0296】 將(4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（3，1.2 g，4.19 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.70 mL，5.03 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（50 mL）中的溶液用冰浴冷卻至0°C並且添加甲基丙烯醯氯（0.43 mL，4.40 mmol，1.05當量，在5 mL CH_2Cl_2中）。將反應攪拌一天，同時用冰浴冷卻。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（80 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至7.5%。減壓除去溶劑，並且將得到的固體用二乙醚研磨，過濾並用二乙醚洗滌多次，得到*N*-(4-(4-((4-甲基哌啡-1-基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺（4，0.41 g，28%收率），為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{19}H_{26}N_6O$計算的$[M + H]^+$係355.2；發現值係355.2。

(4-(4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺 (6)的實驗程序

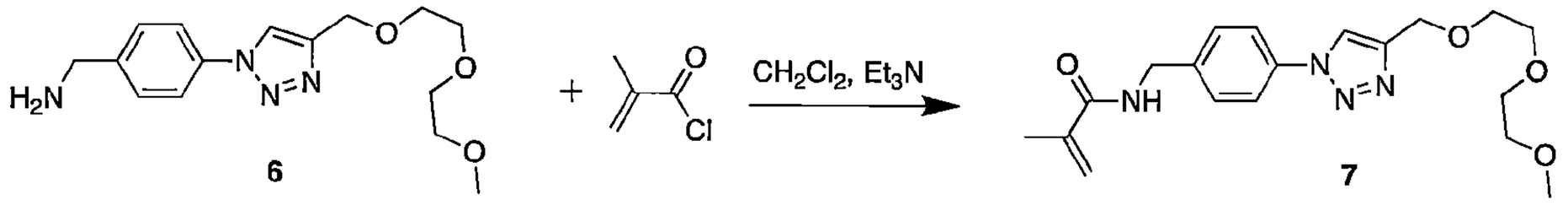


1 5 6

【0297】 將(4-碘苯基)甲胺（1，2.95 g，12.64 mmol，1.0當量）、(1*S*,2*S*)-*N*1,*N*2-二甲基環己烷-1,2-二胺（259 μL，1.64 mmol，0.13當量）、抗壞血酸

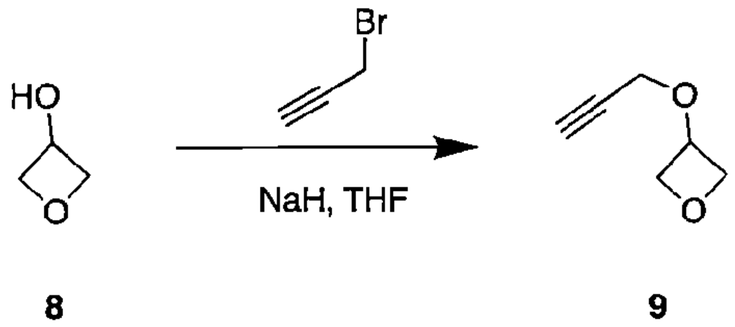
鈉（250 mg，1.26 mmol，0.1當量）、碘化銅（241 mg，1.26 mmol，0.1當量）、疊氮化鈉（1.64 g，25.29 mmol，2.0當量）和3-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)丙-1-炔（5，2.0 g，12.64 mmol，1.0當量）在甲醇（40 mL）和水（4 mL）中的混合物用氮氣吹掃的5分鐘然後加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫並減壓濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷中，過濾，並用Celite®（10 g）濃縮。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為洗脫劑，在矽膠（220 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至6.25%，得到(4-(4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（6，1.37 g，35%）。LCMS m/z: 針對$C_{15}H_{22}N_4O_3$計算的$[M + H]^+$係307.2；發現值係307.0。

N-(4-(4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺(7)的實驗程序



【0298】 將4-(4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（6，1.69 g，5.52 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.92 mL，6.62 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（50 mL）中的溶液用冰浴冷卻至0°C，並逐滴添加甲基丙烯醯氯（0.57 mL，5.79 mmol，1.05當量）。將反應在室溫下攪拌4小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠（80 g）層析純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至1.25%，得到*N*-(4-(4-((2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺（7，1.76 g，85%產率），為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{19}H_{26}N_4O_4$計算的$[M + H]^+$係375.2；發現值係375.0。

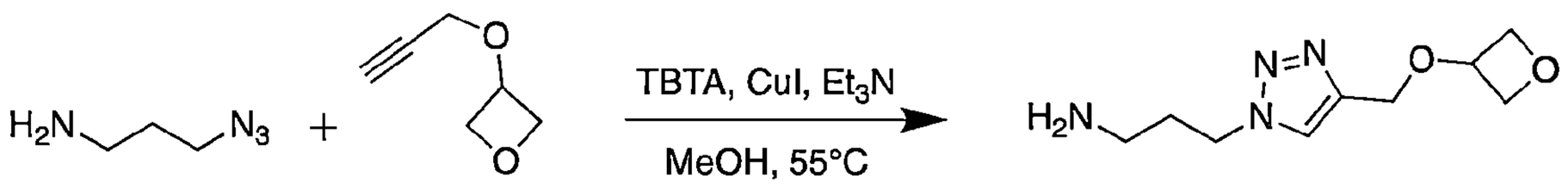
3-(丙-2-炔-1-基氧基)氧雜環丁烷(9)的實驗程序



8 **9**

【0299】 用冰浴冷卻氫化鈉（27.0 g，675 mmol，60%純度）在THF（200 mL）中的懸浮液。逐滴添加氧雜環丁烷-3-醇（**8**，25 g，337 mmol）並在0°C下攪拌30分鐘。然後以逐滴方式添加3-溴丙-1-炔（**9**，41.2 mL，371 mmol，80%純度）。將混合物攪拌過夜，同時使其溫熱至室溫。將混合物經矽藻土過濾，用THF洗滌，並在減壓下用矽藻土濃縮。將粗產物在矽膠（220 g）上純化，並且用己烷/EtOAc洗脫。流動相中EtOAc的濃度從0增加至25%，得到黃色油狀物（**9**，18.25 g，48%）。

3-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-胺 (11)的實驗程序

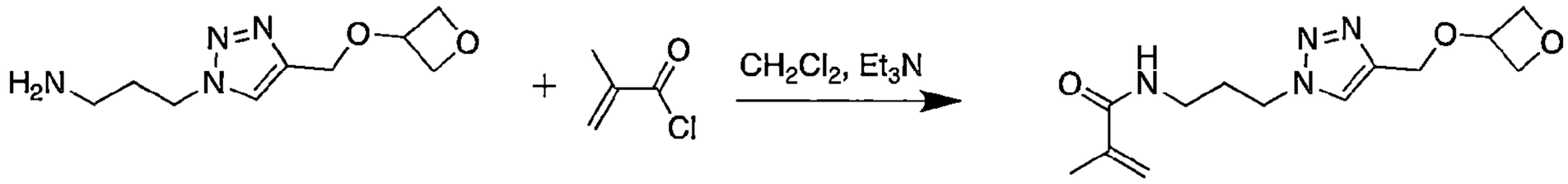


10 **9** **11**

【0300】 將3-(丙-2-炔-1-基氧基)氧雜環丁烷（**9**，7.96 g，71 mmol，1.0當量）、3-疊氮基丙-1-胺（**10**、7.82 g，78 mmol，1.1當量）、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-胺（8.29 g，15.6 mmol，0.22當量）、碘化銅（1.35 g，7.1 mmol，0.1當量）和三乙胺（2.47 mL，17.8 mmol，0.25當量）在甲醇（80 mL）中的混合物溫熱至55°C並在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加矽藻土（20 g），並減壓濃縮。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（220 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至15%，得到

3-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-胺（**11**，11.85 g，79%），為黃色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_9H_{16}N_4O_2$計算的$[M+H]^+$係213.1；發現值係213.0。

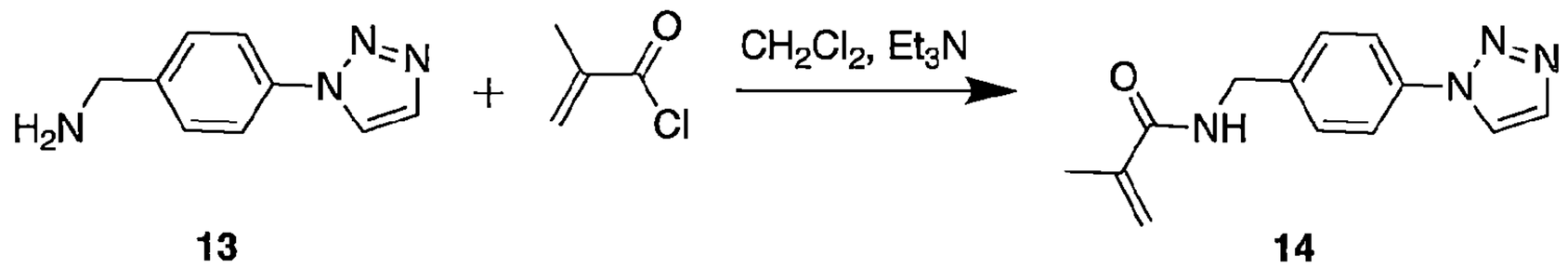
N-(3-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)甲基丙烯醯胺(12)的實驗程序



11 **12**

【0301】 將3-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-胺（**11**，3.94 g，18.56 mmol，1.0當量）和三乙胺（3.1 mL，22.28 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（100 mL）中的溶液用冰浴冷卻至0°C並逐滴添加甲基丙烯醯氯（1.99 mL，20.42 mmol，1.1當量）。將反應物攪拌過夜，同時使其溫熱至室溫。添加20克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/甲醇作為流動相，藉由矽膠層析（220 g）純化殘餘物。甲醇濃度從0%逐漸增加到5%，得到*N*-(3-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)丙基)甲基丙烯醯胺（**12**，3.22 g，62%收率），為固體。LCMS m/z: 針對$C_{13}H_20N_4O_3$計算的$[M+H]^+$係281.2；發現值係281.0。

N-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺(14)的實驗程序

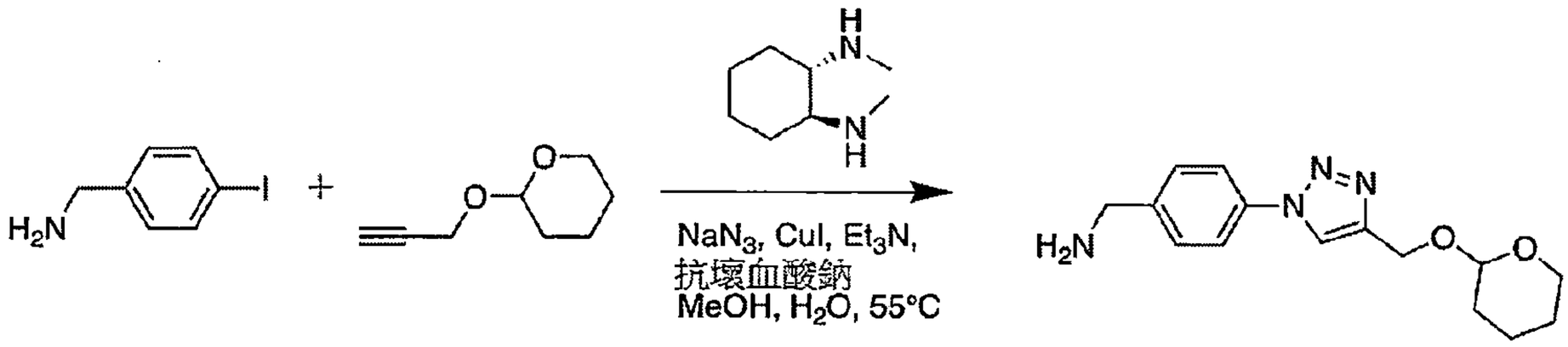


13 **14**

【0302】 向(4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（13，獲得自WuXi，1.2 g，5.70 mmol，1.0當量）和三乙胺（15 mL，107.55 mmol，18.9當量）在CH_2Cl_2（100 mL）中的溶液中以逐滴方式緩慢添加甲基丙烯醯氯（893 mg，8.54 mmol，1.5當量）。將反應攪拌過夜。添加20克矽藻土，並且減壓除去溶劑。

使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析法純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加到1.25%，得到*N*-(4-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基) 甲基丙烯醯胺（**14**，1.38 g，40%收率）。

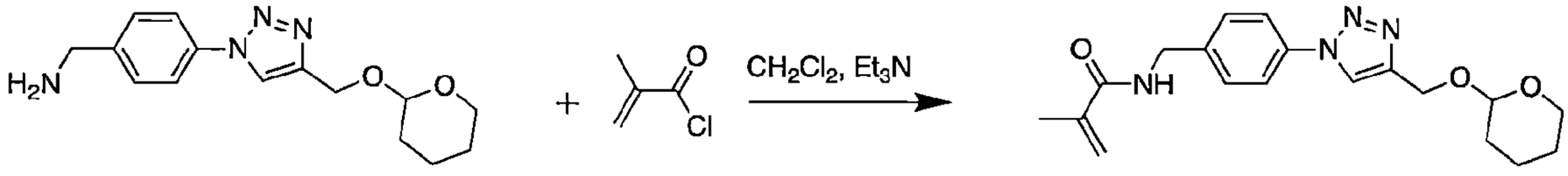
(4-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺 (15)的實驗程序



15

【0303】 將(4-碘苯基)甲胺鹽酸鹽（5.0 g，18.55 mmol，1.0當量）、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（0.59 mL，3.71 mmol，0.2當量）、抗壞血酸鈉（368 mg，1.86 mmol，0.1當量）、碘化銅（530 mg，2.78 mmol，0.15當量）、疊氮化鈉（2.41 g，37.1 mmol，2.0當量）、Et_3N（3.11 mL，22.26 mmol，1.2當量）和2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-2*H*-哌喃（2.6 g，18.55 mmol，1.0當量）在甲醇（50 mL）和水（12 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘並且加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫並通過413濾紙過濾。添加矽藻土，並且減壓除去溶劑，並且將殘餘物用矽膠（120 g）純化（用二氯甲烷/（含12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相）。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至6.25%，得到(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（**15**，3.54 g，66%），為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{15}H_20N_4O_2$計算的$[M + H]^+$係289.2；發現值係289.2。

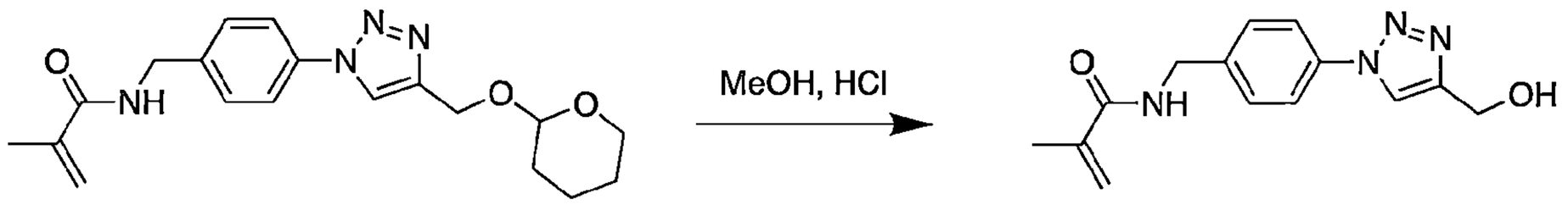
N-(4-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺(16)的實驗程序



15 **16**

【0304】 將(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（**15**，3.46 g，12.00 mmol，1.0當量）和三乙胺（2.01 mL，14.40 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（40 mL）中的溶液用冰浴冷卻至0°C並且以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（1.23 mL，12.60 mmol，1.05當量，稀釋於5 mL CH_2Cl_2中）。移去冷卻浴並將反應攪拌4小時。添加20克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（80 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至3.75%，得到*N*-(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺（**16**，2.74 g，64%產率），為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{19}H_{24}N_4O_3$計算的$[M + H]^+$係357.2；發現值係357.3。

N-(4-(4-(羥基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺(17)的實驗程序

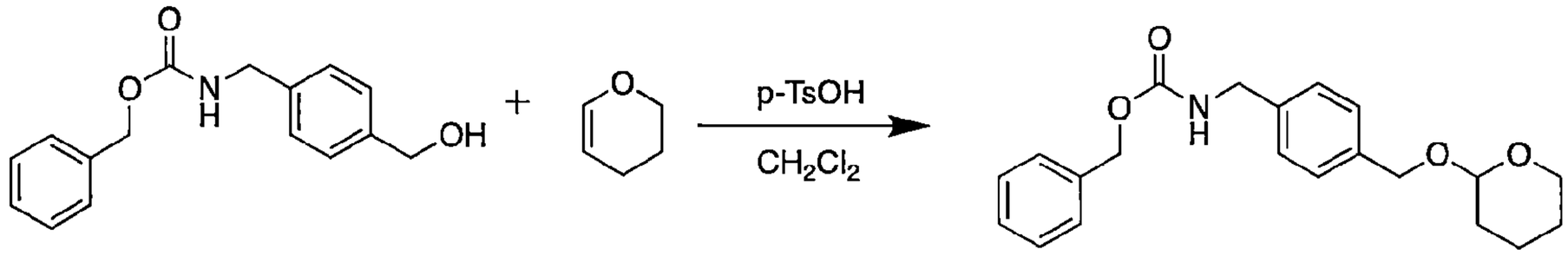


16 **17**

【0305】 將*N*-(4-(4-(羥基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺（**16**，1.2 g，3.37 mmol，1.0當量）的溶液在室溫下溶解於甲醇（6 mL）和HCl（1N，水溶液，9 mL）中過夜。添加矽藻土並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠層析（24 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃

度從0%逐漸增加至12.5%，得到*N*-(4-(4-(羥基甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺（**17**，0.85 g，92%產率），為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{14}H_{16}N_4O_2$計算的$[M + H]^+$係273.1；發現值係273.1。

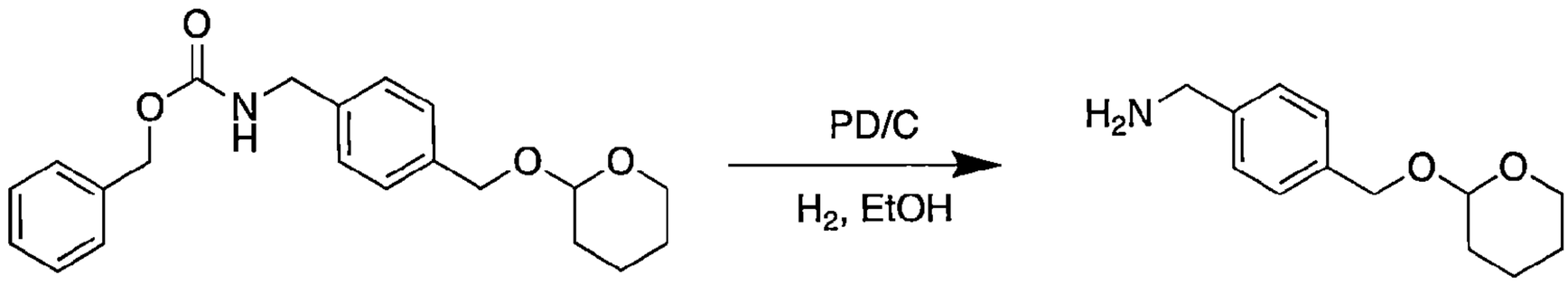
(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)苄基)胺基甲酸酯(19)的實驗程序



18 **19**

【0306】 將在二氯甲烷（100 mL）中的苄基(4-(羥基甲基)苄基)胺基甲酸酯（2.71 g，10 mmol，1當量）、3,4-二氫-2*H*-哌喃（1.81 mL，20 mmol，2當量）、對甲苯磺酸一水合物（285 mg，1.5 mmol，0.15當量）在室溫下攪拌過夜。添加矽藻土並且減壓除去溶劑。將粗產物在矽膠（24 g）上純化，使用己烷/EtOAc作為洗脫劑，從100%己烷開始，並將EtOAc的濃度逐漸增加至100%，得到苄基(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)苄基)-胺基甲酸酯（**19**，2.4 g，68%），為無色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{21}H_{25}NO_4$計算的$[M + Na]^+$係378.17，發現值係378.17。

(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-苯基)甲胺(20)的實驗程序

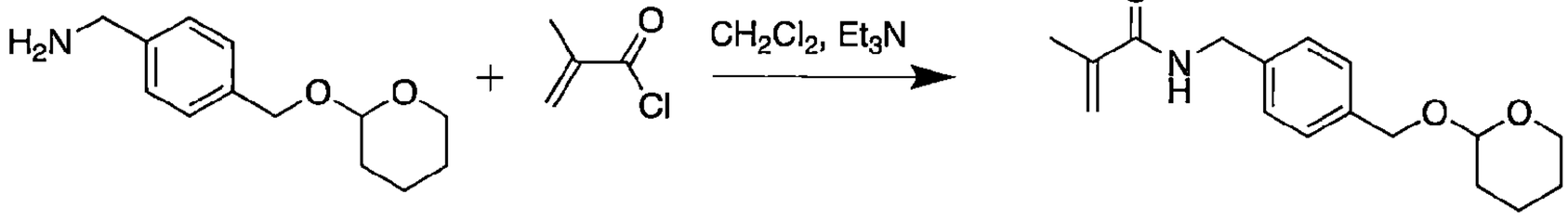


19 **20**

【0307】 將在EtOH中的(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)苄基)胺基甲酸酯（**19**，1.5 g，4.2 mmol，1當量）、鈀碳（160 mg，10 wt%）短暫抽空，並且然後藉由氣球添加氫氣，並且將混合物在室溫下攪拌1小時。添加矽藻土並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的

甲醇）作為流動相，在矽膠（12 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至25%，得到(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)苯基)甲胺（**20**，890 mg，95%），為無色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{13}H_{19}NO_2$計算的[M + H]+係222.15，發現值係222.14。

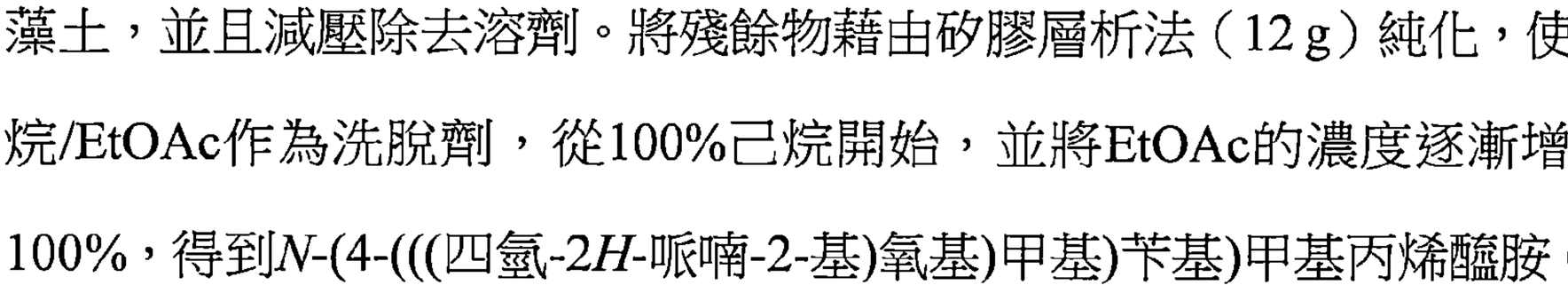
N-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)苄基)-甲基丙烯醯胺(21)的實驗程序



20 **21**

【0308】 將(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)苯基)甲胺（20，0.5 g，2.26 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.47 mL，3.39 mmol，1.5當量）在CH_2Cl_2（10 mL）中的溶液短暫抽空並用氮氣沖洗。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.33 mL，3.39 mmol，1.5當量）。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。將殘餘物藉由矽膠層析法（12 g）純化，使用己烷/EtOAc作為洗脫劑，從100%己烷開始，並將EtOAc的濃度逐漸增加至100%，得到*N*-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)苄基)甲基丙烯醯胺（**21**，0.47 g，72%收率），為無色固體。LCMS m/z: 針對$C_{17}H_{23}NO_3$計算的[M + Na]$^+$係312.16；發現值係312.17。

(4-(4-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺(22)的實驗程序

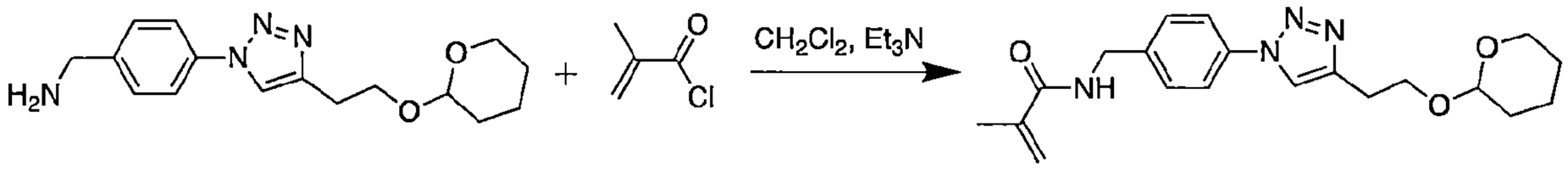


22

【0309】 將(4-碘苯基)甲胺（5.0 g，21.45 mmol，1.0當量）、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（0.44 mL，2.79 mmol，0.13當量）、抗壞血酸鈉（425

mg，2.15 mmol，0.1當量）、碘化銅（409 mg，2.15 mmol，0.1當量）、疊氮化鈉（2.79 g，42.91 mmol，2.0當量）和2-(丁-3-炔-1-基氧基)四氫-2*H*-哌喃（3.36 mL，21.45 mmol，1.0當量）在甲醇（20 mL）和水（5 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘並加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫並通過413濾紙過濾。添加矽藻土（10 g）並且減壓除去溶劑，並且將殘餘物用矽膠（220 g）純化，用二氯甲烷/（含12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至5%，得到(4-(4-(2-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（**22**，3.15 g，49%），為固體。LCMS m/z: 針對$C_{16}H_{22}N_4O_2$計算的$[M + H]^+$係303.18；發現值係303.18。

N-(4-(4-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺(23)的實驗程序



22 **23**

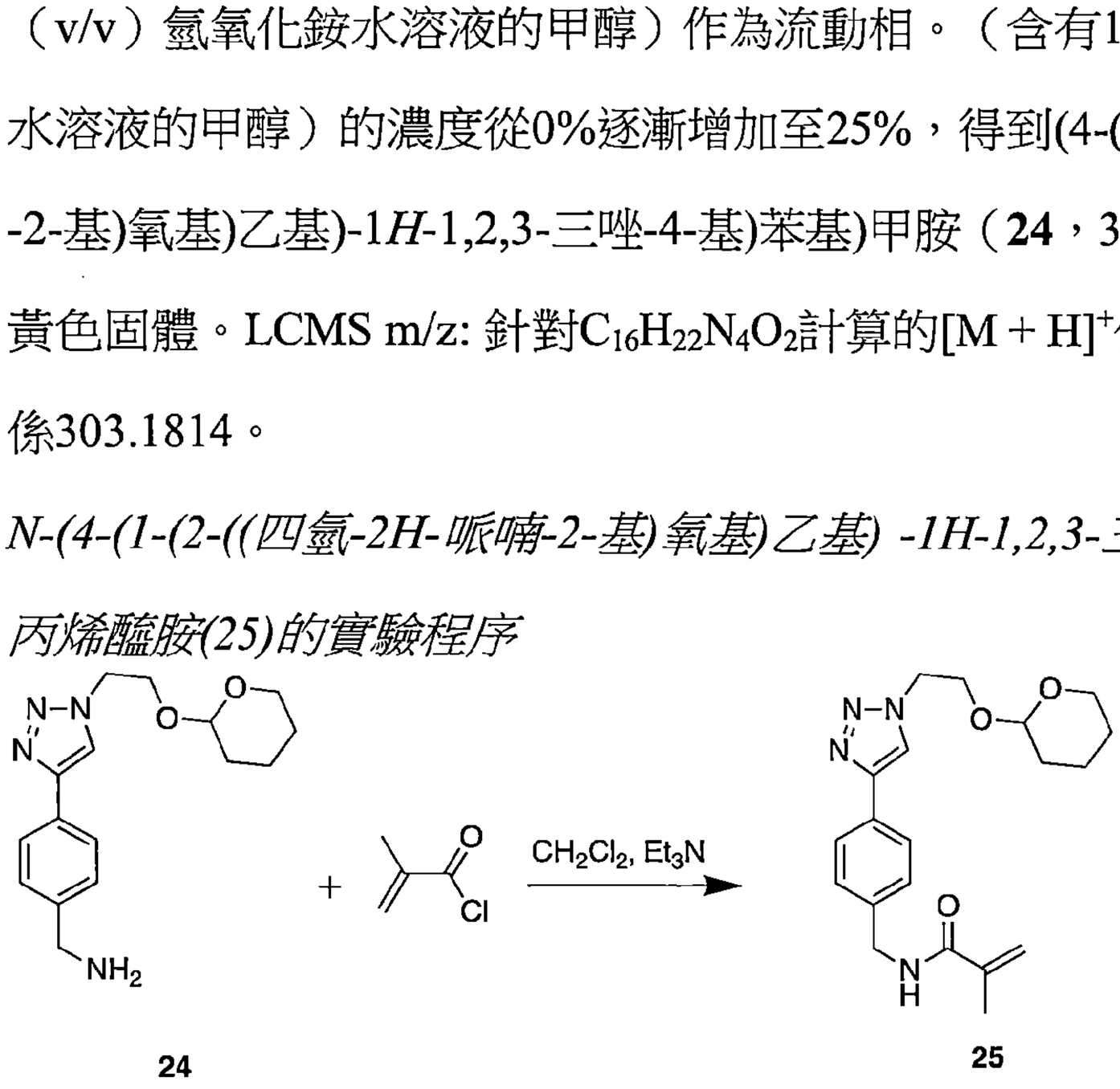
【0310】 將(4-(4-(2-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（22，3.10 g，10.25 mmol，1.0當量）和三乙胺（1.71 mL，12.30 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（55 mL）中的溶液用冰浴冷卻至0°C並且以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（1.05 mL，12.30 mmol，1.2當量，稀釋於5 mL CH_2Cl_2中）。移去冷卻浴並將反應攪拌4小時。添加8克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（80 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至2.5%，得到*N*-(4-(4-(2-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺（**23**，2.06 g，54%產率），

為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{20}H_{26}N_4O_3$計算的$[M+H]^+$係371.2078；發現值係371.2085。

(4-(1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)甲胺(24)的實驗程序

【0311】 將(4-乙炔基苯基)甲胺（2.36 g，18.00 mmol，1.0當量）、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（0.56 mL，3.60 mmol，0.2當量）、抗壞血酸鈉（357 mg，1.80 mmol，0.1當量）、碘化銅（514 mg，2.70 mmol，0.15當量）和2-(2-疊氮基乙氧基)四氫-2*H*-哌喃（3.08，18.00 mmol，1.0當量）在甲醇（24 mL）和水（6 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘並加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並用矽藻土過濾，並用MeOH（3 x 50 mL）沖洗。減壓除去溶劑並將殘餘物重新溶於二氯甲烷中，添加矽藻土（20 g）並且減壓除去溶劑，並將殘餘物用矽膠（120 g）純化，用二氯甲烷/（含12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至25%，得到(4-(1-(2-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)甲胺（**24**，3.51 g，64%），為淡黃色固體。LCMS m/z: 針對$C_{16}H_{22}N_4O_2$計算的$[M+H]^+$係303.1816；發現值係303.1814。

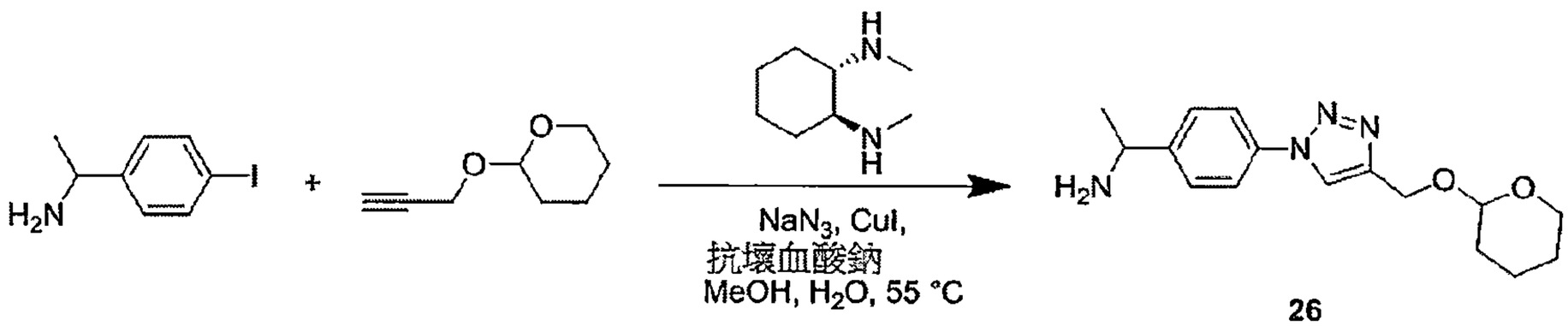
N-(4-(1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基) -1H-1,2,3-三唑-4-基)苄基)甲基丙烯醯胺(25)的實驗程序



24 **25**

【0312】 將(4-(1-(2-((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)苯基)甲胺（**24**，1.5 g，4.96 mmol，1.0當量）和三乙胺（1.04 mL，7.44 mmol，1.5當量）在CH_2Cl_2（30 mL）中的溶液短暫抽空並用氮氣沖洗。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.72 mL，7.44 mmol，1.5當量）。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。將殘餘物藉由矽膠層析法（40 g）純化，使用己烷/EtOAc作為洗脫劑，從100%己烷開始，並將EtOAc的濃度逐漸增加至100%，得到N-(4-(1-(2-((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)苄基)甲基丙烯醯胺（**25**，0.9 g，49%收率），為無色固體。LCMS m/z: 針對$C_{20}H_{26}N_4O_3$計算的$[M + Na]^+$係371.2078；發現值係371.2076。

1-(4-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙-1-胺(26)的實驗程序

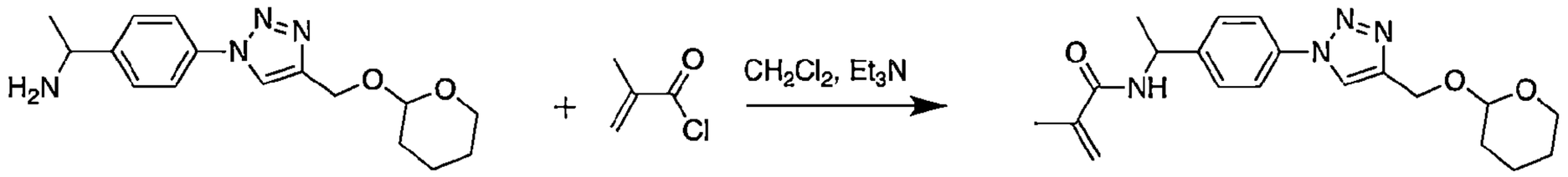


26

【0313】 將1-(4-碘苯基)乙-1-胺鹽酸鹽（1.0 g，4.05 mmol，1.0當量）、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（0.08 mL，0.53 mmol，0.13當量）、抗壞血酸鈉（80 mg，0.40 mmol，0.1當量）、碘化銅（77 mg，0.40 mmol，0.1當量）、疊氮化鈉（526 g，8.09 mmol，2.0當量）和2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-2*H*-哌喃（0.57 g，4.05 mmol，1.0當量）在甲醇（9 mL）和水（1 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘並加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫，且減壓除去溶劑。將殘餘物重新溶解在二氯甲烷中，並通過矽藻土塞過濾。將矽藻土加入濾液中並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%

（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（40 g）上純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至5%，得到1-(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙-1-胺（**26**，0.62 g，51%），為淡黃色固體。LCMS m/z: 針對$C_{16}H_{22}N_4O_2$計算的$[M + H]^+$係303.2；發現值係303.2。

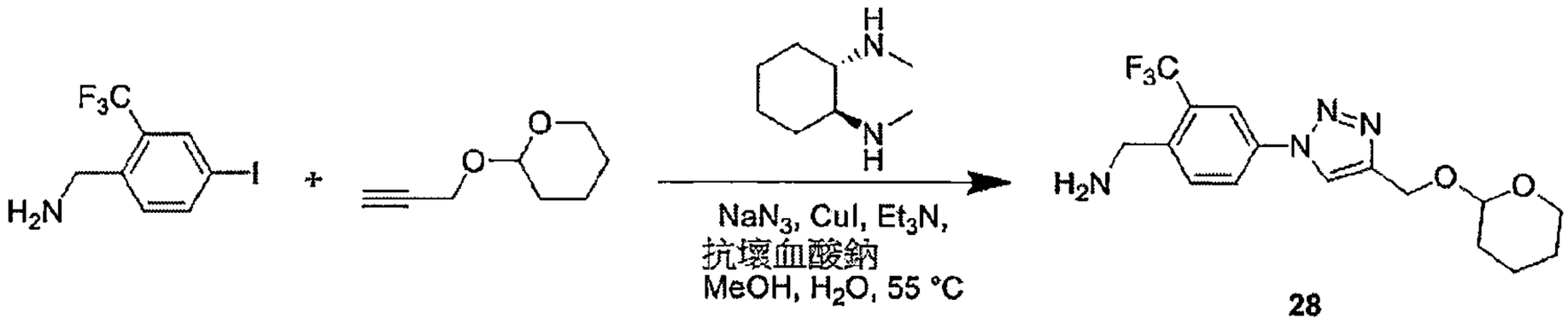
N-(1-(4-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙基)甲基丙烯醯胺(27)的實驗程序



26 **27**

【0314】 將1-(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙-1-胺（**26**，0.52 g，1.7 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.29 mL，2.1 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（11 mL）中的溶液用冰浴冷卻至0℃並且以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.18 mL，1.8 mmol，1.05當量，在11 mL CH_2Cl_2中稀釋）。移去冷卻浴並將反應攪拌4小時。添加5克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（40 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至2.5%，得到*N*-(1-(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)乙基)甲基丙烯醯胺（**27**，0.49 g，76%產率），為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{20}H_{26}N_4O_3$計算的$[M + H]^+$係371.2078；發現值係371.2087。

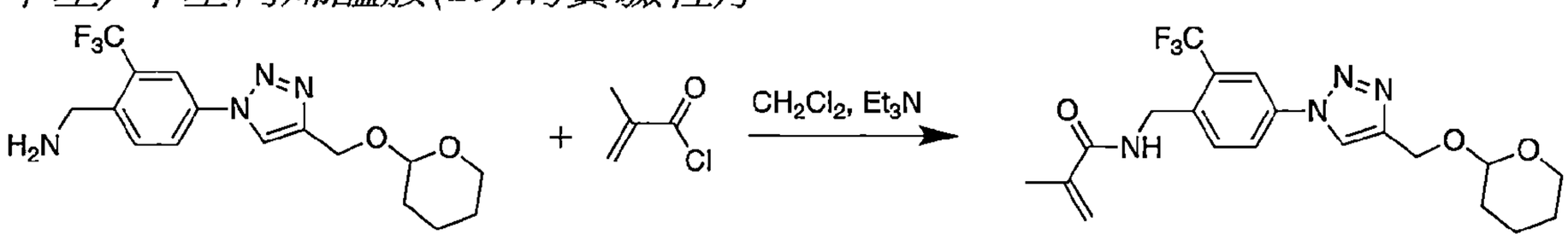
(4-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲胺(28)的實驗程序



28

【0315】 將(4-碘-2-(三氟甲基)苯基)甲胺（3.0 g，9.97 mmol，1.0當量）、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（0.31 mL，1.99 mmol，0.2當量）、抗壞血酸鈉（197 mg，1.00 mmol，0.1當量）、碘化銅（285 mg，1.49 mmol，0.15當量）、疊氮化鈉（1.30 g，19.93 mmol，2.0當量）、Et_3N（1.67 mL，11.96 mmol，1.2當量）和2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-2H-哌喃（1.40 g，9.97 mmol，1.0當量）在甲醇（24 mL）和水（6 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘並加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並通過矽藻土塞過濾，並用甲醇（3 x 50 mL）沖洗。將矽藻土加入濾液中並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，用矽膠（120 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至25%，得到(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲胺（**28**，2.53 g，71%），為綠色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{16}H_{19}N_4O_2F_3$計算的$[M+H]^+$係357.2；發現值係357.1。

N-(4-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2(三氟甲基)苄基) 甲基丙烯醯胺(29)的實驗程序

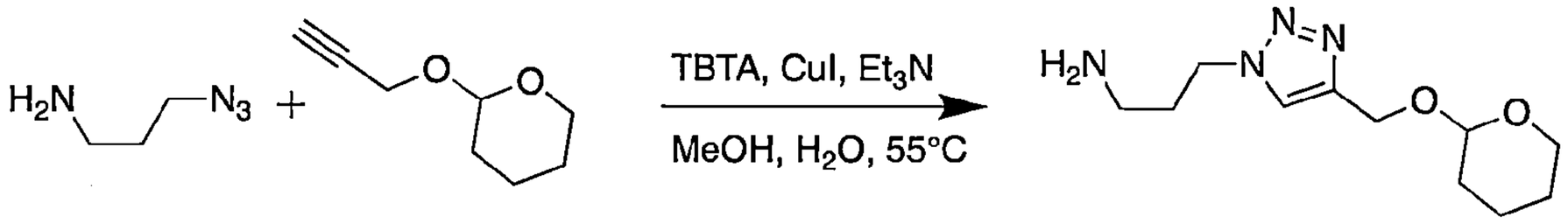


28 29

【0316】 將(4-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-2-(三氟甲基)苯基)甲胺（**28**，1.0 g，2.81 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.59 mL，4.21 mmol，1.5當量）在CH_2Cl_2（25 mL）中的溶液短暫抽空並用氮氣沖洗。

以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.41 mL，4.21 mmol，1.5當量）。將反應混合物在室溫下攪拌6小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。將殘餘物藉由矽膠層析法（40 g）純化，使用己烷/EtOAc作為洗脫劑，從100%己烷開始，並將EtOAc的濃度逐漸增加至100%，得到N-(4-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-2(三氟甲基)苄基)甲基丙烯醯胺（**29**，0.65 g，55%產率），為無色固體。LCMS m/z: 針對$C_{20}H_{23}N_4O_3F_3$計算的[M + H]$^+$係425.2；發現值係425.1。

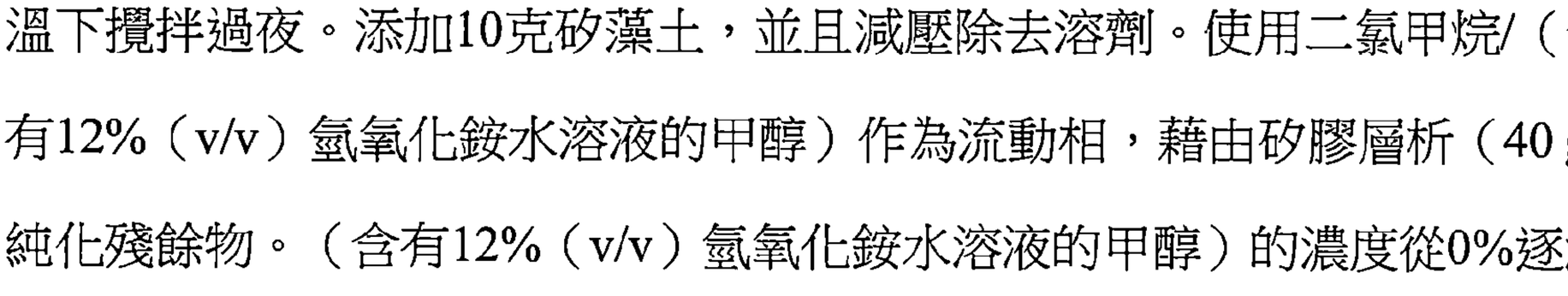
3-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-胺 (30)的實驗程序



30

【0317】 將3-疊氮基丙-1-胺鹽酸鹽（1.5 g，14.98 mmol，1.0當量）、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-胺（1.99 g，3.75 mmol，0.25當量）、碘化銅（0.29 g，1.50 mmol，0.1當量）和三乙胺（0.52 mL，3.75 mmol，0.25當量）在甲醇（50 mL）和水（6 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘後冷卻至0°C。添加2-(丙-2-炔-1-基氧基)四氫-2*H*-哌喃（2.10 g，14.98 mmol，1.0當量），並將反應混合物溫熱至55°C並在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，用矽藻土塞過濾，並用甲醇（3 x 50 mL）沖洗。將矽藻土（20 g）加入到濾液中，減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（120 g）上純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至20%，得到3-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-胺（**30**，2.36 g，66%）。LCMS m/z: 針對$C_{11}H_{20}N_4O_2$計算的[M + H]$^+$係241.2；發現值係241.2。

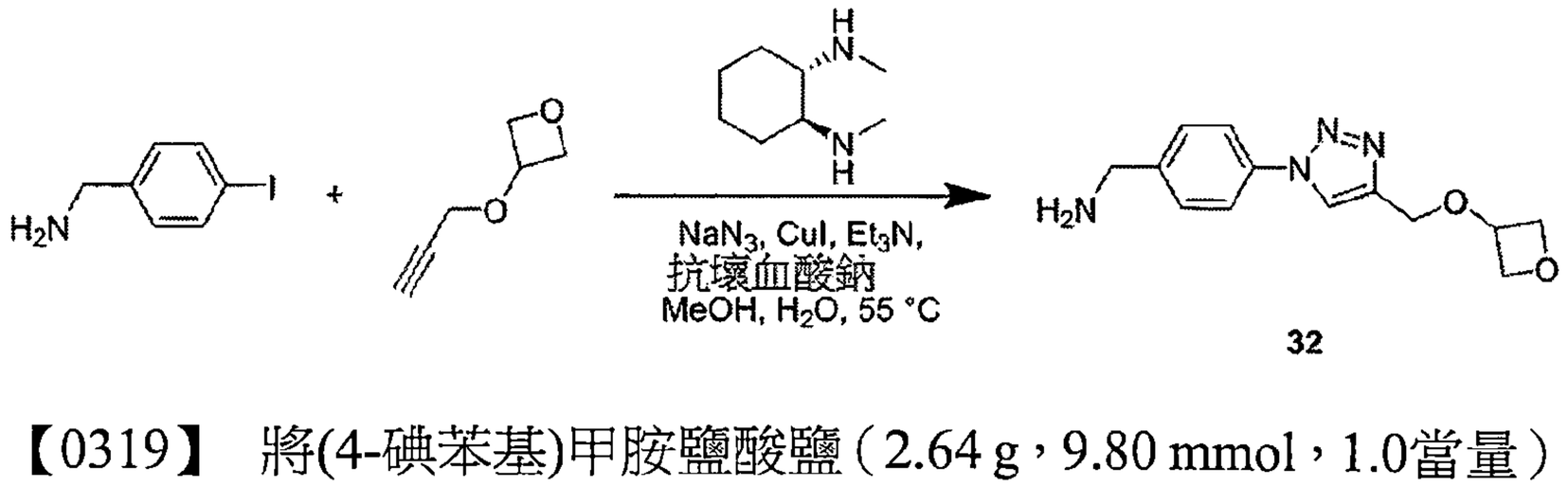
N-(3-(4-(((四氫-2H-哌喃-2-基)氧基)甲基) -1H-1,2,3-三唑-1-基)丙基)甲基丙烯醯胺(31)的實驗程序



30 31

【0318】 將3-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-胺（**30**，1.0 g，4.16 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.58 mL，4.16 mmol，1.0當量）在CH_2Cl_2（20 mL）中的溶液短暫抽空並用氮氣沖洗。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.40 mL，4.16 mmol，1.0當量）。將該反應混合物在室溫下攪拌過夜。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（40 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加到20%，得到*N*-(3-(4-(((四氫-2*H*-哌喃-2-基)氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)丙基)甲基丙烯醯胺（**31**，0.96 g，75%產率），為無色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{15}H_{24}N_4O_3$計算的$[M + H]^+$係309.2；發現值係309.4。

(4-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺 (32)的實驗程序

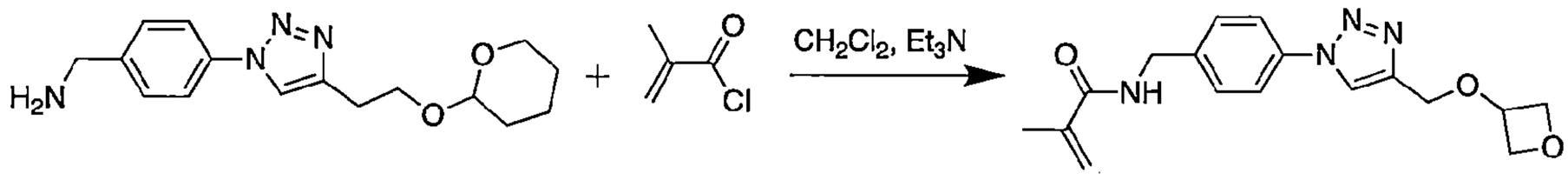


32

【0319】 將(4-碘苯基)甲胺鹽酸鹽（2.64 g，9.80 mmol，1.0當量）、(1S,2S)-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（0.31 mL，1.96 mmol，0.2當量）、抗壞血酸鈉（198 mg，0.98 mmol，0.1當量）、碘化銅（279 mg，1.47 mmol，0.15當量）、疊氮化鈉（1.27 g，19.59 mmol，2.0當量）、Et_3N（1.64 mL，11.75

mmol，1.2當量）和3-(丙-2-炔-1-基氧基)氧雜環丁烷（**9**，1.10 g，9.80 mmol，1.0當量）在甲醇（24 mL）和水（6 mL）中的混合物用氮氣吹掃5分鐘並加熱至55°C過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並通過矽藻土塞過濾，並用甲醇（3 x 50 mL）沖洗。將矽藻土加入濾液中並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（120 g）上純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至25%，得到(4-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（**32**，1.43 g，56%），為油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{13}H_{16}N_4O_2$計算的$[M + H]^+$係261.1346；發現值係261.1342。

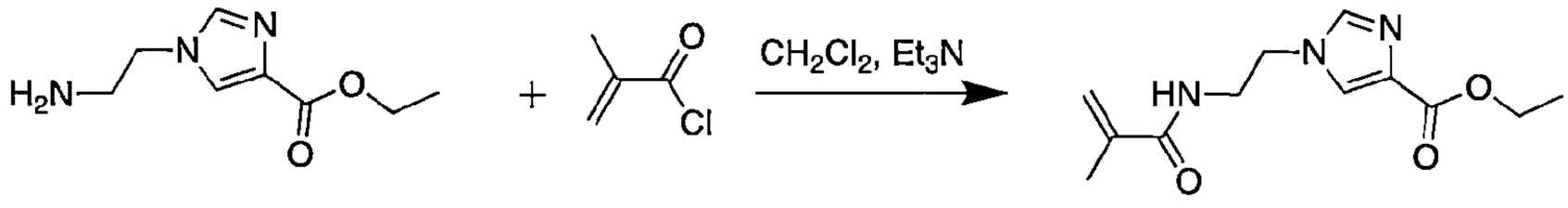
N-(4-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺(33)的實驗程序



32 33

【0320】 將(4-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苯基)甲胺（**32**，0.58 g，2.23 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.47 mL，3.34 mmol，1.5當量）在CH_2Cl_2（20 mL）中的溶液短暫抽空並用氮氣沖洗。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.32 mL，3.34 mmol，1.5當量）。將反應混合物在室溫下攪拌6小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。將殘餘物藉由矽膠層析法（24 g）純化，使用己烷/EtOAc作為洗脫劑，從100%己烷開始，並將EtOAc的濃度逐漸增加至100%，得到*N*-(4-(4-((氧雜環丁烷-3-基氧基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)苄基)甲基丙烯醯胺（**33**，0.48 g，66%產率），為無色固體。LCMS m/z: 針對$C_{17}H_20N_4O_3$計算的$[M + H]^+$係329.1608；發現值係329.1611。

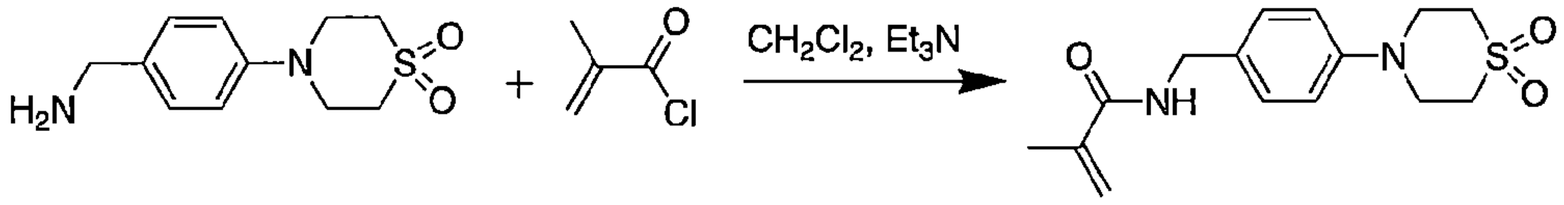
乙基1-(2-甲基丙烯酸醯胺乙基)-1H-咪唑-4-甲酸酯(35)的實驗程序



34 **35**

【0321】 將乙基1-(2-胺基乙基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯（34，2.0 g，10.91 mmol，1.0當量）和三乙胺（3.80 mL，27.29 mmol，2.5當量）在CH_2Cl_2（20 mL）中的溶液短暫抽空並用氮氣沖洗。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（1.60 mL，16.37 mmol，1.5當量）。將反應混合物在室溫下攪拌3小時。添加15克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（40 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至25%，得到乙基1-(2-甲基丙烯酸醯胺乙基)-1*H*-咪唑-4-甲酸酯（**35**，1.28 g，47%產率，為無色固體。LCMS m/z: 針對$C_{12}H_{17}N_3O_3$計算的$[M + H]^+$係252.1；發現值係252.1。

N-(4-(1,1-二氧化硫代味啉)苄基)甲基丙烯醯胺(37)的實驗程序

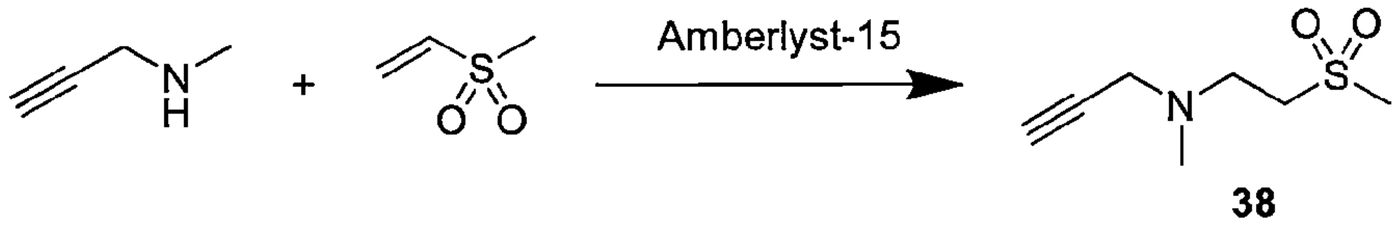


36 **37**

【0322】 向4-(4-(胺基甲基)苯基)硫代味啉1,1-二氧化物鹽酸鹽（**36**，1.15 g，4.15 mmol，1.0當量）和三乙胺（1.39 mL，9.97 mmol，2.4當量）在CH_2Cl_2（80 mL）中的溶液中以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.43 mL，4.36 mmol，1.05當量，在CH_2Cl_2中，5 mL）的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌22小時。添加8克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（80 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至3.75%，

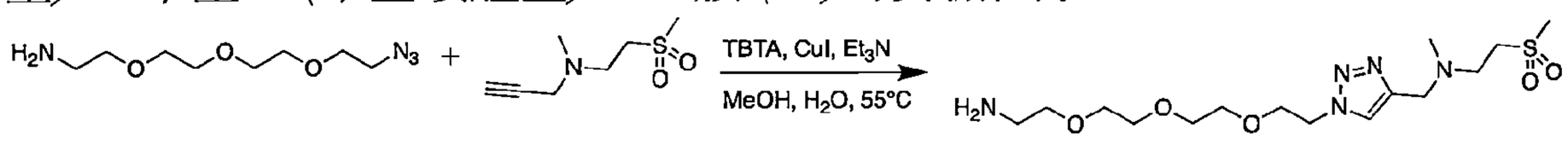
得到*N*-(4-(1,1-二氧化硫代味啉)苄基)甲基丙烯醯胺（**37**，0.32 g，25%產率），為固體。

N-甲基-N-(2-(甲基磺醯基)乙基)丙-2-炔-1-胺(38)的實驗程序



【0323】 向1-甲基磺醯基乙烯（4.99 g，47.03 mmol，4.13 mL）和Amberlyst-15（（30% w/w））的混合物中以逐滴方式添加N-甲基丙-2-炔-1-胺（2.6 g，37.62 mmol）。將混合物在室溫下攪拌12小時。過濾除去催化劑，並且減壓濃縮濾液，得到：*N*-甲基-*N*-(2-(甲基磺醯基)乙基)丙-2-炔-1-胺（**38**，6.43 g，98%），為油狀物。LCMS m/z: 針對$C_7H_{13}NSO_2$計算的$[M + H]^+$係176.11；發現值係176.1。

N-((1-(2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-(甲基磺醯基)乙-1-胺(40)的實驗程序

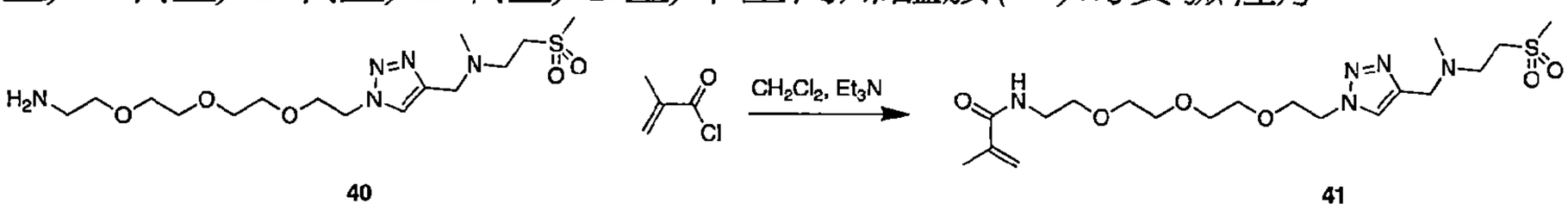


39 38 40

【0324】 將*N*-甲基-*N*-(2-(甲基磺醯基)乙基)丙-2-炔-1-胺（38，5.02 g，28.64 mmol，1.25當量）、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-胺（3.04 g，5.73 mmol，0.25當量）、碘化銅（436 mg，2.29 mmol，0.1當量）和三乙胺（0.8 mL，5.7 mmol，0.25當量）在甲醇（50 mL）和水（6 mL）中的混合物抽真空並用氮氣沖洗（3次）並用冰浴冷卻。以逐滴方式添加2-(2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺（**39**，5.02 g，22.91 mmol，1.0當量），移去冷卻浴，並且將混合物為攪拌5分鐘。將反應溫熱至55°C並在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加矽藻土（20 g），並減壓濃縮。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（220

g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至25%，得到N-((1-(2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-N-甲基-2-(甲基磺醯基)乙-1-胺(**40**，4.98 g，55%），為油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{15}H_{31}N_5O_5S$計算的$[M+H]^+$係394.2；發現值係394.2。

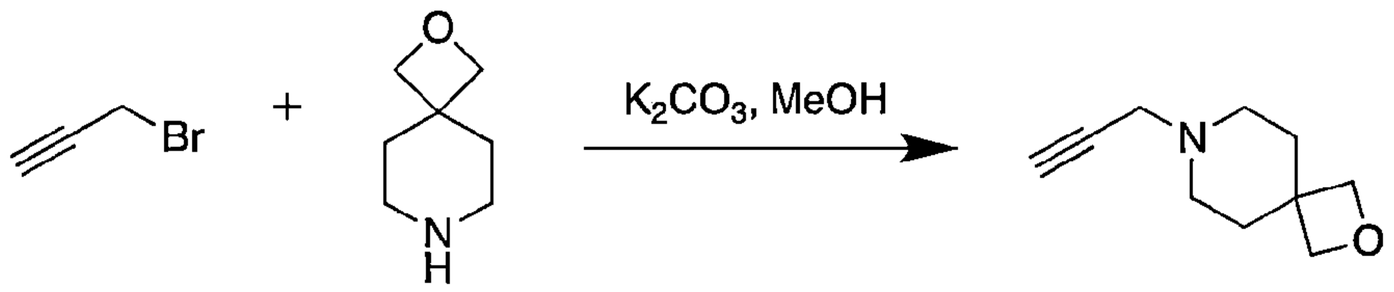
N-(2-(2-(2-(2-(4-((甲基(2-(甲基磺醯基)乙基) 胺基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)甲基丙烯醯胺(41)的實驗程序



40　　41

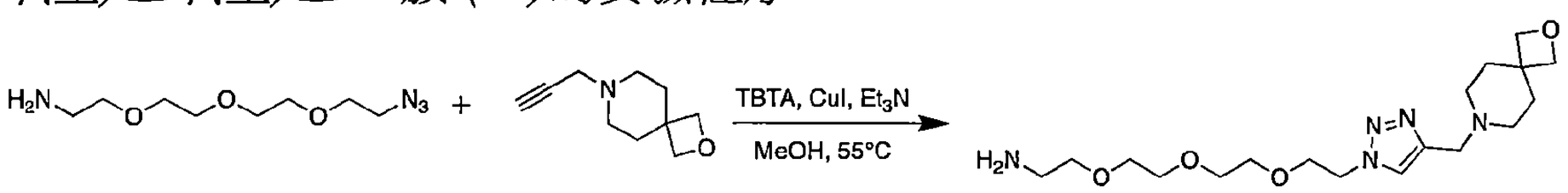
【0325】　向*N*-((1-(2-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-*N*-甲基-2-(甲基磺醯基)乙-1-胺（**40**，1.0 g，2.54 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.43 mL，3.05 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（15 mL）中的溶液中以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.30 mL，3.05 mmol，1.5當量）的溶液。將反應混合物在室溫下攪拌5小時。添加矽藻土並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，藉由矽膠層析（40 g）純化殘餘物。（含12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至12.5%，得到*N*-(2-(2-(2-(2-(4-((甲基(2-(甲基磺醯基)乙基)胺基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)甲基丙烯醯胺（**41**，0.86 g，73%產率），為油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{19}H_{35}N_5O_6S$計算的$[M+H]^+$係462.2；發現值係462.2。

7-(丙-2-炔-1-基)-2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷 (42)的實驗程序



42

將3-溴-1-炔（4.4 mL，39.32 mmol，1.0當量）加入到2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷（8.54 g，39.32 mmol，1.0當量）、碳酸鉀（17.9 g，129.7 mmol，3.3當量）在甲醇（200 mL）中的混合物中並在室溫下攪拌過夜。過濾混合物，添加矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/甲醇作為流動相，藉由矽膠層析（220 g）純化殘餘物。甲醇濃度從0%逐漸增加至5%，得到7-(丙-2-炔-1-基)-2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷（42，4.44 g，68%），為油狀物。*2-(2-(2-(2-(4-((2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺(43)的實驗程序*

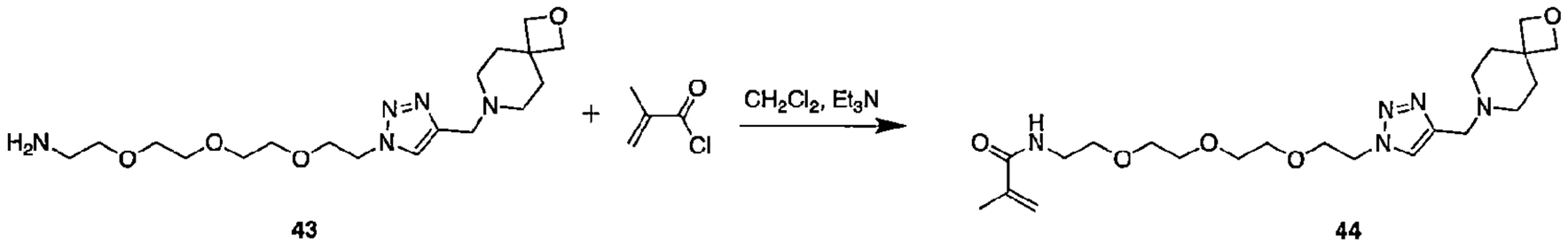


39 42 43

【0326】 將7-(丙-2-炔-1-基)-2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷（42，2.5 g，15.13 mmol，1.0當量）、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-胺（1.77 g，3.33 mmol，0.22當量）、碘化銅（288 mg，1.51 mmol，0.1當量）和三乙胺（0.53 mL，3.8 mmol，0.25）在甲醇（50 mL）中的混合物用冰浴冷卻。以逐滴方式添加2-(2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺（**39**，3.86 g，17.70 mmol，1.17當量），移去冷卻浴，並且將混合物為攪拌5分鐘。將反應溫熱至55°C並在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加矽藻土（10 g），並減壓濃縮。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（220 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至10%，得到2-(2-(2-(2-(4-((2-氧雜-7-氮

雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺（43，4.76 g，82%），為油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{18}H_{33}N_5O_4$計算的$[M+H]^+$係384.3；發現值係384.2。

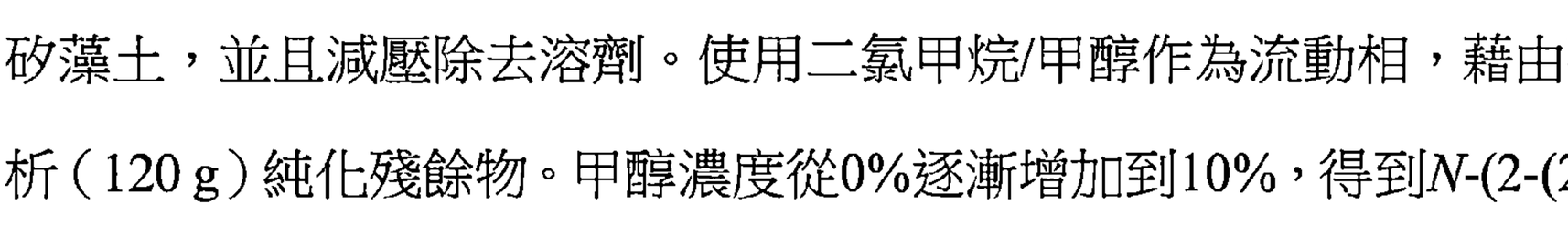
N-(2-(2-(2-(2-(4-((2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)甲基丙烯醯胺(44)的實驗程序



43　　44

【0327】 在氮氣氛下將2-(2-(2-(2-(4-((2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙-1-胺（**43**，2.65 g，6.91 mmol，1.0當量）和三乙胺（1.16 mL，8.29 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（100 mL）中的溶液用冰浴冷卻。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.74 mL，7.6 mmol，1.1當量）。移去冷卻浴，並且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/甲醇作為流動相，藉由矽膠層析（120 g）純化殘餘物。甲醇濃度從0%逐漸增加到10%，得到*N*-(2-(2-(2-(2-(4-((2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬-7-基)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙基)甲基丙烯醯胺（**44**，1.50 g，48%產率），為無色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{22}H_{37}N_5O_5$計算的$[M+H]^+$係452.29；發現值係452.25。

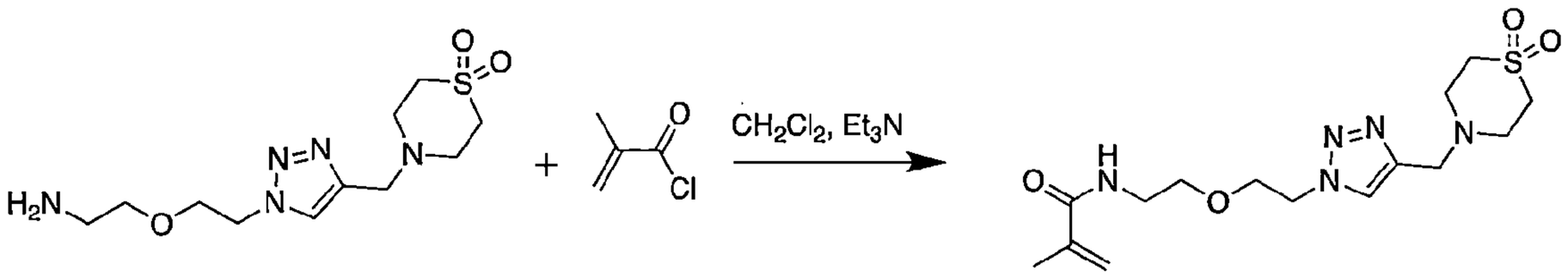
4-((1-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物(45)的實驗程序



45

【0328】 將4-(丙-2-炔-1-基)硫代味啉1,1-二氧化物（1.14 g，6.58 mmol，1.0當量）、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-胺（768 mg，1.45 mmol，0.22當量）、碘化銅（125 mg，0.66 mmol，0.1當量）和三乙胺（0.23 mL，1.65 mmol，0.25當量）在甲醇（20 mL）中的混合物用冰浴冷卻。以逐滴方式添加2-(2-疊氮基乙氧基)乙-1-胺（1.00 g，7.70 mmol，1.17當量），移去冷卻浴，並且將混合物為攪拌5分鐘。將反應溫熱至55°C並在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加矽藻土（10 g），並減壓濃縮。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（40 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至9.5%，得到4-((1-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物（**45**，1.86 g，93%），為白色固體。LCMS m/z: 針對$C_{11}H_{21}N_5O_4S$計算的$[M+H]^+$係304.1438；發現值係304.1445。

N-(2-(2-(4-((1,1-二氧化硫代味啉)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙基)甲基丙烯醯胺(46)的實驗程序

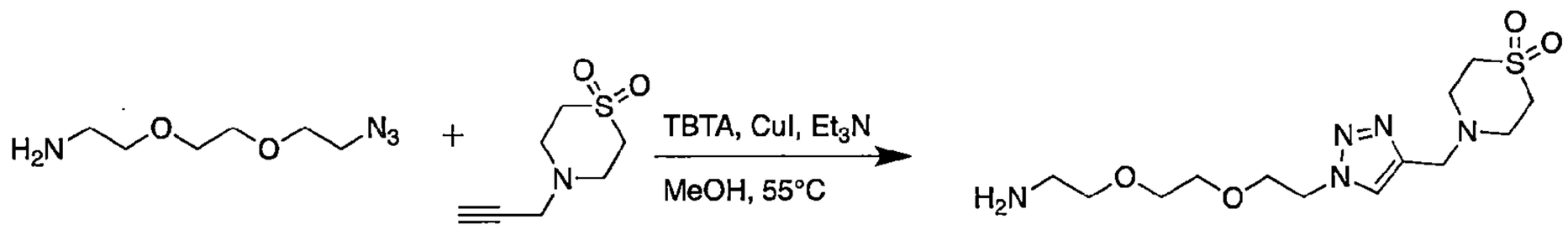


45 **46**

【0329】 在氮氣氛下將4-((1-(2-(2-胺基乙氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物（**45**，1.32 g，4.35 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.73 mL，5.22 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（100 mL）中的溶液用冰浴冷卻。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.47 mL，4.8 mmol，1.1當量）。移去冷卻浴，並且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作

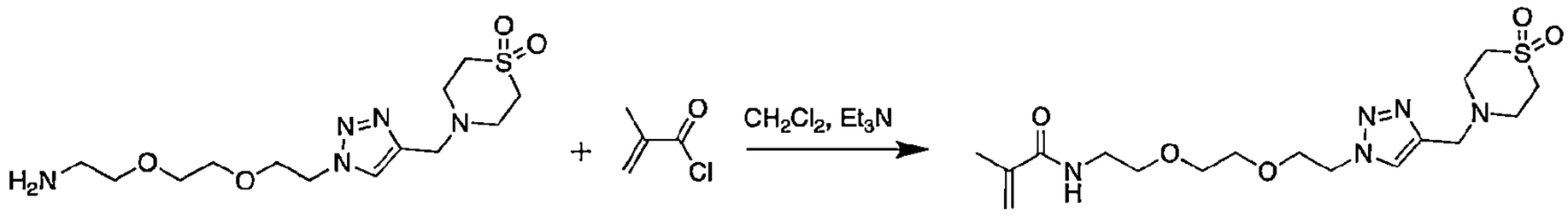
為流動相，藉由矽膠層析（120 g）純化殘餘物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至1.25%，得到*N*-(2-(2-(4-((1,1-二氧化硫代味啉)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙基)-甲基丙烯醯胺(**46**，0.90 g，56%產率），為無色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{15}H_{25}N_5O_4S$計算的$[M+H]^+$係372.17；發現值係372.15。

4-((1-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物(47)的實驗程序



【0330】 將4-(丙-2-炔-1-基)硫代味啉1,1-二氧化物（4.6 g，26.55 mmol，1.0當量）、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-胺（3.1 g，5.84 mmol，0.22當量）、碘化銅（506 mg，2.66 mmol，0.1當量）和三乙胺（0.93 mL，6.64 mmol，0.25當量）在甲醇（80 mL）中的混合物用冰浴冷卻。以逐滴方式添加2-(2-(2-疊氮基乙氧基)乙氧基)乙-1-胺（5.00 g，28.68 mmol，1.08當量），移去冷卻浴，並且將混合物為攪拌5分鐘。將反應溫熱至55°C並在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加矽藻土，並減壓濃縮。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（220 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加至10%，得到4-((1-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物（**47**，5.26 g，57%），為淡黃色固體。LCMS m/z: 針對$C_{13}H_{25}N_5O_4S$計算的$[M+H]^+$係348.1700；發現值係348.1700。

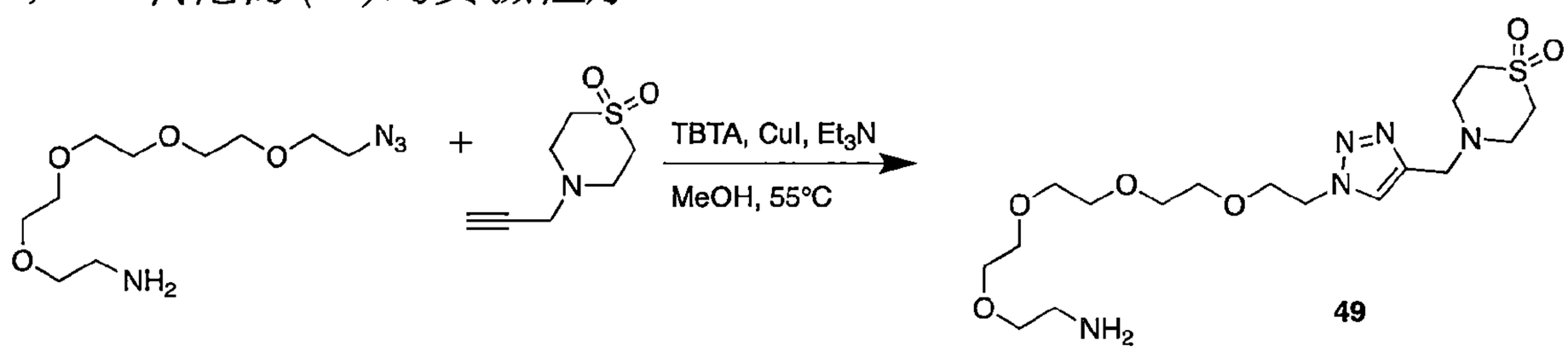
N-(2-(2-(2-(4-((1,1-二氧化硫代味啉)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)甲基丙烯醯胺(48)的實驗程序



47 48

【0331】 在氮氣氛下將4-((1-(2-(2-(2-胺基乙氧基)乙氧基)乙基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物（**47**，1.49 g，4.29 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.72 mL，5.15 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（50 mL）中的溶液用冰浴冷卻。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.46 mL，4.7 mmol，1.1當量）。移去冷卻浴，並且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/甲醇作為流動相，藉由矽膠層析（80 g）純化殘餘物。甲醇濃度從0%逐漸增加到5%，得到*N*-(2-(2-(2-(4-((1,1-二氧化硫代味啉)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙氧基)乙基)-甲基丙烯醯胺（**48**，0.67 g，38%產率），為無色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{17}H_{29}N_5O_5S$計算的$[M + H]^+$係416.20；發現值係416.20。

4-((1-(14-胺基-3,6,9,12-四氧雜十四基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物(49)的實驗程序

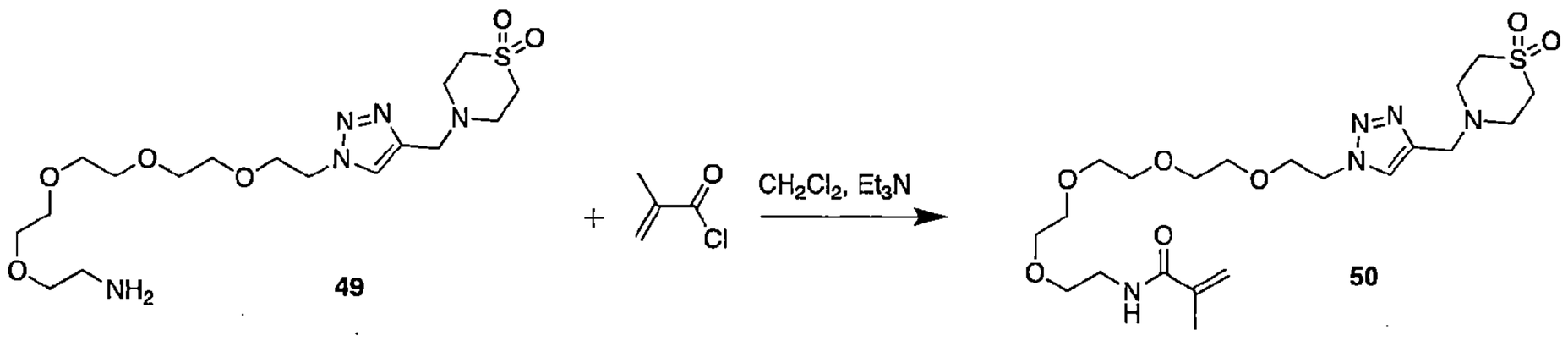


49

【0332】 將4-(丙-2-炔-1-基)硫代味啉1,1-二氧化物（5.0 g，28.86 mmol，1.0當量）、三[(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-胺（3.37 g，6.35 mmol，0.22當量）、碘化銅（550 mg，2.89 mmol，0.1當量）和三乙胺（1.01 mL，7.22 mmol，0.25當量）在甲醇（90 mL）中的混合物用冰浴冷卻。以逐滴方

式添加14-疊氮基-3,6,9,12-四氧雜十四烷-1-胺（8.86 g，33.77 mmol，1.17當量），移去冷卻浴並將混合物攪拌5分鐘。將反應溫熱至55°C並在氮氣氛下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，添加矽藻土（15 g），並減壓濃縮。使用二氯甲烷/（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）作為流動相，在矽膠（220 g）上純化粗產物。（含有12%（v/v）氫氧化銨水溶液的甲醇）的濃度從0%逐漸增加到10%，得到4-((1-(14-胺基-3,6,9,12-四氧雜十四基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物（**49**，7.56 g，60%），為油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{17}H_{33}N_5O_6S$計算的$[M + H]^+$係436.2224；發現值係436.2228。

N-(14-(4-((1,1-二氧化硫代味啉)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12-四氧雜十四基)甲基丙烯醯胺(50)的實驗程序



【0333】 將4-((1-(14-胺基-3,6,9,12-四氧雜十四基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基)甲基)硫代味啉1,1-二氧化物（**49**，1.95 g，4.79 mmol，1.0當量）和三乙胺（0.80 mL，5.74 mmol，1.2當量）在CH_2Cl_2（50 mL）中的溶液在氮氣氛下用冰浴冷卻。以逐滴方式添加甲基丙烯醯氯（0.51 mL，5.26 mmol，1.1當量）。移去冷卻浴，並且將反應混合物在室溫下攪拌4小時。添加10克矽藻土，並且減壓除去溶劑。使用二氯甲烷/甲醇作為流動相，藉由矽膠層析（80 g）純化殘餘物。甲醇濃度從0%逐漸增加至5%，得到*N*-(14-(4-((1,1-二氧化硫代味啉)甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基)-3,6,9,12-四氧雜十四基)甲基丙烯醯胺（**50**，

0.76 g，32%產率），為無色油狀物。LCMS m/z: 針對$C_{21}H_{37}N_5O_7S$計算的[M + H]$^+$係504.25；發現值係504.20。

實例2：示例性聚合物的化學修飾

【0334】 在形成顆粒（例如，本文所述的水凝膠膠囊）之前，可以用具有式 (I) 之化合物（或其藥學上可接受的鹽）對聚合物材料進行化學修飾。以上在實例1中概述了用於修飾聚合物材料的示例性化合物的合成方案。該等化合物或其他化合物可用於化學修飾任何聚合物材料。

【0335】 例如，在藻酸鹽的情況下，藻酸鹽羧酸被活化以與一個或多個胺官能化化合物偶聯，以獲得用去纖維化化合物（例如具有式 (I) 之化合物）修飾的藻酸鹽。將藻酸鹽聚合物溶於水（30 mL/g聚合物）中，並用2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩（0.5當量）和N-甲基味啉（1當量）處理。向該混合物中添加目的化合物（例如，表2中所示的化合物101）在乙腈（0.3M）中的溶液。

【0336】 添加的化合物和偶聯劑的量取決於與藻酸鹽結合的化合物的所需濃度，例如共軛密度。化合物101的中等共軛密度通常為2%至5% N，而化合物101的高共軛密度通常為5.1%至8% N。為了製備CM-LMW-Alg-101-中等聚合物溶液，溶解的未經修飾的低分子量藻酸鹽（近似MW < 75 kDa，G:M比 ≥ 1.5）用2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩（5.1 mmol/g藻酸鹽）和N-甲基味啉（10.2 mmol/g藻酸鹽）和化合物101（5.4 mmol/g藻酸鹽）處理。為製備CM-LMW-Alg-101-高聚合物溶液，溶解的未經修飾的低分子量藻酸鹽（近似MW < 75 kDa，G:M比 ≥ 1.5）用2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三吩（10.2 mmol/g藻酸鹽）和N-甲基味啉（20.4 mmol/g藻酸鹽）和化合物101（10.8 mmol/g藻酸鹽）處理。

【0337】 將反應溫熱至55°C，保持16小時，然後冷卻至室溫，並且藉由旋轉蒸發輕輕濃縮，然後將殘餘物溶於水中。將混合物藉由氰基修飾的矽膠床(Silicycle)過濾，並且將濾餅用水洗滌。然後將所得溶液徹底透析(10,000 MWCO膜）並藉由冷凍乾燥濃縮藻酸鹽溶液以提供所希望的作為固體的化學修飾的藻酸鹽或使用適於產生黏度為25 cP至35 cP的化學修飾的藻酸鹽溶液的任何技術濃縮。

【0338】 化學修飾的藻酸鹽的共軛密度藉由針對氮的燃燒分析測量。藉由將化學修飾的藻酸鹽溶液對水（10,000 MWCO膜）透析24小時，將水置換兩次，然後凍乾至恒重來製備樣品。

實例3：製備示例性藻酸鹽溶液

【0339】 *化學修飾的和未經修飾的海藻酸鹽的70 : 30混合物*。將低分子量藻酸鹽（PRONOVA™ VLVG藻酸鹽，NovaMatrix，Sandvika，Norway，cat.#4200506，大約分子量＜75 kDa；G:M比≥1.5）用表2中的化合物101進行化學修飾，以產生化學修飾的低分子量藻酸鹽（CM-LMW-Alg-101）溶液，其黏度為25 cp至35 cP。藉由在0.9%鹽水中以3%重量:體積溶解未經修飾的藻酸鹽（PRONOVA™SLG100，NovaMatrix，Sandvika，Norway，cat。＃4202106，近似分子量為150 kDa-250 kDa）製備高分子量的未經修飾的藻酸鹽（U-HMW-Alg）的溶液。將CM-LMW-Alg溶液與U-HMW-Alg溶液以70%CM-LMW-Alg比30%U-HMW-Alg的體積比混合（此處稱為70 : 30 CM-Alg:UM-Alg溶液）。

【0340】 未經修飾的藻酸鹽對照溶液。將未經修飾的中等分子量藻酸鹽（SLG20，NovaMatrix，Sandvika，Norway，cat.#4202006，大約分子量為75-150 kDa）以1.4%重量:體積溶解在在0.9%鹽水中以製備U-MMW-Alg溶液。

實例4：培養用於作為單細胞包封的示例性細胞

【0341】 *4A. ARPE-19細胞*。培養該等RPE細胞，並且隨後將其包封在一室或兩室水凝膠毫膠囊中。可以根據本領域已知的任何方法培養ARPE-19細胞，例如根據以下方案。吸出75 cm^2培養瓶中的ARPE-19細胞以除去培養基，用0.05%（w/v）胰蛋白酶/0.53 mM EDTA溶液（“胰蛋白酶EDTA”）短暫沖洗細胞層以除去所有痕量的含有胰蛋白酶抑制劑的血清。向燒瓶中加入2-3 mL胰蛋白酶/EDTA溶液，在倒置顯微鏡下觀察細胞直至細胞層分散，通常在5-15分鐘之間。為了避免結塊，小心處理細胞並在分散期間對燒瓶的擊打或搖動最小化。如果細胞沒有分離，則將燒瓶置於37°C，以促進分散。一旦細胞分散，加入6-8 mL完全生長培養基並藉由溫和移液吸出細胞。將細胞懸浮液轉移到離心管中並以約125 x g離心5-10分鐘以除去胰蛋白酶EDTA。棄去上清液，並將細胞重新懸浮在新鮮生長培養基中。將適當等分的細胞懸浮液加入到新的培養容器中，將其在37°C下孵育。培養基每週更新2-3次。

【0342】 *4B. HEK293F細胞*。該等細胞（FreeStyle™ 293 F（賽默飛世爾科學公司（Thermo Fisher Scientific），沃爾瑟姆，麻塞諸塞州，美國）銷售）使用125 ml Erlenmeyer燒瓶在工作體積為25 ml的FreeStyle 293表現培養基中生長。將燒瓶在37°C下在設定為125RPM的振盪器板上孵育。使細胞生長至2 x 10^6至3 x 10^6個細胞/ml之間的密度，此時將細胞重新接種至2 x 10^5至3 x 10^5個細胞/ml的密度，通常每3-4天接種一次。為了避免結塊，小心處理細胞，置於50ml falcon管中並渦旋5-10秒以使細胞均勻性最大化。計數細胞密度後，將適當等份的細胞懸浮液加入新培養容器中。

實例5：用於包封的細胞簇的製備

【0343】 使用AggreWell™球狀體板（幹細胞科技公司（STEMCELL Technologies））和本文概述的方案製備示例性細胞（例如，ARPE-19細胞）的球狀簇。在第1天，將沖洗溶液（4 mL）加入到每個板中，並將板在大型離心機中以3,000 RPM離心5分鐘。藉由移液管移除沖洗溶液，並添加4 mL完全生長培養基。將ARPE-19細胞以所需的細胞密度接種到平板中並立即移液以防止聚集，一般的經驗法則係每孔390萬個細胞將產生150 μm直徑的簇。將板以800 RPM旋轉3分鐘，並將板置於培養箱中過夜。

【0344】 在第2天，將平板從孵育中移除。使用大口徑移液管頭，輕輕吸打細胞以移除球狀體簇。通過40 μm或80 μm細胞過濾器過濾該等簇以除去外來分離的單細胞，然後在離心機中旋轉2 x 1分鐘。使用大口徑移液管頭輕輕地重新懸浮該等簇，並輕輕攪拌以將它們分佈遍及整個介質或另一種材料（例如藻酸鹽）。

【0345】 可替代地，使用以下方案製備ARPE-19球狀體。在第1天，™在無菌組織培養罩中從包裝中取出AggreWell板。向每個孔中™加入2 mL Aggrewell沖洗溶液。將板以2,000g離心5分鐘以除去氣泡，並從孔中™除去AggreWell沖洗溶液。用2 mL完全生長培養基沖洗每個孔，並向每個孔中加入在3.9 mL完全生長培養基中的200萬個ARPE-19細胞。將板以100g離心3分鐘，並且然後將細胞在37°C下孵育48小時。在第3天，使用上述相同的方案去除球狀體簇。

實例6：一室和兩室水凝膠膠囊的形成

【0346】 根據下述方案將單細胞懸浮液（如實例4中所述的ARPE-19細胞或HEK293F細胞）包封在一室或兩室水凝膠膠囊中。

【0347】 在封裝之前，將單細胞在1,400 r.p.m離心1分鐘並用無鈣Krebs-Henseleit（KH）緩衝液（4.7 mM KCl，25 mM HEPES，1.2 mM KH_2PO_4，

1.2 mM $MgSO_4 \times 7H_2O$，135 mM NaCl，pH ≈ 7.4，≈ 290 mOsm）洗滌。洗滌後，再次離心細胞，吸出所有上清液。在一些實驗中，然後將細胞沈澱以每毫升藻酸鹽溶液的懸浮單細胞密度範圍重懸於實例3中所述的70：30 CM-Alg:UM-Alg溶液中。在一些實驗中，細胞直接使用而沒有懸浮（例如，稀釋）在藻酸鹽溶液中（“未稀釋的細胞”）。

【0348】 在製備一室和兩室水凝膠膠囊之前，藉由使用無菌製程通過0.2-μm過濾器過濾來對緩衝液和藻酸鹽溶液進行滅菌。

【0349】 為了製備配置為直徑約1.5 mm的兩室水凝膠毫膠囊的顆粒，如下設置靜電液滴發生器：ES系列0-100kV，20瓦高壓發電機（EQ系列，松山（Matsusada），北卡羅萊納州，美國）連接到同軸針頭的頂部和底部（內腔22G，外腔18G，Ramé-Hart儀器公司（Ramé-Hart Instrument Co.），Succasunna，新澤西州，美國）。將內腔連接到第一5ml Luer-lock注射器（BD公司，新澤西州，美國），該注射器連接到垂直定向的注射泵（Pump 11 Pico Plus，哈佛設備公司（Harvard Apparatus），Holliston，麻塞諸塞州，美國）。外腔藉由魯爾接頭連接到第二5毫升Luer-lock注射器，該注射器連接到水平定向的第二注射泵（Pump 11 Pico Plus）。當製備僅將細胞包封在內室中的兩室膠囊時，將包含細胞的第一藻酸鹽溶液（作為單細胞懸浮液）置於第一注射器中，並將缺乏細胞的第二藻酸鹽溶液置於第二注射器中。兩個注射泵使第一和第二藻酸鹽溶液從注射器移動通過同軸針的兩個腔，並且含有藻酸鹽溶液的單個液滴從針頭擠出到含有交聯溶液的玻璃皿中。每個Pico Plus注射泵的設置直徑為12.06 mm，並且調節每個泵的流速以在下面的實例中實現各種測試流速，但保持總流速設定為10 ml/h。

【0350】 為了製造直徑約1.5 mm的一室水凝膠膠囊，將實例3中描述的70：30 CM-Alg:UM-Alg溶液（有或沒有單細胞懸浮液）裝入注射器中並用18號

鈍頭針頭（SAI融合技術公司（SAI Infusion Technologies））蓋上。將注射器放入注射泵中，注射泵在含有交聯緩衝液的培養皿上方垂直定向。高壓發電機連接到針頭並接地到生物安全櫃。打開注射泵和發電機以通過針頭擠出藻酸鹽溶液，流速為0.16 mL/min或10 mL/hr，並將電壓調節在5-9 kV範圍內，直至出現液滴速率12滴/10秒。

【0351】 為了製備兩室和一室的毫膠囊，在擠出所需體積的藻酸鹽溶液後，將藻酸鹽液滴在含有25 mM HEPES緩衝液、20 mM $BaCl_2$和0.2 M甘露醇的交聯溶液中交聯5分鐘。在一些實驗中，交聯溶液還含有0.01%的泊洛沙姆188。藉由移液到錐形管中收集已落到交聯容器底部的膠囊。在膠囊沈降在管中後，除去交聯緩衝液，並洗滌膠囊。將不含有細胞的膠囊用HEPES緩衝液（NaCl 15.428 g，KCl 0.70 g，$MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.488 g，0 ml HEPES（1M）緩衝溶液（Gibco生命技術公司（Gibco, Life Technologies），加利福尼亞州，美國），在2升去離子水中）洗滌4次並儲存在4°C直至使用。將包封細胞的膠囊在HEPES緩衝液中洗滌四次，在0.9%鹽水中洗滌兩次，在培養基中洗滌兩次，並儲存在37°C的培養箱中。

【0352】 在一些實驗中，檢查了兩室或一室膠囊組成物中膠囊的品質。從組成物中取出含有至少200個膠囊的等分試樣並轉移到孔板中，並且藉由光學顯微鏡藉由計算總數中球形膠囊的數量檢查整個等分試樣的品質。

【0353】 在一些實驗中，使用質地分析儀檢查二室膠囊組成物中膠囊的機械強度，以確定如上所述的初始破裂力。

實例7.評估細胞負載對膠囊品質的影響

【0354】 如實例6中所述，使用實例3中描述的70：30 CM-Alg:UM-Alg溶液和用於形成第一（內）室的藻酸鹽溶液中的各種負載量的細胞製備膠囊組成物（包含兩室膠囊或一室膠囊）。交聯溶液包含0.01%泊洛沙姆188。

使用第一和第一注射器中的每一個中的5 ml/小時藻酸鹽溶液流速製備具有相等體積的第一和第二室的兩室膠囊（直徑1.5 mm），所述第一和第二室由70：30藻酸鹽溶液形成。此外，以基本相同的方式製備兩室1.5 mm膠囊的組成物，除了在第一注射器中使用未稀釋的細胞（濃度當量至5億細胞/ml)形成內室(例如，沒有藻酸鹽溶液。)將表現因子VIII的工程化的ARPE19細胞以1-5千萬細胞/ml藻酸鹽溶液包封在1室膠囊中或以1千萬-5億細胞/ml藻酸鹽溶液（濃度相當於一室膠囊）包封在2室膠囊中。檢查不同的膠囊組成物的品質，結果顯示在圖3中。

【0355】 對於一室毫膠囊，通常觀察到膠囊品質（即球形）隨著細胞負載的增加而降低。包含一室膠囊的組成物的品質低於檢測的等分試樣中95%球形顆粒細胞負載大於2000萬個細胞/ml藻酸鹽的可接受閾值。包含兩室毫膠囊的組成物具有非常高的球形品質，直至相當於5億個細胞/ml藻酸鹽溶液的未稀釋細胞的載入細胞量，這比一室顆粒的最高可接受細胞負載容量高約25倍的細胞負載容量。對於70：30 CM-Alg:UM-Alg和膠囊尺寸的這種特殊配置，相當於5億個細胞/ml藻酸鹽溶液的細胞負載量似乎係第一（內部）室的上限負載。因此，兩室毫膠囊允許包封顯著更多數量的細胞而不影響膠囊的球形形態。

實例8：改變流速比對第二室厚度的影響

【0356】 在兩個室中用70：30的CM-Alg:U-Alg混合物製備含有兩室水凝膠毫膠囊（直徑約1.5 mm）的組成物。通過外腔和內腔的藻酸鹽溶液的組合流速保持恒定在10 ml/h，同時改變該等流速的比例以製備具有不同室厚度的膠囊。為了使所得膠囊中的室視覺化，將ARPE19-FVIII細胞以2000萬個細胞/ml藻酸鹽溶液包封在第一（內）室中。藉由圖像分析測量室厚度。

【0357】 藉由改變外腔:內腔流速比，1.5 mm兩室膠囊的第二（外）室的平均厚度在11-267微米之間變化，如圖4A-4B所示。在所有情況下，形成約1.5 mm的球形膠囊。產生的最小的第二（外）室直徑約為11微米，並且增加外腔:內腔流速比將第二（外部）室厚度從約11微米增加到最大267微米。因此，可以藉由改變內部和外部流速比來改變水凝膠膠囊的第二（外）室厚度，以產生均勻球形毫微囊的組成物。

實例9：改變第一室的組成和尺寸對顆粒機械性能的影響

【0358】 如實例6中所述，通過同軸針頭擠出第一和第二藻酸鹽溶液來製備兩室水凝膠毫膠囊的組成物。使用實例3中所述的70：30 CM-Alg:U-Alg溶液製備第二（外）室，並使用實例3中所述的U-HMW-Alg溶液製備第一（內）室。在保持總流量（例如，組合）流速為10 ml/h的同時，內:外流速比（I:O）在每小時1 ml至9 ml和每小時9 ml至1 ml之間變化，以產生具有不同內室和外室厚度的毫微囊。還製備了對照膠囊組成物。一個對照物含有由相同的70:30 CM-Alg:U-Alg溶液製成的一室膠囊。第二對照組成物含有由相同的U-HMW-Alg溶液製成的一室膠囊。使用質地分析儀對來自每種組成物的等分試樣進行機械測試，以測量各個膠囊的初始破裂。

【0359】 在所有條件下都產生直徑約1.5 mm的兩室膠囊。與所有兩室膠囊配置相比，由70：30混合物製備的一室膠囊具有最低的初始破裂。具有U-HMW-Alg內室的兩室膠囊的機械強度隨著內室相比於整個膠囊的體積分數增加而增加（參見圖5）。第二對照組成物中的膠囊（一室U-HMW-Alg膠囊）具有比所有兩室顆粒（其中內室和外室分別由U-HMW-Alg和70:30 CM-Alg:U-Alg組成）更高的初始斷裂。隨著內室（U-HMW-Alg）的體積分數增加，平均初始破裂增加。因此，改變2室毫膠囊的內隔室的構造（藻酸鹽和/或厚度的特性）可以改變其機械性能。因此，2室水凝膠毫膠囊可以在化學

修飾方面呈現相同的膠囊表面（例如，以減輕FBR），但是藉由改變第一（內）室中的藻酸鹽組成而具有更強的機械強度。

實例10：製備在第2（外）室中具有不同量的化學修飾的二室水凝膠膠囊

【0360】 用化合物101的不同量的共軛製備化學修飾的藻酸鹽溶液。製備具有低（2.03% N）、中等（4.42% N）或高（6.72% N）水平的化合物101共軛的聚合物，其中%氮藉由燃燒分析測定並且對應於與聚合物共軛的小分子的量。如下製備二室水凝膠毫膠囊的組成物。使用以下形成外室：（i）含有該等共軛聚合物之一的溶液，所述共軛聚合物與U-HMW-Alg以70 : 30的CM-Alg-101 : U-HMW-Alg比例共混或（ii）實例3中描述的作為對照的U-MMW-Alg溶液。使用含有與U-HMW-Alg共混的中等CM-Alg-101共軛物的溶液形成內室。內外流速均為5 ml/h。為了使第一（內）室視覺化，將2000萬個ARPE19-FVIII細胞/ml藻酸鹽溶液包封在膠囊的第一（內）室中。

【0361】 圖6A-6D顯示在第二（外）室中用低、中、高共軛CM-Alg聚合物或對照（未經修飾）聚合物產生的膠囊。無論使用哪種CM-A聚合物溶液形成外室，都形成直徑約1.5 mm的球形的均勻的微膠囊的組成物，證明可以使用在第一（內）室中使用的相同聚合物和在第二（外）室中的不同量的化學修飾來製備高品質膠囊。

實例11：改變第二室中的化學修飾水平對生物相容性的影響

【0362】 藉由將膠囊植入C57/BL6小鼠的IP空間中一週，檢查實例10中製備的水凝膠膠囊的*體內*纖維化。在該小鼠模型中，包封的異種細胞系，例如人RPE細胞，通常誘導纖維化應答。在回收時，對顆粒進行成像以確定是否存在纖維化，並使用紋理分析儀測量初始破裂。結果顯示在圖7A-7F中。

【0363】 回收後，空膠囊（無細胞）沒有可見的纖維化（圖7D）。對照膠囊（U-MMW-Alg外室）具有圍繞顆粒的纖維化累積（圖7E）。對於在外室

中具有CM-Alg-101的膠囊，僅在低共軛CM-Alg膠囊上觀察到纖維化應答（圖7A），在中等以及高共軛CM-Alg膠囊上觀察到最小纖維化（圖7B-7C）。在植入前和回收時測量初始破裂，並且所有2室膠囊在每個時間點具有相似的初始破裂（圖7F）。因此，僅在膠囊的第二（外）室上改變化學修飾分佈可以用於調節去纖維化性質，即，增加外室中具有式I的化合物的濃度可以實質上減少纖維化而不影響機械強度。

實例12：改變第二室中的化學修飾水平對巨噬細胞黏附隨時間的影響

【0364】 如下檢查在第二（外）室中具有不同量（低、中或高）的化學修飾的水凝膠膠囊上經1-4週的*體內*小鼠巨噬細胞黏附程度。如實例10中所述製備膠囊，並如實例11中那樣植入C57/BL6小鼠中，然後在植入後1、2和4週回收。在回收時，使用免疫螢光染色（抗-F4/80）對顆粒針對小鼠巨噬細胞的存在進行成像。結果顯示在圖9A-9K中。

【0365】 植入1週後，在陽性對照膠囊（未經修飾的中等分子量藻酸鹽）和低共軛膠囊（圖9A-9B）上觀察到巨噬細胞黏附。在中等共軛膠囊上觀察到一些巨噬細胞黏附（圖9C），並且在高共軛（圖9D）或空膠囊（圖9E）上存在最小的巨噬細胞黏附。在植入後2週和4週，空膠囊上沒有巨噬細胞黏附（圖9H和9K），並且與高共軛膠囊相比，中等共軛膠囊（圖9F和9I）上的巨噬細胞黏附更高（圖9G和9J），證明了膠囊的第二（外）室中的化學修飾水平與體內巨噬細胞黏附（纖維化）之間的劑量應答。

實例13：改變第二室中的化學修飾水平對纖維化的影響

【0366】 使用下述方法研究示例性顆粒的第二（外）室中的化學修飾水平對纖維化的影響。使用實例10中製備的低、中和高共軛膠囊。另外，使用實例10中描述的方法製備中高（4.79% N）和雙高（9.00% N）共軛膠囊，其中%氮藉由燃燒分析測定並且對應於與聚合物共軛的小分子的量。然後

如實例11所述將膠囊植入C57/BL6小鼠中，並在植入後2週回收。用明場成像分析回收的膠囊的纖維化，其中膠囊周圍的不透明層指示纖維化。結果顯示在圖10A-10E中。

【0367】 具有中等共軛的空膠囊用作對照，並且未顯示纖維化（圖10A）。與高共軛膠囊（圖10D）相比，具有中等共軛或中高共軛的膠囊顯示出更高水平的纖維化（圖10B-10C）。許多雙高共軛膠囊在回收後不是完整的球體，一些出現纖維化或尺寸減小，並且存在顯著的膠囊碎片（圖10E）。這表明含有高水平的具有式 (I) 化合物的第二（外）室不是完整的，這表明存在可以有效地抵抗纖維化的具有式 (I) 化合物的量的上限。

實例14：改變第二室中的化學修飾水平對機械強度的影響

【0368】 使用質地分析儀藉由初始破裂測量實例13中使用的膠囊的機械強度。在植入前和植入後階段測試對照、中、中高、高和雙高共軛膠囊中的每一個的機械強度。結果示於圖11中。

【0369】 與負載細胞的膠囊相比，對照（空）膠囊中的初始機械強度更高。中、中高和高共軛膠囊在植入前和植入後具有相似的強度，其中植入後觀察到的強度降低。具有最高共軛水平（雙高）的膠囊係最弱的膠囊，並且該等膠囊中的大多數在回收時不是完整的（圖11），如實例13中所述。這進一步證明了有效的去纖維化小分子共軛的量存在上限，因為非常高的共軛水平損害了機械強度。

實例15：第二（外）室的共價和非共價化學修飾對纖維化的影響

【0370】 使用以下實驗測定水凝膠膠囊的第二（外）室中共軛或非共軛的具有式 (I) 之化合物之間作為賦予對纖維化的抗性手段的差異。

【0371】 如實例10中那樣製備具有中等和高量的具有式 (I) 之化合物的膠囊。此外，以與實例10的方法類似的方式製備第三類型的膠囊，其特徵在

於非共軛的去纖維化小分子（表示為“回加胺”），其中膠囊的第二（外）室由含有未共軛的具有式 (I) 之化合物的藻酸鹽溶液製成。藉由將未共軛的小分子添加到中等共軛藻酸鹽溶液中來製備該溶液，其中使用獲得相當於高共軛藻酸鹽溶液的具有式 (I) 之化合物的總量所必需的一定量的未共軛的小分子。將70 : 30 CM-Alg:U-Alg用於“回加胺”膠囊的第一（內）室。然後如實例11中那樣使用C57/BL6小鼠*體內*植入所有膠囊，並在植入後2週回收。用明視野顯微鏡對回收的膠囊進行成像，以檢測黏附細胞的不透明外層（其表明纖維化的開始）的存在。結果顯示在圖12A-12C中。

【0372】 在中等共軛膠囊上觀察到黏附細胞層（圖12A），而僅觀察到對高共軛膠囊的最小黏附（圖12B）。“回加胺”膠囊也看起來不透明，表明膠囊上有纖維化細胞黏附層（圖12C）。因此，該數據表明僅共軛的小分子有助於膠囊的去纖維化性質。

實例16：第二室中不同水平的小分子共軛和聚合物共混比例對巨噬細胞黏附的影響

【0373】 用下列實驗比較由兩種聚合物共混物的藻酸鹽溶液(含有不同比例的低分子量藻酸鹽（CM-LMW）與未經修飾的高分子量藻酸鹽（U-HMW））以及不同量（中、中高或高）的具有式 (I) 之化合物製備的膠囊的體內抗纖維化性。

【0374】 如實例3中所述，在中、中高或高水平的具有式 (I) 之化合物的情況下，在70% CM-LMW-Alg比30% U-HMW-Alg比例（70 : 30）下製備三種聚合物共混物。還在中、中高或高水平的具有式 (I) 之化合物的情況下，在60% CM-LMW-Alg比40% U-HMW-Alg比例（60 : 40）下製備另外三種聚合物共混物。然後使用實例10中描述的方法將每種聚合物共混物用於形成膠囊的第二（外）室，提供一組六個水凝膠膠囊，其特徵在於具有來自70 : 30

或60 : 40比例聚合物共混物的中、中高或高水平共軛。所有膠囊的內室含有70 : 30 CM-Alg:U-Alg溶液。然後如實例11所述將膠囊*體內*植入，並在植入後1週回收，並藉由免疫螢光染色分析膠囊上小鼠巨噬細胞的黏附（纖維化）。結果顯示在圖13A-13F中。

【0375】 在70 : 30（圖13A-13C）和60 : 40比例共混物（圖13D-13F）中，從中到高共軛膠囊觀察到黏附的巨噬細胞水平降低的趨勢。此外，在60 : 40比例的共混物膠囊中觀察到更大量的黏附巨噬細胞，相比之下，膠囊中相對較低量的巨噬細胞黏附形成70：30比例共混物。由於比例的變化影響膠囊上小分子的總劑量，結果推斷：與聚合物共軛的小分子的量和用於製備膠囊的化學修飾的聚合物的量可以獨立地改變巨噬細胞黏附和纖維化。

實例17：就纖維化應答比較膠囊結構

【0376】 藉由擠出實例3中所述的具有各種細胞負載濃度的70：30 CM-Alg:U-Alg溶液的液滴進入交聯溶液來製備包封表現FVIII-BDD的單ARPE-19細胞的一室或二室水凝膠毫膠囊的組成物。製備無細胞或具有分散在整個膠囊中的5000個細胞的一室膠囊作為對照。二室膠囊具有無細胞的第二（外）室和含有5000或2500個細胞/膠囊的第一（內）室。使用外：內體積比為50%：50%製備具有2500和5000個細胞的膠囊。使用外：內體積比為75% : 25%製備具有2500個細胞和更厚的第二（外）室的膠囊。將膠囊以0.5 ml膠囊/小鼠植入C57/BL6小鼠的IP空間。14天後回收膠囊並成像以觀察纖維化的存在或不存在。在該小鼠模型中，預期膠囊中的異種ARPE-19細胞誘導FBR。

【0377】 該實驗的結果顯示，在C57/BL6小鼠模型中所有用一室或二室製造的包封ARPE-19細胞的膠囊被纖維化（數據未顯示）。在空的一室對照膠

囊上未觀察到纖維化。因此，在C57/BL6小鼠中，作為一室或兩室的膠囊構造對異種RPE細胞誘導的FBR沒有明顯影響。

實例18：評估配置為二室水凝膠膠囊的示例性顆粒中的細胞增殖

【0378】 將懸浮生長的HEK293F細胞包封在直徑約1.5 mm的二室水凝膠微囊的內室內。使用實例3中所述的70：30 CM-Alg:U-MW-Alg溶液製備膠囊，以形成內室和外室。內室中的細胞負載濃度為2000萬個HEK293F細胞/ml（相當於1.5 mm一室膠囊中的1000萬個細胞/ml藻酸鹽溶液）。使用5 ml/h的內和外流速製造二室膠囊。作為對照，使用包含1000萬個HEK293F細胞/ml的相同70：30 CM-Alg:U-MW-Alg藻酸鹽溶液製備直徑約1.5 mm的一室膠囊。將膠囊在37°C，5% CO_2下孵育7天，然後藉由顯微鏡觀察。

【0379】 對膠囊邊緣的觀察顯示，在培養一週後，存在從一室膠囊但不是二室膠囊的邊緣突出的細胞（圖14A-9B）。在含有一室膠囊的組織培養板的表面上觀察到自由漂浮和黏附的細胞，表明細胞的不完全包封和/或逃逸（圖14C）。相反，在培養一週後，在培養板中的二室膠囊外沒有觀察到細胞（圖14D）。當用ARPE19細胞代替HEK293F細胞製備一室和二室膠囊時，獲得了類似的結果（數據未顯示）。因此，二室膠囊比含有細胞的一室膠囊更有效，例如，沒有細胞洩漏或通過膠囊表面突出。

實例19：評估一室和二室膠囊的蛋白釋放

【0380】 為了確定包封的細胞表現的蛋白分子是否可以從二室水凝膠膠囊中釋放，將表現FVIII-BDD的工程化的ARPE19細胞包封在二室膠囊中，並在24小時後測量蛋白分泌。

【0381】 使用實例3中所述的70：30 CM-alg:U-HMW-Alg溶液在第一和第二注射器中的每一個中以及5 ml/h內和外流速製備膠囊。製備內室的藻酸鹽溶液還含有2千萬、5千萬或1億個細胞/ml的ARPE19-FVIII。將膠囊在37°C

下在已知體積的培養基中孵育24小時，收集培養基上清液並藉由FVIII ELISA檢測FVIII。

【0382】 24小時後，對於每個細胞負載濃度在培養基上清液樣品中檢測FVIII。觀察到細胞負載濃度與從2室顆粒中檢測到的FVIII量之間的增加趨勢（數據未顯示）。該等結果表明，包封在兩室膠囊的內室中的細胞表現的FVIII通過第二室擴散，然後離開膠囊。

實例20.可以增加膠囊中的細胞濃度以增加裸鼠的血漿和IP流體中的FIX水平

【0383】 藉由擠出實例3中所述的具有各種細胞負載濃度的70：30 CM-Alg:U-Alg溶液的液滴進入交聯溶液來製備包封單ARPE-19:FIX細胞的二室水凝膠毫膠囊（1.5 mm）的組成物。將細胞以2百萬、2千萬、1億、3億個細胞/ml藻酸鹽（相當於1.5 mm一室膠囊中的1百萬、1千萬、5千萬、1.5億個細胞/ml藻酸鹽溶液）包封在內室中。將膠囊植入裸鼠（0.5 ml/小鼠）的IP空間中，並在5天後回收。藉由ELISA測量血漿和IP流體中的FIX水平。

【0384】 藉由改變包封的細胞濃度，包封的細胞的總數在500至39,000個細胞/膠囊之間變化，如圖15A所示。在所有細胞濃度下，產生具有球形形態的膠囊（數據未顯示）。在植入期間觀察到一些細胞增殖（圖15A）。血漿和IP流體中的FIX水平隨著細胞濃度的增加而增加，除了2百萬個細胞/ml，其處於ELISA測定的檢測的下限（圖15B，15C並且數據未顯示）。與血漿相比，IP流體中的FIX水平增加約10倍，其中膠囊處於局部環境中。完整地回收所有細胞濃度的膠囊（數據未顯示）。因此，在用於形成內室的2 M至300 M個細胞/ml藻酸鹽溶液之間觀察到IP和血漿中FIX表現的劑量應答。此外，39,000個細胞/膠囊的成功包封顯著大於科學文獻中報導的內容。

實例21：最佳細胞濃度使FIX水平最大化並保持膠囊完整性

【0385】 如前述實例中那樣製備包封單ARPE-19:FIX細胞的二室水凝膠毫膠囊的組成物，其中以1億、2億、3億、和6.46億個細胞/ml藻酸鹽溶液（相當於1.5 mm一室膠囊中的5千萬、1億、1.5億、3.23億個細胞/ml藻酸鹽溶液）包封細胞用於形成內室。將膠囊植入裸鼠的IP空間（0.5 ml/小鼠）中，並在4週後回收。藉由ELISA測量IP流體中的FIX水平。

【0386】 藉由改變包封的細胞濃度，包封的細胞的總數在24,000至54,000個細胞/膠囊之間變化（數據未顯示）。在所有細胞濃度下，產生具有球形形態的膠囊（數據未顯示）。IP流體中的FIX水平隨著細胞濃度增加至1.5億個細胞/ml而增加（圖16A）。在最高的負載細胞濃度（6.46個細胞/ml）下，FIX水平低並且回收的膠囊不再完整（圖16B）。用1億個細胞/ml製備的大多數膠囊具有最大數量的完整回收的膠囊（數據未顯示）。這表明存在最佳細胞濃度，其中蛋白水平最大化並且膠囊保持其完整性。

實例22：製備目標尺寸為0.75 mm直徑或1.0 mm直徑的二室膠囊

【0387】 如前述實例中所述製備具有1.0 mm或0.75 mm的膠囊目標尺寸的二室膠囊組成物，但具有以下調整。用於形成第二（外）室的藻酸鹽溶液含有CM-Alg-101，其中化合物101（例如，如實例10中所述製備）的中等共軛水平與U-HMW-Alg以70 : 30的CM-Alg-101:U-HMW-Alg比例共混。使用經工程改造以表現人FVIII的ARPE19細胞懸浮液（每毫升5000萬個細胞）的相同的共混藻酸鹽溶液形成第一（內）室。使用以下產生膠囊目標尺寸為1.0 mm膠囊的膠囊組成物：同軸針（20G OD/26G ID）、7.3 kV的電壓、第一和第二室流速各自為5 mL/h，膠囊液滴率為30-35滴/10秒。使用以下產生目標尺寸為0.75 mm的膠囊組成物：同軸針（20G OD/26G ID）、約7.5 kV的電壓、第一和第二室流速各自為5 mL/h，並且膠囊液滴速率為35-40滴/10秒。

【0388】 如圖18A-18B所示，製備在內室中具有細胞的球形0.75 mm和1.0 mm二室膠囊。該等膠囊具有外室，其將細胞完全包封在內室中。因此，可以製備平均直徑為0.75和1.0 mm的二室膠囊。

等效物和範圍

【0389】 本申請引用了不同發佈的專利、出版的專利申請、雜誌文章和其他出版物，將其全部藉由引用以其整體併入本文。如果在任一個併入的參考文獻和本說明書之間有衝突，以本說明書為準。另外，在先前技術之內的本揭露的任何具體的實施方式可以從任何一個或多個申請專利範圍中明確排除。因為此類實施方式被視為對於熟悉該項技術者是已知的，因此它們可以被排除，即使該排除在本文沒有被明確陳述。本揭露的任何具體的實施方式可以因為任何原因從任一申請專利範圍中排除，不管是否與存在的先前技術相關。

【0390】 熟悉該項技術者只使用常規實驗就將認識到或能夠確定本文描述的具體實施方式的許多等效形式。本文描述的實施方式的範圍不旨在限制以上說明書、附圖或實例，而是如在所附申請專利範圍中所陳述的。熟悉該項技術者要認識到的是，在不脫離如在以下申請專利範圍中所定義的本揭露的精神或範圍下，可以對本說明書進行各種改變和修改。

【補充序列表】

<110> 美商希吉隆醫療公司

<120> 可植入顆粒及相關方法

<140> 108110806
<141> 2019-03-27

<150> 62/652,880
<151> 2018-04-04

<150> 62/737,838
<151> 2018-09-27

<150> 62/812,568
<151> 2017-03-01

<160> 36

<170> PatentIn 版本 3.5

<210> 1
<211> 1457
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(19)
<223> /註記="訊號序列"

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

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

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

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

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

Ala Lys Pro Arg Pro Pro Trp Met Gly Leu Leu Gly Pro Thr Ile Gln

85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1025 1030 1035

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

Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr
1055 1060 1065

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr
1415 1420 1425

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

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

<210> 2
<211> 415
<212> PRT

<213> 人類

<400> 2

Tyr Asn Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg
1 5 10 15

Glu Cys Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe
20 25 30

Glu Asn Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly
35 40 45

Asp Gln Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp
50 55 60

Asp Ile Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys
65 70 75 80

Asn Cys Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu
85 90 95

Gln Phe Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr
100 105 110

Glu Gly Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val
115 120 125

Pro Phe Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr
130 135 140

Arg Ala Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu
145 150 155 160

Ala Glu Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn
165 170 175

Asp Phe Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe
180 185 190

Pro Trp Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly
195 200 205

Ser Ile Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu
210 215 220

Thr Gly Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu
225 230 235 240

Thr Glu His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His
245 250 255

His Asn Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu
260 265 270

Leu Glu Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile
275 280 285

Cys Ile Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser
290 295 300

Gly Tyr Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala
305 310 315 320

Leu Val Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys
325 330 335

Leu Arg Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly
340 345 350

Phe His Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro
355 360 365

His Val Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser
370 375 380

Trp Gly Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys
385 390 395 400

Val Ser Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
405 410 415

<210> 3
<211> 1457
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<221> SITE
<222> (1)..(19)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 3

Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ala Tyr Thr Asp Glu Thr Phe Lys Thr Arg Glu Ala Ile Gln His Glu

450 455 460

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr
1055 1060 1065

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr Val Lys

1370 1375 1380

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

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

Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr
1415 1420 1425

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

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

<210> 4
<211> 1457
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(19)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 4
Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys Glu

785 790 795 800

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr
1055 1060 1065

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu Leu Thr
1415 1420 1425

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

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

<210> 5
<211> 1453

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(19)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 5

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

180 185 190

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu Trp Asp Tyr Gly Met
820 825 830

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

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

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

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

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

Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro Arg Lys Asn Phe Val
915 920 925

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

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

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

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

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

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

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

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

Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser Met
1055 1060 1065

Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile His Phe Ser Gly His Val
1070 1075 1080

Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr Asn
1085 1090 1095

Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val Glu Met Leu Pro Ser Lys
1100 1105 1110

Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu Ile Gly Glu His Leu His

1115 1120 1125

Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys Gln
1130 1135 1140

Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln Ile
1145 1150 1155

Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala Arg
1160 1165 1170

Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala Trp Ser Thr Lys Glu Pro
1175 1180 1185

Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu Ala Pro Met Ile Ile His
1190 1195 1200

Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln Lys Phe Ser Ser Leu Tyr
1205 1210 1215

Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser Leu Asp Gly Lys Lys Trp
1220 1225 1230

Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe Phe
1235 1240 1245

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 6
<211> 1454
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(19)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 6
Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Val Lys His Leu Lys Asp Phe Pro Ile Leu Pro Gly Glu Ile Phe

515 520 525

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg Trp Tyr Leu Leu Ser
1055 1060 1065

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

Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr Lys Met Ala Leu Tyr
1085 1090 1095

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

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

His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val Tyr Ser Asn Lys Cys
1130 1135 1140

Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His Ile Arg Asp Phe Gln
1145 1150 1155

Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp Ala Pro Lys Leu Ala
1160 1165 1170

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

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

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

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

Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly Thr Leu Met Val Phe
1235 1240 1245

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln Ile Ala Leu Arg Met

1430 1435 1440

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

<210> 7
<211> 1474
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"，

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(19)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 7
Met Gln Ile Glu Leu Ser Thr Cys Phe Phe Leu Cys Leu Leu Arg Phe
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asn Asn Ser Asn Thr Ser Asn Asp Ser Asn Val Ser Pro Pro Val
770 775 780

Leu Lys Arg His Gln Arg Glu Ile Thr Arg Thr Thr Leu Gln Ser Asp
785 790 795 800

Gln Glu Glu Ile Asp Tyr Asp Asp Thr Ile Ser Val Glu Met Lys Lys
805 810 815

Glu Asp Phe Asp Ile Tyr Asp Glu Asp Glu Asn Gln Ser Pro Arg Ser
820 825 830

Phe Gln Lys Lys Thr Arg His Tyr Phe Ile Ala Ala Val Glu Arg Leu
835 840 845

Trp Asp Tyr Gly Met Ser Ser Ser Pro His Val Leu Arg Asn Arg Ala

850 855 860

Gln Ser Gly Ser Val Pro Gln Phe Lys Lys Val Val Phe Gln Glu Phe
865 870 875 880

Thr Asp Gly Ser Phe Thr Gln Pro Leu Tyr Arg Gly Glu Leu Asn Glu
885 890 895

His Leu Gly Leu Leu Gly Pro Tyr Ile Arg Ala Glu Val Glu Asp Asn
900 905 910

Ile Met Val Thr Phe Arg Asn Gln Ala Ser Arg Pro Tyr Ser Phe Tyr
915 920 925

Ser Ser Leu Ile Ser Tyr Glu Glu Asp Gln Arg Gln Gly Ala Glu Pro
930 935 940

Arg Lys Asn Phe Val Lys Pro Asn Glu Thr Lys Thr Tyr Phe Trp Lys
945 950 955 960

Val Gln His His Met Ala Pro Thr Lys Asp Glu Phe Asp Cys Lys Ala
965 970 975

Trp Ala Tyr Phe Ser Asp Val Asp Leu Glu Lys Asp Val His Ser Gly
980 985 990

Leu Ile Gly Pro Leu Leu Val Cys His Thr Asn Thr Leu Asn Pro Ala
995 1000 1005

His Gly Arg Gln Val Thr Val Gln Glu Phe Ala Leu Phe Phe Thr
1010 1015 1020

Ile Phe Asp Glu Thr Lys Ser Trp Tyr Phe Thr Glu Asn Met Glu
1025 1030 1035

Arg Asn Cys Arg Ala Pro Cys Asn Ile Gln Met Glu Asp Pro Thr
1040 1045 1050

Phe Lys Glu Asn Tyr Arg Phe His Ala Ile Asn Gly Tyr Ile Met
1055 1060 1065

Asp Thr Leu Pro Gly Leu Val Met Ala Gln Asp Gln Arg Ile Arg
1070 1075 1080

Trp Tyr Leu Leu Ser Met Gly Ser Asn Glu Asn Ile His Ser Ile
1085 1090 1095

His Phe Ser Gly His Val Phe Thr Val Arg Lys Lys Glu Glu Tyr
1100 1105 1110

Lys Met Ala Leu Tyr Asn Leu Tyr Pro Gly Val Phe Glu Thr Val
1115 1120 1125

Glu Met Leu Pro Ser Lys Ala Gly Ile Trp Arg Val Glu Cys Leu
1130 1135 1140

Ile Gly Glu His Leu His Ala Gly Met Ser Thr Leu Phe Leu Val
1145 1150 1155

Tyr Ser Asn Lys Cys Gln Thr Pro Leu Gly Met Ala Ser Gly His
1160 1165 1170

Ile Arg Asp Phe Gln Ile Thr Ala Ser Gly Gln Tyr Gly Gln Trp
1175 1180 1185

Ala Pro Lys Leu Ala Arg Leu His Tyr Ser Gly Ser Ile Asn Ala
1190 1195 1200

Trp Ser Thr Lys Glu Pro Phe Ser Trp Ile Lys Val Asp Leu Leu
1205 1210 1215

Ala Pro Met Ile Ile His Gly Ile Lys Thr Gln Gly Ala Arg Gln
1220 1225 1230

Lys Phe Ser Ser Leu Tyr Ile Ser Gln Phe Ile Ile Met Tyr Ser
1235 1240 1245

Leu Asp Gly Lys Lys Trp Gln Thr Tyr Arg Gly Asn Ser Thr Gly
1250 1255 1260

Thr Leu Met Val Phe Phe Gly Asn Val Asp Ser Ser Gly Ile Lys
1265 1270 1275

His Asn Ile Phe Asn Pro Pro Ile Ile Ala Arg Tyr Ile Arg Leu
1280 1285 1290

His Pro Thr His Tyr Ser Ile Arg Ser Thr Leu Arg Met Glu Leu
1295 1300 1305

Met Gly Cys Asp Leu Asn Ser Cys Ser Met Pro Leu Gly Met Glu
1310 1315 1320

Ser Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gln Ile Thr Ala Ser Ser Tyr Phe
1325 1330 1335

Thr Asn Met Phe Ala Thr Trp Ser Pro Ser Lys Ala Arg Leu His
1340 1345 1350

Leu Gln Gly Arg Ser Asn Ala Trp Arg Pro Gln Val Asn Asn Pro
1355 1360 1365

Lys Glu Trp Leu Gln Val Asp Phe Gln Lys Thr Met Lys Val Thr
1370 1375 1380

Gly Val Thr Thr Gln Gly Val Lys Ser Leu Leu Thr Ser Met Tyr
1385 1390 1395

Val Lys Glu Phe Leu Ile Ser Ser Ser Gln Asp Gly His Gln Trp
1400 1405 1410

Thr Leu Phe Phe Gln Asn Gly Lys Val Lys Val Phe Gln Gly Asn
1415 1420 1425

Gln Asp Ser Phe Thr Pro Val Val Asn Ser Leu Asp Pro Pro Leu
1430 1435 1440

Leu Thr Arg Tyr Leu Arg Ile His Pro Gln Ser Trp Val His Gln
1445 1450 1455

Ile Ala Leu Arg Met Glu Val Leu Gly Cys Glu Ala Gln Asp Leu
1460 1465 1470

Tyr

<210> 8
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 8

atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180

acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttcaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat 300

gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

gagaaagaag atgataaagt cttccctggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480

aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540

gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcattggag ccctactagt atgtagagaa 600

gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttgctgta 660

tttgatgaag ggaaaagttg gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat 720

gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840

accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttcttgt gaggaaccat 900

cgccaggcgt ccttggaaat ctcgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960

gaccttggac agtttctact gttttgtcat atctcttccc accaacatga tggcatggaa 1020

gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaaccccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080

gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140

gatgacaact ctccttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200

tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260

cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320

aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380

attcagcatg aatcaggaat cttgggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg 1440

ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500

gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta ccaaaaggtg taaaacattt gaaggatttt 1560

ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620

actaaatcag atcctcggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680

gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc tgtagatcaa 1740

agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800

aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tccccaatcc agctggagtg 1860

cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920

tttgatagtt tgcagttgtc agtttgtttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040

atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100

atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160

atgaccgcct tactgaaggt ttctagttgt gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220

agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

ttctcccaaa acccaccagt cttgaaacgc catcaacggg aaataactcg tactactctt 2340

cagtcagatc aagaggaaat tgactatgat gataccatat cagttgaaat gaagaaggaa 2400

gattttgaca tttatgatga ggatgaaaat cagagccccc gcagctttca aaagaaaaca 2460

cgacactatt ttattgctgc agtggagagg ctctgggatt atgggatgag tagctcccca 2520

catgttctaa gaaacagggc tcagagtggc agtgtccctc agttcaagaa agttgttttc 2580

caggaattta ctgatggctc ctttactcag cccttatacc gtggagaact aaatgaacat 2640

ttgggactcc tggggccata tataagagca gaagttgaag ataatatcat ggtaactttc 2700

agaaatcagg cctctcgtcc ctattccttc tattctagcc ttatttctta tgaggaagat 2760

cagaggcaag gagcagaacc tagaaaaaac tttgtcaagc ctaatgaaac caaaacttac 2820

ttttggaaag tgcaacatca tatggcaccc actaaagatg agtttgactg caaagcctgg 2880

gcttatttct ctgatgttga cctggaaaaa gatgtgcact caggcctgat tggacccctt 2940

ctggtctgcc acactaacac actgaaccct gctcatggga gacaagtgac agtacaggaa 3000

tttgctctgt ttttcaccat ctttgatgag accaaaagct ggtacttcac tgaaaatatg 3060

gaaagaaact gcagggctcc ctgcaatatc cagatggaag atcccacttt taaagagaat 3120

tatcgcttcc atgcaatcaa tggctacata atggatacac tacctggctt agtaatggct 3180

caggatcaaa ggattcgatg gtatctgctc agcatgggca gcaatgaaaa catccattct 3240

attcatttca gtggacatgt gttcactgta cgaaaaaaag aggagtataa aatggcactg 3300

tacaatctct atccaggtgt ttttgagaca gtggaaatgt taccatccaa agctggaatt 3360

tggcgggtgg aatgccttat tggcgagcat ctacatgctg ggatgagcac acttttctg 3420

gtgtacagca ataagtgtca gactcccctg ggaatggctt ctggacacat tagagatttt 3480

cagattacag cttcaggaca atatggacag tgggccccaa agctggccag acttcattat 3540

tccggatcaa tcaatgcctg gagcaccaag gagcccttt cttggatcaa ggtggatctg 3600

ttggcaccaa tgattattca cggcatcaag acccagggtg cccgtcagaa gttctccagc 3660

ctctacatct ctcagtttat catcatgtat agtcttgatg ggaagaagtg gcagacttat 3720

cgaggaaatt ccactggaac cttaatggtc ttctttggca atgtggattc atctgggata 3780

aaacacaata tttttaaccc tccaattatt gctcgataca tccgtttgca cccaactcat 3840

tatagcattc gcagcactct tcgcatggag ttgatgggct gtgatttaaa tagttgcagc 3900

atgccattgg gaatggagag taaagcaata tcagatgcac agattactgc ttcatcctac 3960

tttaccaata tgtttgccac ctggtctcct tcaaaagctc gacttcacct ccaagggagg 4020

agtaatgcct ggagacctca ggtgaataat ccaaaagagt ggctgcaagt ggacttccag 4080

aagacaatga aagtcacagg agtaactact cagggagtaa aatctctgct taccagcatg 4140

tatgtgaagg agttcctcat ctccagcagt caagatggcc atcagtggac tctctttttt 4200

cagaatggca aagtaaaggt ttttcaggga aatcaagact ccttcacacc tgtggtgaac 4260

tctctagacc caccgttact gactcgctac cttcgaattc acccccagag ttgggtgcac 4320

cagattgccc tgaggatgga ggttctgggc tgcgaggcac aggacctcta ctga 4374

<210> 9
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 9
atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180

acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttcaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat 300

gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

gagaaagaag atgataaagt cttccctggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480

aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540

gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcattggag ccctactagt atgtagagaa 600

gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttgctgta 660

tttgatgaag ggaaaagttg gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat 720

gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840

accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttcttgt gaggaaccat 900

cgccaggcgt ccttggaaat ctcgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960

gaccttggac agtttctact gttttgtcat atctcttccc accaacatga tggcatggaa 1020

gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaaccccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080

gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140

gatgacaact ctccttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200

tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260

cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320

aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380

attcagcatg aatcaggaat cttgggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg 1440

ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500

gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta ccaaaaggtg taaaacattt gaaggatttt 1560

ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620

actaaatcag atcctcggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680

gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc tgtagatcaa 1740

agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800

aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tccccaatcc agctggagtg 1860

cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920

tttgatagtt tgcagttgtc agtttgtttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040

atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100

atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160

atgaccgcct tactgaaggt ttctagttgt gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220

agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

ttctcccaaa acccaccagt cttgaaacac catcaacggg aaataactcg tactactctt 2340

cagtcagatc aagaggaaat tgactatgat gataccatat cagttgaaat gaagaaggaa 2400

gattttgaca tttatgatga ggatgaaaat cagagccccc gcagctttca aaagaaaaca 2460

cgacactatt ttattgctgc agtggagagg ctctgggatt atgggatgag tagctcccca 2520

catgttctaa gaaacagggc tcagagtggc agtgtccctc agttcaagaa agttgtttc 2580

caggaattta ctgatggctc ctttactcag cccttatacc gtggagaact aaatgaacat 2640

ttgggactcc tggggccata tataagagca gaagttgaag ataatatcat ggtaactttc 2700

agaaatcagg cctctcgtcc ctattccttc tattctagcc ttatttctta tgaggaagat 2760

cagaggcaag gagcagaacc tagaaaaaac tttgtcaagc ctaatgaaac caaaacttac 2820

ttttggaaag tgcaacatca tatggcaccc actaaagatg agtttgactg caaagcctgg 2880

gcttatttct ctgatgttga cctggaaaaa gatgtgcact caggcctgat tggacccctt 2940

ctggtctgcc acactaacac actgaaccct gctcatggga gacaagtgac agtacaggaa 3000

tttgctctgt ttttcaccat ctttgatgag accaaaagct ggtacttcac tgaaaatatg 3060

gaaagaaact gcagggctcc ctgcaatatc cagatggaag atcccacttt taaagagaat 3120

tatcgcttcc atgcaatcaa tggctacata atggatacac tacctggctt agtaatggct 3180

caggatcaaa ggattcgatg gtatctgctc agcatgggca gcaatgaaaa catccattct 3240

attcatttca gtggacatgt gttcactgta cgaaaaaaag aggagtataa aatggcactg 3300

tacaatctct atccaggtgt ttttgagaca gtggaaatgt taccatccaa agctggaatt 3360

tggcgggtgg aatgccttat tggcgagcat ctacatgctg ggatgagcac acttttctg 3420

gtgtacagca ataagtgtca gactcccctg ggaatggctt ctggacacat tagagatttt 3480

cagattacag cttcaggaca atatggacag tgggccccaa agctggccag acttcattat 3540

tccggatcaa tcaatgcctg gagcaccaag gagcccttt cttggatcaa ggtggatctg 3600

ttggcaccaa tgattattca cggcatcaag acccagggtg cccgtcagaa gttctccagc 3660

ctctacatct ctcagtttat catcatgtat agtcttgatg ggaagaagtg gcagacttat 3720

cgaggaaatt ccactggaac cttaatggtc ttctttggca atgtggattc atctgggata 3780

aaacacaata tttttaaccc tccaattatt gctcgataca tccgtttgca cccaactcat 3840

tatagcattc gcagcactct tcgcatggag ttgatgggct gtgatttaaa tagttgcagc 3900

atgccattgg gaatggagag taaagcaata tcagatgcac agattactgc ttcatcctac 3960

tttaccaata tgtttgccac ctggtctcct tcaaaagctc gacttcacct ccaagggagg 4020

agtaatgcct ggagacctca ggtgaataat ccaaaagagt ggctgcaagt ggacttccag 4080

aagacaatga aagtcacagg agtaactact cagggagtaa aatctctgct taccagcatg 4140

tatgtgaagg agttcctcat ctccagcagt caagatggcc atcagtggac tctcttttt 4200

cagaatggca aagtaaaggt ttttcaggga aatcaagact ccttcacacc tgtggtgaac 4260

tctctagacc caccgttact gactcgctac cttcgaattc acccccagag ttgggtgcac 4320

cagattgccc tgaggatgga ggttctgggc tgcgaggcac aggacctcta ctga 4374

<210> 10
<211> 4374
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 10
atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180

acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttcaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat 300

gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

gagaaagaag atgataaagt cttccctggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480

aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540

gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcattggag ccctactagt atgtagagaa 600

gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttgctgta 660

tttgatgaag ggaaaagttg gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat 720

gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840

accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttcttgt gaggaaccat 900

cgccaggcgt ccttggaaat ctcgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960

gaccttggac agtttctact gttttgtcat atctcttccc accaacatga tggcatggaa 1020

gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaaccccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080

gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140

gatgacaact ctccttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200

tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260

cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320

aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380

attcagcatg aatcaggaat cttgggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg 1440

ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500

gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta ccaaaaggtg taaaacattt gaaggatttt 1560

ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620

actaaatcag atcctcggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680

gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc tgtagatcaa 1740

agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800

aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tccccaatcc agctggagtg 1860

cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920

tttgatagtt tgcagttgtc agtttgtttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040

atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100

atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160

atgaccgcct tactgaaggt ttctagttgt gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220

agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

ttctcccaaa acccaccagt cttgaaagcc catcaagcgg aaataactcg tactactctt 2340

cagtcagatc aagaggaaat tgactatgat gataccatat cagttgaaat gaagaaggaa 2400

gattttgaca tttatgatga ggatgaaaat cagagccccc gcagctttca aaagaaaaca 2460

cgacactatt ttattgctgc agtggagagg ctctgggatt atgggatgag tagctcccca 2520

catgttctaa gaaacagggc tcagagtggc agtgtccctc agttcaagaa agttgttttc 2580

caggaattta ctgatggctc ctttactcag cccttatacc gtggagaact aaatgaacat 2640

ttgggactcc tggggccata tataagagca gaagttgaag ataatatcat ggtaactttc 2700

agaaatcagg cctctcgtcc ctattccttc tattctagcc ttatttctta tgaggaagat 2760

cagaggcaag gagcagaacc tagaaaaaac tttgtcaagc ctaatgaaac caaaacttac 2820

ttttggaaag tgcaacatca tatggcaccc actaaagatg agtttgactg caaagcctgg 2880

gcttatttct ctgatgttga cctggaaaaa gatgtgcact caggcctgat tggacccctt 2940

ctggtctgcc acactaacac actgaaccct gctcatggga gacaagtgac agtacaggaa 3000

tttgctctgt ttttcaccat ctttgatgag accaaaagct ggtacttcac tgaaaatatg 3060

gaaagaaact gcagggctcc ctgcaatatc cagatggaag atcccacttt taaagagaat 3120

tatcgcttcc atgcaatcaa tggctacata atggatacac tacctggctt agtaatggct 3180

caggatcaaa ggattcgatg gtatctgctc agcatgggca gcaatgaaaa catccattct 3240

attcatttca gtggacatgt gttcactgta cgaaaaaaag aggagtataa aatggcactg 3300

tacaatctct atccaggtgt ttttgagaca gtggaaatgt taccatccaa agctggaatt 3360

tggcgggtgg aatgccttat tggcgagcat ctacatgctg ggatgagcac acttttctg 3420

gtgtacagca ataagtgtca gactcccctg ggaatggctt ctggacacat tagagatttt 3480

cagattacag cttcaggaca atatggacag tgggccccaa agctggccag acttcattat 3540

tccggatcaa tcaatgcctg gagcaccaag gagccctttt cttggatcaa ggtggatctg 3600

ttggcaccaa tgattattca cggcatcaag acccagggtg cccgtcagaa gttctccagc 3660

ctctacatct ctcagtttat catcatgtat agtcttgatg ggaagaagtg gcagacttat 3720

cgaggaaatt ccactggaac cttaatggtc ttctttggca atgtggattc atctgggata 3780

aaacacaata tttttaaccc tccaattatt gctcgataca tccgtttgca cccaactcat 3840

tatagcattc gcagcactct tcgcatggag ttgatgggct gtgatttaaa tagttgcagc 3900

atgccattgg gaatggagag taaagcaata tcagatgcac agattactgc ttcatcctac 3960

tttaccaata tgtttgccac ctggtctcct tcaaaagctc gacttcacct ccaagggagg 4020

agtaatgcct ggagacctca ggtgaataat ccaaaagagt ggctgcaagt ggacttccag 4080

aagacaatga aagtcacagg agtaactact cagggagtaa aatctctgct taccagcatg 4140

tatgtgaagg agttcctcat ctccagcagt caagatggcc atcagtggac tctcttttt 4200

cagaatggca aagtaaaggt ttttcaggga aatcaagact ccttcacacc tgtggtgaac 4260

tctctagacc caccgttact gactcgctac cttcgaattc acccccagag ttgggtgcac 4320

cagattgccc tgaggatgga ggttctgggc tgcgaggcac aggacctcta ctga 4374

<210> 11
<211> 4362
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 11
atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180

acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttcaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat 300

gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

gagaaagaag atgataaagt cttccctggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480

aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540

gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcattggag ccctactagt atgtagagaa 600

gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttgctgta 660

tttgatgaag ggaaaagttg gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat 720

gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840

accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttcttgt gaggaaccat 900

cgccaggcgt ccttggaaat ctcgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960

gaccttggac agtttctact gttttgtcat atctcttccc accaacatga tggcatggaa 1020

gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaaccccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080

gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140

gatgacaact ctccttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200

tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260

cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320

aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380

attcagcatg aatcaggaat cttgggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg 1440

ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500

gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta ccaaaaggtg taaaacattt gaaggatttt 1560

ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620

actaaatcag atcctcggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680

gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc tgtagatcaa 1740

agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800

aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tccccaatcc agctggagtg 1860

cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920

tttgatagtt tgcagttgtc agtttgtttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040

atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100

atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160

atgaccgcct tactgaaggt ttctagttgt gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220

agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

ttctcccaaa acccaccagt cttgaaagaa ataactcgta ctactcttca gtcagatcaa 2340

gaggaaattg actatgatga taccatatca gttgaaatga agaaggaaga ttttgacatt 2400

tatgatgagg atgaaaatca gagcccccgc agctttcaaa agaaaacacg acactatttt 2460

attgctgcag tggagaggct ctgggattat gggatgagta gctccccaca tgttctaaga 2520

aacagggctc agagtggcag tgtccctcag ttcaagaaag ttgttttcca ggaatttact 2580

gatggctcct ttactcagcc cttataccgt ggagaactaa atgaacattt gggactcctg 2640

gggccatata taagagcaga agttgaagat aatatcatgg taactttcag aaatcaggcc 2700

tctcgtccct attccttcta ttctagcctt atttcttatg aggaagatca gaggcaagga 2760

gcagaaccta gaaaaaactt tgtcaagcct aatgaaacca aaacttactt ttggaaagtg 2820

caacatcata tggcacccac taaagatgag tttgactgca aagcctgggc ttatttctct 2880

gatgttgacc tggaaaaaga tgtgcactca ggcctgattg gacccttct ggtctgccac 2940

actaacacac tgaaccctgc tcatgggaga caagtgacag tacaggaatt tgctctgttt 3000

ttcaccatct ttgatgagac caaaagctgg tacttcactg aaaatatgga aagaaactgc 3060

agggctccct gcaatatcca gatggaagat cccactttta aagagaatta tcgcttccat 3120

gcaatcaatg gctacataat ggatacacta cctggcttag taatggctca ggatcaaagg 3180

attcgatggt atctgctcag catgggcagc aatgaaaaca tccattctat tcatttcagt 3240

ggacatgtgt tcactgtacg aaaaaaagag gagtataaaa tggcactgta caatctctat 3300

ccaggtgttt ttgagacagt ggaaatgtta ccatccaaag ctggaatttg gcgggtggaa 3360

tgccttattg gcgagcatct acatgctggg atgagcacac tttttctggt gtacagcaat 3420

aagtgtcaga ctcccctggg aatggcttct ggacacatta gagattttca gattacagct 3480

tcaggacaat atggacagtg ggccccaaag ctggccagac ttcattattc cggatcaatc 3540

aatgcctgga gcaccaagga gccctttttct tggatcaagg tggatctgtt ggcaccaatg 3600

attattcacg gcatcaagac ccagggtgcc cgtcagaagt tctccagcct ctacatctct 3660

cagtttatca tcatgtatag tcttgatggg aagaagtggc agacttatcg aggaaattcc 3720

actggaacct taatggtctt ctttggcaat gtggattcat ctgggataaa acacaatatt 3780

tttaaccctc caattattgc tcgatacatc cgtttgcacc caactcatta tagcattcgc 3840

agcactcttc gcatggagtt gatgggctgt gatttaaata gttgcagcat gccattggga 3900

atggagagta aagcaatatc agatgcacag attactgctt catcctactt taccaatatg 3960

tttgccacct ggtctccttc aaaagctcga cttcacctcc aagggaggag taatgcctgg 4020

agacctcagg tgaataatcc aaaagagtgg ctgcaagtgg acttccagaa gacaatgaaa 4080

gtcacaggag taactactca gggagtaaaa tctctgctta ccagcatgta tgtgaaggag 4140

ttcctcatct ccagcagtca agatggccat cagtggactc tctttttca gaatggcaaa 4200

gtaaaggttt ttcagggaaa tcaagactcc ttcacacctg tggtgaactc tctagaccca 4260

ccgttactga ctcgctacct tcgaattcac ccccagagtt gggtgcacca gattgccctg 4320

aggatggagg ttctgggctg cgaggcacag gacctctact ga 4362

<210> 12
<211> 4365
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 12
atgcaaatag agctctccac ctgcttcttt ctgtgccttt tgcgattctg ctttagtgcc 60

accagaagat actacctggg tgcagtggaa ctgtcatggg actatatgca aagtgatctc 120

ggtgagctgc ctgtggacgc aagatttcct cctagagtgc caaaatcttt tccattcaac 180

acctcagtcg tgtacaaaaa gactctgttt gtagaattca cggatcacct tttcaacatc 240

gctaagccaa ggccaccctg gatgggtctg ctaggtccta ccatccaggc tgaggtttat 300

gatacagtgg tcattacact taagaacatg gcttcccatc ctgtcagtct tcatgctgtt 360

ggtgtatcct actggaaagc ttctgaggga gctgaatatg atgatcagac cagtcaaagg 420

gagaaagaag atgataaagt cttccctggt ggaagccata catatgtctg gcaggtcctg 480

aaagagaatg gtccaatggc ctctgaccca ctgtgcctta cctactcata tctttctcat 540

gtggacctgg taaaagactt gaattcaggc ctcattggag ccctactagt atgtagagaa 600

gggagtctgg ccaaggaaaa gacacagacc ttgcacaaat ttatactact ttttgctgta 660

tttgatgaag ggaaaagttg gcactcagaa acaaagaact ccttgatgca ggatagggat 720

gctgcatctg ctcgggcctg gcctaaaatg cacacagtca atggttatgt aaacaggtct 780

ctgccaggtc tgattggatg ccacaggaaa tcagtctatt ggcatgtgat tggaatgggc 840

accactcctg aagtgcactc aatattcctc gaaggtcaca catttcttgt gaggaaccat 900

cgccaggcgt ccttggaaat ctcgccaata actttcctta ctgctcaaac actcttgatg 960

gaccttggac agtttctact gttttgtcat atctcttccc accaacatga tggcatggaa 1020

gcttatgtca aagtagacag ctgtccagag gaaccccaac tacgaatgaa aaataatgaa 1080

gaagcggaag actatgatga tgatcttact gattctgaaa tggatgtggt caggtttgat 1140

gatgacaact ctccttcctt tatccaaatt cgctcagttg ccaagaagca tcctaaaact 1200

tgggtacatt acattgctgc tgaagaggag gactgggact atgctccctt agtcctcgcc 1260

cccgatgaca gaagttataa aagtcaatat ttgaacaatg gccctcagcg gattggtagg 1320

aagtacaaaa aagtccgatt tatggcatac acagatgaaa cctttaagac tcgtgaagct 1380

attcagcatg aatcaggaat cttgggacct ttactttatg gggaagttgg agacacactg 1440

ttgattatat ttaagaatca agcaagcaga ccatataaca tctaccctca cggaatcact 1500

gatgtccgtc ctttgtattc aaggagatta ccaaaaggtg taaaacattt gaaggatttt 1560

ccaattctgc caggagaaat attcaaatat aaatggacag tgactgtaga agatgggcca 1620

actaaatcag atcctcggtg cctgacccgc tattactcta gtttcgttaa tatggagaga 1680

gatctagctt caggactcat tggccctctc ctcatctgct acaaagaatc tgtagatcaa 1740

agaggaaacc agataatgtc agacaagagg aatgtcatcc tgttttctgt atttgatgag 1800

aaccgaagct ggtacctcac agagaatata caacgctttc tccccaatcc agctggagtg 1860

cagcttgagg atccagagtt ccaagcctcc aacatcatgc acagcatcaa tggctatgtt 1920

tttgatagtt tgcagttgtc agtttgtttg catgaggtgg catactggta cattctaagc 1980

attggagcac agactgactt cctttctgtc ttcttctctg gatatacctt caaacacaaa 2040

atggtctatg aagacacact caccctattc ccattctcag gagaaactgt cttcatgtcg 2100

atggaaaacc caggtctatg gattctgggg tgccacaact cagactttcg gaacagaggc 2160

atgaccgcct tactgaaggt ttctagttgt gacaagaaca ctggtgatta ttacgaggac 2220

agttatgaag atatttcagc atacttgctg agtaaaaaca atgccattga accaagaagc 2280

ttctcccaaa acccaccagt cttgaaacgc gaaataactc gtactactct tcagtcagat 2340

caagaggaaa ttgactatga tgataccata tcagttgaaa tgaagaagga agattttgac 2400

atttatgatg aggatgaaaa tcagagcccc cgcagctttc aaaagaaaac acgacactat 2460

tttattgctg cagtggagag gctctgggat tatgggatga gtagctcccc acatgttcta 2520

agaaacaggg ctcagagtgg cagtgtccct cagttcaaga aagttgtttt ccaggaattt 2580

actgatggct cctttactca gcccttatac cgtggagaac taaatgaaca tttgggactc 2640

ctggggccat atataagagc agaagttgaa gataatatca tggtaacttt cagaaatcag 2700

gcctctcgtc cctattcctt ctattctagc cttatttctt atgaggaaga tcagaggcaa 2760

ggagcagaac ctagaaaaaa ctttgtcaag cctaatgaaa ccaaaactta cttttggaaa 2820

gtgcaacatc atatggcacc cactaaagat gagtttgact gcaaagcctg ggcttatttc 2880

tctgatgttg acctggaaaa agatgtgcac tcaggcctga ttggacccct tctggtctgc 2940

cacactaaca cactgaaccc tgctcatggg agacaagtga cagtacagga atttgctctg 3000

tttttcacca tctttgatga gaccaaaagc tggtacttca ctgaaaatat ggaaagaaac 3060

tgcagggctc cctgcaatat ccagatggaa gatcccactt ttaaagagaa ttatcgcttc 3120

catgcaatca atggctacat aatggataca ctacctggct tagtaatggc tcaggatcaa 3180

aggattcgat ggtatctgct cagcatgggc agcaatgaaa acatccattc tattcatttc 3240

agtggacatg tgttcactgt acgaaaaaaa gaggagtata aaatggcact gtacaatctc 3300

tatccaggtg tttttgagac agtggaaatg ttaccatcca aagctggaat ttggcgggtg 3360

gaatgcctta ttggcgagca tctacatgct gggatgagca cacttttttct ggtgtacagc 3420

aataagtgtc agactcccct gggaatggct tctggacaca ttagagattt tcagattaca 3480

gcttcaggac aatatggaca gtgggcccca aagctggcca gacttcatta ttccggatca 3540

atcaatgcct ggagcaccaa ggagcccttt tcttggatca aggtggatct gttggcacca 3600

atgattattc acggcatcaa gacccagggt gcccgtcaga agttctccag cctctacatc 3660

tctcagttta tcatcatgta tagtcttgat gggaagaagt ggcagactta tcgaggaaat 3720

tccactggaa ccttaatggt cttctttggc aatgtggatt catctgggat aaaacacaat 3780

atttttaacc ctccaattat tgctcgatac atccgtttgc acccaactca ttatagcatt 3840

cgcagcactc ttcgcatgga gttgatgggc tgtgatttaa atagttgcag catgccattg 3900

ggaatggaga gtaaagcaat atcagatgca cagattactg cttcatccta ctttaccaat 3960

atgtttgcca cctggtctcc ttcaaaagct cgacttcacc tccaagggag gagtaatgcc 4020

tggagacctc aggtgaataa tccaaaagag tggctgcaag tggacttcca gaagacaatg 4080

aaagtcacag gagtaactac tcagggagta aaatctctgc ttaccagcat gtatgtgaag 4140

gagttcctca tctccagcag tcaagatggc catcagtgga ctctcttttt tcagaatggc 4200

aaagtaaagg tttttcaggg aaatcaagac tccttcacac ctgtggtgaa ctctctagac 4260

ccaccgttac tgactcgcta ccttcgaatt caccccccaga gttgggtgca ccagattgcc 4320

ctgaggatgg aggttctggg ctgcgaggca caggacctct actga 4365

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

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 13
atgcagatcg agctgtctac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgcggttctg cttcagcgcc 60

accagaagat attacctggg cgccgtggaa ctgagctggg actacatgca gtctgacctg 120

ggagagctgc ccgtggacgc tagatttcct ccaagagtgc ccaagagctt ccccttcaac 180

acctccgtgg tgtacaagaa aaccctgttc gtggaattca ccgaccacct gttcaatatc 240

gccaagcctc ggcctccttg gatgggactg ctgggaccta caattcaggc cgaggtgtac 300

gacaccgtgg tcatcaccct gaagaacatg gccagccatc ctgtgtctct gcacgccgtg 360

ggagtgtctt actggaaggc ttctgagggc gccgagtacg acgatcagac aagccagaga 420

gagaaagagg acgacaaggt tttccctggc ggcagccaca cctatgtctg gcaggtcctg 480

aaagaaaacg gccctatggc ctccgatcct ctgtgcctga catacagcta cctgagccac 540

gtggacctgg tcaaggacct gaattctggc ctgatcggag ccctgctcgt gtgtagagaa 600

ggcagcctgg ccaaagagaa aacccagaca ctgcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg 660

ttcgacgagg gcaagagctg gcacagcgag acaaagaaca gcctgatgca ggacagggat 720

gccgcctctg ctagagcttg gcctaagatg cacaccgtga acggctacgt gaacagaagc 780

ctgcctggac tgatcggctg ccacagaaag tccgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc 840

acaacacctg aggtgcacag catctttctg gaaggacaca ccttcctcgt gcggaaccat 900

agacaggcca gcctggaaat cagccctatc accttcctga ccgctcagac cctgctgatg 960

gatctgggcc agtttctgct gttctgccac atcagctccc accagcacga tggcatggaa 1020

gcctacgtga aggtggacag ctgccccgaa gaaccccagc tgcggatgaa gaacaacgag 1080

gaagccgagg actacgacga cgacctgacc gactctgaga tggacgtcgt cagattcgac 1140

gacgataaca gccccagctt catccagatc agaagcgtgg ccaagaagca ccccaagacc 1200

tgggtgcact atatcgccgc cgaggaagag gactgggatt acgctcctct ggtgctggcc 1260

cctgacgaca gaagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gccctcagcg gatcggccgg 1320

aagtataaga aagtgcggtt catggcctac accgacgaga cattcaagac cagagaggcc 1380

atccagcacg agagcggaat tctgggccct ctgctgtatg gcgaagtggg cgatacactg 1440

ctgatcatct tcaagaacca ggccagcaga ccctacaaca tctaccctca cggcatcacc 1500

gatgtgcggc ccctgtattc tagaaggctg cccaagggcg tgaagcacct gaaggacttc 1560

cctatcctgc ctggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga agatggcccc 1620

accaagagcg accctagatg tctgacacgg tactacagca gcttcgtgaa catggaacgc 1680

gacctggcca gcggcctgat tggacctctg ctgatctgct acaaagaaag cgtggaccag 1740

cggggcaacc agatcatgag cgacaagcgg aacgtgatcc tgtttagcgt gttcgatgag 1800

aaccggtcct ggtatctgac cgagaacatc cagcggtttc tgcccaatcc tgctggcgtg 1860

cagctggaag atcctgagtt ccaggcctcc aacatcatgc actccatcaa tggctatgtg 1920

ttcgacagcc tgcagctgag cgtgtgcctg cacgaagtgg cctactggta catcctgagc 1980

attggcgccc agaccgactt cctgtccgtg ttctttagcg gctacacctt caagcacaag 2040

atggtgtacg aggataccct gacactgttc ccattcagcg gcgagacagt gttcatgagc 2100

atggaaaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgtcacaaca gcgacttccg gaacagaggc 2160

atgacagccc tgctgaaggt gtccagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacgaggac 2220

agctatgagg acatcagcgc ctacctgctg agcaagaaca atgccatcga gcctcggagc 2280

ttcagccaga atcctcctgt gctgaagcgg caccagcgcg agatcaccag aacaaccctg 2340

cagagcgacc aagaggaaat cgattacgac gacaccatca gcgtcgagat gaagaaagaa 2400

gatttcgaca tctacgacga ggacgagaat cagagcccca gaagctttca gaaaaagacc 2460

cggcactact tcattgccgc cgtcgagaga ctgtgggact acggcatgtc tagcagccct 2520

cacgtgctga gaaatagagc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa agtggtgttc 2580

caagagttca ccgacggcag cttcacccag ccactgtata gaggcgagct gaacgagcat 2640

ctgggcctgc tgggcccttа tatcagagcc gaagtggaag ataacatcat ggtcaccttc 2700

cggaatcagg cctctcggcc ctacagcttc tacagctccc tgatcagcta cgaagaggac 2760

cagagacagg gcgctgagcc cagaaagaac ttcgtgaagc ccaacgagac taagacctac 2820

ttttggaagg tgcagcacca catggcccct acaaaggacg agttcgactg caaggcctgg 2880

gcctactttt ccgatgtgga tctggaaaag gacgtgcaca gcgggctcat cggaccactg 2940

cttgtgtgcc acaccaacac actgaacccc gctcacggca gacaagtgac agtgcaagag 3000

ttcgccctgt tcttcaccat cttcgacgaa acaaagagct ggtacttcac cgagaatatg 3060

gaacggaact gcagagcccc ttgcaacatc cagatggaag atcccacctt caaagagaac 3120

taccggttcc acgccatcaa cggctacatc atggacacac tgcccggcct ggttatggct 3180

caggatcaga gaatccggtg gtatctgctg tccatgggct ccaacgagaa tatccacagc 3240

atccacttca gcggccacgt gttcaccgtg cggaaaaaag aagagtacaa aatggccctg 3300

tacaatctgt accctggggt gttcgaaacc gtggaaatgc tgccttccaa ggccggcatt 3360

tggagagtgg aatgtctgat tggagagcac ctccacgccg gaatgagcac cctgtttctg 3420

gtgtacagca acaagtgtca gacccctctc ggcatggcct ctggacacat cagagacttc 3480

cagatcaccg cctctggcca gtacggacag tgggctccta aactggctcg gctgcactac 3540

agcggcagca tcaatgcctg gtccaccaaa gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg 3600

ctggctccca tgatcatcca cggaatcaag acccagggcg ccagacagaa gttcagcagc 3660

ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac 3720

agaggcaaca gcaccggcac actcatggtg ttcttcggca acgtggactc cagcggcatt 3780

aagcacaaca tcttcaaccc tccaatcatt gcccggtaca tccggctgca ccccacacac 3840

tacagcatcc ggtctaccct gagaatggaa ctgatgggct gcgacctgaa cagctgcagc 3900

atgcccctcg gaatggaaag caaggccatc agcgacgccc agatcacagc cagcagctac 3960

ttcaccaaca tgttcgccac ttggagcccc tccaaggcta gactgcatct gcagggcaga 4020

agcaacgctt ggaggcccca agtgaacaac cccaaagagt ggctgcaggt cgactttcaa 4080

aagaccatga aagtgaccgg cgtgaccaca cagggcgtca agtctctgct gacctctatg 4140

tacgtgaaag agttcctgat ctccagcagc caggacggcc atcagtggac cctgtttttc 4200

cagaacggca aagtgaaagt gttccagggc aatcaggaca gcttcacacc cgtggtcaac 4260

tccctggatc ctccactgct gaccagatac ctgcggattc accctcagtc ttgggtgcac 4320

cagatcgctc tgcggatgga agtgctgggc tgtgaagctc aggacctcta ctga 4374

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

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 14
atgcagatcg agctgagcac ctgcttcttc ctgtgcctgc tgcgcttctg cttcagcgcc 60

acccgccgct actacctggg cgccgtggag ctgagctggg actacatgca gagcgacctg 120

ggcgagctgc ccgtggacgc ccgcttcccc ccccgcgtgc ccaagagctt ccccttcaac 180

accagcgtgg tgtacaagaa gaccctgttc gtggagttca ccgaccacct gttcaacatc 240

gccaagcccc gccccccctg gatgggcctg ctgggcccca ccatccaggc cgaggtgtac 300

gacaccgtgg tgatcaccct gaagaacatg gccagccacc ccgtgagcct gcacgccgtg 360

ggcgtgagct actggaaggc cagcgagggc gccgagtacg acgaccagac cagccagcgc 420

gagaaggagg acgacaaggt gttccccggc ggcagccaca cctacgtgtg gcaggtgctg 480

aaggagaacg gccccatggc cagcgacccc ctgtgcctga cctacagcta cctgagccac 540

gtggacctgg tgaaggacct gaacagcggc ctgatcggcg ccctgctggt gtgccgcgag 600

ggcagcctgg ccaaggagaa gacccagacc ctgcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg 660

ttcgacgagg gcaagagctg gcacagcgag accaagaaca gcctgatgca ggaccgcgac 720

gccgccagcg cccgcgcctg gcccaagatg cacaccgtga acggctacgt gaaccgcagc 780

ctgcccggcc tgatcggctg ccaccgcaag agcgtgtact ggcacgtgat cggcatgggc 840

accacccccg aggtgcacag catcttcctg gagggccaca ccttcctggt gcgcaaccac 900

cgccaggcca gcctggagat cagccccatc accttcctga ccgcccagac cctgctgatg 960

gacctgggcc agttcctgct gttctgccac atcagcagcc accagcacga cggcatggag 1020

gcctacgtga aggtggacag ctgccccgag gagccccagc tgcgcatgaa gaacaacgag 1080

gaggccgagg actacgacga cgacctgacc gacagcgaga tggacgtggt gcgcttcgac 1140

gacgacaaca gccccagctt catccagatc cgcagcgtgg ccaagaagca ccccaagacc 1200

tgggtgcact acatcgccgc cgaggaggag gactgggact acgcccccct ggtgctggcc 1260

cccgacgacc gcagctacaa gagccagtac ctgaacaacg gccccccagcg catcggccgc 1320

aagtacaaga aggtgcgctt catggcctac accgacgaga ccttcaagac ccgcgaggcc 1380

atccagcacg agagcggcat cctgggcccc ctgctgtacg gcgaggtggg cgacaccctg 1440

ctgatcatct tcaagaacca ggccagccgc ccctacaaca tctaccccca cggcatcacc 1500

gacgtgcgcc ccctgtacag ccgccgcctg cccaagggcg tgaagcacct gaaggacttc 1560

cccatcctgc ccggcgagat cttcaagtac aagtggaccg tgaccgtgga ggacggcccc 1620

accaagagcg acccccgctg cctgacccgc tactacagca gcttcgtgaa catggagcgc 1680

gacctggcca gcggcctgat cggcccccctg ctgatctgct acaaggagag cgtggaccag 1740

cgcggcaacc agatcatgag cgacaagcgc aacgtgatcc tgttcagcgt gttcgacgag 1800

aaccgcagct ggtacctgac cgagaacatc cagcgcttcc tgcccaaccc cgccggcgtg 1860

cagctggagg accccgagtt ccaggccagc aacatcatgc acagcatcaa cggctacgtg 1920

ttcgacagcc tgcagctgag cgtgtgcctg cacgaggtgg cctactggta catcctgagc 1980

atcggcgccc agaccgactt cctgagcgtg ttcttcagcg gctacacctt caagcacaag 2040

atggtgtacg aggacaccct gaccctgttc cccttcagcg gcgagaccgt gttcatgagc 2100

atggagaacc ccggcctgtg gatcctgggc tgccacaaca gcgacttccg caaccgcggc 2160

atgaccgccc tgctgaaggt gagcagctgc gacaagaaca ccggcgacta ctacgaggac 2220

agctacgagg acatcagcgc ctacctgctg agcaagaaca acgccatcga gccccgcagc 2280

ttcagccaga acccccccgt gctgaagcgc caccagcgcg agatcacccg caccaccctg 2340

cagagcgacc aggaggagat cgactacgac gacaccatca gcgtggagat gaagaaggag 2400

gacttcgaca tctacgacga ggacgagaac cagagccccc gcagcttcca gaagaagacc 2460

cgccactact tcatcgccgc cgtggagcgc ctgtgggact acggcatgag cagcagcccc 2520

cacgtgctgc gcaaccgcgc ccagagcggc agcgtgcccc agttcaagaa ggtggtgttc 2580

caggagttca ccgacggcag cttcacccag cccctgtacc gcggcgagct gaacgagcac 2640

ctgggcctgc tgggccccta catccgcgcc gaggtggagg acaacatcat ggtgaccttc 2700

cgcaaccagg ccagccgccc ctacagcttc tacagcagcc tgatcagcta cgaggaggac 2760

cagcgccagg gcgccgagcc ccgcaagaac ttcgtgaagc ccaacgagac caagacctac 2820

ttctggaagg tgcagcacca catggccccc accaaggacg agttcgactg caaggcctgg 2880

gcctacttca gcgacgtgga cctggagaag gacgtgcaca gcggcctgat cggcccctg 2940

ctggtgtgcc acaccaacac cctgaacccc gcccacggcc gccaggtgac cgtgcaggag 3000

ttcgccctgt tcttcaccat cttcgacgag accaagagct ggtacttcac cgagaacatg 3060

gagcgcaact gccgcgcccc ctgcaacatc cagatggagg accccacctt caaggagaac 3120

taccgcttcc acgccatcaa cggctacatc atggacaccc tgcccggcct ggtgatggcc 3180

caggaccagc gcatccgctg gtacctgctg agcatgggca gcaacgagaa catccacagc 3240

atccacttca gcggccacgt gttcaccgtg cgcaagaagg aggagtacaa gatggccctg 3300

tacaacctgt accccggcgt gttcgagacc gtggagatgc tgcccagcaa ggccggcatc 3360

tggcgcgtgg agtgcctgat cggcgagcac ctgcacgccg gcatgagcac cctgttcctg 3420

gtgtacagca acaagtgcca gaccccccctg ggcatggcca gcggccacat ccgcgacttc 3480

cagatcaccg ccagcggcca gtacggccag tgggccccca agctggcccg cctgcactac 3540

agcggcagca tcaacgcctg gagcaccaag gagcccttca gctggatcaa ggtggacctg 3600

ctggccccca tgatcatcca cggcatcaag acccagggcg cccgccagaa gttcagcagc 3660

ctgtacatca gccagttcat catcatgtac agcctggacg gcaagaagtg gcagacctac 3720

cgcggcaaca gcaccggcac cctgatggtg ttcttcggca acgtggacag cagcggcatc 3780

aagcacaaca tcttcaaccc ccccatcatc gcccgctaca tccgcctgca ccccacccac 3840

tacagcatcc gcagcaccct gcgcatggag ctgatgggct gcgacctgaa cagctgcagc 3900

atgcccctgg gcatggagag caaggccatc agcgacgccc agatcaccgc cagcagctac 3960

ttcaccaaca tgttcgccac ctggagcccc agcaaggccc gcctgcacct gcagggccgc 4020

agcaacgcct ggcgccccca ggtgaacaac cccaaggagt ggctgcaggt ggacttccag 4080

aagaccatga aggtgaccgg cgtgaccacc cagggcgtga agagcctgct gaccagcatg 4140

tacgtgaagg agttcctgat cagcagcagc caggacggcc accagtggac cctgttcttc 4200

cagaacggca aggtgaaggt gttccagggc aaccaggaca gcttcacccc cgtggtgaac 4260

agcctggacc ccccccctgct gacccgctac ctgcgcatcc acccccagag ctgggtgcac 4320

cagatcgccc tgcgcatgga ggtgctgggc tgcgaggccc aggacctgta ctga 4374

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

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 15
atgcagattg agctgagcac ctgtttcttc ctgtgcctgc tgagattttg cttctcagct 60

acccgcaggt actacctggg agccgttgag ctgtcctggg attacatgca gtcagatctg 120

ggggagctgc ctgtggacgc tcggtttccc cccagagtgc caaagtcctt tcccttcaac 180

accagcgtgg tgtacaaaaa gacacttttt gttgaattta ctgaccactt gttcaacatc 240

gccaagccac gacccccatg gatgggcctg ctggggccaa ccattcaggc agaggtttac 300

gacacagtcg tgatcacact gaagaacatg gcctcccatc cagtgtctct gcacgccgtc 360

ggtgtgtcct actggaaagc atccgagggc gccgagtatg acgaccagac cagccagaga 420

gagaaagagg acgacaaagt gttccctgga ggcagccaca cctacgtgtg gcaggtgttg 480

aaggaaaatg ggcccatggc cagtgaccct ttgtgtctga cttactcata cctgtctcat 540

gtggatctag tcaaggacct gaattctgga ctgattgggg cactgcttgt gtgccgcgaa 600

ggcagcctgg ccaaagaaaa gacacagacc cttcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg 660

ttcgacgaag gcaaatcctg gcactcagaa accaaaaact cactgatgca ggaccgggat 720

gccgcctctg cccgcgcatg gccaaaaatg cacaccgtca acggctatgt caatagaagt 780

ttgcccggcc tcattggatg tcacaggaaa agcgtctatt ggcatgtaat cgggatggga 840

accacacctg aggtccacag catatttctg gaaggccaca catttctggt gagaaatcat 900

cgccaggctt ccctggaaat ttcccccatc accttcttga ccgcccagac actgctcatg 960

gatcttgggc agtttctgct gttttgtcat atttcttctc accaacacga cggaatggag 1020

gcctacgtta aggtcgatag ttgccctgaa gaacctcagc tgaggatgaa gaacaacgag 1080

gaagccgagg actacgatga cgatttgacc gattccgaaa tggacgtggt gcgctttgat 1140

gatgacaatt ctccatcctt cattcagatt agatccgtcg ccaagaagca ccccaagacc 1200

tgggtgcact acattgcagc cgaggaggag gattgggact acgccccccct ggtgctggca 1260

cccgacgacc gaagctacaa atctcagtac ctgaacaatg gtccacaacg gatcggcagg 1320

aagtacaaga aagtgcggtt catggcctat acagacgaaa ccttcaaaac cagggaggct 1380

atccagcacg agtctgggat tctgggacca ctcctgtacg gcgaagtggg cgacaccttg 1440

ttaattatct tcaagaacca ggctagtaga ccttataaca tttatcccca cggcattacc 1500

gatgtgcggc ctctctactc taggcggctt ccaaaggggg tgaaacacct gaaggacttt 1560

cccatcctcc ctggcgaaat ctttaagtat aagtggacag tgaccgtgga ggatggacca 1620

accaagagcg accccaggtg cctgacacgc tattattcaa gcttcgtgaa tatggaaagg 1680

gacctcgcat ctggcttgat cggccctctg ctgatatgtt acaaggaaag cgtcgatcag 1740

agaggaaatc agatcatgtc agacaaaagg aatgtgatcc tgttctccgt cttcgatgaa 1800

aacaggagct ggtatctgac agagaacatc cagagattcc tgccaaatcc cgccggcgtc 1860

cagctggagg acccggagtt tcaggcatct aacatcatgc attccattaa tggttacgtg 1920

ttcgactccc tgcagctgag cgtgtgcctc cacgaggtgg cctactggta catcttgagc 1980

atcggcgccc agaccgactt tctgagcgtc ttttttctccg ggtatacttt caaacataag 2040

atggtgtacg aagatactct gacgctgttc cctttctctg gggagactgt gtttatgtct 2100

atggagaacc ctggactgtg gattctcgga tgccacaaca gtgactttcg taatagaggg 2160

atgactgcac tgctgaaggt gtccagctgt gataaaaata ctggcgacta ctacgaagat 2220

agctatgagg atatctcagc atacctgctg agcaagaata acgccatcga gccccgaagc 2280

ttctcacaga atccccctgt cctcaagagg caccagcgag agatcacaag gaccacactc 2340

cagtccgacc aggaggagat tgactacgat gacacgattt ctgtggagat gaaaaaagag 2400

gactttgaca tctacgatga ggatgaaaac cagagcccta ggtcgttcca gaagaaaaca 2460

aggcactact tcattgccgc cgtggagaga ctgtgggact acggaatgag tagttcccca 2520

cacgtgttgc ggaacagagc ccagagtggg tccgtcccac agttcaagaa ggttgttttc 2580

caggagttca cagatggctc cttcactcag ccactgtatc gcggcgagct gaatgagcac 2640

ttgggcttat tgggccccta cattcgcgca gaagtcgaag ataatattat ggtgaccttc 2700

cgcaaccagg ccagccggcc ttactcattc tactcctctc tcatctctta tgaggaggat 2760

cagcgccagg gcgccgaacc ccggaagaac tttgtgaagc ccaatgaaac caaaacttac 2820

ttttggaagg tgcagcacca tatggcgccg acgaaagacg aatttgactg caaagcctgg 2880

gcctacttca gcgacgtcga cttggagaag gacgtccaca gcggcctgat tggcctttg 2940

ttggtctgcc ataccaatac actcaaccct gcccacggga ggcaggtgac cgtgcaggag 3000

tttgccttgt tcttcaccat cttcgacgaa accaagagct ggtacttcac agagaacatg 3060

gagaggaact gcagagcacc ctgtaacatc cagatggagg accctacttt caaggaaaat 3120

tacaggttcc atgccattaa tggctacatc atggataccc tccccgggct tgtgatggct 3180

caggaccagc gcatccgctg gtacctgctc tcaatgggct ccaacgagaa cattcatagc 3240

atccacttta gtggccacgt gtttaccgtg cgcaagaagg aggagtacaa gatggcactg 3300

tacaacctgt accctggcgt gtttgagaca gtggagatgc tgccatccaa ggccggcatc 3360

tggcgcgtgg agtgcctcat tggggagcac ctccatgctg gcatgtctac actgttcctg 3420

gtgtacagca acaagtgtca gactccactc ggaatggcct ccgggcatat ccgcgatttt 3480

cagatcacgg cctctggcca gtatggccaa tgggctccca agctggccag gctgcactac 3540

agtgggagta tcaacgcttg gagcaccaag gagcctttct cctggatcaa ggtggacctg 3600

cttgccccca tgattattca cggcattaag acacaggggg ccaggcagaa attctcctcc 3660

ctgtacatct cccagttcat catcatgtac agtctggacg gcaaaaagtg gcagacctac 3720

cgcgggaaca gtaccgggac attgatggtg ttcttcggga acgtggactc tagcggcatt 3780

aaacacaaca ttttcaaccc ccccatcatt gctaggtata tcaggctcca tcccacccac 3840

tatagcatca ggtccactct gcggatggag ctgatgggct gcgaccttaa ttcatgcagc 3900

atgccgctgg gcatggagtc aaaggccatc tccgacgccc aaatcaccgc ctccagctac 3960

ttcaccaata tgttcgccac ctggagcccc agcaaggccc ggctgcacct gcagggccgc 4020

agcaacgcct ggcggcctca ggtgaacaac cccaaggagt ggctgcaggt ggacttccag 4080

aaaaccatga aggtgactgg ggtcaccacc cagggagtca agagcctgct gaccagcatg 4140

tatgtgaagg agttcttgat cagctcgtca caggatggcc accagtggac tttgttcttt 4200

cagaacggta aggtgaaagt gttccaggga aaccaagatt cctttacacc agtggtcaac 4260

tctctggatc ctcccctgct gacacggtac ctgcggatcc atccccagtc atgggtgcac 4320

cagattgctc tgcgcatgga ggtgcttggc tgcgaggccc aggacctgta ctga 4374

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

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 16
atgcagattg agctgagcac ctgtttcttc ctgtgcctgc tgagattttg cttctcagct 60

acccgcaggt actacctggg agccgttgag ctgtcctggg attacatgca gtcagatctg 120

ggggagctgc ctgtggacgc tcggtttccc cccagagtgc caaagtcctt tcccttcaac 180

accagcgtgg tgtacaaaaa gacacttttt gttgaattta ctgaccactt gttcaacatc 240

gccaagccac gacccccatg gatgggcctg ctggggccaa ccattcaggc agaggtttac 300

gacacagtcg tgatcacact gaagaacatg gcctcccatc cagtgtctct gcacgccgtc 360

ggtgtgtcct actggaaagc atccgagggc gccgagtatg acgaccagac cagccagaga 420

gagaaagagg acgacaaagt gttccctgga ggcagccaca cctacgtgtg gcaggtgttg 480

aaggaaaatg ggcccatggc cagtgaccct ttgtgtctga cttactcata cctgtctcat 540

gtggatctag tcaaggacct gaattctgga ctgattgggg cactgcttgt gtgccgcgaa 600

ggcagcctgg ccaaagaaaa gacacagacc cttcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg 660

ttcgacgaag gcaaatcctg gcactcagaa accaaaaact cactgatgca ggaccgggat 720

gccgcctctg cccgcgcatg gccaaaaatg cacaccgtca acggctatgt caatagaagt 780

ttgcccggcc tcattggatg tcacaggaaa agcgtctatt ggcatgtaat cgggatggga 840

accacacctg aggtccacag catatttctg gaaggccaca catttctggt gagaaatcat 900

cgccaggctt ccctggaaat ttcccccatc accttcttga ccgcccagac actgctcatg 960

gatcttgggc agtttctgct gttttgtcat atttcttctc accaacacga cggaatggag 1020

gcctacgtta aggtcgatag ttgccctgaa gaacctcagc tgaggatgaa gaacaacgag 1080

gaagccgagg actacgatga cgatttgacc gattccgaaa tggacgtggt gcgctttgat 1140

gatgacaatt ctccatcctt cattcagatt agatccgtcg ccaagaagca ccccaagacc 1200

tgggtgcact acattgcagc cgaggaggag gattgggact acgccccccct ggtgctggca 1260

cccgacgacc gaagctacaa atctcagtac ctgaacaatg gtccacaacg gatcggcagg 1320

aagtacaaga aagtgcggtt catggcctat acagacgaaa ccttcaaaac cagggaggct 1380

atccagcacg agtctgggat tctgggacca ctcctgtacg gcgaagtggg cgacaccttg 1440

ttaattatct tcaagaacca ggctagtaga ccttataaca tttatcccca cggcattacc 1500

gatgtgcggc ctctctactc taggcggctt ccaaaggggg tgaaacacct gaaggacttt 1560

cccatcctcc ctggcgaaat ctttaagtat aagtggacag tgaccgtgga ggatggacca 1620

accaagagcg accccaggtg cctgacacgc tattattcaa gcttcgtgaa tatggaaagg 1680

gacctcgcat ctggcttgat cggccctctg ctgatatgtt acaaggaaag cgtcgatcag 1740

agaggaaatc agatcatgtc agacaaaagg aatgtgatcc tgttctccgt cttcgatgaa 1800

aacaggagct ggtatctgac agagaacatc cagagattcc tgccaaatcc cgccggcgtc 1860

cagctggagg acccggagtt tcaggcatct aacatcatgc attccattaa tggttacgtg 1920

ttcgactccc tgcagctgag cgtgtgcctc cacgaggtgg cctactggta catcttgagc 1980

atcggcgccc agaccgactt tctgagcgtc tttttctccg ggtatacttt caaacataag 2040

atggtgtacg aagatactct gacgctgttc cctttctctg gggagactgt gtttatgtct 2100

atggagaacc ctggactgtg gattctcgga tgccacaaca gtgactttcg taatagaggg 2160

atgactgcac tgctgaaggt gtccagctgt gataaaaata ctggcgacta ctacgaagat 2220

agctatgagg atatctcagc atacctgctg agcaagaata acgccatcga gccccgaagc 2280

ttctcacaga atccccctgt cctcaaggcc caccaggcgg agatcacaag gaccacactc 2340

cagtccgacc aggaggagat tgactacgat gacacgattt ctgtggagat gaaaaaagag 2400

gactttgaca tctacgatga ggatgaaaac cagagcccta ggtcgttcca gaagaaaaca 2460

aggcactact tcattgccgc cgtggagaga ctgtgggact acggaatgag tagttcccca 2520

cacgtgttgc ggaacagagc ccagagtggg tccgtcccac agttcaagaa ggttgtttc 2580

caggagttca cagatggctc cttcactcag ccactgtatc gcggcgagct gaatgagcac 2640

ttgggcttat tgggccccta cattcgcgca gaagtcgaag ataatattat ggtgaccttc 2700

cgcaaccagg ccagccggcc ttactcattc tactcctctc tcatctctta tgaggaggat 2760

cagcgccagg gcgccgaacc ccggaagaac tttgtgaagc ccaatgaaac caaaacttac 2820

ttttggaagg tgcagcacca tatggcgccg acgaaagacg aatttgactg caaagcctgg 2880

gcctacttca gcgacgtcga cttggagaag gacgtccaca gcggcctgat tggcctttg 2940

ttggtctgcc ataccaatac actcaaccct gcccacggga ggcaggtgac cgtgcaggag 3000

tttgccttgt tcttcaccat cttcgacgaa accaagagct ggtacttcac agagaacatg 3060

gagaggaact gcagagcacc ctgtaacatc cagatggagg accctacttt caaggaaaat 3120

tacaggttcc atgccattaa tggctacatc atggataccc tccccgggct tgtgatggct 3180

caggaccagc gcatccgctg gtacctgctc tcaatgggct ccaacgagaa cattcatagc 3240

atccacttta gtggccacgt gtttaccgtg cgcaagaagg aggagtacaa gatggcactg 3300

tacaacctgt accctggcgt gtttgagaca gtggagatgc tgccatccaa ggccggcatc 3360

tggcgcgtgg agtgcctcat tggggagcac ctccatgctg gcatgtctac actgttcctg 3420

gtgtacagca acaagtgtca gactccactc ggaatggcct ccgggcatat ccgcgatttt 3480

cagatcacgg cctctggcca gtatggccaa tgggctccca agctggccag gctgcactac 3540

agtgggagta tcaacgcttg gagcaccaag gagcctttct cctggatcaa ggtggacctg 3600

cttgccccca tgattattca cggcattaag acacaggggg ccaggcagaa attctcctcc 3660

ctgtacatct cccagttcat catcatgtac agtctggacg gcaaaaagtg gcagacctac 3720

cgcgggaaca gtaccgggac attgatggtg ttcttcggga acgtggactc tagcggcatt 3780

aaacacaaca ttttcaaccc ccccatcatt gctaggtata tcaggctcca tcccacccac 3840

tatagcatca ggtccactct gcggatggag ctgatgggct gcgaccttaa ttcatgcagc 3900

atgccgctgg gcatggagtc aaaggccatc tccgacgccc aaatcaccgc ctccagctac 3960

ttcaccaata tgttcgccac ctggagcccc agcaaggccc ggctgcacct gcagggccgc 4020

agcaacgcct ggcggcctca ggtgaacaac cccaaggagt ggctgcaggt ggacttccag 4080

aaaaccatga aggtgactgg ggtcaccacc cagggagtca agagcctgct gaccagcatg 4140

tatgtgaagg agttcttgat cagctcgtca caggatggcc accagtggac tttgttcttt 4200

cagaacggta aggtgaaagt gttccaggga aaccaagatt cctttacacc agtggtcaac 4260

tctctggatc ctcccctgct gacacggtac ctgcggatcc atccccagtc atgggtgcac 4320

cagattgctc tgcgcatgga ggtgcttggc tgcgaggccc aggacctgta ctga 4374

<210> 17
<211> 4425
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 17
atgcagattg agctgagcac ctgtttcttc ctgtgcctgc tgagattttg cttctcagct 60

acccgcaggt actacctggg agccgttgag ctgtcctggg attacatgca gtcagatctg 120

ggggagctgc ctgtggacgc tcggtttccc cccagagtgc caaagtcctt tcccttcaac 180

accagcgtgg tgtacaaaaa gacacttttt gttgaattta ctgaccactt gttcaacatc 240

gccaagccac gacccccatg gatgggcctg ctggggccaa ccattcaggc agaggtttac 300

gacacagtcg tgatcacact gaagaacatg gcctcccatc cagtgtctct gcacgccgtc 360

ggtgtgtcct actggaaagc atccgagggc gccgagtatg acgaccagac cagccagaga 420

gagaaagagg acgacaaagt gttccctgga ggcagccaca cctacgtgtg gcaggtgttg 480

aaggaaaatg ggcccatggc cagtgaccct ttgtgtctga cttactcata cctgtctcat 540

gtggatctag tcaaggacct gaattctgga ctgattgggg cactgcttgt gtgccgcgaa 600

ggcagcctgg ccaaagaaaa gacacagacc cttcacaagt tcatcctgct gttcgccgtg 660

ttcgacgaag gcaaatcctg gcactcagaa accaaaaact cactgatgca ggaccgggat 720

gccgcctctg cccgcgcatg gccaaaaatg cacaccgtca acggctatgt caatagaagt 780

ttgcccggcc tcattggatg tcacaggaaa agcgtctatt ggcatgtaat cgggatggga 840

accacacctg aggtccacag catatttctg gaaggccaca catttctggt gagaaatcat 900

cgccaggctt ccctggaaat ttcccccatc accttcttga ccgcccagac actgctcatg 960

gatcttgggc agtttctgct gttttgtcat atttcttctc accaacacga cggaatggag 1020

gcctacgtta aggtcgatag ttgccctgaa gaacctcagc tgaggatgaa gaacaacgag 1080

gaagccgagg actacgatga cgatttgacc gattccgaaa tggacgtggt gcgctttgat 1140

gatgacaatt ctccatcctt cattcagatt agatccgtcg ccaagaagca ccccaagacc 1200

tgggtgcact acattgcagc cgaggaggag gattgggact acgccccccct ggtgctggca 1260

cccgacgacc gaagctacaa atctcagtac ctgaacaatg gtccacaacg gatcggcagg 1320

aagtacaaga aagtgcggtt catggcctat acagacgaaa ccttcaaaac cagggaggct 1380

atccagcacg agtctgggat tctgggacca ctcctgtacg gcgaagtggg cgacaccttg 1440

ttaattatct tcaagaacca ggctagtaga ccttataaca tttatcccca cggcattacc 1500

gatgtgcggc ctctctactc taggcggctt ccaaaggggg tgaaacacct gaaggacttt 1560

cccatcctcc ctggcgaaat ctttaagtat aagtggacag tgaccgtgga ggatggacca 1620

accaagagcg accccaggtg cctgacacgc tattattcaa gcttcgtgaa tatggaaagg 1680

gacctcgcat ctggcttgat cggccctctg ctgatatgtt acaaggaaag cgtcgatcag 1740

agaggaaatc agatcatgtc agacaaaagg aatgtgatcc tgttctccgt cttcgatgaa 1800

aacaggagct ggtatctgac agagaacatc cagagattcc tgccaaatcc cgccggcgtc 1860

cagctggagg acccggagtt tcaggcatct aacatcatgc attccattaa tggttacgtg 1920

ttcgactccc tgcagctgag cgtgtgcctc cacgaggtgg cctactggta catcttgagc 1980

atcggcgccc agaccgactt tctgagcgtc tttttctccg ggtatacttt caaacataag 2040

atggtgtacg aagatactct gacgctgttc cctttctctg gggagactgt gtttatgtct 2100

atggagaacc ctggactgtg gattctcgga tgccacaaca gtgactttcg taatagaggg 2160

atgactgcac tgctgaaggt gtccagctgt gataaaaata ctggcgacta ctacgaagat 2220

agctatgagg atatctcagc atacctgctg agcaagaata acgccatcga gccccgaagc 2280

ttctcacaga atgccaccaa cgtgagcaac aacagcaaca ccagcaacga cagcaacgtg 2340

agccccccctg tcctcaaggc ccaccaggcg gagatcacaa ggaccacact ccagtccgac 2400

caggaggaga ttgactacga tgacacgatt tctgtggaga tgaaaaaaga ggactttgac 2460

atctacgatg aggatgaaaa ccagagccct aggtcgttcc agaagaaaac aaggcactac 2520

ttcattgccg ccgtggagag actgtgggac tacggaatga gtagttcccc acacgtgttg 2580

cggaacagag cccagagtgg gtccgtccca cagttcaaga aggttgtttt ccaggagttc 2640

acagatggct ccttcactca gccactgtat cgcggcgagc tgaatgagca cttgggctta 2700

ttgggcccct acattcgcgc agaagtcgaa gataatatta tggtgacctt ccgcaaccag 2760

gccagccggc cttactcatt ctactcctct ctcatctctt atgaggagga tcagcgccag 2820

ggcgccgaac cccggaagaa ctttgtgaag cccaatgaaa ccaaaactta cttttggaag 2880

gtgcagcacc atatggcgcc gacgaaagac gaatttgact gcaaagcctg ggcctacttc 2940

agcgacgtcg acttggagaa ggacgtccac agcggcctga ttggcccttt gttggtctgc 3000

cataccaata cactcaaccc tgcccacggg aggcaggtga ccgtgcagga gtttgccttg 3060

ttcttcacca tcttcgacga aaccaagagc tggtacttca cagagaacat ggagaggaac 3120

tgcagagcac cctgtaacat ccagatggag gaccctactt tcaaggaaaa ttacaggttc 3180

catgccatta atggctacat catggatacc ctccccgggc ttgtgatggc tcaggaccag 3240

cgcatccgct ggtacctgct ctcaatgggc tccaacgaga acattcatag catccacttt 3300

agtggccacg tgtttaccgt gcgcaagaag gaggagtaca agatggcact gtacaacctg 3360

taccctggcg tgtttgagac agtggagatg ctgccatcca aggccggcat ctggcgcgtg 3420

gagtgcctca ttggggagca cctccatgct ggcatgtcta cactgttcct ggtgtacagc 3480

aacaagtgtc agactccact cggaatggcc tccgggcata tccgcgattt tcagatcacg 3540

gcctctggcc agtatggcca atgggctccc aagctggcca ggctgcacta cagtgggagt 3600

atcaacgctt ggagcaccaa ggagcctttc tcctggatca aggtggacct gcttgccccc 3660

atgattattc acggcattaa gacacagggg gccaggcaga aattctcctc cctgtacatc 3720

tcccagttca tcatcatgta cagtctggac ggcaaaaagt ggcagaccta ccgcgggaac 3780

agtaccggga cattgatggt gttcttcggg aacgtggact ctagcggcat taaacacaac 3840

attttcaacc cccccatcat tgctaggtat atcaggctcc atcccaccca ctatagcatc 3900

aggtccactc tgcggatgga gctgatgggc tgcgacctta attcatgcag catgccgctg 3960

ggcatggagt caaaggccat ctccgacgcc caaatcaccg cctccagcta cttcaccaat 4020

atgttcgcca cctggagccc cagcaaggcc cggctgcacc tgcagggccg cagcaacgcc 4080

tggcggcctc aggtgaacaa ccccaaggag tggctgcagg tggacttcca gaaaaccatg 4140

aaggtgactg gggtcaccac ccagggagtc aagagcctgc tgaccagcat gtatgtgaag 4200

gagttcttga tcagctcgtc acaggatggc caccagtgga ctttgttctt tcagaacggt 4260

aaggtgaaag tgttccaggg aaaccaagat tcctttacac cagtggtcaa ctctctggat 4320

cctcccctgc tgacacggta cctgcggatc catccccagt catgggtgca ccagattgct 4380

ctgcgcatgg aggtgcttgg ctgcgaggcc caggacctgt actaa 4425

<210> 18
<211> 1386
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 18
atgcagcgcg tgaacatgat catggcagaa tcaccaggcc tcatcaccat ctgcctttta 60

ggatatctac tcagtgctga atgtacagtt tttcttgatc atgaaaacgc caacaaaatt 120

ctgaatcggc caaagaggta taattcaggt aaattggaag agtttgttca agggaacctt 180

gagagagaat gtatggaaga aaagtgtagt tttgaagaag cacgagaagt ttttgaaaac 240

actgaaagaa caactgaatt ttggaagcag tatgttgatg gagatcagtg tgagtccaat 300

ccatgtttaa atggcggcag ttgcaaggat gacattaatt cctatgaatg ttggtgtccc 360

tttggatttg aaggaaagaa ctgtgaatta gatgtaacat gtaacattaa gaatggcaga 420

tgcgagcagt tttgtaaaaa tagtgctgat aacaaggtgg tttgctcctg tactgaggga 480

tatcgacttg cagaaaacca gaagtcctgt gaaccagcag tgccatttcc atgtggaaga 540

gtttctgttt cacaaacttc taagctcacc cgtgctgaga ctgtttttcc tgatgtggac 600

tatgtaaatt ctactgaagc tgaaaccatt ttggataaca tcactcaaag cacccaatca 660

tttaatgact tcactcgggt tgttggtgga gaagatgcca aaccaggtca attcccttgg 720

caggttgttt tgaatggtaa agttgatgca ttctgtggag gctctatcgt taatgaaaaa 780

tggattgtaa ctgctgccca ctgtgttgaa actggtgtta aaattacagt tgtcgcaggt 840

gaacataata ttgaggagac agaacataca gagcaaaagc gaaatgtgat tcgaattatt 900

cctcaccaca actacaatgc agctattaat aagtacaacc atgacattgc ccttctggaa 960

ctggacgaac ccttagtgct aaacagctac gttacaccta tttgcattgc tgacaaggaa 1020

tacacgaaca tcttcctcaa atttggatct ggctatgtaa gtggctgggg aagagtcttc 1080

cacaaaggga gatcagcttt agttcttcag taccttagag ttccacttgt tgaccgagcc 1140

acatgtcttc tgtctacaaa gttcaccatc tataacaaca tgttctgtgc tggcttccat 1200

gaaggaggta gagattcatg tcaaggagat agtgggggac cccatgttac tgaagtggaa 1260

gggaccagtt tcttaactgg aattattagc tggggtgaag agtgtgcaat gaaaggcaaa 1320

tatggaatat ataccaaggt atcccggtat gtcaactgga ttaaggaaaa aacaaagctc 1380

acttaa 1386

<210> 19
<211> 1386
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 19
atgcagcgcg tgaacatgat tatggccgag tctcccggcc tgatcaccat ctgtctgctg 60

ggctatctgc tgagcgccga gtgcaccgtg tttctggatc acgagaacgc caacaagatc 120

ctgaacagac ccaagcggta caacagcggc aagctggaag agttcgtgca gggcaacctg 180

gaacgcgagt gcatggaaga gaagtgcagc ttcgaagagg ccagagaggt gttcgagaac 240

accgagagaa ccaccgagtt ctggaagcag tacgtggacg gcgatcagtg cgagagcaac 300

ccttgtctga atggcggcag ctgcaaggac gacatcaaca gctacgagtg ctggtgcccc 360

ttcggcttcg agggcaagaa ttgcgagctg gacgtgacct gcaacatcaa gaacggcaga 420

tgcgagcagt tctgcaagaa cagcgccgac aacaaggtcg tgtgctcctg cacagagggc 480

tacagactgg ccgagaacca gaagtcttgc gagcccgctg tgcctttcc atgtggcaga 540

gtgtctgtgt cccagaccag caagctgacc agagccgaga cagtgttccc cgacgtggac 600

tacgtgaaca gcaccgaggc cgagacaatc ctggacaaca tcacccagag cacccagtcc 660

ttcaacgact tcaccagagt cgtcggcggc gaggatgcta agcctggaca gtttccttgg 720

caagtggtgc tgaacggcaa ggtggacgct ttttgtggcg gctccatcgt gaacgagaag 780

tggatcgtga ccgccgctca ctgtgtggaa accggcgtga agattacagt ggtggccggc 840

gagcacaaca tcgaggaaac agagcacacc gagcagaaac ggaacgtgat cagaatcatc 900

cctcaccaca actacaacgc cgccatcaac aagtacaacc acgatatcgc cctgctggaa 960

ctggacgagc ccctggtcct gaactcttac gtgaccccta tctgtatcgc cgacaaagag 1020

tacaccaaca tctttctgaa gttcggcagc ggctacgtgt ccggctgggg aagagttttc 1080

cacaagggca gatcagccct ggtgctgcag tacctgagag tgcccctggt ggatagagcc 1140

acatgcctgc tgagcaccaa gttcaccatc tacaacaaca tgttctgcgc cggcttccac 1200

gaaggcggca gagattcttg tcaaggcgat tctggcggcc ctcacgtgac agaggttgag 1260

ggcacaagct ttctgaccgg catcatcagc tggggcgaag agtgtgccat gaaggggaag 1320

tacggcatct acaccaaggt gtccagatac gtgaactgga tcaaagaaaa gaccaagctc 1380

acctga 1386

<210> 20
<211> 1386
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 20
atgcagcgcg tgaacatgat catggccgag agccccggcc tgatcaccat ctgcctgctg 60

ggctacctgc tgagcgccga gtgcaccgtg ttcctggacc acgagaacgc caacaagatc 120

ctgaaccgcc ccaagcgcta caacagcggc aagctggagg agttcgtgca gggcaacctg 180

gagcgcgagt gcatggagga gaagtgcagc ttcgaggagg cccgcgaggt gttcgagaac 240

accgagcgca ccaccgagtt ctggaagcag tacgtggacg gcgaccagtg cgagagcaac 300

ccctgcctga acggcggcag ctgcaaggac gacatcaaca gctacgagtg ctggtgcccc 360

ttcggcttcg agggcaagaa ctgcgagctg gacgtgacct gcaacatcaa gaacggccgc 420

tgcgagcagt tctgcaagaa cagcgccgac aacaaggtgg tgtgcagctg caccgagggc 480

taccgcctgg ccgagaacca gaagagctgc gagcccgccg tgcccttccc ctgcggccgc 540

gtgagcgtga gccagaccag caagctgacc cgcgccgaga ctgtgttccc cgacgtggac 600

tacgtgaaca gcaccgaggc cgaaacgatc ctggacaaca tcacccagag cacccagagc 660

ttcaacgact tcacccgcgt ggtgggcggc gaggacgcca agcccggcca gttcccctgg 720

caggtggtgc tgaacggcaa ggtggacgcc ttctgcggcg gcagcatcgt gaacgagaag 780

tggatcgtga ccgccgccca ctgcgtggaa accggcgtga agatcaccgt ggtggccggc 840

gagcacaaca tcgaggaaac cgagcacacc gagcagaagc gcaacgtgat ccgcatcatc 900

ccccaccaca actacaacgc cgccatcaac aagtacaacc acgacatcgc cctgctggag 960

ctggacgagc ccctggtgct gaacagctac gtgaccccca tctgcatcgc cgacaaggag 1020

tacaccaaca tcttcctgaa gttcggcagc ggctacgtga gcggctgggg ccgcgtgttc 1080

cacaagggcc gcagcgccct ggtgctgcag tacctgcgcg tgcccctggt ggaccgcgcc 1140

acctgcctgc tgagcaccaa gttcaccatc tacaacaaca tgttctgcgc cggcttccac 1200

gagggcggcc gcgacagctg ccagggcgac agcggcggcc cccacgtgac cgaggtggag 1260

ggcaccagct tcctgaccgg catcatcagc tggggcgagg agtgcgccat gaagggcaag 1320

tacggcatct acaccaaggt gagccgctac gtgaactgga tcaaggagaa aaccaagctg 1380

acctaa 1386

<210> 21
<211> 1386
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 21
atgcagcggg tgaacatgat catggccgag agccccgggc tgatcaccat ctgtctgctg 60

gggtacctgc tgtccgccga gtgcaccgtg ttcctggacc acgagaacgc caacaagatc 120

ctgaatcgcc ccaagagata caattccgga aagctggaag agtttgtgca gggcaacctg 180

gagagagagt gcatggaaga gaagtgctcc ttcgaggagg cccgggaggt gttcgagaat 240

actgaacgga caacagagtt ctggaagcag tatgtggacg gcgaccagtg tgagagcaac 300

ccctgtctga acggcgggag ctgcaaggac gacattaatt cctacgaatg ctggtgccca 360

ttcggcttcg agggcaagaa ctgcgagctg gacgtgacct gcaacatcaa gaacggccgc 420

tgcgagcagt tttgcaagaa ctccgccgac aacaaggtgg tgtgttcttg caccgagggc 480

taccgcctgg ccgaaaacca gaagagctgt gagcctgccg tgcccttccc ctgcggccgg 540

gtgtctgtgt cccagacctc caagctgacc agagccgaaa ccgtgtttcc agatgtggac 600

tacgtgaata gcaccgaggc cgagactatc ctcgacaaca tcacccagtc cacccagagc 660

tttaacgact tcacccgcgt ggtgggcggc gaggacgcca agcccggcca gttcccctgg 720

caggtggtgc tcaacggaaa ggtggacgcc ttctgcggag gcagcatcgt gaatgaaaag 780

tggatcgtga cagccgccca ctgcgtggaa acaggggtga agatcaccgt ggtggctgga 840

gagcacaaca tcgaggagac agagcacacc gaacagaaga ggaatgtgat caggatcatc 900

ccccaccaca actataatgc cgccatcaac aagtacaacc acgacatcgc cctgctggag 960

ctggatgagc ccctggtgct caacagctac gtgaccccca tctgcatcgc tgacaaggag 1020

tacaccaaca tcttcctgaa gttcggctcc ggctacgtgt ctggctgggg ccgcgtgttc 1080

cacaagggaa gaagcgccct cgtgctgcag tacctgcggg tgccactggt ggacagggcc 1140

acctgcctgc tgagcactaa gttcaccatt tacaacaaca tgttctgcgc cggcttccac 1200

gagggcggca gggactcctg ccagggcgac agcggcggcc cccatgtgac cgaggtggag 1260

ggcacctcct ttctgactgg cattatctcc tggggcgagg agtgcgccat gaaggggaag 1320

tatggcatct acaccaaggt gtcccgctac gtgaactgga ttaaggagaa aaccaagctg 1380

acctga 1386

<210> 22
<211> 313
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 22
ttaaccctag aaagatagtc tgcgtaaaat tgacgcatgc attcttgaaa tattgctctc 60

tctttctaaa tagcgcgaat ccgtcgctgt gcatttagga catctcagtc gccgcttgga 120

gctcccgtga ggcgtgcttg tcaatgcggt aagtgtcact gattttgaac tataacgacc 180

gcgtgagtca aaatgacgca tgattatctt ttacgtgact tttaagattt aactcatacg 240

ataattatat tgttatttca tgttctactt acgtgataac ttattatata tatattttct 300

tgttatagat atc 313

<210> 23
<211> 1733
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 23
ctcgacattg 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 cgggcgggac ggcccttctc 780

ctccgggctg taattagcgc ttggtttaat gacggcttgt ttcttttctg tggctgcgtg 840

aaagccttga ggggctccgg gagggccctt tgtgcggggg gagcggctcg gggggtgcgt 900

gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggctccgc gctgcccggc ggctgtgagc 960

gctgcgggcg cggcgcgggg ctttgtgcgc tccgcagtgt gcgcgagggg agcgcggccg 1020

ggggcggtgc cccgcggtgc gggggggggct gcgagggaa caaaggctgc gtgcggggtg 1080

tgtgcgtggg ggggtgagca gggggtgtgg gcgcgtcggt cgggctgcaa ccccccctgc 1140

acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggcttcggg tgcggggctc cgtacggggc 1200

gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcggca ggtgggggtg ccgggcgggg 1260

cggggccgcc tcgggccggg gagggctcgg gggaggggcg cggcggcccc cggagcgccg 1320

gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgcctttt atggtaatcg tgcgagaggg 1380

cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa atctgggagg cgccgccgca 1440

ccccctctag cgggcgcggg gcgaagcggt gcggcgccgg caggaaggaa atgggcgggg 1500

agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc tctccagcct cggggctgtc 1560

cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac ggggcagggc ggggttcggc ttctggcgtg 1620

tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttcatgc cttcttcttt ttcctacagc 1680

tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcatcattt tggcaaagaa ttg 1733

<210> 24
<211> 522
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 24
tcctcaggtg caggctgcct atcagaaggt ggtggctggt gtggccaatg ccctggctca 60
caaataccac tgagatcttt ttccctctgc caaaaattat ggggacatca tgaagcccct 120
tgagcatctg acttctggct aataaaggaa atttattttc attgcaatag tgtgttggaa 180
ttttttgtgt ctctcactcg gaaggacata tgggagggca aatcatttaa aacatcagaa 240
tgagtatttg gtttagagtt tggcaacata tgcccatatg ctggctgcca tgaacaaagg 300
ttggctataa agaggtcatc agtatatgaa acagcccccct gctgtccatt ccttattcca 360
tagaaaagcc ttgacttgag gttagatttt ttttatattt tgttttgtgt tatttttttc 420
tttaacatcc ctaaaatttt ccttacatgt tttactagcc agatttttcc tcctctcctg 480
actactccca gtcatagctg tccctcttct cttatggaga tc 522

<210> 25
<211> 235
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 25
ttaaccctag aaagataatc atattgtgac gtacgttaaa gataatcatg cgtaaaattg 60
acgcatgtgt tttatcggtc tgtatatcga ggtttattta ttaatttgaa tagatattaa 120
gttttattat atttacactt acatactaat aataaattca acaaacaatt tatttatgtt 180
tatttattta ttaaaaaaaa acaaaaactc aaaatttctt ctataaagta acaaa 235

<210> 26
<211> 6164
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 26
ttaaccctag aaagatagtc tgcgtaaaat tgacgcatgc attcttgaaa tattgctctc 60
tctttctaaa tagcgcgaat ccgtcgctgt gcatttagga catctcagtc gccgcttgga 120
gctcccgtga ggcgtgcttg tcaatgcggt aagtgtcact gattttgaac tataacgacc 180
gcgtgagtca aaatgacgca tgattatctt ttacgtgact tttaagattt aactcatacg 240
ataattatat tgttatttca tgttctactt acgtgataac ttattatata tatattttct 300
tgttatagat atcatcaact ttgtatagaa aagttgctcg acattgatta ttgactagtt 360
attaatagta atcaattacg gggtcattag ttcatagccc atatatggag ttccgcgtta 420
cataacttac ggtaaatggc ccgcctggct gaccgcccaa cgacccccgc ccattgacgt 480
caataatgac gtatgttccc atagtaacgc caatagggac tttccattga cgtcaatggg 540
tggagtattt acggtaaact gcccacttgg cagtacatca agtgtatcat atgccaagta 600
cgccccctat tgacgtcaat gacggtaaat ggcccgcctg gcattatgcc cagtacatga 660
ccttatggga ctttcctact tggcagtaca tctacgtatt agtcatcgct attaccatgg 720
tcgaggtgag ccccacgttc tgcttcactc tccccatctc ccccccctcc ccacccccaa 780
ttttgtattt atttatttttt taattatttt gtgcagcgat gggggcgggg gggggggggg 840
ggcgcgcgcc aggcggggcg gggcggggcg aggggcgggg cggggcgagg cggagaggtg 900
cggcggcagc caatcagagc ggcgcgctcc gaaagtttcc ttttatggcg aggcggcggc 960
ggcggcggcc ctataaaaag cgaagcgcgc ggcgggcggg agtcgctgcg cgctgccttc 1020
gccccgtgcc ccgctccgcc gccgcctcgc gccgcccgcc ccggctctga ctgaccgcgt 1080
tactcccaca ggtgagcggg cgggacggcc cttctcctcc gggctgtaat tagcgcttgg 1140
tttaatgacg gcttgtttct tttctgtggc tgcgtgaaag ccttgagggg ctccgggagg 1200
gccctttgtg cgggggggagc ggctcggggg gtgcgtgcgt gtgtgtgtgc gtggggagcg 1260
ccgcgtgcgg ctccgcgctg cccggcggct gtgagcgctg cgggcgcggc gcggggcttt 1320
gtgcgctccg cagtgtgcgc gaggggagcg cggccggggg cggtgccccg cggtgcgggg 1380
ggggctgcga ggggaacaaa ggctgcgtgc ggggtgtgtg cgtgggggggg tgagcagggg 1440
gtgtgggcgc gtcggtcggg ctgcaacccc ccctgcaccc ccctccccga gttgctgagc 1500
acggcccggc ttcgggtgcg gggctccgta cggggcgtgg cgcggggctc gccgtgccgg 1560
gcgggggggtg gcggcaggtg ggggtgccgg gcggggcggg gccgcctcgg gccggggagg 1620
gctcggggga ggggcgcggc ggcccccgga gcgccggcgg ctgtcgaggc gcggcgagcc 1680
gcagccattg cctttttatgg taatcgtgcg agagggcgca gggacttcct ttgtcccaaa 1740

tctgtgcgga gccgaaatct gggaggcgcc gccgcacccc ctctagcggg cgcggggcga 1800

agcggtgcgg cgccggcagg aaggaaatgg gcggggaggg ccttcgtgcg tcgccgcgcc 1860

gccgtcccct tctccctctc cagcctcggg gctgtccgcg gggggacggc tgccttcggg 1920

ggggacgggg cagggcgggg ttcggcttct ggcgtgtgac cggcggctct agagcctctg 1980

ctaaccatgt tcatgccttc ttctttttcc tacagctcct gggcaacgtg ctggttattg 2040

tgctgtctca tcattttggc aaagaattgc aagtttgtac aaaaaagcag gctgccaccg 2100

aattcgcggc cgctaaaccc agctttcttg tacaaagtgg caactttatt atacatagtt 2160

gatcctcagg tgcaggctgc ctatcagaag gtggtggctg gtgtggccaa tgccctggct 2220

cacaaatacc actgagatct ttttccctct gccaaaaatt atggggacat catgaagccc 2280

cttgagcatc tgacttctgg ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg 2340

aatttttgt gtctctcact cggaaggaca tatgggaggg caaatcattt aaaacatcag 2400

aatgagtatt tggtttagag tttggcaaca tatgcccata tgctggctgc catgaacaaa 2460

ggttggctat aaagaggtca tcagtatatg aaacagcccc ctgctgtcca ttccttattc 2520

catagaaaag ccttgacttg aggttagatt ttttttatat tttgttttgt gttatttttt 2580

tctttaacat ccctaaaatt ttccttacat gttttactag ccagattttt cctcctctcc 2640

tgactactcc cagtcatagc tgtccctctt ctcttatgga gatccctcga cctgcagccc 2700

aagcttggat ccctcgagtt aattaacgag agcataatat tgatatgtgc caaagttgtt 2760

tctgactgac taataagtat aatttgtttc tattatgtat aggttaagct aattacttat 2820

tttataatac aacatgactg tttttaaagt acaaaataag tttatttttg taaaagagag 2880

aatgtttaaa agttttgtta ctttatagaa gaaattttga gtttttgttt ttttttaata 2940

aataaataaa cataaataaa ttgtttgttg aatttattat tagtatgtaa gtgtaaatat 3000

aataaaactt aatatctatt caaattaata ataaacctc gatatacaga ccgataaaac 3060

acatgcgtca attttacgca tgattatctt taacgtacgt cacaatatga ttatctttct 3120

agggttaaat aatagtttct aatttttta ttattcagcc tgctgtcgtg aataccgagc 3180

tccaattcgc cctatagtga gtcgtattac aattcactgg ccgtcgtttt acaacgtcgt 3240

gactgggaaa accctggcgt tacccaactt aatcgccttg cagcacatcc cctttcgcc 3300

agctggcgta atagcgaaga ggcccgcacc gatcgccctt cccaacagtt gcgcagcctg 3360

aatggcgaat gggacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg 3420

cgcagcgtga ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct 3480

tcctttctcg ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta 3540

gggttccgat ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggtgatggt 3600

tcacgtagtg ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg 3660

ttctttaata gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat 3720

tcttttgatt tataagggat tttgccgatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt 3780

taacaaaaat ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgc ttacaattta ggtggcactt 3840

ttcggggaaa tgtgcgcgga acccctattt gtttattttt ctaaatacat tcaaatatgt 3900

atccgctcat gagacaataa ccctgataaa tgcttcaata atattgaaaa aggaagagta 3960

tgagtattca acatttccgt gtcgccctta ttccctttt tgcggcattt tgccttcctg 4020

tttttgctca cccagaaacg ctggtgaaag taaaagatgc tgaagatcag ttgggtgcac 4080

gagtgggtta catcgaactg gatctcaaca gcggtaagat ccttgagagt tttcgccccg 4140

aagaacgttt tccaatgatg agcactttta aagttctgct atgtggcgcg gtattatccc 4200

gtattgacgc cgggcaagag caactcggtc gccgcataca ctattctcag aatgacttgg 4260

ttgagtactc accagtcaca gaaaagcatc ttacggatgg catgacagta agagaattat 4320

gcagtgctgc cataaccatg agtgataaca ctgcggccaa cttacttctg acaacgatcg 4380

gaggaccgaa ggagctaacc gcttttttgc acaacatggg ggatcatgta actcgccttg 4440

atcgttggga accggagctg aatgaagcca taccaaacga cgagcgtgac accacgatgc 4500

ctgtagcaat ggcaacaacg ttgcgcaaac tattaactgg cgaactactt actctagctt 4560

cccggcaaca attaatagac tggatggagg cggataaagt tgcaggacca cttctgcgct 4620

cggcccttcc ggctggctgg tttattgctg ataaatctgg agccggtgag cgtgggtctc 4680

gcggtatcat tgcagcactg gggccagatg gtaagccctc ccgtatcgta gttatctaca 4740

cgacggggag tcaggcaact atggatgaac gaaatagaca gatcgctgag ataggtgcct 4800

cactgattaa gcattggtaa ctgtcagacc aagtttactc atatatactt tagattgatt 4860

taaaacttca tttttaattt aaaaggatct aggtgaagat cctttttgat aatctcatga 4920

ccaaaatccc ttaacgtgag ttttcgttcc actgagcgtc agaccccgta gaaaagatca 4980

aaggatcttc ttgagatcct ttttttctgc gcgtaatctg ctgcttgcaa acaaaaaaac 5040

caccgctacc agcggtggtt tgtttgccgg atcaagagct accaactctt tttccgaagg 5100

taactggctt cagcagagcg cagataccaa atactgttct tctagtgtag ccgtagttag 5160

gccaccactt caagaactct gtagcaccgc ctacatacct cgctctgcta atcctgttac 5220

cagtggctgc tgccagtggc gataagtcgt gtcttaccgg gttggactca agacgatagt 5280

taccggataa ggcgcagcgg tcgggctgaa cgggggttc gtgcacacag cccagcttgg 5340

agcgaacgac ctacaccgaa ctgagatacc tacagcgtga gctatgagaa agcgccacgc 5400

ttcccgaaga gagaaaggcg gacaggtatc cggtaagcgg cagggtcgga acaggagagc 5460

gcacgaggga gcttccaggg ggaaacgcct ggtatcttta tagtcctgtc gggtttcgcc 5520

acctctgact tgagcgtcga ttttttgtgat gctcgtcagg ggggcggagc ctatggaaaa 5580

acgccagcaa cgcggccttt ttacggttcc tggccttttg ctggcctttt gctcacatgt 5640

tctttcctgc gttatcccct gattctgtgg ataaccgtat taccgccttt gagtgagctg 5700

ataccgctcg ccgcagccga acgaccgagc gcagcgagtc agtgagcgag gaagcggaag 5760

agcgcccaat acgcaaaccg cctctccccg cgcgttggcc gattcattaa tgcagctggc 5820

acgacaggtt tcccgactgg aaagcgggca gtgagcgcaa cgcaattaat gtgagttagc 5880

tcactcatta ggcaccccag gctttacact ttatgcttcc ggctcgtatg ttgtgtggaa 5940

ttgtgagcgg ataacaattt cacacaggaa acagctatga ccatgattac gccaagctcg 6000

aaattaaccc tcactaaagg gaacaaaagc tggtacctcg cgcgacttgg tttgccattc 6060

tttagcgcgc gtcgcgtcac acagcttggc cacaatgtgg tttttgtcaa acgaagattc 6120

tatgacgtgt ttaaagttta ggtcgagtaa agcgcaaatc tttt 6164

<210> 27
<211> 6721
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 27
ctcgacattg 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 ttttaatta ttttgtgcag 480

cgatgggggc gggggggggg gggggcgcg 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 cgggcgggac ggcccttctc 780

ctccgggctg taattagcgc ttggtttaat gacggcttgt ttcttttctg tggctgcgtg 840

aaagccttga ggggctccgg gagggcccct tgtgcggggg gagcggctcg gggggtgcgt 900

gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggctccgc gctgcccggc ggctgtgagc 960

gctgcgggcg cggcgcgggg ctttgtgcgc tccgcagtgt gcgcgagggg agcgcggccg 1020

ggggcggtgc cccgcggtgc gggggggggct gcgaggggaa caaaggctgc gtgcggggtg 1080

tgtgcgtggg ggggtgagca gggggtgtgg gcgcgtcggt cgggctgcaa ccccccctgc 1140

acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggcttcggg tgcggggctc cgtacggggc 1200

gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcggca ggtgggggtg ccgggcgggg 1260

cggggccgcc tcgggccggg gagggctcgg gggaggggcg cggcggcccc cggagcgccg 1320

gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgcctttt atggtaatcg tgcgagaggg 1380

cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa atctgggagg cgccgccgca 1440

ccccctctag cgggcgcggg gcgaagcggt gcggcgccgg caggaaggaa atgggcgggg 1500

agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc tctccagcct cggggctgtc 1560

cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac ggggcagggc ggggttcggc ttctggcgtg 1620

tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttcatgc cttcttcttt ttcctacagc 1680

tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcatcattt tggcaaagaa ttgcaagttt 1740

gtacaaaaaa gcaggctgcc accatgcaga ttgagctgag cacctgtttc ttcctgtgcc 1800

tgctgagatt ttgcttctca gctacccgca ggtactacct gggagccgtt gagctgtcct 1860

gggattacat gcagtcagat ctgggggagc tgcctgtgga cgctcggttt ccccccagag 1920

tgccaaagtc ctttcccttc aacaccagcg tggtgtacaa aaagacactt tttgttgaat 1980

ttactgacca cttgttcaac atcgccaagc cacgaccccc atggatgggc ctgctggggc 2040

caaccattca ggcagaggtt tacgacacag tcgtgatcac actgaagaac atggcctccc 2100

atccagtgtc tctgcacgcc gtcggtgtgt cctactggaa agcatccgag ggcgccgagt 2160

atgacgacca gaccagccag agagagaaag aggacgacaa agtgttccct ggaggcagcc 2220

acacctacgt gtggcaggtg ttgaaggaaa atgggcccat ggccagtgac cctttgtgtc 2280

tgacttactc atacctgtct catgtggatc tagtcaagga cctgaattct ggactgattg 2340

gggcactgct tgtgtgccgc gaaggcagcc tggccaaaga aaagacacag acccttcaca 2400

agttcatcct gctgttcgcc gtgttcgacg aaggcaaatc ctggcactca gaaaccaaaa 2460

actcactgat gcaggaccgg gatgccgcct ctgcccgcgc atggccaaaa atgcacaccg 2520

tcaacggcta tgtcaataga agtttgcccg gcctcattgg atgtcacagg aaaagcgtct 2580

attggcatgt aatcgggatg ggaaccacac ctgaggtcca cagcatattt ctggaaggcc 2640

acacatttct ggtgagaaat catcgccagg cttccctgga aatttccccc atcaccttct 2700

tgaccgccca gacactgctc atggatcttg ggcagtttct gctgttttgt catatttctt 2760

ctcaccaaca cgacggaatg gaggcctacg ttaaggtcga tagttgccct gaagaacctc 2820

agctgaggat gaagaacaac gaggaagccg aggactacga tgacgatttg accgattccg 2880

aaatggacgt ggtgcgcttt gatgatgaca attctccatc cttcattcag attagatccg 2940

tcgccaagaa gcaccccaag acctgggtgc actacattgc agccgaggag gaggattggg 3000

actacgcccc cctggtgctg gcacccgacg accgaagcta caaatctcag tacctgaaca 3060

atggtccaca acggatcggc aggaagtaca agaaagtgcg gttcatggcc tatacagacg 3120

aaaccttcaa aaccagggag gctatccagc acgagtctgg gattctggga ccactcctgt 3180

acggcgaagt gggcgacacc ttgttaatta tcttcaagaa ccaggctagt agaccttata 3240

acatttatcc ccacggcatt accgatgtgc ggcctctcta ctctaggcgg cttccaaagg 3300

gggtgaaaca cctgaaggac tttcccatcc tccctggcga aatctttaag tataagtgga 3360

cagtgaccgt ggaggatgga ccaaccaaga gcgaccccag gtgcctgaca cgctattatt 3420

caagcttcgt gaatatggaa agggacctcg catctggctt gatcggccct ctgctgatat 3480

gttacaagga aagcgtcgat cagagaggaa atcagatcat gtcagacaaa aggaatgtga 3540

tcctgttctc cgtcttcgat gaaaacagga gctggtatct gacagagaac atccagagat 3600

tcctgccaaa tcccgccggc gtccagctgg aggacccgga gtttcaggca tctaacatca 3660

tgcattccat taatggttac gtgttcgact ccctgcagct gagcgtgtgc ctccacgagg 3720

tggcctactg gtacatcttg agcatcggcg cccagaccga ctttctgagc gtctttttct 3780

ccgggtatac tttcaaacat aagatggtgt acgaagatac tctgacgctg ttccctttct 3840

ctggggagac tgtgtttatg tctatggaga accctggact gtggattctc ggatgccaca 3900

acagtgactt tcgtaataga gggatgactg cactgctgaa ggtgtccagc tgtgataaaa 3960

atactggcga ctactacgaa gatagctatg aggatatctc agcatacctg ctgagcaaga 4020

ataacgccat cgagccccga agcttctcac agaatccccc tgtcctcaag gcccaccagg 4080

cggagatcac aaggaccaca ctccagtccg accaggagga gattgactac gatgacacga 4140

tttctgtgga gatgaaaaaa gaggactttg acatctacga tgaggatgaa aaccagagcc 4200

ctaggtcgtt ccagaagaaa acaaggcact acttcattgc cgccgtggag agactgtggg 4260

actacggaat gagtagttcc ccacacgtgt tgcggaacag agcccagagt gggtccgtcc 4320

cacagttcaa gaaggttgtt ttccaggagt tcacagatgg ctccttcact cagccactgt 4380

atcgcggcga gctgaatgag cacttgggct tattgggccc ctacattcgc gcagaagtcg 4440

aagataatat tatggtgacc ttccgcaacc aggccagccg gccttactca ttctactcct 4500

ctctcatctc ttatgaggag gatcagcgcc agggcgccga accccggaag aactttgtga 4560

agcccaatga aaccaaaact tacttttgga aggtgcagca ccatatggcg ccgacgaaag 4620

acgaatttga ctgcaaagcc tgggcctact tcagcgacgt cgacttggag aaggacgtcc 4680

acagcggcct gattggccct ttgttggtct gccataccaa tacactcaac cctgcccacg 4740

ggaggcaggt gaccgtgcag gagtttgcct tgttcttcac catcttcgac gaaaccaaga 4800

gctggtactt cacagagaac atggagagga actgcagagc accctgtaac atccagatgg 4860

aggaccctac tttcaaggaa aattacaggt tccatgccat taatggctac atcatggata 4920

ccctccccgg gcttgtgatg gctcaggacc agcgcatccg ctggtacctg ctctcaatgg 4980

gctccaacga gaacattcat agcatccact ttagtggcca cgtgtttacc gtgcgcaaga 5040

aggaggagta caagatggca ctgtacaacc tgtaccctgg cgtgtttgag acagtggaga 5100

tgctgccatc caaggccggc atctggcgcg tggagtgcct cattggggag cacctccatg 5160

ctggcatgtc tacactgttc ctggtgtaca gcaacaagtg tcagactcca ctcggaatgg 5220

cctccgggca tatccgcgat tttcagatca cggcctctgg ccagtatggc caatgggctc 5280

ccaagctggc caggctgcac tacagtggga gtatcaacgc ttggagcacc aaggagcctt 5340

tctcctggat caaggtggac ctgcttgccc ccatgattat tcacggcatt aagacacagg 5400

gggccaggca gaaattctcc tccctgtaca tctcccagtt catcatcatg tacagtctgg 5460

acggcaaaaa gtggcagacc taccgcggga acagtaccgg gacattgatg gtgttcttcg 5520

ggaacgtgga ctctagcggc attaaacaca acattttcaa ccccccccatc attgctaggt 5580

atatcaggct ccatcccacc cactatagca tcaggtccac tctgcggatg gagctgatgg 5640

gctgcgacct taattcatgc agcatgccgc tgggcatgga gtcaaaggcc atctccgacg 5700

cccaaatcac cgcctccagc tacttcacca atatgttcgc cacctggagc cccagcaagg 5760

cccggctgca cctgcagggc cgcagcaacg cctggcggcc tcaggtgaac aaccccaagg 5820

agtggctgca ggtggacttc cagaaaacca tgaaggtgac tggggtcacc acccagggag 5880

tcaagagcct gctgaccagc atgtatgtga aggagttctt gatcagctcg tcacaggatg 5940

gccaccagtg gactttgttc tttcagaacg gtaaggtgaa agtgttccag ggaaaccaag 6000

attcctttac accagtggtc aactctctgg atcctcccct gctgacacgg tacctgcgga 6060

tccatcccca gtcatgggtg caccagattg ctctgcgcat ggaggtgctt ggctgcgagg 6120

cccaggacct gtactgaaat tcgcggccgc taaacccagc tttcttgtac aaagtggcaa 6180

ctttattata catagttgat cctcaggtgc aggctgccta tcagaaggtg gtggctggtg 6240

tggccaatgc cctggctcac aaataccact gagatctttt tccctctgcc aaaaattatg 6300

gggacatcat gaagcccctt gagcatctga cttctggcta ataaaggaaa tttattttca 6360

ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc tctcactcgg aaggacatat gggagggcaa 6420

atcatttaaa acatcagaat gagtatttgg tttagagttt ggcaacatat gcccatatgc 6480

tggctgccat gaacaaaggt tggctataaa gaggtcatca gtatatgaaa cagccccctg 6540

ctgtccattc cttattccat agaaaagcct tgacttgagg ttagattttt tttatatttt 6600

gttttgtgtt atttttttct ttaacatccc taaaattttc cttacatgtt ttactagcca 6660

gatttttcct cctctcctga ctactcccag tcatagctgt ccctcttctc ttatggagat 6720

c 6721

<210> 28
<211> 3733
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多核苷酸"

<400> 28
ctcgacattg 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 cgggcgggac ggcccttctc 780

ctccgggctg taattagcgc ttggtttaat gacggcttgt ttcttttctg tggctgcgtg 840

aaagccttga ggggctccgg gagggccctt tgtgcggggg gagcggctcg gggggtgcgt 900

gcgtgtgtgt gtgcgtgggg agcgccgcgt gcggctccgc gctgcccggc ggctgtgagc 960

gctgcgggcg cggcgcgggg ctttgtgcgc tccgcagtgt gcgcgagggg agcgcggccg 1020

ggggcggtgc cccgcggtgc gggggggggct gcgagggaa caaaggctgc gtgcggggtg 1080

tgtgcgtggg ggggtgagca gggggtgtgg gcgcgtcggt cgggctgcaa ccccccctgc 1140

acccccctcc ccgagttgct gagcacggcc cggcttcggg tgcggggctc cgtacggggc 1200

gtggcgcggg gctcgccgtg ccgggcgggg ggtggcggca ggtgggggtg ccgggcgggg 1260

cggggccgcc tcgggccggg gagggctcgg gggaggggcg cggcggcccc cggagcgccg 1320

gcggctgtcg aggcgcggcg agccgcagcc attgcctttt atggtaatcg tgcgagaggg 1380

cgcagggact tcctttgtcc caaatctgtg cggagccgaa atctgggagg cgccgccgca 1440

cccccctctag cgggcgcggg gcgaagcggt gcggcgccgg caggaaggaa atgggcgggg 1500

agggccttcg tgcgtcgccg cgccgccgtc cccttctccc tctccagcct cggggctgtc 1560

cgcgggggga cggctgcctt cgggggggac ggggcagggc ggggttcggc ttctggcgtg 1620

tgaccggcgg ctctagagcc tctgctaacc atgttcatgc cttcttcttt ttcctacagc 1680

tcctgggcaa cgtgctggtt attgtgctgt ctcatcattt tggcaaagaa ttgcaagttt 1740

gtacaaaaaa gcaggctgcc accatgcagc gcgtgaacat gattatggcc gagtctcccg 1800

gcctgatcac catctgtctg ctgggctatc tgctgagcgc cgagtgcacc gtgtttctgg 1860

atcacgagaa cgccaacaag atcctgaaca gacccaagcg gtacaacagc ggcaagctgg 1920

aagagttcgt gcagggcaac ctggaacgcg agtgcatgga agagaagtgc agcttcgaag 1980

aggccagaga ggtgttcgag aacaccgaga gaaccaccga gttctggaag cagtacgtgg 2040

acggcgatca gtgcgagagc aacccttgtc tgaatggcgg cagctgcaag gacgacatca 2100

acagctacga gtgctggtgc cccttcggct tcgagggcaa gaattgcgag ctggacgtga 2160

cctgcaacat caagaacggc agatgcgagc agttctgcaa gaacagcgcc gacaacaagg 2220

tcgtgtgctc ctgcacagag ggctacagac tggccgagaa ccagaagtct tgcgagcccg 2280

ctgtgccctt tccatgtggc agagtgtctg tgtcccagac cagcaagctg accagagccg 2340

agacagtgtt ccccgacgtg gactacgtga acagcaccga ggccgagaca atcctggaca 2400

acatcaccca gagcacccag tccttcaacg acttcaccag agtcgtcggc ggcgaggatg 2460

ctaagcctgg acagtttcct tggcaagtgg tgctgaacgg caaggtggac gcttttgtg 2520

gcggctccat cgtgaacgag aagtggatcg tgaccgccgc tcactgtgtg gaaaccggcg 2580

tgaagattac agtggtggcc ggcgagcaca acatcgagga aacagagcac accgagcaga 2640

aacggaacgt gatcagaatc atccctcacc acaactacaa cgccgccatc aacaagtaca 2700

accacgatat cgccctgctg gaactggacg agcccctggt cctgaactct tacgtgaccc 2760

ctatctgtat cgccgacaaa gagtacacca acatctttct gaagttcggc agcggctacg 2820

tgtccggctg gggaagagtt ttccacaagg gcagatcagc cctggtgctg cagtacctga 2880

gagtgccccct ggtggataga gccacatgcc tgctgagcac caagttcacc atctacaaca 2940

acatgttctg cgccggcttc cacgaaggcg gcagagattc ttgtcaaggc gattctggcg 3000

gccctcacgt gacagaggtt gagggcacaa gctttctgac cggcatcatc agctggggcg 3060

aagagtgtgc catgaagggg aagtacggca tctacaccaa ggtgtccaga tacgtgaact 3120

ggatcaaaga aaagaccaag ctcacctgaa attcgcggcc gctaaaccca gctttcttgt 3180

acaaagtggc aactttatta tacatagttg atcctcaggt gcaggctgcc tatcagaagg 3240

tggtggctgg tgtggccaat gccctggctc acaaatacca ctgagatctt tttccctctg 3300

ccaaaaatta tggggacatc atgaagcccc ttgagcatct gacttctggc taataaagga 3360

aatttatttt cattgcaata gtgtgttgga attttttgtg tctctcactc ggaaggacat 3420

atgggagggc aaatcattta aaacatcaga atgagtattt ggtttagagt ttggcaacat 3480

atgcccatat gctggctgcc atgaacaaag gttggctata aagaggtcat cagtatatga 3540

aacagccccc tgctgtccat tccttattcc atagaaaagc cttgacttga ggttagattt 3600

ttttatatt ttgttttgtg ttatttttt ctttaacatc cctaaaattt tccttacatg 3660

ttttactagc cagatttttc ctcctctcct gactactccc agtcatagct gtccctcttc 3720

tcttatggag atc 3733

<210> 29
<211> 153
<212> PRT
<213> 人類

<220>
<221> SITE

<222> (1)..(20)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 29
Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
145 150

<210> 30
<211> 65
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述: 合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(25)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 30
Met Ile Pro Ala Lys Asp Met Ala Lys Val Met Ile Val Met Leu Ala
1 5 10 15

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

Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn Ser
35 40 45

Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn
50 55 60

Phe
65

<210> 31
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(25)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 31
Met Ile Pro Ala Lys Asp Met Ala Lys Val Met Ile Val Met Leu Ala
1 5 10 15

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

Val Ser Glu Ile Gln Leu Met His Asn Leu Gly Lys His Leu Asn Ser
35 40 45

Met Glu Arg Val Glu Trp Leu Arg Lys Lys Leu Gln Asp Val His Asn
50 55 60

Phe Val Ala Leu Gly Ala Pro Leu Ala Pro Arg Asp Ala Gly Ser Gln
65 70 75 80

Arg Pro Arg Lys Lys Glu Asp Asn Val Leu Val Glu Ser His Glu Lys
85 90 95

Ser Leu Gly Glu Ala Asp Lys Ala Asp Val Asn Val Leu Thr Lys Ala
100 105 110

Lys Ser Gln
115

<210> 32
<211> 506
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(22)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 32
Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ser Leu Ser Cys Arg Pro Pro Met Val Lys
20 25 30

Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu Gly Leu Glu Cys Thr
35 40 45

Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met Ser Met Gly Cys Val
50 55 60

Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg His Glu Asn Arg Cys
65 70 75 80

Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln Gly Lys Glu Tyr Ala
85 90 95

Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr Cys Val Cys Arg Asp
100 105 110

Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp Ala Thr Cys Ser Thr
115 120 125

Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly Leu Lys Tyr Leu Phe

130 135 140

Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp Tyr Cys Gly Ser Asn
145 150 155 160

Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys Gly Cys Ser His Pro
165 170 175

Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu Val Glu Gly Gly Glu
180 185 190

Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys Arg Pro Met Lys Asp
195 200 205

Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg Tyr Ile Ile Leu Leu
210 215 220

Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg His Leu Ser Ile Ser
225 230 235 240

Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val Cys Gly Leu Cys Gly
245 250 255

Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr Ser Ser Asn Leu Gln
260 265 270

Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn Ser Trp Lys Val Ser Ser
275 280 285

Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr
290 295 300

Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg
305 310 315 320

Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro
325 330 335

Glu Pro Tyr Leu Asp Val Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser
340 345 350

Ile Gly Asp Cys Ala Cys Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His
355 360 365

Val Cys Ala Gln His Gly Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu
370 375 380

Cys Pro Gln Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu
385 390 395 400

Cys Glu Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys
405 410 415

Gln His Pro Glu Pro Leu Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys
420 425 430

His Ala His Cys Pro Pro Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln Thr
435 440 445

Cys Val Asp Pro Glu Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly Arg Arg
450 455 460

Phe Ala Ser Gly Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp Pro Glu His
465 470 475 480

Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu Ala Cys
485 490 495

Gln Glu Pro Gly Gly Leu Val Val Pro Pro
500 505

<210> 33
<211> 1247
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(22)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 33
Met Ile Pro Ala Arg Phe Ala Gly Val Leu Leu Ala Leu Ala Leu Ile
1 5 10 15

Leu Pro Gly Thr Leu Cys Ala Glu Gly Thr Arg Gly Arg Ser Ser Thr
20 25 30

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

Ser Met Tyr Ser Phe Ala Gly Tyr Cys Ser Tyr Leu Leu Ala Gly Gly
50 55 60

Cys Gln Lys Arg Ser Phe Ser Ile Ile Gly Asp Phe Gln Asn Gly Lys
65 70 75 80

Arg Val Ser Leu Ser Val Tyr Leu Gly Glu Phe Phe Asp Ile His Leu
85 90 95

Phe Val Asn Gly Thr Val Thr Gln Gly Asp Gln Arg Val Ser Met Pro
100 105 110

Tyr Ala Ser Lys Gly Leu Tyr Leu Glu Thr Glu Ala Gly Tyr Tyr Lys
115 120 125

Leu Ser Gly Glu Ala Tyr Gly Phe Val Ala Arg Ile Asp Gly Ser Gly
130 135 140

Asn Phe Gln Val Leu Leu Ser Asp Arg Tyr Phe Asn Lys Thr Cys Gly
145 150 155 160

Leu Cys Gly Asn Phe Asn Ile Phe Ala Glu Asp Asp Phe Met Thr Gln
165 170 175

Glu Gly Thr Leu Thr Ser Asp Pro Tyr Asp Phe Ala Asn Ser Trp Ala
180 185 190

Leu Ser Ser Gly Glu Gln Trp Cys Glu Arg Ala Ser Pro Pro Ser Ser
195 200 205

Ser Cys Asn Ile Ser Ser Gly Glu Met Gln Lys Gly Leu Trp Glu Gln
210 215 220

Cys Gln Leu Leu Lys Ser Thr Ser Val Phe Ala Arg Cys His Pro Leu
225 230 235 240

Val Asp Pro Glu Pro Phe Val Ala Leu Cys Glu Lys Thr Leu Cys Glu
245 250 255

Cys Ala Gly Gly Leu Glu Cys Ala Cys Pro Ala Leu Leu Glu Tyr Ala
260 265 270

Arg Thr Cys Ala Gln Glu Gly Met Val Leu Tyr Gly Trp Thr Asp His
275 280 285

Ser Ala Cys Ser Pro Val Cys Pro Ala Gly Met Glu Tyr Arg Gln Cys
290 295 300

Val Ser Pro Cys Ala Arg Thr Cys Gln Ser Leu His Ile Asn Glu Met
305 310 315 320

Cys Gln Glu Arg Cys Val Asp Gly Cys Ser Cys Pro Glu Gly Gln Leu
325 330 335

Leu Asp Glu Gly Leu Cys Val Glu Ser Thr Glu Cys Pro Cys Val His
340 345 350

Ser Gly Lys Arg Tyr Pro Pro Gly Thr Ser Leu Ser Arg Asp Cys Asn
355 360 365

Thr Cys Ile Cys Arg Asn Ser Gln Trp Ile Cys Ser Asn Glu Glu Cys
370 375 380

Pro Gly Glu Cys Leu Val Thr Gly Gln Ser His Phe Lys Ser Phe Asp
385 390 395 400

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

Asp Cys Gln Asp His Ser Phe Ser Ile Val Ile Glu Thr Val Gln Cys
420 425 430

Ala Asp Asp Arg Asp Ala Val Cys Thr Arg Ser Val Thr Val Arg Leu
435 440 445

Pro Gly Leu His Asn Ser Leu Val Lys Leu Lys His Gly Ala Gly Val
450 455 460

Ala Met Asp Gly Gln Asp Val Gln Leu Pro Leu Leu Lys Gly Asp Leu
465 470 475 480

Arg Ile Gln His Thr Val Thr Ala Ser Val Arg Leu Ser Tyr Gly Glu
485 490 495

Asp Leu Gln Met Asp Trp Asp Gly Arg Gly Arg Leu Leu Val Lys Leu

500 505 510

Ser Pro Val Tyr Ala Gly Lys Thr Cys Gly Leu Cys Gly Asn Tyr Asn
515 520 525

Gly Asn Gln Gly Asp Asp Phe Leu Thr Pro Ser Gly Leu Ala Glu Pro
530 535 540

Arg Val Glu Asp Phe Gly Asn Ala Trp Lys Leu His Gly Asp Cys Gln
545 550 555 560

Asp Leu Gln Lys Gln His Ser Asp Pro Cys Ala Leu Asn Pro Arg Met
565 570 575

Thr Arg Phe Ser Glu Glu Ala Cys Ala Val Leu Thr Ser Pro Thr Phe
580 585 590

Glu Ala Cys His Arg Ala Val Ser Pro Leu Pro Tyr Leu Arg Asn Cys
595 600 605

Arg Tyr Asp Val Cys Ser Cys Ser Asp Gly Arg Glu Cys Leu Cys Gly
610 615 620

Ala Leu Ala Ser Tyr Ala Ala Ala Cys Ala Gly Arg Gly Val Arg Val
625 630 635 640

Ala Trp Arg Glu Pro Gly Arg Cys Glu Leu Asn Cys Pro Lys Gly Gln
645 650 655

Val Tyr Leu Gln Cys Gly Thr Pro Cys Asn Leu Thr Cys Arg Ser Leu
660 665 670

Ser Tyr Pro Asp Glu Glu Cys Asn Glu Ala Cys Leu Glu Gly Cys Phe
675 680 685

Cys Pro Pro Gly Leu Tyr Met Asp Glu Arg Gly Asp Cys Val Pro Lys
690 695 700

Ala Gln Cys Pro Cys Tyr Tyr Asp Gly Glu Ile Phe Gln Pro Glu Asp
705 710 715 720

Ile Phe Ser Asp His His Thr Met Cys Tyr Cys Glu Asp Gly Phe Met
725 730 735

His Cys Thr Met Ser Gly Val Pro Gly Ser Leu Leu Pro Asp Ala Val
740 745 750

Leu Ser Ser Pro Leu Ser His Arg Ser Lys Arg Ser Leu Ser Cys Arg
755 760 765

Pro Pro Met Val Lys Leu Val Cys Pro Ala Asp Asn Leu Arg Ala Glu
770 775 780

Gly Leu Glu Cys Thr Lys Thr Cys Gln Asn Tyr Asp Leu Glu Cys Met
785 790 795 800

Ser Met Gly Cys Val Ser Gly Cys Leu Cys Pro Pro Gly Met Val Arg
805 810 815

His Glu Asn Arg Cys Val Ala Leu Glu Arg Cys Pro Cys Phe His Gln
820 825 830

Gly Lys Glu Tyr Ala Pro Gly Glu Thr Val Lys Ile Gly Cys Asn Thr
835 840 845

Cys Val Cys Arg Asp Arg Lys Trp Asn Cys Thr Asp His Val Cys Asp
850 855 860

Ala Thr Cys Ser Thr Ile Gly Met Ala His Tyr Leu Thr Phe Asp Gly
865 870 875 880

Leu Lys Tyr Leu Phe Pro Gly Glu Cys Gln Tyr Val Leu Val Gln Asp
885 890 895

Tyr Cys Gly Ser Asn Pro Gly Thr Phe Arg Ile Leu Val Gly Asn Lys
900 905 910

Gly Cys Ser His Pro Ser Val Lys Cys Lys Lys Arg Val Thr Ile Leu
915 920 925

Val Glu Gly Gly Glu Ile Glu Leu Phe Asp Gly Glu Val Asn Val Lys
930 935 940

Arg Pro Met Lys Asp Glu Thr His Phe Glu Val Val Glu Ser Gly Arg
945 950 955 960

Tyr Ile Ile Leu Leu Leu Gly Lys Ala Leu Ser Val Val Trp Asp Arg
965 970 975

His Leu Ser Ile Ser Val Val Leu Lys Gln Thr Tyr Gln Glu Lys Val
980 985 990

Cys Gly Leu Cys Gly Asn Phe Asp Gly Ile Gln Asn Asn Asp Leu Thr
995 1000 1005

Ser Ser Asn Leu Gln Val Glu Glu Asp Pro Val Asp Phe Gly Asn
1010 1015 1020

Ser Trp Lys Val Ser Ser Gln Cys Ala Asp Thr Arg Lys Val Pro
1025 1030 1035

Leu Asp Ser Ser Pro Ala Thr Cys His Asn Asn Ile Met Lys Gln
1040 1045 1050

Thr Met Val Asp Ser Ser Cys Arg Ile Leu Thr Ser Asp Val Phe
1055 1060 1065

Gln Asp Cys Asn Lys Leu Val Asp Pro Glu Pro Tyr Leu Asp Val
1070 1075 1080

Cys Ile Tyr Asp Thr Cys Ser Cys Glu Ser Ile Gly Asp Cys Ala
1085 1090 1095

Cys Phe Cys Asp Thr Ile Ala Ala Tyr Ala His Val Cys Ala Gln
1100 1105 1110

His Gly Lys Val Val Thr Trp Arg Thr Ala Thr Leu Cys Pro Gln
1115 1120 1125

Ser Cys Glu Glu Arg Asn Leu Arg Glu Asn Gly Tyr Glu Cys Glu
1130 1135 1140

Trp Arg Tyr Asn Ser Cys Ala Pro Ala Cys Gln Val Thr Cys Gln
1145 1150 1155

His Pro Glu Pro Leu Ala Cys Pro Val Gln Cys Val Glu Gly Cys
1160 1165 1170

His Ala His Cys Pro Pro Gly Lys Ile Leu Asp Glu Leu Leu Gln
1175 1180 1185

Thr Cys Val Asp Pro Glu Asp Cys Pro Val Cys Glu Val Ala Gly
1190 1195 1200

Arg Arg Phe Ala Ser Gly Lys Lys Val Thr Leu Asn Pro Ser Asp
1205 1210 1215

Pro Glu His Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr
1220 1225 1230

Cys Glu Ala Cys Gln Glu Pro Gly Gly Leu Val Val Pro Pro
1235 1240 1245

<210> 34
<211> 232
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<400> 34
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 Phe Pro Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
35 40 45

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
50 55 60

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
65 70 75 80

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
85 90 95

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
100 105 110

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
115 120 125

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
130 135 140

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
145 150 155 160

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
165 170 175

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
180 185 190

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
195 200 205

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
210 215 220

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
225 230

<210> 35
<211> 585
<212> PRT
<213> 人類

<400> 35
Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
450 455 460

Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
465 470 475 480

Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr
485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
500 505 510

Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525

Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
545 550 555 560

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
565 570 575

Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
580 585

<210> 36
<211> 461
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /註記="人工序列描述：合成多肽"

<220>
<221> SITE
<222> (1)..(28)
<223> /註記="訊號序列"

<400> 36

```
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 Thr Val Phe Leu
            20                  25                  30

Asp His Glu Asn Ala Asn Lys Ile Leu Asn Arg Pro Lys Arg Tyr Asn
        35                  40                  45

Ser Gly Lys Leu Glu Glu Phe Val Gln Gly Asn Leu Glu Arg Glu Cys
    50                  55                  60

Met Glu Glu Lys Cys Ser Phe Glu Glu Ala Arg Glu Val Phe Glu Asn
65                  70                  75                  80

Thr Glu Arg Thr Thr Glu Phe Trp Lys Gln Tyr Val Asp Gly Asp Gln
                85                  90                  95

Cys Glu Ser Asn Pro Cys Leu Asn Gly Gly Ser Cys Lys Asp Asp Ile
            100                 105                 110

Asn Ser Tyr Glu Cys Trp Cys Pro Phe Gly Phe Glu Gly Lys Asn Cys
        115                 120                 125

Glu Leu Asp Val Thr Cys Asn Ile Lys Asn Gly Arg Cys Glu Gln Phe
    130                 135                 140

Cys Lys Asn Ser Ala Asp Asn Lys Val Val Cys Ser Cys Thr Glu Gly
145                 150                 155                 160

Tyr Arg Leu Ala Glu Asn Gln Lys Ser Cys Glu Pro Ala Val Pro Phe
```

165 170 175

Pro Cys Gly Arg Val Ser Val Ser Gln Thr Ser Lys Leu Thr Arg Ala
180 185 190

Glu Thr Val Phe Pro Asp Val Asp Tyr Val Asn Ser Thr Glu Ala Glu
195 200 205

Thr Ile Leu Asp Asn Ile Thr Gln Ser Thr Gln Ser Phe Asn Asp Phe
210 215 220

Thr Arg Val Val Gly Gly Glu Asp Ala Lys Pro Gly Gln Phe Pro Trp
225 230 235 240

Gln Val Val Leu Asn Gly Lys Val Asp Ala Phe Cys Gly Gly Ser Ile
245 250 255

Val Asn Glu Lys Trp Ile Val Thr Ala Ala His Cys Val Glu Thr Gly
260 265 270

Val Lys Ile Thr Val Val Ala Gly Glu His Asn Ile Glu Glu Thr Glu
275 280 285

His Thr Glu Gln Lys Arg Asn Val Ile Arg Ile Ile Pro His His Asn
290 295 300

Tyr Asn Ala Ala Ile Asn Lys Tyr Asn His Asp Ile Ala Leu Leu Glu
305 310 315 320

Leu Asp Glu Pro Leu Val Leu Asn Ser Tyr Val Thr Pro Ile Cys Ile
325 330 335

Ala Asp Lys Glu Tyr Thr Asn Ile Phe Leu Lys Phe Gly Ser Gly Tyr
340 345 350

Val Ser Gly Trp Gly Arg Val Phe His Lys Gly Arg Ser Ala Leu Val
355 360 365

Leu Gln Tyr Leu Arg Val Pro Leu Val Asp Arg Ala Thr Cys Leu Leu
370 375 380

Ser Thr Lys Phe Thr Ile Tyr Asn Asn Met Phe Cys Ala Gly Phe His
385 390 395 400

Glu Gly Gly Arg Asp Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro His Val
405 410 415

Thr Glu Val Glu Gly Thr Ser Phe Leu Thr Gly Ile Ile Ser Trp Gly
420 425 430

Glu Glu Cys Ala Met Lys Gly Lys Tyr Gly Ile Tyr Thr Lys Val Ser
435 440 445

Arg Tyr Val Asn Trp Ile Lys Glu Lys Thr Lys Leu Thr
450 455 460

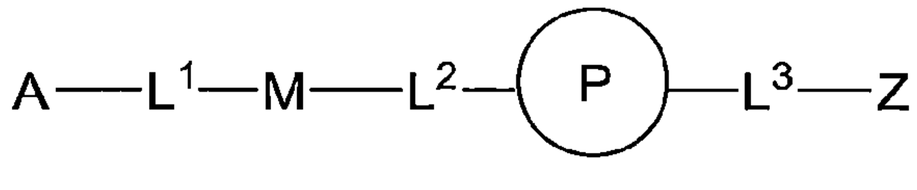
【發明申請專利範圍】

【第1項】一種顆粒，該顆粒包含：

a) 第一室；

b) 第二室；以及

c) 具有式 (I-a) 之化合物：



(I-a)，

或者其藥學上可接受的鹽，其中：

A係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、-O-、-C(O)O-、-C(O)-、-OC(O)-、-N(R^C)-、-N(R^C)C(O)-、-C(O)N(R^C)-、-N(R^C)N(R^D)-、-NCN-、-C(=N(R^C)(R^D))O-、-S-、-S(O)$_x$-、-OS(O)$_x$-、-N(R^C)S(O)$_x$-、-S(O)$_x$N(R^C)-、-P(R^F)$_y$-、-Si(OR^A)$_2$-、-Si(R^G)(OR^A)-、-B(OR^A)-、或金屬，其中每一個視情況與連接基團（例如，本文所述的連接基團）連接並且視情況被一個或多個R^1取代；

L^1和L^3各自獨立地是鍵、烷基或雜烷基，其中每個烷基和雜烷基視情況被一個或多個R^2取代；

L^2係鍵；

M係不存在、烷基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其各自視情況被一個或多個R^3取代；

P係視情況被一個或多個R^4取代的雜芳基；

Z係烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基、其各自視情況被一個或多個R^5取代；

每個R^A、R^B、R^C、R^D、R^E、R^F和R^G獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、疊氮基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^6取代；

或R^C和R^D與它們所連接的氮原子一起形成視情況被一個或多個R^6取代的環（例如5-7員環）；

每個R^1、R^2、R^3、R^4、R^5和R^6獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、疊氮基、側氧基、$-OR^{A1}$、$-C(O)OR^{A1}$、$-C(O)R^{B1}$,$-OC(O)R^{B1}$、$-N(R^{C1})(R^{D1})$、$-N(R^{C1})C(O)R^{B1}$、$-C(O)N(R^{C1})$、SR^{E1}、$S(O)_xR^{E1}$、$-OS(O)_xR^{E1}$、$-N(R^{C1})S(O)_xR^{E1}$、$-S(O)_xN(R^{C1})(R^{D1})$、$-P(R^{F1})_y$、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、和雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

每個R^{A1}、R^{B1}、R^{C1}、R^{D1}、R^{E1}和R^{F1}獨立地是氫、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、或雜芳基，其中每個烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基視情況被一個或多個R^7取代；

每個R^7獨立地是烷基、烯基、炔基、雜烷基、鹵素、氰基、側氧基、羥基、環烷基、或雜環基；

x係1或2；並且

y係2、3或4。

【第2項】如申請專利範圍第1項所述之顆粒，其中該第一室被該第二室圍繞。

【第3項】 如申請專利範圍第1或2項所述之顆粒，其中該第二室圍繞該第一室形成屏障。

【第4項】 如申請專利範圍第1或2項所述之顆粒，其中該第二室的微分體積比該第一室的體積小，例如小1.5x、2x、3x或5x。

【第5項】 如申請專利範圍第1或2項所述之顆粒，其中該第二室的微分體積比該第一室的體積小約1%、2%、5%、7.5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、或75%。

【第6項】如申請專利範圍第1項所述之顆粒，該顆粒包含選自以下的性質：

a) 該第一室包含具有式 (I-a) 之化合物；

b) 該第二室包含具有式 (I-a) 之化合物；

c) 具有式 (I-a) 之化合物設置在該顆粒的外表面上；和/或

d) 該顆粒包含該第一和該第二室之間的介面，並且具有式 (I-a) 之化合物設置在該介面處。

【第7項】如申請專利範圍第1項所述之顆粒，其中該第一室或該第二室基本上不含具有式 (I-a) 之化合物。

【第8項】如申請專利範圍第1項所述之顆粒，該顆粒包含選自以下的性質：

a) 該第一室基本上不含具有式 (I-a) 之化合物；

b) 該第二室基本上不含具有式 (I-a) 之化合物；

c) 該顆粒的外表面基本上不含具有式 (I-a) 之化合物；或

d) 該顆粒包含該第一室和該第二室之間的介面，並且該介面基本上不含具有式 (I-a) 之化合物。

【第9項】如申請專利範圍第1、2及6-8項中任一項所述之顆粒，其中該顆粒具有在1毫米至5毫米之間、例如在1毫米至4毫米之間、在1毫米至3毫米之間、在1毫米至2毫米之間、或在1.5毫米至2毫米之間的最大線性尺寸（LLD），例如直徑。

【第10項】如申請專利範圍第1、2及6-8項中任一項所述之顆粒，其中該第一室的外邊界與該第二室的內邊界之間的平均距離在500奈米和500微米之間。

【第11項】如申請專利範圍第1、2及6-8項中任一項所述之顆粒，其中該顆粒包含細胞。

【第12項】如申請專利範圍第1、2及6-8項中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含細胞。

【第13項】 如申請專利範圍第1、2及6-8項中任一項所述之顆粒，其中該第一室包含細胞，並且該第二室不包含細胞。

【第14項】 如申請專利範圍第11項所述之顆粒，其中該顆粒包含至少5 x 10^6、10 x 10^6、15 x 10^6或20 x 10^6個細胞/ mL。

【第15項】 如申請專利範圍第11項所述之顆粒，其中該一個或多個細胞作為單細胞、一個或多個球狀體存在，或與一個或多個微載體結合存在。

【第16項】 如申請專利範圍第1項所述之顆粒，其中：

a) 將一個或多個細胞設置在該第一室內；

b) 將一個或多個細胞設置在該第二室內；

c) 該第二室中細胞的數量或密度比該第一室中細胞的數量或密度低至少2、5、10、10^2、10^3或10^4倍；

d) 該第一室（例如該第一室的外邊界）包含具有式 (I-a) 之化合物；和/或

e) 該第二室（例如該第二室的外邊界）包含具有式 (I-a) 之化合物。

【第17項】 如申請專利範圍第11項所述之顆粒，其中該細胞係上皮細胞、內皮細胞、成纖維細胞、間質幹細胞或角質形成細胞。

【第18項】 如申請專利範圍第11項所述之顆粒，其中該細胞係RPE（例如ARPE-19）細胞或MSC。

【第19項】 如申請專利範圍第11項所述之顆粒，其中該細胞係胰島細胞。

【第20項】 如申請專利範圍第11項所述之顆粒，其中該細胞表現治療劑（例如多肽）。

【第21項】 如申請專利範圍第20項所述之顆粒，其中該多肽係因子VIII蛋白或其變體（例如，SEQ ID NO: 1）或因子IX蛋白或其變體（例如，SEQ ID NO: 2）。

【第22項】 如申請專利範圍第20項所述之顆粒，其中該多肽係胰島素（例如，胰島素A鏈、胰島素B鏈或胰島素原）。

【第23項】 如申請專利範圍第1、2、6-8及16項中任一項所述之顆粒，其中該顆粒包含聚合物。

【第24項】 如申請專利範圍第23項所述之顆粒，其中該聚合物選自藻酸鹽、殼聚糖、透明質酸鹽、明膠，聚(L-乳酸)（PLLA）或聚(乳酸乙醇酸)（PLGA）。

【第25項】如申請專利範圍第23項所述之顆粒，其中該第一室包含聚合物(例如，多糖，例如藻酸鹽）。

【第26項】如申請專利範圍第23項所述之顆粒，其中該第二室包含聚合物(例如，多糖，例如藻酸鹽）。

【第27項】 如申請專利範圍第23項所述之顆粒，其中該第一室和該第二室的聚合物都用具有式 (I-a) 之化合物修飾。

【第28項】 如申請專利範圍第1、2、6-8及16項中任一項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物係表2中所示的化合物100、化合物101、化合物112、化合物113或化合物114。

【第29項】 如申請專利範圍第1項所述之顆粒，其中該顆粒係水凝膠膠囊並且其中：

a) 該第一室包含多個經工程化以表現多肽的細胞；

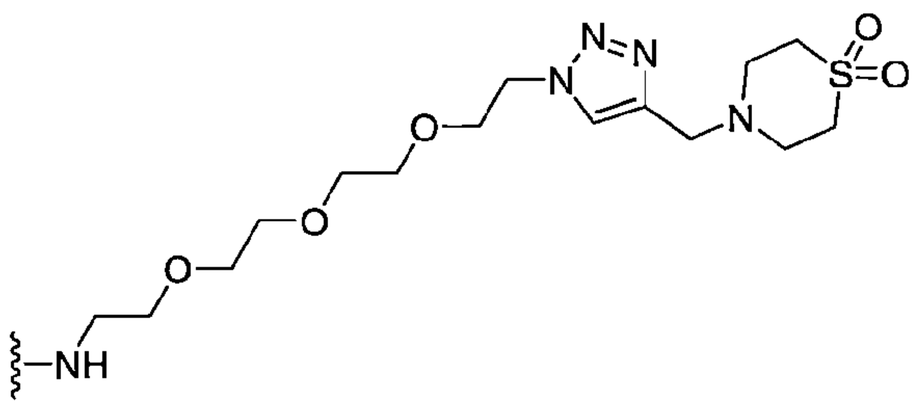
b) 該第一室被該第二室圍繞；

c) 該第二室基本上不含細胞；以及

d) 其中該顆粒的該第二室和外表面包含用具有式 (I-a) 之化合物修飾的藻酸鹽。

【第30項】如申請專利範圍第29項所述之顆粒，其中該化學修飾的藻酸鹽包含具有式 (I-a) 之化合物，該具有式 (I-a) 之化合物的量給該顆粒提供去纖維化性質和所需機械強度。

【第31項】 如申請專利範圍第29或30項所述之顆粒，其中具有式 (I-a) 之化合物係化合物101，其具有以下結構：



。

【第32項】 如申請專利範圍第31項所述之顆粒，其中化合物101以如藉由針對氮百分比的燃燒分析所確定的至少2.0%且小於9.0%氮氣（N）（較佳的是3.0%至8.0%、4.0%至7.0%，5.0%至7.0%，或6.0%至7.0%）的密度存在於化學修飾的藻酸鹽中。

【第33項】如申請專利範圍第29或30項所述之顆粒，其中該第一室由缺少去纖維化化合物（例如，具有式 (I-a) 之化合物）的藻酸鹽溶液形成。

【第34項】如申請專利範圍第29或30項所述之顆粒，其具有約1 mm至約2 mm的平均直徑或約0.75 mm至約1.0 mm的平均直徑。

【第35項】如申請專利範圍第29或30項所述之顆粒，其中該第一室由藻酸鹽溶液形成，該藻酸鹽溶液包含約5000萬至約5億個細胞/ml，約7500萬至約4.5億個細胞/ml，約1億至約4.5億個細胞/ml，約1億至約4億個細胞/ml，或約1億至約3億個細胞/ml。

【第36項】 如申請專利範圍第29或30項所述之顆粒，其中該等細胞衍生自ARPE19細胞並且包含外源核苷酸序列，該外源核苷酸序列包含SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21、SEQ ID NO:23、SEQ ID NO:26、SEQ ID NO:27、和SEQ ID NO:28。

【第37項】如申請專利範圍第36項所述之顆粒，其中該外源核苷酸序列包含SEQ ID NO:23。

【第38項】如申請專利範圍第36項所述之顆粒，其中該外源核苷酸序列包含SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:27。

【第39項】如申請專利範圍第36項所述之顆粒，其中該外源核苷酸序列包含SEQ ID NO:19或SEQ ID NO:28。

【第40項】如申請專利範圍第1、2、6-8、16、29及30項中任一項所述之顆粒，該顆粒藉由以下方法製備，該方法包括使多個聚合物溶液液滴與水性交聯溶液接觸足以產生顆粒的一段時間，其中該交聯溶液包含交聯劑、緩衝液和滲透壓調節劑。

【第41項】多個顆粒之製劑，其中該多個顆粒包含如申請專利範圍第1-39項中任一項所述之顆粒。

【第42項】如申請專利範圍第41項所述之製劑，其中該製劑係藥學上可接受的製劑。

【第43項】一種製備本文所述之顆粒之方法，該顆粒係例如申請專利範圍第1-39項中任一項所述之顆粒。

【第44項】一種例如多肽之物質用於製備治療受試者之藥劑之用途，

其中該物質係包含於本文所述之顆粒中，例如，在實施方式第1-40項中的任一項中所述之顆粒之中，或該物質可由該顆粒產生；且

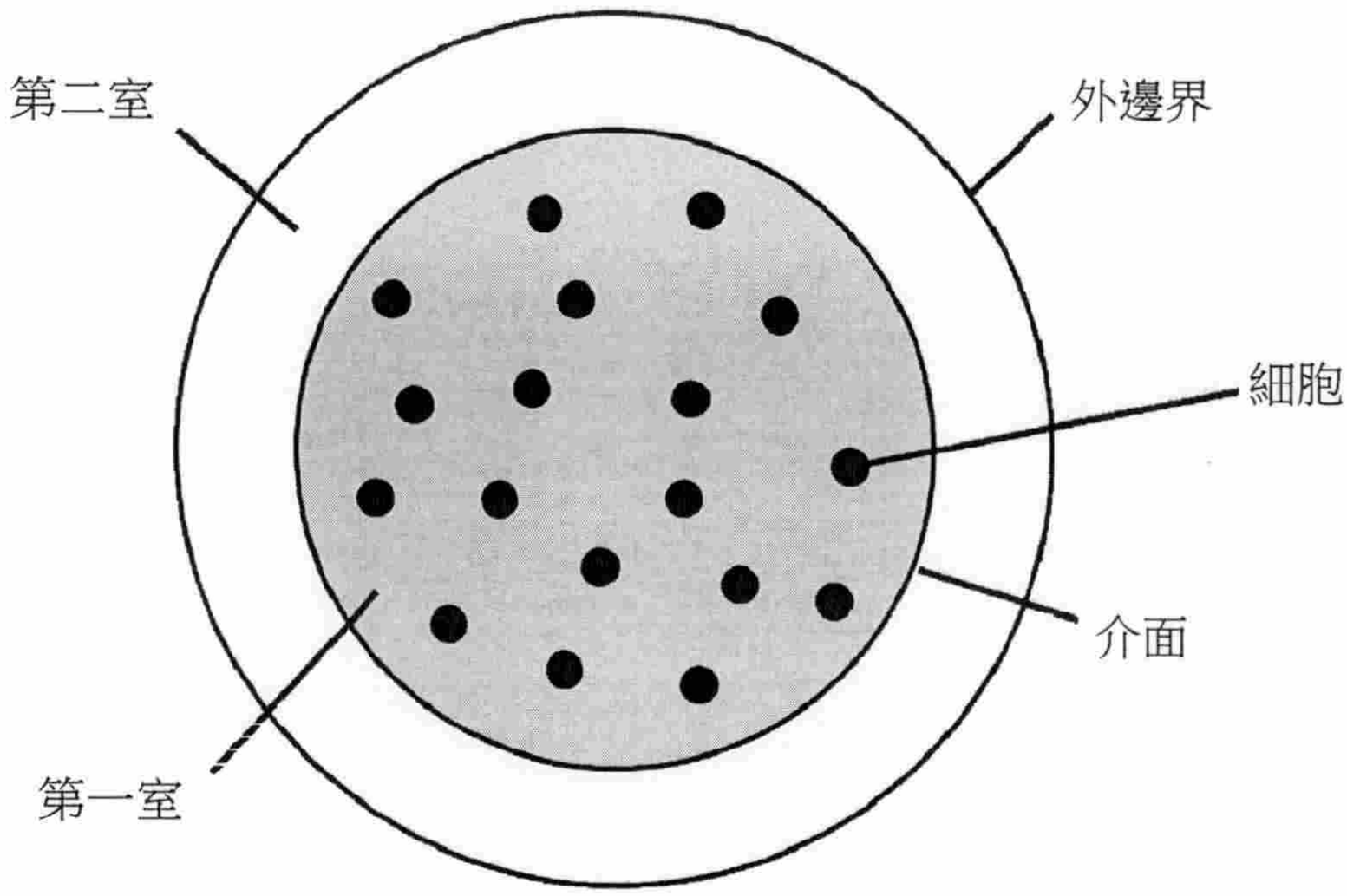
其中該顆粒會被置於該受試者體內。

【第45項】一種給受試者之顆粒組成物，其用於治療需要物質例如多肽的受試者，該顆粒組成物包括：

提供本文所述之顆粒，例如，在實施方式第1-40項中的任一項中所述之顆粒；該顆粒包含或有能力產生該物質；並且

將該顆粒置於該受試者體內。

【發明圖式】



【圖 1】

SEQ ID NO: 1

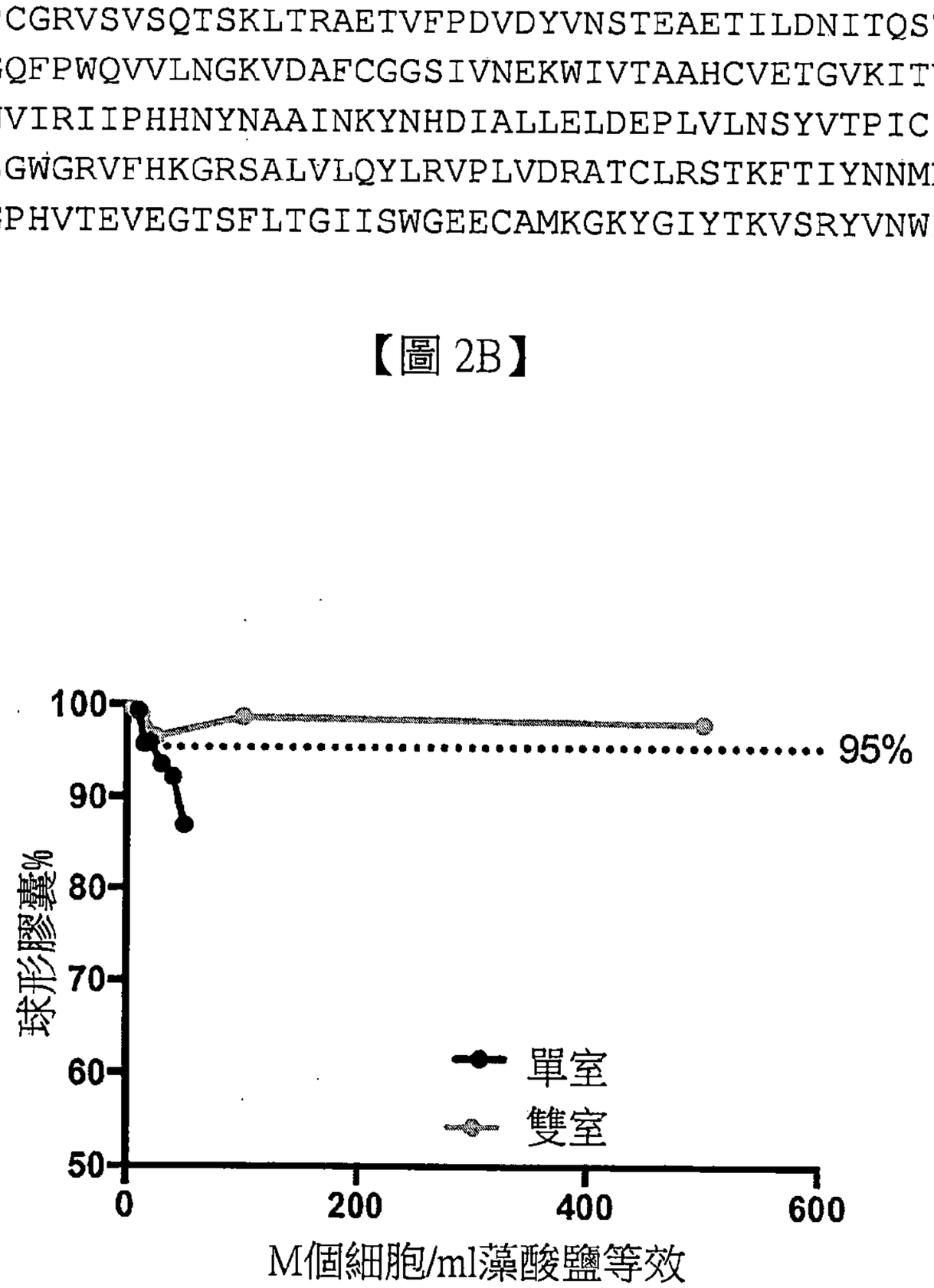
*MQIELSTCFFLCLLRFCFS*ATRRYYLGAVELSWDYMQSDLGELPVDARFPPRVPKSFPFN
TSVVYKKTLFVEFTDHLFNIAKPRPPWMGLLGPTIQAEVYDTVVITLKNMASHPVSLHAV
GVSYWKASEGAEYDDQTSQREKEDDKVFPGGSHTYVWQVLKENGPMASDPLCLTYSYLSH
VDLVKDLNSGLIGALLVCREGSLAKEKTQTLHKFILLFAVFDEGKSWHSETKNSLMQDRD
AASARAWPKMHTVNGYVNRSLPGLIGCHRKSVYWHVIGMGTTPEVHSIFLEGHTFLVRNH
RQASLEISPITFLTAQTLLMDLGQFLLFCHISSHQHDGMEAYVKVDSCPEEPQLRMKNNE
EAEDYDDDLTDSEMDVVRFDDDNSPSFIQIRSVAKKHPKTWVHYIAAEEEDWDYAPLVLA
PDDRSYKSQYLNNGPQRIGRKYKKVRFMAYTDETFKTREAIQHESGILGPLLYGEVGDTL
LIIFKNQASRPYNIYPHGITDVRPLYSRRLPKGVKHLKDFPILPGEIFKYKWTVTVEDGP
TKSDPRCLTRYYSSFVNMERDLASGLIGPLLICYKESVDQRGNQIMSDKRNVILFSVFDE
NRSWYLTENIQRFLPNPAGVQLEDPEFQASNIMHSINGYVFDSLQLSVCLHEVAYWYILS
IGAQTDFLSVFFSGYTFKHKMVYEDTLTLFPFSGETVFMSMENPGLWILGCHNSDFRNRG
MTALLKVSSCDKNTGDYYEDSYEDISAYLLSKNNAIEPRSFSQNPPVLKRHQREITRTTL
QSDQEEIDYDDTISVEMKKEDFDIYDEDENQSPRSFQKKTRHYFIAAVERLWDYGMSSSP
HVLRNRAQSGSVPQFKKVVFQEFTDGSFTQPLYRGELNEHLGLLGPYIRAEVEDNIMVTF
RNQASRPYSFYSSLISYEEDQRQGAEPRKNFVKPNETKTYFWKVQHHMAPTKDEFDCKAW
AYFSDVDLEKDVHSGLIGPLLVCHTNTLNPAHGRQVTVQEFALFFTIFDETKSWYFTENM
ERNCRAPCNIQMEDPTFKENYRFHAINGYIMDTLPGLVMAQDQRIRWYLLSMGSNENIHS
IHFSGHVFTVRKKEEYKMALYNLYPGVFETVEMLPSKAGIWRVECLIGEHLHAGMSTLFL
VYSNKCQTPLGMASGHIRDFQITASGQYGQWAPKLARLHYSGSINAWSTKEPFSWIKVDL
LAPMIIHGIKTQGARQKFSSLYISQFIIMYSLDGKKWQTYRGNSTGTLMVFFGNVDSSGI
KHNIFNPPIIARYIRLHPTHYSIRSTLRMELMGCDLNSCSMPLGMESKAISDAQITASSY
FTNMFATWSPSKARLHLQGRSNAWRPQVNNPKEWLQVDFQKTMKVTGVTTQGVKSLLTSM
YVKEFLISSSQDGHQWTLFFQNGKVKVFQGNQDSFTPVVNSLDPPLLTRYLRIHPQSWVH
QIALRMEVLGCEAQDLY

【圖 2A】

SEQ ID NO: 2

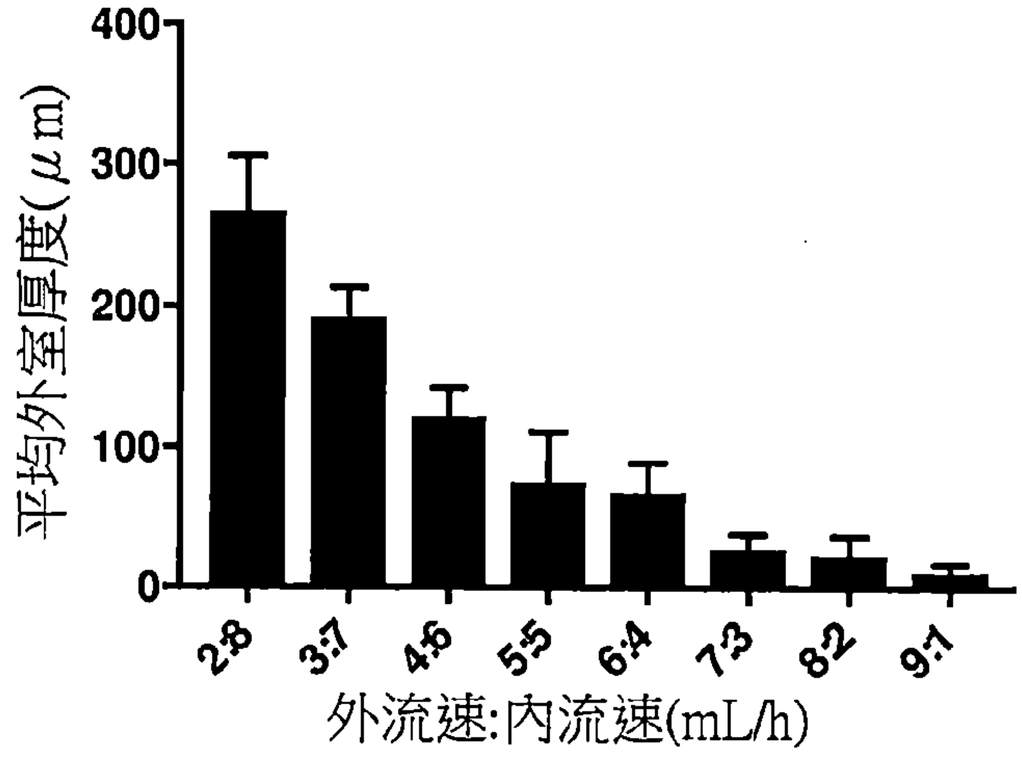
YNSGKLEEFVQGNLERECMEEKCSFEEAREVFENTERTTEFWKQYVDGDQCESNPCLNG
GSCKDDINSYECWCPFGFEGKNCELDVTCNIKNGRCEQFCKNSADNKVVCSCTEGYRLA
ENQKSCEPAVPFPCGRVSVSQTSKLTRAETVFPDVDYVNSTEAETILDNITQSTQSFND
FTRVVGGEDAKPGQFPWQVVLNGKVDAFCGGSIVNEKWIVTAAHCVETGVKITVVAGEH
NIEETEHTEQKRNVIRIIPHHNYNAAINKYNHDIALLELDEPLVLNSYVTPICIADKEY
TNIFLKFGSGYVSGWGRVFHKGRSALVLQYLRVPLVDRATCLRSTKFTIYNNMFCAGFH
EGGRDSCQGDSGGPHVTEVEGTSFLTGIISWGEECAMKGKYGIYTKVSRYVNWIKEKTK
LT

【圖 2B】



【圖 3】

a.

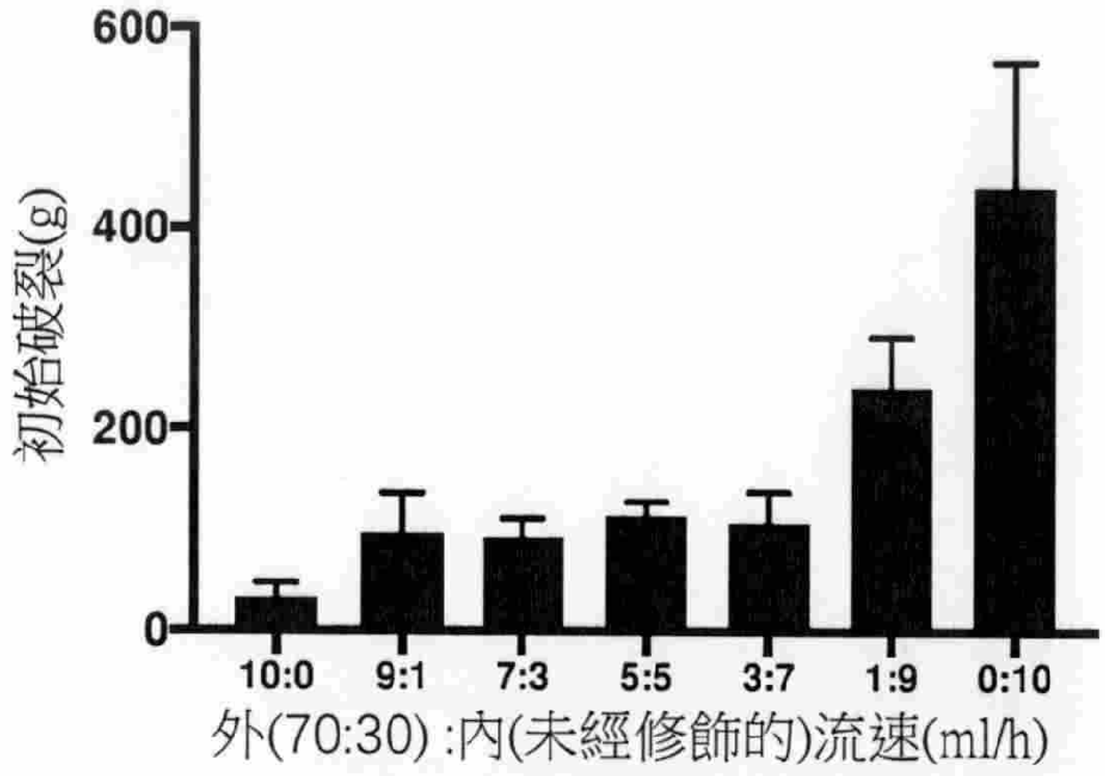


【圖 4A】

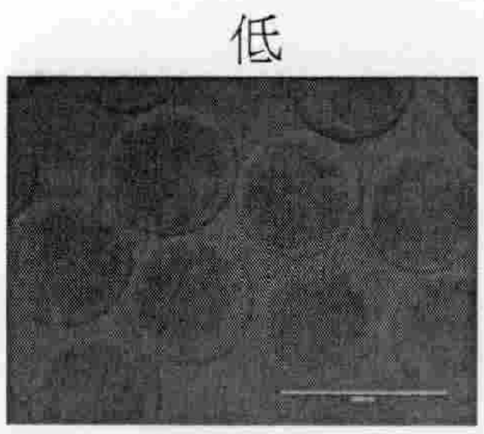
b.

內室%	外室%	外室 厚度 (∝m)
20	80	267
30	70	192
40	60	122
50	50	75
60	40	68
70	30	28
80	20	23
90	10	11

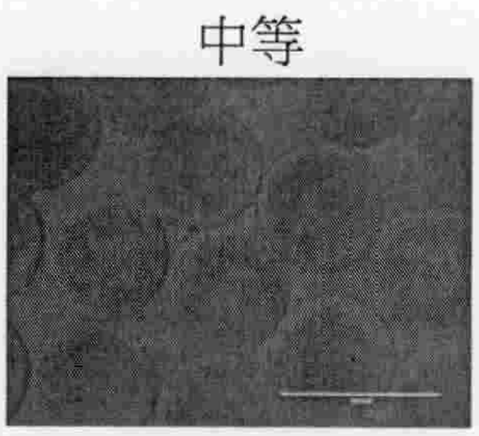
【圖 4B】



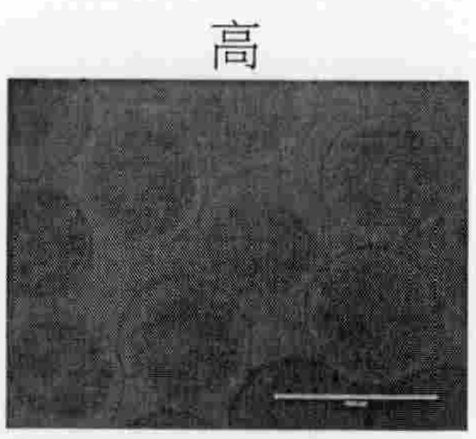
【圖 5】



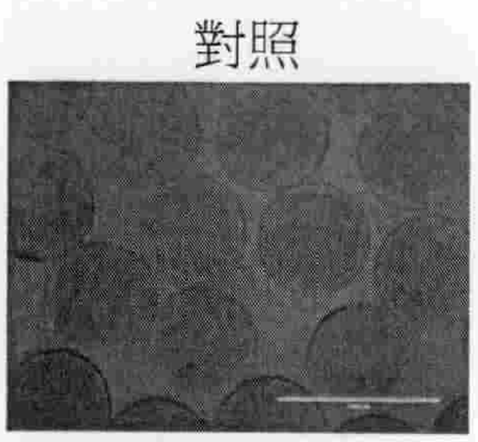
【圖 6A】



【圖 6B】

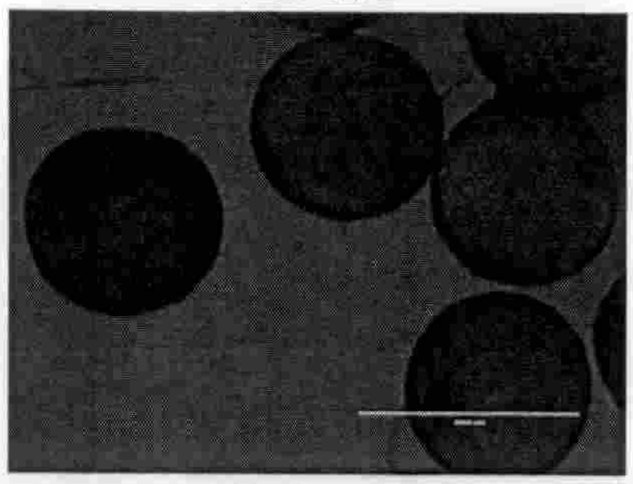


【圖 6C】



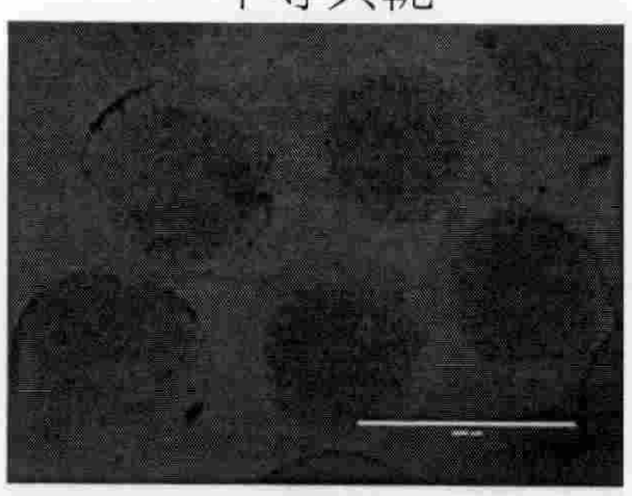
【圖 6D】

低共軛



【圖 7A】

中等共軛



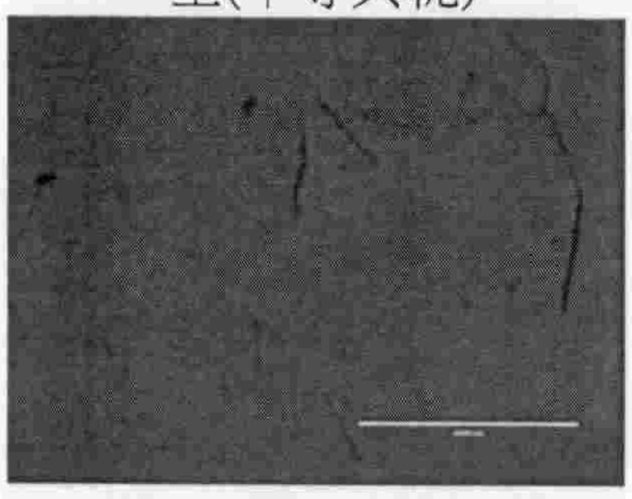
【圖 7B】

高共軛



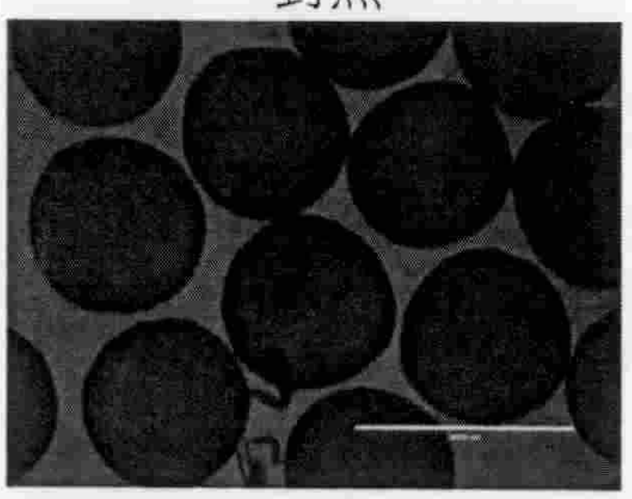
【圖 7C】

空(中等共軛)

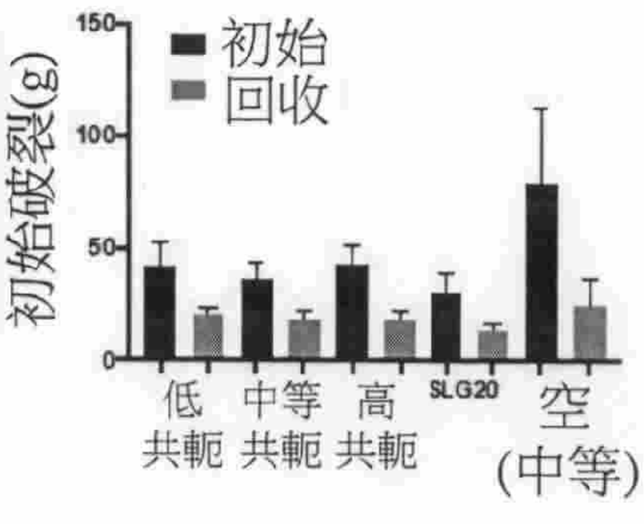


【圖 7D】

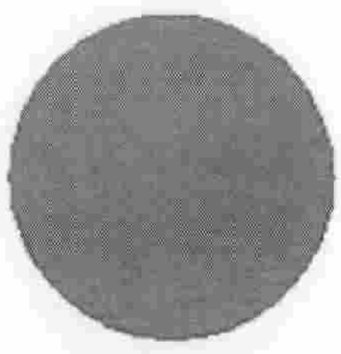
對照



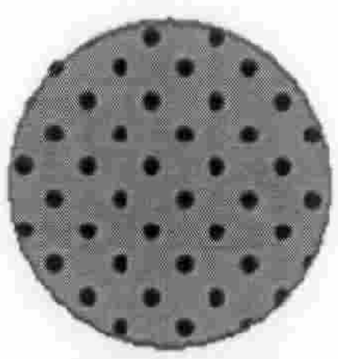
【圖 7E】



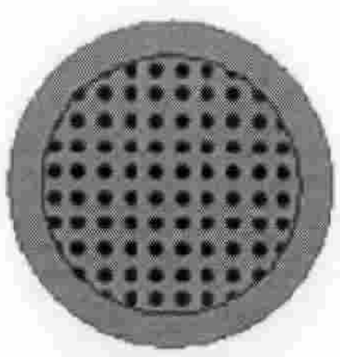
【圖 7F】



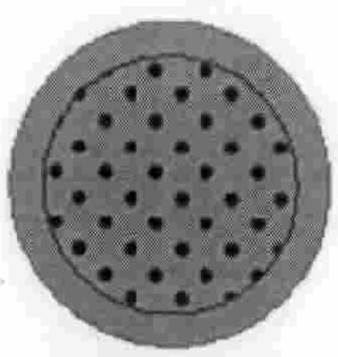
【圖 8A】



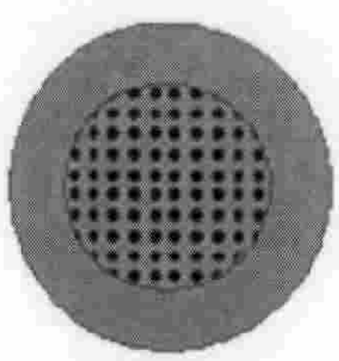
【圖 8B】



【圖 8C】



【圖 8D】



【圖 8E】

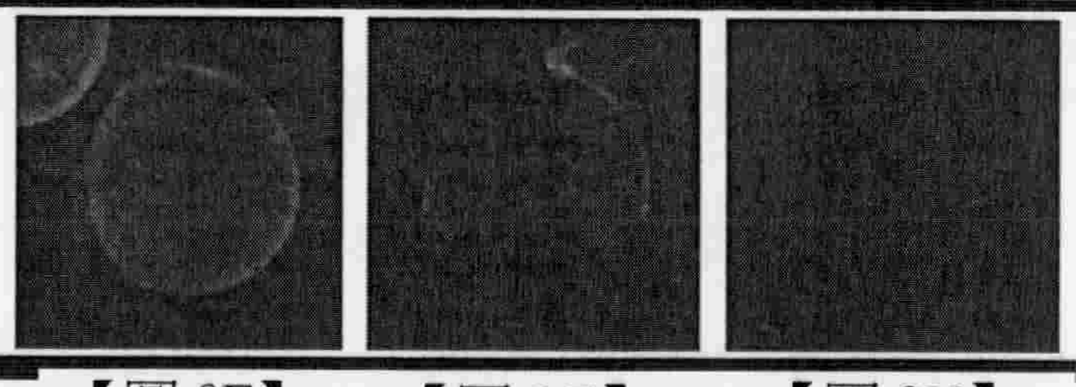
陽性對照(SLG20) 低(2.03% N)　中等(4.42% N)　高(6.72% N)　空,中等(4.42% N)

1週



【圖 9A】【圖 9B】【圖 9C】【圖 9D】【圖 9E】

2週



【圖 9F】【圖 9G】【圖 9H】

4週



【圖 9I】【圖 9J】【圖 9K】

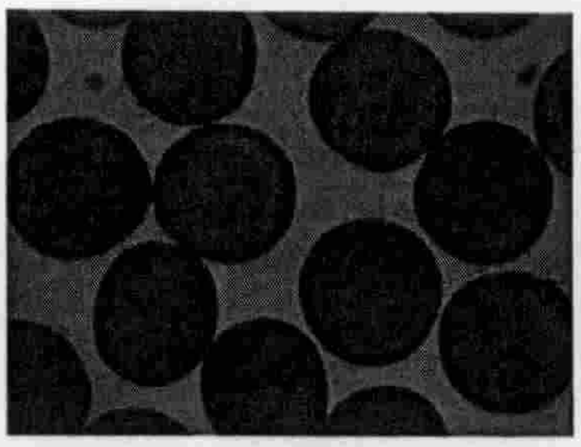
【圖 10A】

空，中等(4.42% N)

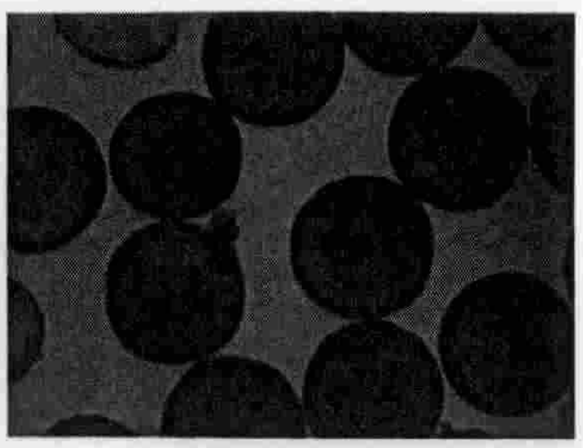


【圖 10B】

中等(4.42% N)

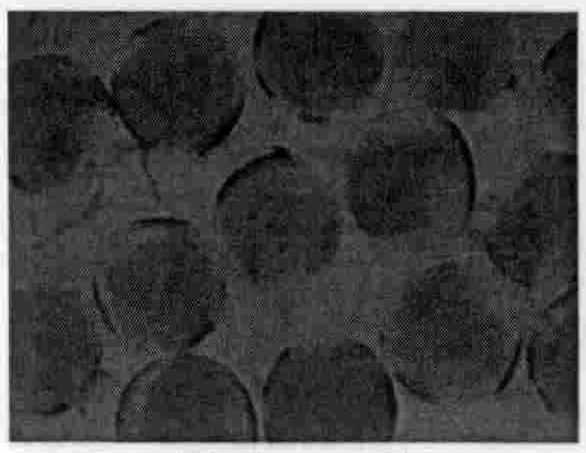


中-高(4.79%N)



【圖 10C】

高(6.72% N)

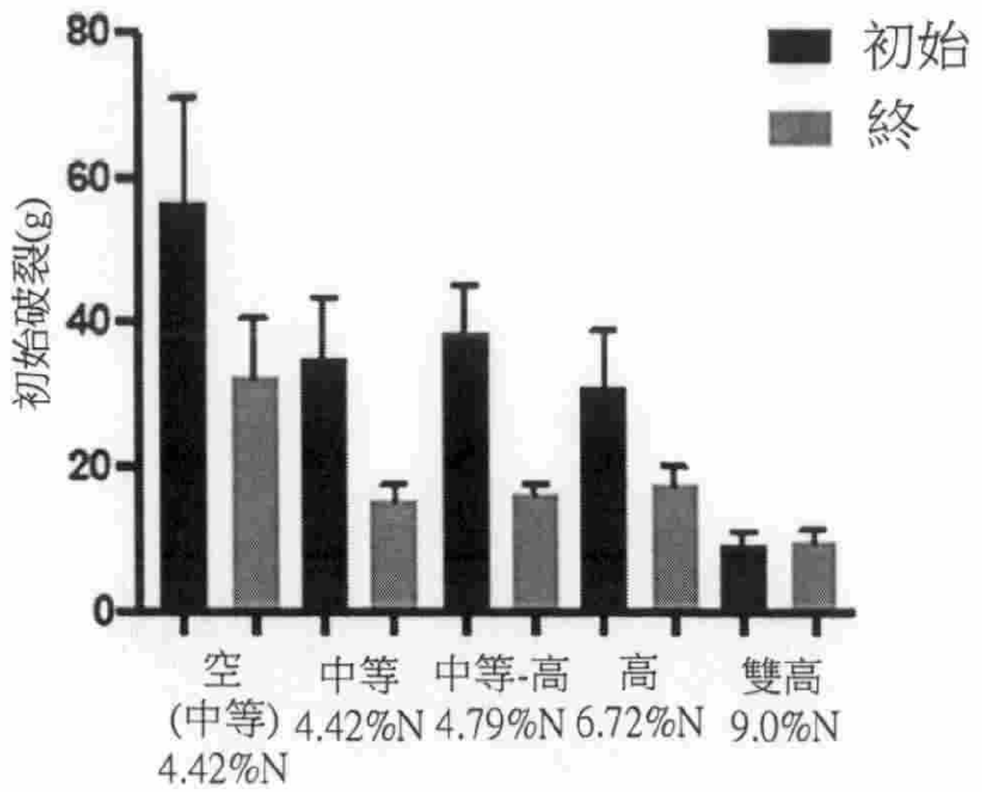


【圖 10D】

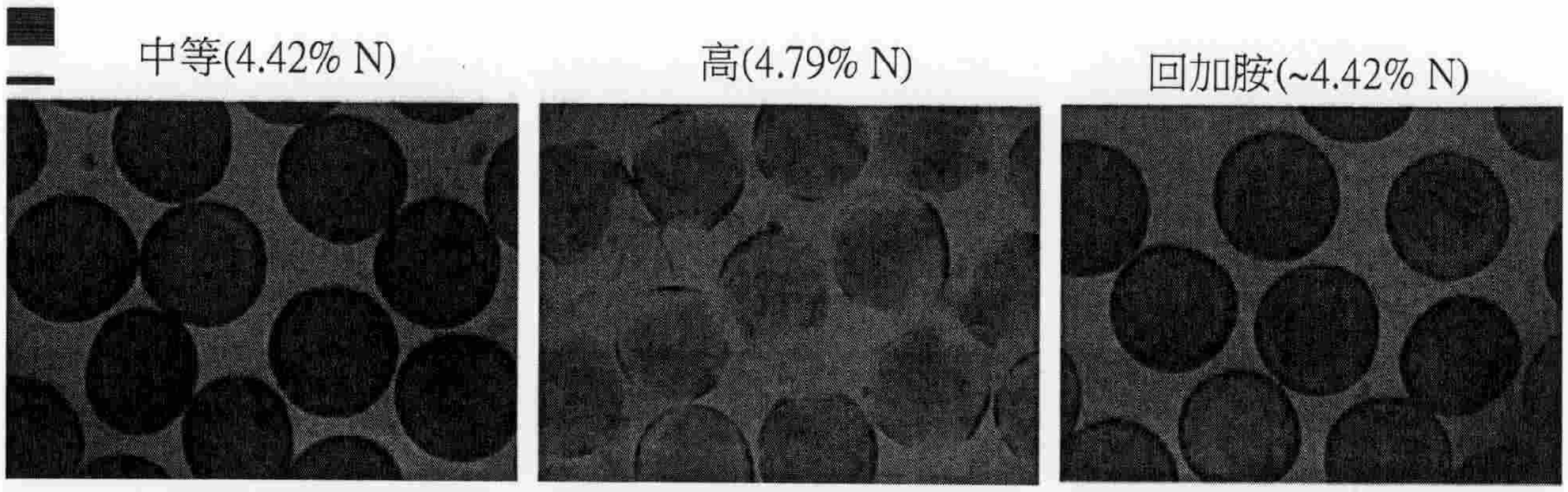
雙高(9.00% N)



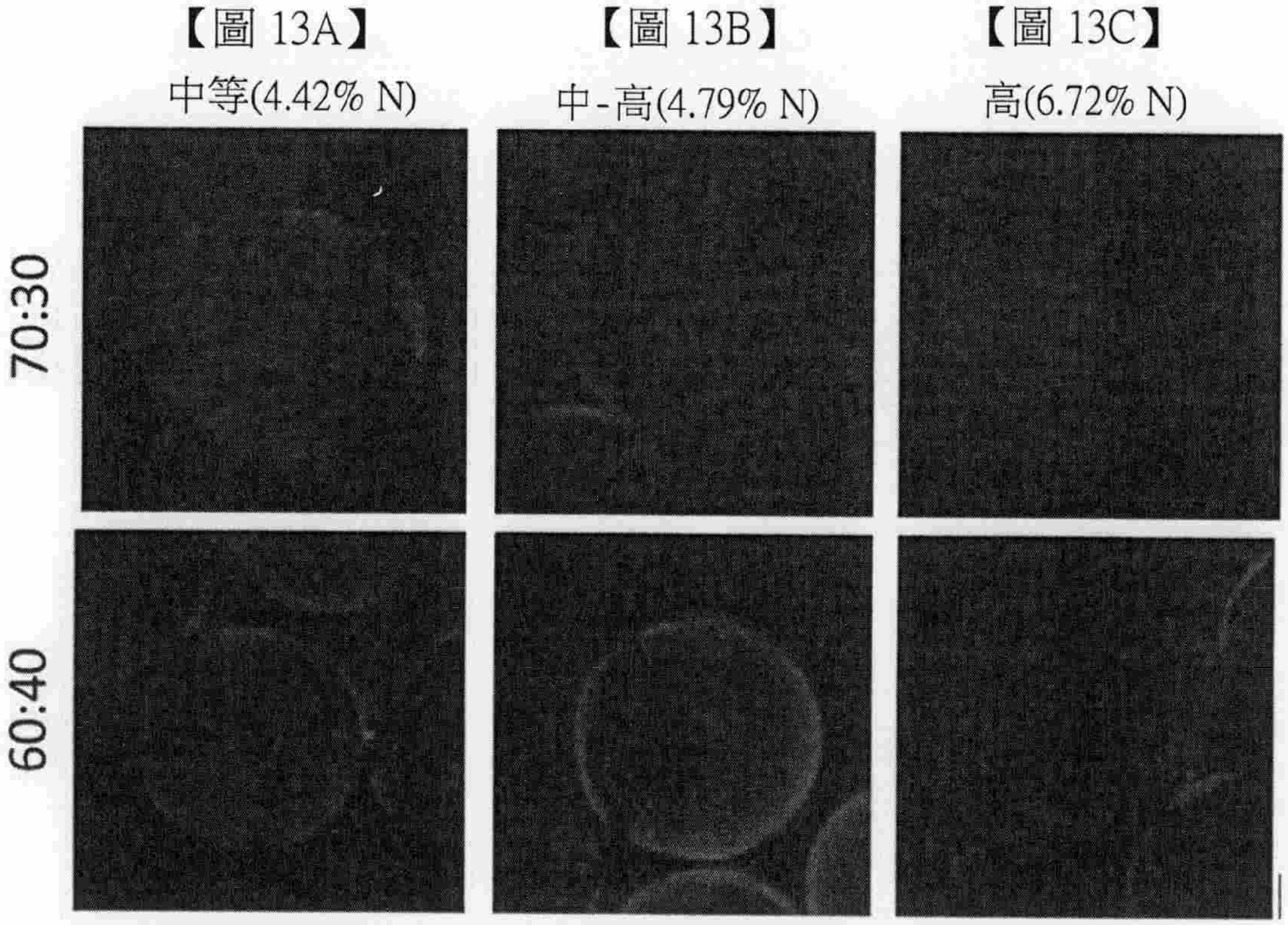
【圖 10E】



【圖 11】

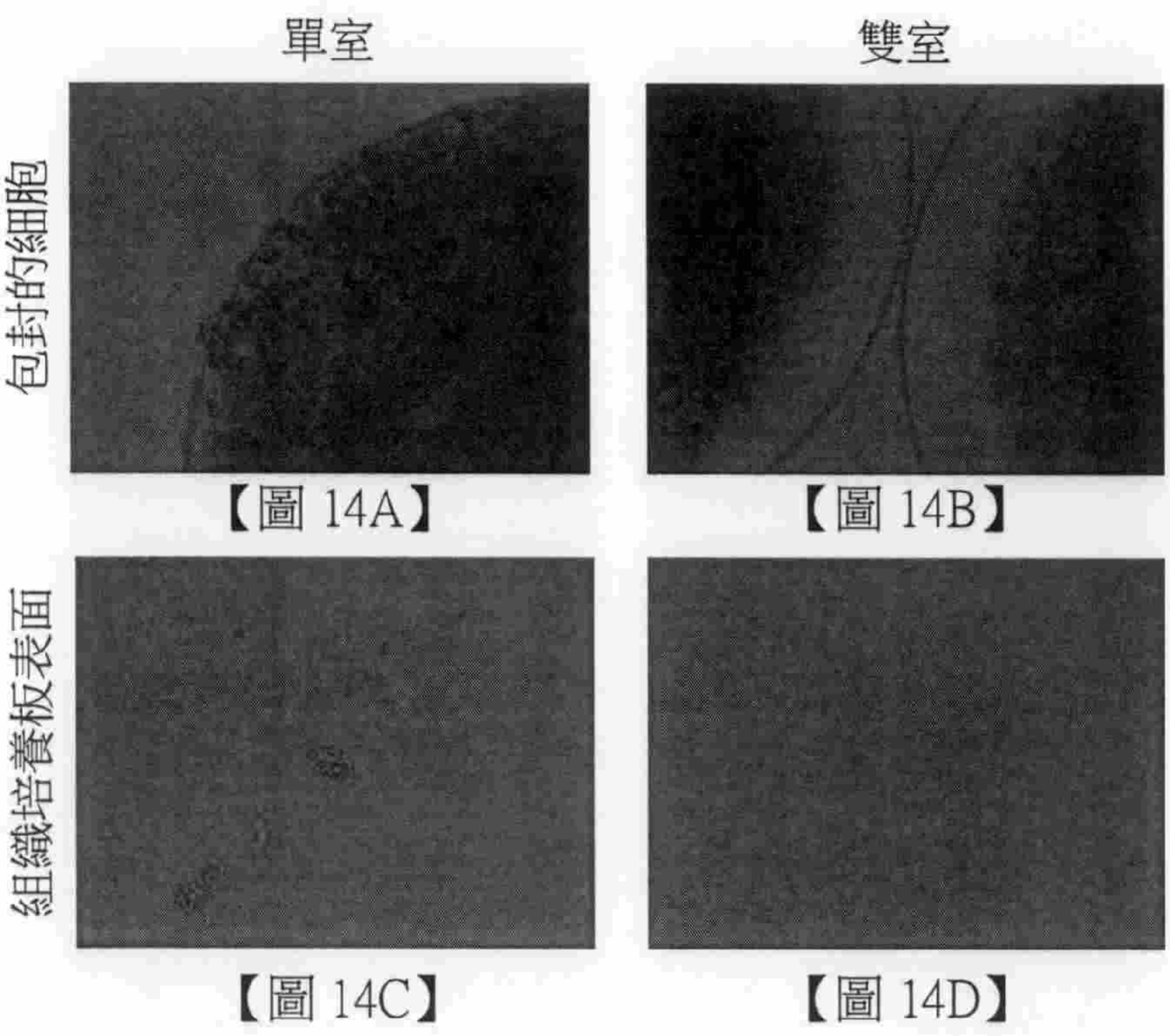


【圖 12A】 【圖 12B】 【圖 12C】



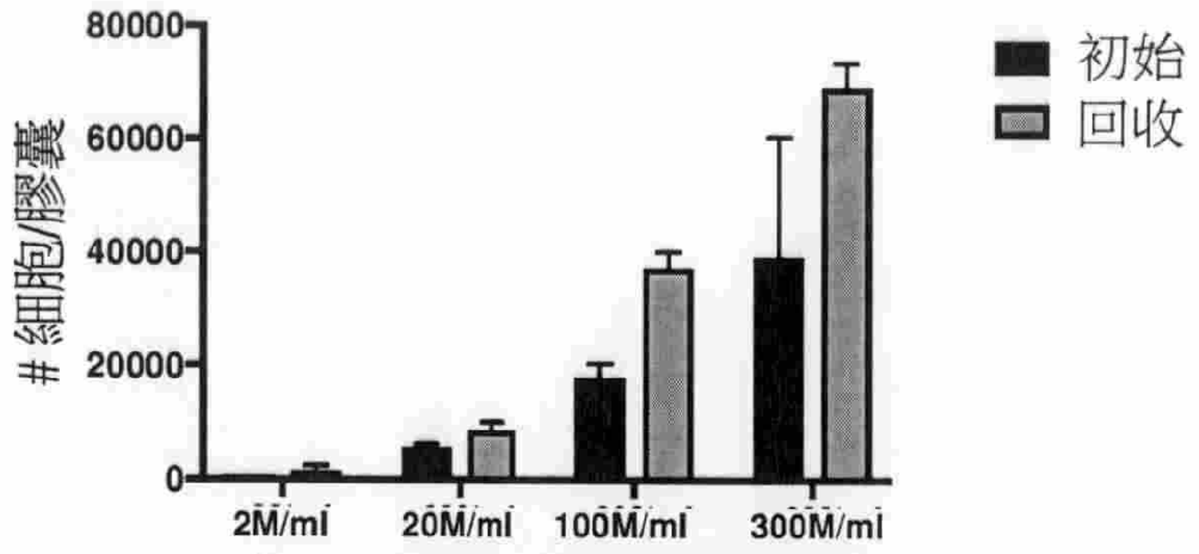
【圖 13A】 【圖 13B】 【圖 13C】

【圖 13D】 【圖 13E】 【圖 13F】

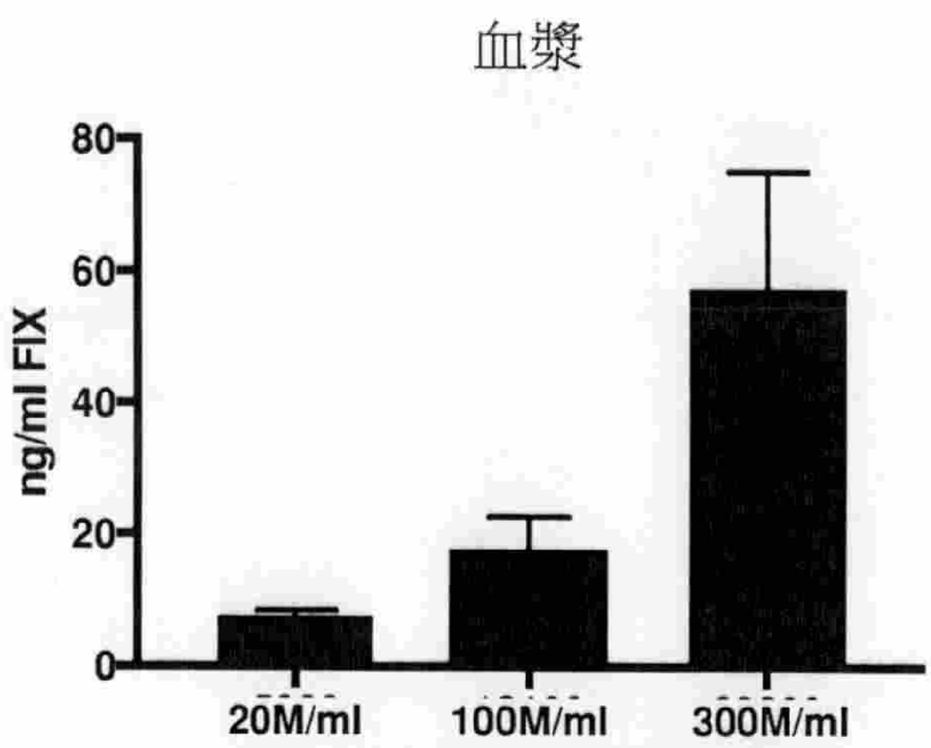


【圖 14A】 【圖 14B】

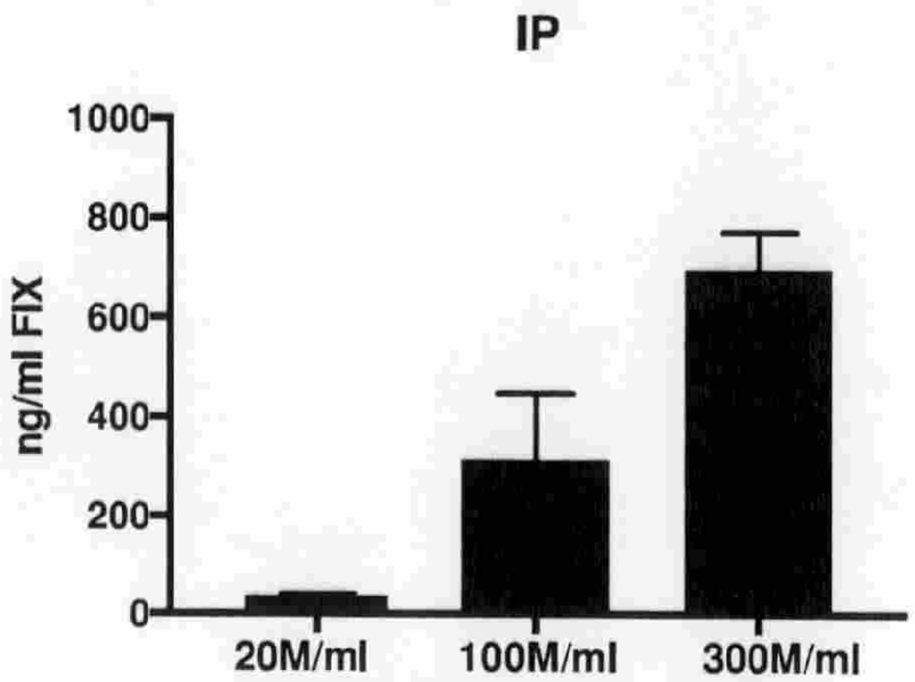
【圖 14C】 【圖 14D】



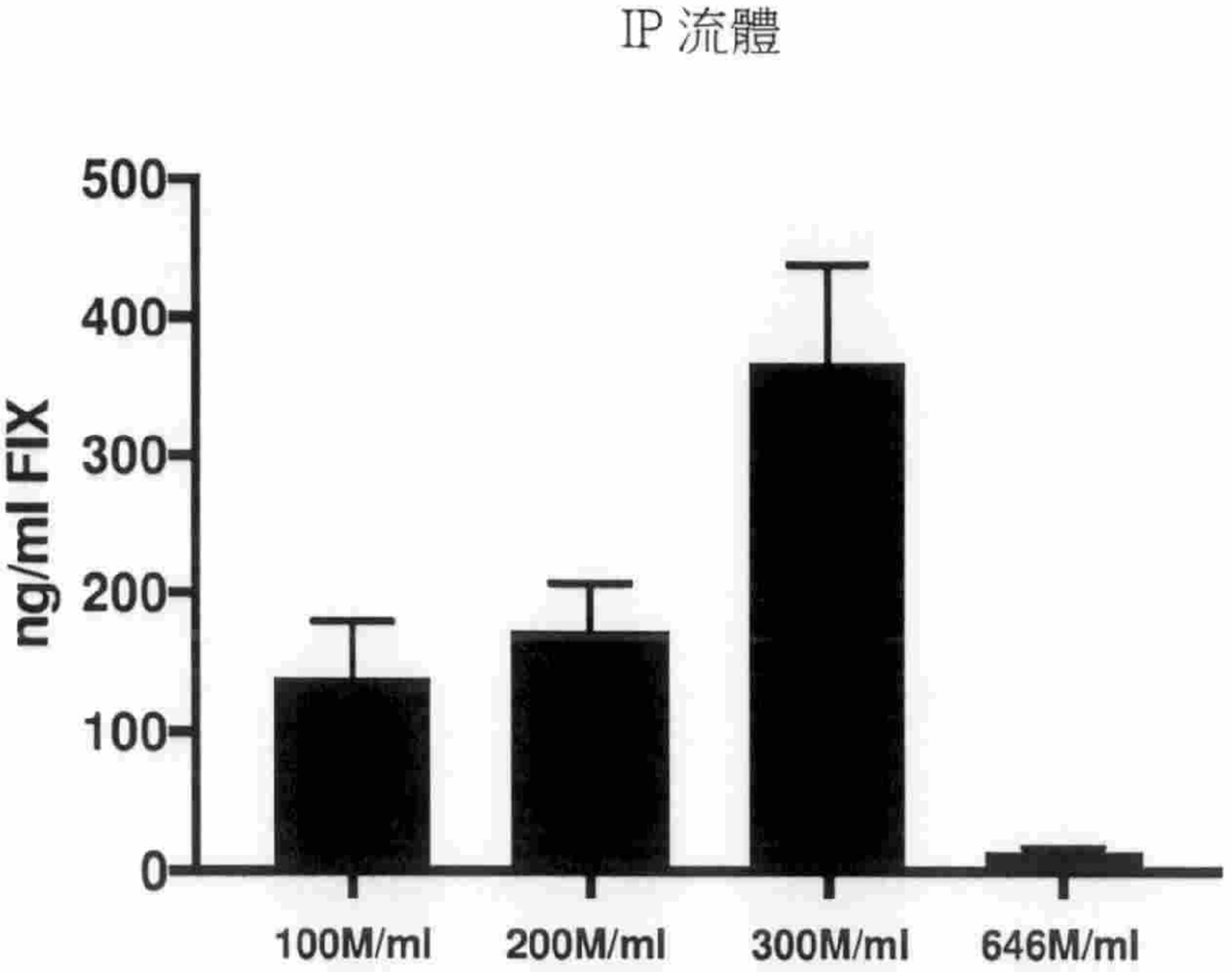
【圖 15A】



【圖 15B】

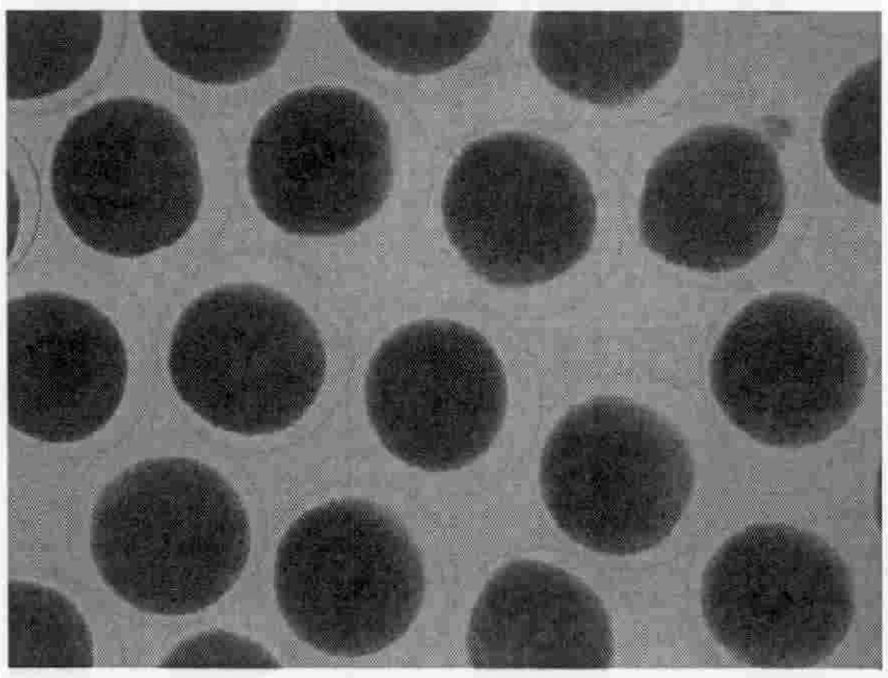


【圖 15C】



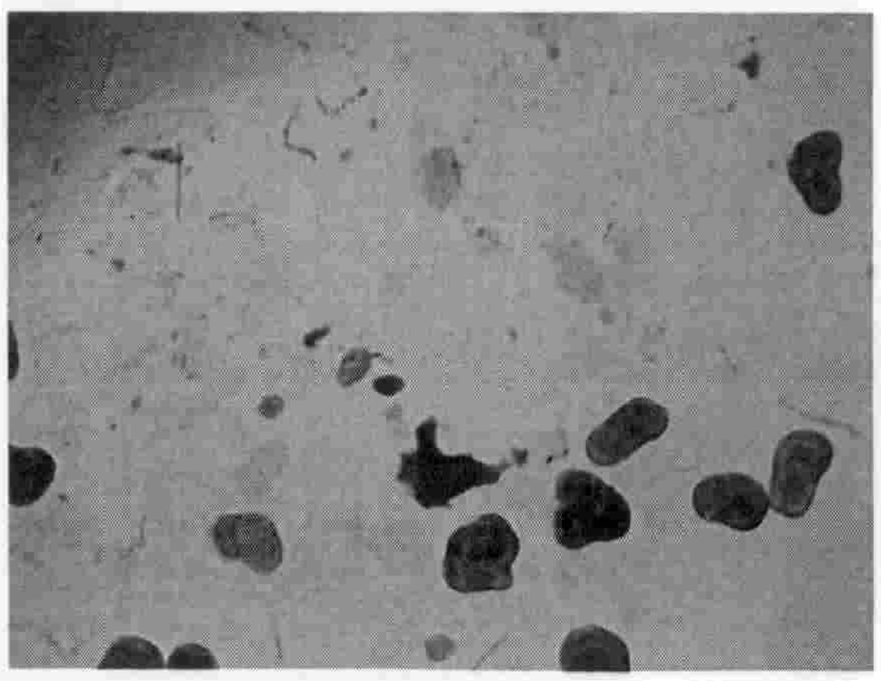
【圖 16A】

初始



【圖 16B】

回收



【圖 16C】

表 4-8

表 4：

SEQ ID NO.	蛋白	胺基酸序列
1	rhFVIII-BDD	MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSQNPPVLKR HQREITRTTL QSDQEEIDYD DTISVEMKKE DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLRNRAQSG SVPQFKKVVF QEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPRKN FVKPNETKTY FWKVQHHMAP TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNTLNP AHGRQVTVQE FALFFTIFDE TKSWYFTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN YRFHAINGYI MDTLPGLVMA QDQRIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL YNLYPGVFET VEMLPSKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL LAPMIIHGIK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV FFGNVDSSGI KHNIFNPPII ARYIRLHPTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN PKEWLQVDFQ KTMKVTGVTT QGVKSLLTSM YVKEFLISSS QDGHQWTLFF QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPPLLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG CEAQDLY
3	rhScFVIII-BDD 1	MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS

		MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSQNPPVLKH HQREITRTTL QSDQEEIDYD DTISVEMKKE DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLRNRAQSG SVPQFKKVVF QEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPRKN FVKPNETKTY FWKVQHHMAP TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNTLNP AHGRQVTVQE FALFFTIFDE TKSWYFTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN YRFHAINGYI MDTLPGLVMA QDQRIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL YNLYPGVFET VEMLPSKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL LAPMIIHGIK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV FFGNVDSSGI KHNIFNPPII ARYIRLHPTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN PKEWLQVDFQ KTMKVTGVTT QGVKSLLTSM YVKEFLISSS QDGHQWTLFF QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPPLLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG CEAQDLY
4	**rhScFVIII-BDD 2**	MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSQNPPVLKA HQAEITRTTL QSDQEEIDYD DTISVEMKKE DFDIYDEDEN QSPRSFQKKT RHYFIAAVER LWDYGMSSSP HVLRNRAQSG SVPQFKKVVF QEFTDGSFTQ PLYRGELNEH LGLLGPYIRA EVEDNIMVTF RNQASRPYSF YSSLISYEED QRQGAEPRKN FVKPNETKTY FWKVQHHMAP TKDEFDCKAW AYFSDVDLEK DVHSGLIGPL LVCHTNTLNP AHGRQVTVQE FALFFTIFDE TKSWYFTENM ERNCRAPCNI QMEDPTFKEN YRFHAINGYI MDTLPGLVMA QDQRIRWYLL SMGSNENIHS IHFSGHVFTV RKKEEYKMAL YNLYPGVFET VEMLPSKAGI WRVECLIGEH LHAGMSTLFL VYSNKCQTPL GMASGHIRDF QITASGQYGQ WAPKLARLHY SGSINAWSTK EPFSWIKVDL LAPMIIHGIK TQGARQKFSS LYISQFIIMY SLDGKKWQTY RGNSTGTLMV FFGNVDSSGI KHNIFNPPII ARYIRLHPTH YSIRSTLRME LMGCDLNSCS MPLGMESKAI SDAQITASSY FTNMFATWSP SKARLHLQGR SNAWRPQVNN PKEWLQVDFQ KTMKVTGVTT QGVKSLLTSM YVKEFLISSS QDGHQWTLFF QNGKVKVFQG NQDSFTPVVN SLDPPLLTRY LRIHPQSWVH QIALRMEVLG CEAQDLY
5	**rhScFVIII-BDD 3 (ΔF)**	MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE

		GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSQNPPVLKE ITRTTLQSDQ EEIDYDDTIS VEMKKEDFDI YDEDENQSPR SFQKKTRHYF IAAVERLWDY GMSSSPHVLR NRAQSGSVPQ FKKVVFQEFT DGSFTQPLYR GELNEHLGLL GPYIRAEVED NIMVTFRNQA SRPYSFYSSL ISYEEDQRQG AEPRKNFVKP NETKTYFWKV QHHMAPTKDE FDCKAWAYFS DVDLEKDVHS GLIGPLLVCH TNTLNPAHGR QVTVQEFALF FTIFDETKSW YFTENMERNC RAPCNIQMED PTFKENYRFH AINGYIMDTL PGLVMAQDQR IRWYLLSMGS NENIHSIHFS GHVFTVRKKE EYKMALYNLY PGVFETVEML PSKAGIWRVE CLIGEHLHAG MSTLFLVYSN KCQTPLGMAS GHIRDFQITA SGQYGQWAPK LARLHYSGSI NAWSTKEPFS WIKVDLLAPM IIHGIKTQGA RQKFSSLYIS QFIIMYSLDG KKWQTYRGNS TGTLMVFFGN VDSSGIKHNI FNPPIIARYI RLHPTHYSIR STLRMELMGC DLNSCSMPLG MESKAISDAQ ITASSYFTNM FATWSPSKAR LHLQGRSNAW RPQVNNPKEW LQVDFQKTMK VTGVTTQGVK SLLTSMYVKE FLISSSQDGH QWTLFFQNGK VKVFQGNQDS FTPVVNSLDP PLLTRYLRIH PQSWVHQIAL RMEVLGCEAQ DLY
6	**rhScFVIII-BDD 4**	MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSQNPPVLKR EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP

		MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY
7	**rhFVIII-BDD** 回加	MQIELSTCFF LCLLRFCFSA TRRYYLGAVE LSWDYMQSDL GELPVDARFP PRVPKSFPFN TSVVYKKTLF VEFTDHLFNI AKPRPPWMGL LGPTIQAEVY DTVVITLKNM ASHPVSLHAV GVSYWKASEG AEYDDQTSQR EKEDDKVFPG GSHTYVWQVL KENGPMASDP LCLTYSYLSH VDLVKDLNSG LIGALLVCRE GSLAKEKTQT LHKFILLFAV FDEGKSWHSE TKNSLMQDRD AASARAWPKM HTVNGYVNRS LPGLIGCHRK SVYWHVIGMG TTPEVHSIFL EGHTFLVRNH RQASLEISPI TFLTAQTLLM DLGQFLLFCH ISSHQHDGME AYVKVDSCPE EPQLRMKNNE EAEDYDDDLT DSEMDVVRFD DDNSPSFIQI RSVAKKHPKT WVHYIAAEEE DWDYAPLVLA PDDRSYKSQY LNNGPQRIGR KYKKVRFMAY TDETFKTREA IQHESGILGP LLYGEVGDTL LIIFKNQASR PYNIYPHGIT DVRPLYSRRL PKGVKHLKDF PILPGEIFKY KWTVTVEDGP TKSDPRCLTR YYSSFVNMER DLASGLIGPL LICYKESVDQ RGNQIMSDKR NVILFSVFDE NRSWYLTENI QRFLPNPAGV QLEDPEFQAS NIMHSINGYV FDSLQLSVCL HEVAYWYILS IGAQTDFLSV FFSGYTFKHK MVYEDTLTLF PFSGETVFMS MENPGLWILG CHNSDFRNRG MTALLKVSSC DKNTGDYYED SYEDISAYLL SKNNAIEPRS FSQNATNVSN NSNTSNDSNV SPPVLKRHQR EITRTTLQSD QEEIDYDDTI SVEMKKEDFD IYDEDENQSP RSFQKKTRHY FIAAVERLWD YGMSSSPHVL RNRAQSGSVP QFKKVVFQEF TDGSFTQPLY RGELNEHLGL LGPYIRAEVE DNIMVTFRNQ ASRPYSFYSS LISYEEDQRQ GAEPRKNFVK PNETKTYFWK VQHHMAPTKD EFDCKAWAYF SDVDLEKDVH SGLIGPLLVC HTNTLNPAHG RQVTVQEFAL FFTIFDETKS WYFTENMERN CRAPCNIQME DPTFKENYRF HAINGYIMDT LPGLVMAQDQ RIRWYLLSMG SNENIHSIHF SGHVFTVRKK EEYKMALYNL YPGVFETVEM LPSKAGIWRV ECLIGEHLHA GMSTLFLVYS NKCQTPLGMA SGHIRDFQIT ASGQYGQWAP KLARLHYSGS INAWSTKEPF SWIKVDLLAP MIIHGIKTQG ARQKFSSLYI SQFIIMYSLD GKKWQTYRGN STGTLMVFFG NVDSSGIKHN IFNPPIIARY IRLHPTHYSI RSTLRMELMG CDLNSCSMPL GMESKAISDA QITASSYFTN MFATWSPSKA RLHLQGRSNA WRPQVNNPKE WLQVDFQKTM KVTGVTTQGV KSLLTSMYVK EFLISSSQDG HQWTLFFQNG KVKVFQGNQD SFTPVVNSLD PPLLTRYLRI HPQSWVHQIA LRMEVLGCEA QDLY

表 5：ARPE-19細胞中表現的FVIII編碼序列

SEQ ID NO:	序列名稱	核苷酸序列
8	rhFVIII-BDD	ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG 50 CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG 100 ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCCT 150 CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA 200 GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA 250 GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT 300 GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCATC CTGTCAGTCT 350 TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG 400 ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT 450 GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC 500

		CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CCTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG 550 TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA 600 GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT 650 TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT 700 CCTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCCTG GCCTAAAATG 750 CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG 800 CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAATGGGC ACCACTCCTG 850 AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT 900 CGCCAGGCGT CCTTGGAAAT CTCGCCAATA ACTTTCCTTA CTGCTCAAAC 950 ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC 1000 ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG 1050 GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA 1100 TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT 1150 CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAACT 1200 TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT 1250 AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG 1300 GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATAC 1350 ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT 1400 CTTGGGACCT TTACTTTATG GGGAAGTTGG AGACACACTG TTGATTATAT 1450 TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT 1500 GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAAGGTG TAAAACATTT 1550 GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG 1600 TGACTGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC 1650 TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT 1700 TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAAACC 1750 AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG 1800 AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCCAATCC 1850 AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC 1900 ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTTTG 1950 CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT 2000 CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG 2050 AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAAACTGT CTTCATGTCG 2100 ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACT CAGACTTTCG 2150 GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA 2200 CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTCAGC ATACTTGCTG 2250 AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCCCAAA ACCCACCAGT 2300 CTTGAAACGC CATCAACGGG AAATAACTCG TACTACTCTT CAGTCAGATC 2350 AAGAGGAAAT TGACTATGAT GATACCATAT CAGTTGAAAT GAAGAAGGAA 2400 GATTTTGACA TTTATGATGA GGATGAAAAT CAGAGCCCCC GCAGCTTTCA 2450 AAAGAAAACA CGACACTATT TTATTGCTGC AGTGGAGAGG CTCTGGGATT 2500 ATGGGATGAG TAGCTCCCCA CATGTTCTAA GAAACAGGGC TCAGAGTGGC 2550 AGTGTCCCTC AGTTCAAGAA AGTTGTTTTC CAGGAATTTA CTGATGGCTC 2600 CTTTACTCAG CCCTTATACC GTGGAGAACT AAATGAACAT TTGGGACTCC 2650 TGGGGCCATA TATAAGAGCA GAAGTTGAAG ATAATATCAT GGTAACTTTC 2700 AGAAATCAGG CCTCTCGTCC CTATTCCTTC TATTCTAGCC TTATTTCTTA 2750 TGAGGAAGAT CAGAGGCAAG GAGCAGAACC TAGAAAAAAC TTTGTCAAGC 2800 CTAATGAAAC CAAAACTTAC TTTTGGAAAG TGCAACATCA TATGGCACCC 2850 ACTAAAGATG AGTTTGACTG CAAAGCCTGG GCTTATTTCT CTGATGTTGA 2900 CCTGGAAAAA GATGTGCACT CAGGCCTGAT TGGACCCCTT CTGGTCTGCC 2950 ACACTAACAC ACTGAACCCT GCTCATGGGA GACAAGTGAC AGTACAGGAA 3000 TTTGCTCTGT TTTTCACCAT CTTTGATGAG ACCAAAAGCT GGTACTTCAC 3050 TGAAAATATG GAAAGAAACT GCAGGGCTCC CTGCAATATC CAGATGGAAG 3100 ATCCCACTTT TAAAGAGAAT TATCGCTTCC ATGCAATCAA TGGCTACATA 3150 ATGGATACAC TACCTGGCTT AGTAATGGCT CAGGATCAAA GGATTCGATG 3200 GTATCTGCTC AGCATGGGCA GCAATGAAAA CATCCATTCT ATTCATTTCA 3250

		GTGGACATGT GTTCACTGTA CGAAAAAAAG AGGAGTATAA AATGGCACTG 3300 TACAATCTCT ATCCAGGTGT TTTTGAGACA GTGGAAATGT TACCATCCAA 3350 AGCTGGAATT TGGCGGGTGG AATGCCTTAT TGGCGAGCAT CTACATGCTG 3400 GGATGAGCAC ACTTTTTCTG GTGTACAGCA ATAAGTGTCA GACTCCCCTG 3450 GGAATGGCTT CTGGACACAT TAGAGATTTT CAGATTACAG CTTCAGGACA 3500 ATATGGACAG TGGGCCCCAA AGCTGGCCAG ACTTCATTAT TCCGGATCAA 3550 TCAATGCCTG GAGCACCAAG GAGCCCTTTT CTTGGATCAA GGTGGATCTG 3600 TTGGCACCAA TGATTATTCA CGGCATCAAG ACCCAGGGTG CCCGTCAGAA 3650 GTTCTCCAGC CTCTACATCT CTCAGTTTAT CATCATGTAT AGTCTTGATG 3700 GGAAGAAGTG GCAGACTTAT CGAGGAAATT CCACTGGAAC CTTAATGGTC 3750 TTCTTTGGCA ATGTGGATTC ATCTGGGATA AAACACAATA TTTTTAACCC 3800 TCCAATTATT GCTCGATACA TCCGTTTGCA CCCAACTCAT TATAGCATTC 3850 GCAGCACTCT TCGCATGGAG TTGATGGGCT GTGATTTAAA TAGTTGCAGC 3900 ATGCCATTGG GAATGGAGAG TAAAGCAATA TCAGATGCAC AGATTACTGC 3950 TTCATCCTAC TTTACCAATA TGTTTGCCAC CTGGTCTCCT TCAAAAGCTC 4000 GACTTCACCT CCAAGGGAGG AGTAATGCCT GGAGACCTCA GGTGAATAAT 4050 CCAAAAGAGT GGCTGCAAGT GGACTTCCAG AAGACAATGA AAGTCACAGG 4100 AGTAACTACT CAGGGAGTAA AATCTCTGCT TACCAGCATG TATGTGAAGG 4150 AGTTCCTCAT CTCCAGCAGT CAAGATGGCC ATCAGTGGAC TCTCTTTTTT 4200 CAGAATGGCA AAGTAAAGGT TTTTCAGGGA AATCAAGACT CCTTCACACC 4250 TGTGGTGAAC TCTCTAGACC CACCGTTACT GACTCGCTAC CTTCGAATTC 4300 ACCCCCAGAG TTGGGTGCAC CAGATTGCCC TGAGGATGGA GGTTCTGGGC 4350 TGCGAGGCAC AGGACCTCTA CTGA 4374
9	rhFVIII-BDD Sc1	ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCCT CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCATC CTGTCAGTCT TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CCTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT CCTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCCTG GCCTAAAATG CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAATGGGC ACCACTCCTG AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT CGCCAGGCGT CCTTGGAAAT CTCGCCAATA ACTTTCCTTA CTGCTCAAAC ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAACT TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATAC ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT CTTGGGACCT TTACTTTATG GGGAAGTTGG AGACACACTG TTGATTATAT TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAAGGTG TAAAACATTT GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG

		TGACTGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAAACC AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCCAATCC AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTTTG CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAAACTGT CTTCATGTCG ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACT CAGACTTTCG GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTCAGC ATACTTGCTG AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCCCAAA ACCCACCAGT CTTGAAACAC CATCAACGGG AAATAACTCG TACTACTCTT CAGTCAGATC AAGAGGAAAT TGACTATGAT GATACCATAT CAGTTGAAAT GAAGAAGGAA GATTTTGACA TTTATGATGA GGATGAAAAT CAGAGCCCCC GCAGCTTTCA AAAGAAAACA CGACACTATT TTATTGCTGC AGTGGAGAGG CTCTGGGATT ATGGGATGAG TAGCTCCCCA CATGTTCTAA GAAACAGGGC TCAGAGTGGC AGTGTCCCTC AGTTCAAGAA AGTTGTTTTC CAGGAATTTA CTGATGGCTC CTTTACTCAG CCCTTATACC GTGGAGAACT AAATGAACAT TTGGGACTCC TGGGGCCATA TATAAGAGCA GAAGTTGAAG ATAATATCAT GGTAACTTTC AGAAATCAGG CCTCTCGTCC CTATTCCTTC TATTCTAGCC TTATTTCTTA TGAGGAAGAT CAGAGGCAAG GAGCAGAACC TAGAAAAAAC TTTGTCAAGC CTAATGAAAC CAAAACTTAC TTTTGGAAAG TGCAACATCA TATGGCACCC ACTAAAGATG AGTTTGACTG CAAAGCCTGG GCTTATTTCT CTGATGTTGA CCTGGAAAAA GATGTGCACT CAGGCCTGAT TGGACCCCTT CTGGTCTGCC ACACTAACAC ACTGAACCCT GCTCATGGGA GACAAGTGAC AGTACAGGAA TTTGCTCTGT TTTTCACCAT CTTTGATGAG ACCAAAAGCT GGTACTTCAC TGAAAATATG GAAAGAAACT GCAGGGCTCC CTGCAATATC CAGATGGAAG ATCCCACTTT TAAAGAGAAT TATCGCTTCC ATGCAATCAA TGGCTACATA ATGGATACAC TACCTGGCTT AGTAATGGCT CAGGATCAAA GGATTCGATG GTATCTGCTC AGCATGGGCA GCAATGAAAA CATCCATTCT ATTCATTTCA GTGGACATGT GTTCACTGTA CGAAAAAAAG AGGAGTATAA AATGGCACTG TACAATCTCT ATCCAGGTGT TTTTGAGACA GTGGAAATGT TACCATCCAA AGCTGGAATT TGGCGGGTGG AATGCCTTAT TGGCGAGCAT CTACATGCTG GGATGAGCAC ACTTTTTCTG GTGTACAGCA ATAAGTGTCA GACTCCCCTG GGAATGGCTT CTGGACACAT TAGAGATTTT CAGATTACAG CTTCAGGACA ATATGGACAG TGGGCCCCAA AGCTGGCCAG ACTTCATTAT TCCGGATCAA TCAATGCCTG GAGCACCAAG GAGCCCTTTT CTTGGATCAA GGTGGATCTG TTGGCACCAA TGATTATTCA CGGCATCAAG ACCCAGGGTG CCCGTCAGAA GTTCTCCAGC CTCTACATCT CTCAGTTTAT CATCATGTAT AGTCTTGATG GGAAGAAGTG GCAGACTTAT CGAGGAAATT CCACTGGAAC CTTAATGGTC TTCTTTGGCA ATGTGGATTC ATCTGGGATA AAACACAATA TTTTTAACCC TCCAATTATT GCTCGATACA TCCGTTTGCA CCCAACTCAT TATAGCATTC GCAGCACTCT TCGCATGGAG TTGATGGGCT GTGATTTAAA TAGTTGCAGC ATGCCATTGG GAATGGAGAG TAAAGCAATA TCAGATGCAC AGATTACTGC TTCATCCTAC TTTACCAATA TGTTTGCCAC CTGGTCTCCT TCAAAAGCTC GACTTCACCT CCAAGGGAGG AGTAATGCCT GGAGACCTCA GGTGAATAAT CCAAAAGAGT GGCTGCAAGT GGACTTCCAG AAGACAATGA AAGTCACAGG AGTAACTACT CAGGGAGTAA AATCTCTGCT TACCAGCATG TATGTGAAGG AGTTCCTCAT CTCCAGCAGT CAAGATGGCC ATCAGTGGAC TCTCTTTTTT CAGAATGGCA AAGTAAAGGT TTTTCAGGGA AATCAAGACT CCTTCACACC TGTGGTGAAC TCTCTAGACC CACCGTTACT GACTCGCTAC CTTCGAATTC ACCCCCAGAG TTGGGTGCAC CAGATTGCCC TGAGGATGGA GGTTCTGGGC

		TGCGAGGCAC AGGACCTCTA CTGA
10	rhFVIII-BDD Sc2	ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG 50 CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG 100 ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCCT 150 CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA 200 GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA 250 GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT 300 GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCATC CTGTCAGTCT 350 TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG 400 ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT 450 GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC 500 CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CCTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG 550 TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA 600 GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT 650 TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT 700 CCTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCCTG GCCTAAAATG 750 CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG 800 CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAATGGGC ACCACTCCTG 850 AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT 900 CGCCAGGCGT CCTTGGAAAT CTCGCCAATA ACTTTCCTTA CTGCTCAAAC 950 ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC 1000 ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG 1050 GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA 1100 TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT 1150 CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAACT 1200 TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT 1250 AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG 1300 GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATAC 1350 ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT 1400 CTTGGGACCT TTACTTTATG GGGAAGTTGG AGACACACTG TTGATTATAT 1450 TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT 1500 GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAAGGTG TAAAACATTT 1550 GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG 1600 TGACTGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC 1650 TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT 1700 TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAAACC 1750 AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG 1800 AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCCAATCC 1850 AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC 1900 ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTTTG 1950 CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT 2000 CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG 2050 AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAAACTGT CTTCATGTCG 2100 ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACT CAGACTTTCG 2150 GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA 2200 CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTCAGC ATACTTGCTG 2250 AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCCCAAA ACCCACCAGT 2300 CTTGAAAGCC CATCAAGCGG AAATAACTCG TACTACTCTT CAGTCAGATC 2350 AAGAGGAAAT TGACTATGAT GATACCATAT CAGTTGAAAT GAAGAAGGAA 2400 GATTTTGACA TTTATGATGA GGATGAAAAT CAGAGCCCCC GCAGCTTTCA 2450 AAAGAAAACA CGACACTATT TTATTGCTGC AGTGGAGAGG CTCTGGGATT 2500 ATGGGATGAG TAGCTCCCCA CATGTTCTAA GAAACAGGGC TCAGAGTGGC 2550 AGTGTCCCTC AGTTCAAGAA AGTTGTTTTC CAGGAATTTA CTGATGGCTC 2600 CTTTACTCAG CCCTTATACC GTGGAGAACT AAATGAACAT TTGGGACTCC 2650 TGGGGCCATA TATAAGAGCA GAAGTTGAAG ATAATATCAT GGTAACTTTC 2700

		AGAAATCAGG CCTCTCGTCC CTATTCCTTC TATTCTAGCC TTATTTCTTA 2750 TGAGGAAGAT CAGAGGCAAG GAGCAGAACC TAGAAAAAAC TTTGTCAAGC 2800 CTAATGAAAC CAAAACTTAC TTTTGGAAAG TGCAACATCA TATGGCACCC 2850 ACTAAAGATG AGTTTGACTG CAAAGCCTGG GCTTATTTCT CTGATGTTGA 2900 CCTGGAAAAA GATGTGCACT CAGGCCTGAT TGGACCCCTT CTGGTCTGCC 2950 ACACTAACAC ACTGAACCCT GCTCATGGGA GACAAGTGAC AGTACAGGAA 3000 TTTGCTCTGT TTTTCACCAT CTTTGATGAG ACCAAAAGCT GGTACTTCAC 3050 TGAAAATATG GAAAGAAACT GCAGGGCTCC CTGCAATATC CAGATGGAAG 3100 ATCCCACTTT TAAAGAGAAT TATCGCTTCC ATGCAATCAA TGGCTACATA 3150 ATGGATACAC TACCTGGCTT AGTAATGGCT CAGGATCAAA GGATTCGATG 3200 GTATCTGCTC AGCATGGGCA GCAATGAAAA CATCCATTCT ATTCATTTCA 3250 GTGGACATGT GTTCACTGTA CGAAAAAAAG AGGAGTATAA AATGGCACTG 3300 TACAATCTCT ATCCAGGTGT TTTTGAGACA GTGGAAATGT TACCATCCAA 3350 AGCTGGAATT TGGCGGGTGG AATGCCTTAT TGGCGAGCAT CTACATGCTG 3400 GGATGAGCAC ACTTTTTCTG GTGTACAGCA ATAAGTGTCA GACTCCCCTG 3450 GGAATGGCTT CTGGACACAT TAGAGATTTT CAGATTACAG CTTCAGGACA 3500 ATATGGACAG TGGGCCCCAA AGCTGGCCAG ACTTCATTAT TCCGGATCAA 3550 TCAATGCCTG GAGCACCAAG GAGCCCTTTT CTTGGATCAA GGTGGATCTG 3600 TTGGCACCAA TGATTATTCA CGGCATCAAG ACCCAGGGTG CCCGTCAGAA 3650 GTTCTCCAGC CTCTACATCT CTCAGTTTAT CATCATGTAT AGTCTTGATG 3700 GGAAGAAGTG GCAGACTTAT CGAGGAAATT CCACTGGAAC CTTAATGGTC 3750 TTCTTTGGCA ATGTGGATTC ATCTGGGATA AAACACAATA TTTTTAACCC 3800 TCCAATTATT GCTCGATACA TCCGTTTGCA CCCAACTCAT TATAGCATTC 3850 GCAGCACTCT TCGCATGGAG TTGATGGGCT GTGATTTAAA TAGTTGCAGC 3900 ATGCCATTGG GAATGGAGAG TAAAGCAATA TCAGATGCAC AGATTACTGC 3950 TTCATCCTAC TTTACCAATA TGTTTGCCAC CTGGTCTCCT TCAAAAGCTC 4000 GACTTCACCT CCAAGGGAGG AGTAATGCCT GGAGACCTCA GGTGAATAAT 4050 CCAAAAGAGT GGCTGCAAGT GGACTTCCAG AAGACAATGA AAGTCACAGG 4100 AGTAACTACT CAGGGAGTAA AATCTCTGCT TACCAGCATG TATGTGAAGG 4150 AGTTCCTCAT CTCCAGCAGT CAAGATGGCC ATCAGTGGAC TCTCTTTTTT 4200 CAGAATGGCA AAGTAAAGGT TTTTCAGGGA AATCAAGACT CCTTCACACC 4250 TGTGGTGAAC TCTCTAGACC CACCGTTACT GACTCGCTAC CTTCGAATTC 4300 ACCCCCAGAG TTGGGTGCAC CAGATTGCCC TGAGGATGGA GGTTCTGGGC 4350 TGCGAGGCAC AGGACCTCTA CTGA 4374
11	rhFVIII-BDD Sc3	ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCCT CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCATC CTGTCAGTCT TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CCTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT CCTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCCTG GCCTAAAATG CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAATGGGC ACCACTCCTG AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT CGCCAGGCGT CCTTGGAAAT CTCGCCAATA ACTTTCCTTA CTGCTCAAAC ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG

		GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAACT TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATAC ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT CTTGGGACCT TTACTTTATG GGGAAGTTGG AGACACACTG TTGATTATAT TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAAGGTG TAAAACATTT GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG TGACTGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAAACC AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCCAATCC AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTTTG CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAAACTGT CTTCATGTCG ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACT CAGACTTTCG GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTCAGC ATACTTGCTG AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCCCAAA ACCCACCAGT CTTGAAAGAA ATAACTCGTA CTACTCTTCA GTCAGATCAA GAGGAAATTG ACTATGATGA TACCATATCA GTTGAAATGA AGAAGGAAGA TTTTGACATT TATGATGAGG ATGAAAATCA GAGCCCCCGC AGCTTTCAAA AGAAAACACG ACACTATTTT ATTGCTGCAG TGGAGAGGCT CTGGGATTAT GGGATGAGTA GCTCCCCACA TGTTCTAAGA AACAGGGCTC AGAGTGGCAG TGTCCCTCAG TTCAAGAAAG TTGTTTTCCA GGAATTTACT GATGGCTCCT TTACTCAGCC CTTATACCGT GGAGAACTAA ATGAACATTT GGGACTCCTG GGGCCATATA TAAGAGCAGA AGTTGAAGAT AATATCATGG TAACTTTCAG AAATCAGGCC TCTCGTCCCT ATTCCTTCTA TTCTAGCCTT ATTTCTTATG AGGAAGATCA GAGGCAAGGA GCAGAACCTA GAAAAAACTT TGTCAAGCCT AATGAAACCA AAACTTACTT TTGGAAAGTG CAACATCATA TGGCACCCAC TAAAGATGAG TTTGACTGCA AAGCCTGGGC TTATTTCTCT GATGTTGACC TGGAAAAAGA TGTGCACTCA GGCCTGATTG GACCCCTTCT GGTCTGCCAC ACTAACACAC TGAACCCTGC TCATGGGAGA CAAGTGACAG TACAGGAATT TGCTCTGTTT TTCACCATCT TTGATGAGAC CAAAAGCTGG TACTTCACTG AAAATATGGA AAGAAACTGC AGGGCTCCCT GCAATATCCA GATGGAAGAT CCCACTTTTA AAGAGAATTA TCGCTTCCAT GCAATCAATG GCTACATAAT GGATACACTA CCTGGCTTAG TAATGGCTCA GGATCAAAGG ATTCGATGGT ATCTGCTCAG CATGGGCAGC AATGAAAACA TCCATTCTAT TCATTTCAGT GGACATGTGT TCACTGTACG AAAAAAAGAG GAGTATAAAA TGGCACTGTA CAATCTCTAT CCAGGTGTTT TTGAGACAGT GGAAATGTTA CCATCCAAAG CTGGAATTTG GCGGGTGGAA TGCCTTATTG GCGAGCATCT ACATGCTGGG ATGAGCACAC TTTTTCTGGT GTACAGCAAT AAGTGTCAGA CTCCCCTGGG AATGGCTTCT GGACACATTA GAGATTTTCA GATTACAGCT TCAGGACAAT ATGGACAGTG GGCCCCAAAG CTGGCCAGAC TTCATTATTC CGGATCAATC AATGCCTGGA GCACCAAGGA GCCCTTTTCT TGGATCAAGG TGGATCTGTT GGCACCAATG ATTATTCACG GCATCAAGAC CCAGGGTGCC CGTCAGAAGT TCTCCAGCCT CTACATCTCT CAGTTTATCA TCATGTATAG TCTTGATGGG AAGAAGTGGC AGACTTATCG AGGAAATTCC ACTGGAACCT TAATGGTCTT CTTTGGCAAT GTGGATTCAT CTGGGATAAA ACACAATATT TTTAACCCTC CAATTATTGC

		TCGATACATC CGTTTGCACC CAACTCATTA TAGCATTCGC AGCACTCTTC GCATGGAGTT GATGGGCTGT GATTTAAATA GTTGCAGCAT GCCATTGGGA ATGGAGAGTA AAGCAATATC AGATGCACAG ATTACTGCTT CATCCTACTT TACCAATATG TTTGCCACCT GGTCTCCTTC AAAAGCTCGA CTTCACCTCC AAGGGAGGAG TAATGCCTGG AGACCTCAGG TGAATAATCC AAAAGAGTGG CTGCAAGTGG ACTTCCAGAA GACAATGAAA GTCACAGGAG TAACTACTCA GGGAGTAAAA TCTCTGCTTA CCAGCATGTA TGTGAAGGAG TTCCTCATCT CCAGCAGTCA AGATGGCCAT CAGTGGACTC TCTTTTTTCA GAATGGCAAA GTAAAGGTTT TTCAGGGAAA TCAAGACTCC TTCACACCTG TGGTGAACTC TCTAGACCCA CCGTTACTGA CTCGCTACCT TCGAATTCAC CCCCAGAGTT GGGTGCACCA GATTGCCCTG AGGATGGAGG TTCTGGGCTG CGAGGCACAG GACCTCTACT GA
12	rhFVIII-BDD Sc4	ATGCAAATAG AGCTCTCCAC CTGCTTCTTT CTGTGCCTTT TGCGATTCTG CTTTAGTGCC ACCAGAAGAT ACTACCTGGG TGCAGTGGAA CTGTCATGGG ACTATATGCA AAGTGATCTC GGTGAGCTGC CTGTGGACGC AAGATTTCCT CCTAGAGTGC CAAAATCTTT TCCATTCAAC ACCTCAGTCG TGTACAAAAA GACTCTGTTT GTAGAATTCA CGGATCACCT TTTCAACATC GCTAAGCCAA GGCCACCCTG GATGGGTCTG CTAGGTCCTA CCATCCAGGC TGAGGTTTAT GATACAGTGG TCATTACACT TAAGAACATG GCTTCCCATC CTGTCAGTCT TCATGCTGTT GGTGTATCCT ACTGGAAAGC TTCTGAGGGA GCTGAATATG ATGATCAGAC CAGTCAAAGG GAGAAAGAAG ATGATAAAGT CTTCCCTGGT GGAAGCCATA CATATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAGAATG GTCCAATGGC CTCTGACCCA CTGTGCCTTA CCTACTCATA TCTTTCTCAT GTGGACCTGG TAAAAGACTT GAATTCAGGC CTCATTGGAG CCCTACTAGT ATGTAGAGAA GGGAGTCTGG CCAAGGAAAA GACACAGACC TTGCACAAAT TTATACTACT TTTTGCTGTA TTTGATGAAG GGAAAAGTTG GCACTCAGAA ACAAAGAACT CCTTGATGCA GGATAGGGAT GCTGCATCTG CTCGGGCCTG GCCTAAAATG CACACAGTCA ATGGTTATGT AAACAGGTCT CTGCCAGGTC TGATTGGATG CCACAGGAAA TCAGTCTATT GGCATGTGAT TGGAATGGGC ACCACTCCTG AAGTGCACTC AATATTCCTC GAAGGTCACA CATTTCTTGT GAGGAACCAT CGCCAGGCGT CCTTGGAAAT CTCGCCAATA ACTTTCCTTA CTGCTCAAAC ACTCTTGATG GACCTTGGAC AGTTTCTACT GTTTTGTCAT ATCTCTTCCC ACCAACATGA TGGCATGGAA GCTTATGTCA AAGTAGACAG CTGTCCAGAG GAACCCCAAC TACGAATGAA AAATAATGAA GAAGCGGAAG ACTATGATGA TGATCTTACT GATTCTGAAA TGGATGTGGT CAGGTTTGAT GATGACAACT CTCCTTCCTT TATCCAAATT CGCTCAGTTG CCAAGAAGCA TCCTAAAACT TGGGTACATT ACATTGCTGC TGAAGAGGAG GACTGGGACT ATGCTCCCTT AGTCCTCGCC CCCGATGACA GAAGTTATAA AAGTCAATAT TTGAACAATG GCCCTCAGCG GATTGGTAGG AAGTACAAAA AAGTCCGATT TATGGCATAC ACAGATGAAA CCTTTAAGAC TCGTGAAGCT ATTCAGCATG AATCAGGAAT CTTGGGACCT TTACTTTATG GGGAAGTTGG AGACACACTG TTGATTATAT TTAAGAATCA AGCAAGCAGA CCATATAACA TCTACCCTCA CGGAATCACT GATGTCCGTC CTTTGTATTC AAGGAGATTA CCAAAAGGTG TAAAACATTT GAAGGATTTT CCAATTCTGC CAGGAGAAAT ATTCAAATAT AAATGGACAG TGACTGTAGA AGATGGGCCA ACTAAATCAG ATCCTCGGTG CCTGACCCGC TATTACTCTA GTTTCGTTAA TATGGAGAGA GATCTAGCTT CAGGACTCAT TGGCCCTCTC CTCATCTGCT ACAAAGAATC TGTAGATCAA AGAGGAAACC AGATAATGTC AGACAAGAGG AATGTCATCC TGTTTTCTGT ATTTGATGAG AACCGAAGCT GGTACCTCAC AGAGAATATA CAACGCTTTC TCCCCAATCC AGCTGGAGTG CAGCTTGAGG ATCCAGAGTT CCAAGCCTCC AACATCATGC ACAGCATCAA TGGCTATGTT TTTGATAGTT TGCAGTTGTC AGTTTGTTTG CATGAGGTGG CATACTGGTA CATTCTAAGC ATTGGAGCAC AGACTGACTT CCTTTCTGTC TTCTTCTCTG GATATACCTT CAAACACAAA ATGGTCTATG AAGACACACT CACCCTATTC CCATTCTCAG GAGAAACTGT CTTCATGTCG ATGGAAAACC CAGGTCTATG GATTCTGGGG TGCCACAACT CAGACTTTCG

		GAACAGAGGC ATGACCGCCT TACTGAAGGT TTCTAGTTGT GACAAGAACA CTGGTGATTA TTACGAGGAC AGTTATGAAG ATATTTCAGC ATACTTGCTG AGTAAAAACA ATGCCATTGA ACCAAGAAGC TTCTCCCAAA ACCCACCAGT CTTGAAACGC GAAATAACTC GTACTACTCT TCAGTCAGAT CAAGAGGAAA TTGACTATGA TGATACCATA TCAGTTGAAA TGAAGAAGGA AGATTTTGAC ATTTATGATG AGGATGAAAA TCAGAGCCCC CGCAGCTTTC AAAAGAAAAC ACGACACTAT TTTATTGCTG CAGTGGAGAG GCTCTGGGAT TATGGGATGA GTAGCTCCCC ACATGTTCTA AGAAACAGGG CTCAGAGTGG CAGTGTCCCT CAGTTCAAGA AAGTTGTTTT CCAGGAATTT ACTGATGGCT CCTTTACTCA GCCCTTATAC CGTGGAGAAC TAAATGAACA TTTGGGACTC CTGGGGCCAT ATATAAGAGC AGAAGTTGAA GATAATATCA TGGTAACTTT CAGAAATCAG GCCTCTCGTC CCTATTCCTT CTATTCTAGC CTTATTTCTT ATGAGGAAGA TCAGAGGCAA GGAGCAGAAC CTAGAAAAAA CTTTGTCAAG CCTAATGAAA CCAAAACTTA CTTTTGGAAA GTGCAACATC ATATGGCACC CACTAAAGAT GAGTTTGACT GCAAAGCCTG GGCTTATTTC TCTGATGTTG ACCTGGAAAA AGATGTGCAC TCAGGCCTGA TTGGACCCCT TCTGGTCTGC CACACTAACA CACTGAACCC TGCTCATGGG AGACAAGTGA CAGTACAGGA ATTTGCTCTG TTTTTCACCA TCTTTGATGA GACCAAAAGC TGGTACTTCA CTGAAAATAT GGAAAGAAAC TGCAGGGCTC CCTGCAATAT CCAGATGGAA GATCCCACTT TTAAAGAGAA TTATCGCTTC CATGCAATCA ATGGCTACAT AATGGATACA CTACCTGGCT TAGTAATGGC TCAGGATCAA AGGATTCGAT GGTATCTGCT CAGCATGGGC AGCAATGAAA ACATCCATTC TATTCATTTC AGTGGACATG TGTTCACTGT ACGAAAAAAA GAGGAGTATA AAATGGCACT GTACAATCTC TATCCAGGTG TTTTTGAGAC AGTGGAAATG TTACCATCCA AAGCTGGAAT TTGGCGGGTG GAATGCCTTA TTGGCGAGCA TCTACATGCT GGGATGAGCA CACTTTTTCT GGTGTACAGC AATAAGTGTC AGACTCCCCT GGGAATGGCT TCTGGACACA TTAGAGATTT TCAGATTACA GCTTCAGGAC AATATGGACA GTGGGCCCCA AAGCTGGCCA GACTTCATTA TTCCGGATCA ATCAATGCCT GGAGCACCAA GGAGCCCTTT TCTTGGATCA AGGTGGATCT GTTGGCACCA ATGATTATTC ACGGCATCAA GACCCAGGGT GCCCGTCAGA AGTTCTCCAG CCTCTACATC TCTCAGTTTA TCATCATGTA TAGTCTTGAT GGGAAGAAGT GGCAGACTTA TCGAGGAAAT TCCACTGGAA CCTTAATGGT CTTCTTTGGC AATGTGGATT CATCTGGGAT AAAACACAAT ATTTTTAACC CTCCAATTAT TGCTCGATAC ATCCGTTTGC ACCCAACTCA TTATAGCATT CGCAGCACTC TTCGCATGGA GTTGATGGGC TGTGATTTAA ATAGTTGCAG CATGCCATTG GGAATGGAGA GTAAAGCAAT ATCAGATGCA CAGATTACTG CTTCATCCTA CTTTACCAAT ATGTTTGCCA CCTGGTCTCC TTCAAAAGCT CGACTTCACC TCCAAGGGAG GAGTAATGCC TGGAGACCTC AGGTGAATAA TCCAAAAGAG TGGCTGCAAG TGGACTTCCA GAAGACAATG AAAGTCACAG GAGTAACTAC TCAGGGAGTA AAATCTCTGC TTACCAGCAT GTATGTGAAG GAGTTCCTCA TCTCCAGCAG TCAAGATGGC CATCAGTGGA CTCTCTTTTT TCAGAATGGC AAAGTAAAGG TTTTTCAGGG AAATCAAGAC TCCTTCACAC CTGTGGTGAA CTCTCTAGAC CCACCGTTAC TGACTCGCTA CCTTCGAATT CACCCCCAGA GTTGGGTGCA CCAGATTGCC CTGAGGATGG AGGTTCTGGG CTGCGAGGCA CAGGACCTCT ACTGA
13	rhFVIII-BDD CO2	ATGCAGATCG AGCTGTCTAC CTGCTTCTTC CTGTGCCTGC TGCGGTTCTG 50 CTTCAGCGCC ACCAGAAGAT ATTACCTGGG CGCCGTGGAA CTGAGCTGGG 100 ACTACATGCA GTCTGACCTG GGAGAGCTGC CCGTGGACGC TAGATTTCCT 150 CCAAGAGTGC CCAAGAGCTT CCCCTTCAAC ACCTCCGTGG TGTACAAGAA 200 AACCCTGTTC GTGGAATTCA CCGACCACCT GTTCAATATC GCCAAGCCTC 250 GGCCTCCTTG GATGGGACTG CTGGGACCTA CAATTCAGGC CGAGGTGTAC 300 GACACCGTGG TCATCACCCT GAAGAACATG GCCAGCCATC CTGTGTCTCT 350 GCACGCCGTG GGAGTGTCTT ACTGGAAGGC TTCTGAGGGC GCCGAGTACG 400 ACGATCAGAC AAGCCAGAGA GAGAAAGAGG ACGACAAGGT TTTCCCTGGC 450 GGCAGCCACA CCTATGTCTG GCAGGTCCTG AAAGAAAACG GCCCTATGGC 500

		CTCCGATCCT CTGTGCCTGA CATACAGCTA CCTGAGCCAC GTGGACCTGG 550 TCAAGGACCT GAATTCTGGC CTGATCGGAG CCCTGCTCGT GTGTAGAGAA 600 GGCAGCCTGG CCAAAGAGAA AACCCAGACA CTGCACAAGT TCATCCTGCT 650 GTTCGCCGTG TTCGACGAGG GCAAGAGCTG GCACAGCGAG ACAAAGAACA 700 GCCTGATGCA GGACAGGGAT GCCGCCTCTG CTAGAGCTTG GCCTAAGATG 750 CACACCGTGA ACGGCTACGT GAACAGAAGC CTGCCTGGAC TGATCGGCTG 800 CCACAGAAAG TCCGTGTACT GGCACGTGAT CGGCATGGGC ACAACACCTG 850 AGGTGCACAG CATCTTTCTG GAAGGACACA CCTTCCTCGT GCGGAACCAT 900 AGACAGGCCA GCCTGGAAAT CAGCCCTATC ACCTTCCTGA CCGCTCAGAC 950 CCTGCTGATG GATCTGGGCC AGTTTCTGCT GTTCTGCCAC ATCAGCTCCC 1000 ACCAGCACGA TGGCATGGAA GCCTACGTGA AGGTGGACAG CTGCCCCGAA 1050 GAACCCCAGC TGCGGATGAA GAACAACGAG GAAGCCGAGG ACTACGACGA 1100 CGACCTGACC GACTCTGAGA TGGACGTCGT CAGATTCGAC GACGATAACA 1150 GCCCCAGCTT CATCCAGATC AGAAGCGTGG CCAAGAAGCA CCCCAAGACC 1200 TGGGTGCACT ATATCGCCGC CGAGGAAGAG GACTGGGATT ACGCTCCTCT 1250 GGTGCTGGCC CCTGACGACA GAAGCTACAA GAGCCAGTAC CTGAACAACG 1300 GCCCTCAGCG GATCGGCCGG AAGTATAAGA AAGTGCGGTT CATGGCCTAC 1350 ACCGACGAGA CATTCAAGAC CAGAGAGGCC ATCCAGCACG AGAGCGGAAT 1400 TCTGGGCCCT CTGCTGTATG GCGAAGTGGG CGATACACTG CTGATCATCT 1450 TCAAGAACCA GGCCAGCAGA CCCTACAACA TCTACCCTCA CGGCATCACC 1500 GATGTGCGGC CCCTGTATTC TAGAAGGCTG CCCAAGGGCG TGAAGCACCT 1550 GAAGGACTTC CCTATCCTGC CTGGCGAGAT CTTCAAGTAC AAGTGGACCG 1600 TGACCGTGGA AGATGGCCCC ACCAAGAGCG ACCCTAGATG TCTGACACGG 1650 TACTACAGCA GCTTCGTGAA CATGGAACGC GACCTGGCCA GCGGCCTGAT 1700 TGGACCTCTG CTGATCTGCT ACAAAGAAAG CGTGGACCAG CGGGGCAACC 1750 AGATCATGAG CGACAAGCGG AACGTGATCC TGTTTAGCGT GTTCGATGAG 1800 AACCGGTCCT GGTATCTGAC CGAGAACATC CAGCGGTTTC TGCCCAATCC 1850 TGCTGGCGTG CAGCTGGAAG ATCCTGAGTT CCAGGCCTCC AACATCATGC 1900 ACTCCATCAA TGGCTATGTG TTCGACAGCC TGCAGCTGAG CGTGTGCCTG 1950 CACGAAGTGG CCTACTGGTA CATCCTGAGC ATTGGCGCCC AGACCGACTT 2000 CCTGTCCGTG TTCTTTAGCG GCTACACCTT CAAGCACAAG ATGGTGTACG 2050 AGGATACCCT GACACTGTTC CCATTCAGCG GCGAGACAGT GTTCATGAGC 2100 ATGGAAAACC CCGGCCTGTG GATCCTGGGC TGTCACAACA GCGACTTCCG 2150 GAACAGAGGC ATGACAGCCC TGCTGAAGGT GTCCAGCTGC GACAAGAACA 2200 CCGGCGACTA CTACGAGGAC AGCTATGAGG ACATCAGCGC CTACCTGCTG 2250 AGCAAGAACA ATGCCATCGA GCCTCGGAGC TTCAGCCAGA ATCCTCCTGT 2300 GCTGAAGCGG CACCAGCGCG AGATCACCAG AACAACCCTG CAGAGCGACC 2350 AAGAGGAAAT CGATTACGAC GACACCATCA GCGTCGAGAT GAAGAAAGAA 2400 GATTTCGACA TCTACGACGA GGACGAGAAT CAGAGCCCCA GAAGCTTTCA 2450 GAAAAAGACC CGGCACTACT TCATTGCCGC CGTCGAGAGA CTGTGGGACT 2500 ACGGCATGTC TAGCAGCCCT CACGTGCTGA GAAATAGAGC CCAGAGCGGC 2550 AGCGTGCCCC AGTTCAAGAA AGTGGTGTTC CAAGAGTTCA CCGACGGCAG 2600 CTTCACCCAG CCACTGTATA GAGGCGAGCT GAACGAGCAT CTGGGCCTGC 2650 TGGGCCCTTA TATCAGAGCC GAAGTGGAAG ATAACATCAT GGTCACCTTC 2700 CGGAATCAGG CCTCTCGGCC CTACAGCTTC TACAGCTCCC TGATCAGCTA 2750 CGAAGAGGAC CAGAGACAGG GCGCTGAGCC CAGAAAGAAC TTCGTGAAGC 2800 CCAACGAGAC TAAGACCTAC TTTTGGAAGG TGCAGCACCA CATGGCCCCT 2850 ACAAAGGACG AGTTCGACTG CAAGGCCTGG GCCTACTTTT CCGATGTGGA 2900 TCTGGAAAAG GACGTGCACA GCGGGCTCAT CGGACCACTG CTTGTGTGCC 2950 ACACCAACAC ACTGAACCCC GCTCACGGCA GACAAGTGAC AGTGCAAGAG 3000 TTCGCCCTGT TCTTCACCAT CTTCGACGAA ACAAAGAGCT GGTACTTCAC 3050 CGAGAATATG GAACGGAACT GCAGAGCCCC TTGCAACATC CAGATGGAAG 3100 ATCCCACCTT CAAAGAGAAC TACCGGTTCC ACGCCATCAA CGGCTACATC 3150 ATGGACACAC TGCCCGGCCT GGTTATGGCT CAGGATCAGA GAATCCGGTG 3200 GTATCTGCTG TCCATGGGCT CCAACGAGAA TATCCACAGC ATCCACTTCA 3250

		GCGGCCACGT GTTCACCGTG CGGAAAAAAG AAGAGTACAA AATGGCCCTG 3300 TACAATCTGT ACCCTGGGGT GTTCGAAACC GTGGAAATGC TGCCTTCCAA 3350 GGCCGGCATT TGGAGAGTGG AATGTCTGAT TGGAGAGCAC CTCCACGCCG 3400 GAATGAGCAC CCTGTTTCTG GTGTACAGCA ACAAGTGTCA GACCCCTCTC 3450 GGCATGGCCT CTGGACACAT CAGAGACTTC CAGATCACCG CCTCTGGCCA 3500 GTACGGACAG TGGGCTCCTA AACTGGCTCG GCTGCACTAC AGCGGCAGCA 3550 TCAATGCCTG GTCCACCAAA GAGCCCTTCA GCTGGATCAA GGTGGACCTG 3600 CTGGCTCCCA TGATCATCCA CGGAATCAAG ACCCAGGGCG CCAGACAGAA 3650 GTTCAGCAGC CTGTACATCA GCCAGTTCAT CATCATGTAC AGCCTGGACG 3700 GCAAGAAGTG GCAGACCTAC AGAGGCAACA GCACCGGCAC ACTCATGGTG 3750 TTCTTCGGCA ACGTGGACTC CAGCGGCATT AAGCACAACA TCTTCAACCC 3800 TCCAATCATT GCCCGGTACA TCCGGCTGCA CCCCACACAC TACAGCATCC 3850 GGTCTACCCT GAGAATGGAA CTGATGGGCT GCGACCTGAA CAGCTGCAGC 3900 ATGCCCCTCG GAATGGAAAG CAAGGCCATC AGCGACGCCC AGATCACAGC 3950 CAGCAGCTAC TTCACCAACA TGTTCGCCAC TTGGAGCCCC TCCAAGGCTA 4000 GACTGCATCT GCAGGGCAGA AGCAACGCTT GGAGGCCCCA AGTGAACAAC 4050 CCCAAAGAGT GGCTGCAGGT CGACTTTCAA AAGACCATGA AAGTGACCGG 4100 CGTGACCACA CAGGGCGTCA AGTCTCTGCT GACCTCTATG TACGTGAAAG 4150 AGTTCCTGAT CTCCAGCAGC CAGGACGGCC ATCAGTGGAC CCTGTTTTTC 4200 CAGAACGGCA AAGTGAAAGT GTTCCAGGGC AATCAGGACA GCTTCACACC 4250 CGTGGTCAAC TCCCTGGATC CTCCACTGCT GACCAGATAC CTGCGGATTC 4300 ACCCTCAGTC TTGGGTGCAC CAGATCGCTC TGCGGATGGA AGTGCTGGGC 4350 TGTGAAGCTC AGGACCTCTA CTGA 4374
14	rhFVIII-BDD CO3	ATGCAGATCG AGCTGAGCAC CTGCTTCTTC CTGTGCCTGC TGCGCTTCTG 50 CTTCAGCGCC ACCCGCCGCT ACTACCTGGG CGCCGTGGAG CTGAGCTGGG 100 ACTACATGCA GAGCGACCTG GGCGAGCTGC CCGTGGACGC CCGCTTCCCC 150 CCCCGCGTGC CCAAGAGCTT CCCCTTCAAC ACCAGCGTGG TGTACAAGAA 200 GACCCTGTTC GTGGAGTTCA CCGACCACCT GTTCAACATC GCCAAGCCCC 250 GCCCCCCCTG GATGGGCCTG CTGGGCCCCA CCATCCAGGC CGAGGTGTAC 300 GACACCGTGG TGATCACCCT GAAGAACATG GCCAGCCACC CCGTGAGCCT 350 GCACGCCGTG GGCGTGAGCT ACTGGAAGGC CAGCGAGGGC GCCGAGTACG 400 ACGACCAGAC CAGCCAGCGC GAGAAGGAGG ACGACAAGGT GTTCCCCGGC 450 GGCAGCCACA CCTACGTGTG GCAGGTGCTG AAGGAGAACG GCCCCATGGC 500 CAGCGACCCC CTGTGCCTGA CCTACAGCTA CCTGAGCCAC GTGGACCTGG 550 TGAAGGACCT GAACAGCGGC CTGATCGGCG CCCTGCTGGT GTGCCGCGAG 600 GGCAGCCTGG CCAAGGAGAA GACCCAGACC CTGCACAAGT TCATCCTGCT 650 GTTCGCCGTG TTCGACGAGG GCAAGAGCTG GCACAGCGAG ACCAAGAACA 700 GCCTGATGCA GGACCGCGAC GCCGCCAGCG CCCGCGCCTG GCCCAAGATG 750 CACACCGTGA ACGGCTACGT GAACCGCAGC CTGCCCGGCC TGATCGGCTG 800 CCACCGCAAG AGCGTGTACT GGCACGTGAT CGGCATGGGC ACCACCCCCG 850 AGGTGCACAG CATCTTCCTG GAGGGCCACA CCTTCCTGGT GCGCAACCAC 900 CGCCAGGCCA GCCTGGAGAT CAGCCCCATC ACCTTCCTGA CCGCCCAGAC 950 CCTGCTGATG GACCTGGGCC AGTTCCTGCT GTTCTGCCAC ATCAGCAGCC 1000 ACCAGCACGA CGGCATGGAG GCCTACGTGA AGGTGGACAG CTGCCCCGAG 1050 GAGCCCCAGC TGCGCATGAA GAACAACGAG GAGGCCGAGG ACTACGACGA 1100 CGACCTGACC GACAGCGAGA TGGACGTGGT GCGCTTCGAC GACGACAACA 1150 GCCCCAGCTT CATCCAGATC CGCAGCGTGG CCAAGAAGCA CCCCAAGACC 1200 TGGGTGCACT ACATCGCCGC CGAGGAGGAG GACTGGGACT ACGCCCCCCT 1250 GGTGCTGGCC CCCGACGACC GCAGCTACAA GAGCCAGTAC CTGAACAACG 1300 GCCCCCAGCG CATCGGCCGC AAGTACAAGA AGGTGCGCTT CATGGCCTAC 1350 ACCGACGAGA CCTTCAAGAC CCGCGAGGCC ATCCAGCACG AGAGCGGCAT 1400 CCTGGGCCCC CTGCTGTACG GCGAGGTGGG CGACACCCTG CTGATCATCT 1450 TCAAGAACCA GGCCAGCCGC CCCTACAACA TCTACCCCCA CGGCATCACC 1500 GACGTGCGCC CCCTGTACAG CCGCCGCCTG CCCAAGGGCG TGAAGCACCT 1550 GAAGGACTTC CCCATCCTGC CCGGCGAGAT CTTCAAGTAC AAGTGGACCG 1600

		TGACCGTGGA GGACGGCCCC ACCAAGAGCG ACCCCCGCTG CCTGACCCGC 1650 TACTACAGCA GCTTCGTGAA CATGGAGCGC GACCTGGCCA GCGGCCTGAT 1700 CGGCCCCCTG CTGATCTGCT ACAAGGAGAG CGTGGACCAG CGCGGCAACC 1750 AGATCATGAG CGACAAGCGC AACGTGATCC TGTTCAGCGT GTTCGACGAG 1800 AACCGCAGCT GGTACCTGAC CGAGAACATC CAGCGCTTCC TGCCCAACCC 1850 CGCCGGCGTG CAGCTGGAGG ACCCCGAGTT CCAGGCCAGC AACATCATGC 1900 ACAGCATCAA CGGCTACGTG TTCGACAGCC TGCAGCTGAG CGTGTGCCTG 1950 CACGAGGTGG CCTACTGGTA CATCCTGAGC ATCGGCGCCC AGACCGACTT 2000 CCTGAGCGTG TTCTTCAGCG GCTACACCTT CAAGCACAAG ATGGTGTACG 2050 AGGACACCCT GACCCTGTTC CCCTTCAGCG GCGAGACCGT GTTCATGAGC 2100 ATGGAGAACC CCGGCCTGTG GATCCTGGGC TGCCACAACA GCGACTTCCG 2150 CAACCGCGGC ATGACCGCCC TGCTGAAGGT GAGCAGCTGC GACAAGAACA 2200 CCGGCGACTA CTACGAGGAC AGCTACGAGG ACATCAGCGC CTACCTGCTG 2250 AGCAAGAACA ACGCCATCGA GCCCCGCAGC TTCAGCCAGA ACCCCCCCGT 2300 GCTGAAGCGC CACCAGCGCG AGATCACCCG CACCACCCTG CAGAGCGACC 2350 AGGAGGAGAT CGACTACGAC GACACCATCA GCGTGGAGAT GAAGAAGGAG 2400 GACTTCGACA TCTACGACGA GGACGAGAAC CAGAGCCCCC GCAGCTTCCA 2450 GAAGAAGACC CGCCACTACT TCATCGCCGC CGTGGAGCGC CTGTGGGACT 2500 ACGGCATGAG CAGCAGCCCC CACGTGCTGC GCAACCGCGC CCAGAGCGGC 2550 AGCGTGCCCC AGTTCAAGAA GGTGGTGTTC CAGGAGTTCA CCGACGGCAG 2600 CTTCACCCAG CCCCTGTACC GCGGCGAGCT GAACGAGCAC CTGGGCCTGC 2650 TGGGCCCCTA CATCCGCGCC GAGGTGGAGG ACAACATCAT GGTGACCTTC 2700 CGCAACCAGG CCAGCCGCCC CTACAGCTTC TACAGCAGCC TGATCAGCTA 2750 CGAGGAGGAC CAGCGCCAGG GCGCCGAGCC CCGCAAGAAC TTCGTGAAGC 2800 CCAACGAGAC CAAGACCTAC TTCTGGAAGG TGCAGCACCA CATGGCCCCC 2850 ACCAAGGACG AGTTCGACTG CAAGGCCTGG GCCTACTTCA GCGACGTGGA 2900 CCTGGAGAAG GACGTGCACA GCGGCCTGAT CGGCCCCCTG CTGGTGTGCC 2950 ACACCAACAC CCTGAACCCC GCCCACGGCC GCCAGGTGAC CGTGCAGGAG 3000 TTCGCCCTGT TCTTCACCAT CTTCGACGAG ACCAAGAGCT GGTACTTCAC 3050 CGAGAACATG GAGCGCAACT GCCGCGCCCC CTGCAACATC CAGATGGAGG 3100 ACCCCACCTT CAAGGAGAAC TACCGCTTCC ACGCCATCAA CGGCTACATC 3150 ATGGACACCC TGCCCGGCCT GGTGATGGCC CAGGACCAGC GCATCCGCTG 3200 GTACCTGCTG AGCATGGGCA GCAACGAGAA CATCCACAGC ATCCACTTCA 3250 GCGGCCACGT GTTCACCGTG CGCAAGAAGG AGGAGTACAA GATGGCCCTG 3300 TACAACCTGT ACCCCGGCGT GTTCGAGACC GTGGAGATGC TGCCCAGCAA 3350 GGCCGGCATC TGGCGCGTGG AGTGCCTGAT CGGCGAGCAC CTGCACGCCG 3400 GCATGAGCAC CCTGTTCCTG GTGTACAGCA ACAAGTGCCA GACCCCCCTG 3450 GGCATGGCCA GCGGCCACAT CCGCGACTTC CAGATCACCG CCAGCGGCCA 3500 GTACGGCCAG TGGGCCCCCA AGCTGGCCCG CCTGCACTAC AGCGGCAGCA 3550 TCAACGCCTG GAGCACCAAG GAGCCCTTCA GCTGGATCAA GGTGGACCTG 3600 CTGGCCCCCA TGATCATCCA CGGCATCAAG ACCCAGGGCG CCCGCCAGAA 3650 GTTCAGCAGC CTGTACATCA GCCAGTTCAT CATCATGTAC AGCCTGGACG 3700 GCAAGAAGTG GCAGACCTAC CGCGGCAACA GCACCGGCAC CCTGATGGTG 3750 TTCTTCGGCA ACGTGGACAG CAGCGGCATC AAGCACAACA TCTTCAACCC 3800 CCCCATCATC GCCCGCTACA TCCGCCTGCA CCCCACCCAC TACAGCATCC 3850 GCAGCACCCT GCGCATGGAG CTGATGGGCT GCGACCTGAA CAGCTGCAGC 3900 ATGCCCCTGG GCATGGAGAG CAAGGCCATC AGCGACGCCC AGATCACCGC 3950 CAGCAGCTAC TTCACCAACA TGTTCGCCAC CTGGAGCCCC AGCAAGGCCC 4000 GCCTGCACCT GCAGGGCCGC AGCAACGCCT GGCGCCCCCA GGTGAACAAC 4050 CCCAAGGAGT GGCTGCAGGT GGACTTCCAG AAGACCATGA AGGTGACCGG 4100 CGTGACCACC CAGGGCGTGA AGAGCCTGCT GACCAGCATG TACGTGAAGG 4150 AGTTCCTGAT CAGCAGCAGC CAGGACGGCC ACCAGTGGAC CCTGTTCTTC 4200 CAGAACGGCA AGGTGAAGGT GTTCCAGGGC AACCAGGACA GCTTCACCCC 4250 CGTGGTGAAC AGCCTGGACC CCCCCCTGCT GACCCGCTAC CTGCGCATCC 4300 ACCCCCAGAG CTGGGTGCAC CAGATCGCCC TGCGCATGGA GGTGCTGGGC 4350

		TGCGAGGCCC AGGACCTGTA CTGA	4374
15	rhFVIII-BDD CO6	ATGCAGATTG AGCTGAGCAC CTGTTTCTTC CTGTGCCTGC TGAGATTTTG	50
		CTTCTCAGCT ACCCGCAGGT ACTACCTGGG AGCCGTTGAG CTGTCCTGGG	100
		ATTACATGCA GTCAGATCTG GGGGAGCTGC CTGTGGACGC TCGGTTTCCC	150
		CCCAGAGTGC CAAAGTCCTT TCCCTTCAAC ACCAGCGTGG TGTACAAAAA	200
		GACACTTTTT GTTGAATTTA CTGACCACTT GTTCAACATC GCCAAGCCAC	250
		GACCCCCATG GATGGGCCTG CTGGGGCCAA CCATTCAGGC AGAGGTTTAC	300
		GACACAGTCG TGATCACACT GAAGAACATG GCCTCCCATC CAGTGTCTCT	350
		GCACGCCGTC GGTGTGTCCT ACTGGAAAGC ATCCGAGGGC GCCGAGTATG	400
		ACGACCAGAC CAGCCAGAGA GAGAAAGAGG ACGACAAAGT GTTCCCTGGA	450
		GGCAGCCACA CCTACGTGTG GCAGGTGTTG AAGGAAAATG GGCCCATGGC	500
		CAGTGACCCT TTGTGTCTGA CTTACTCATA CCTGTCTCAT GTGGATCTAG	550
		TCAAGGACCT GAATTCTGGA CTGATTGGGG CACTGCTTGT GTGCCGCGAA	600
		GGCAGCCTGG CCAAAGAAAA GACACAGACC CTTCACAAGT TCATCCTGCT	650
		GTTCGCCGTG TTCGACGAAG GCAAATCCTG GCACTCAGAA ACCAAAAACT	700
		CACTGATGCA GGACCGGGAT GCCGCCTCTG CCCGCGCATG GCCAAAAATG	750
		CACACCGTCA ACGGCTATGT CAATAGAAGT TTGCCCGGCC TCATTGGATG	800
		TCACAGGAAA AGCGTCTATT GGCATGTAAT CGGGATGGGA ACCACACCTG	850
		AGGTCCACAG CATATTTCTG GAAGGCCACA CATTTCTGGT GAGAAATCAT	900
		CGCCAGGCTT CCCTGGAAAT TTCCCCCATC ACCTTCTTGA CCGCCCAGAC	950
		ACTGCTCATG GATCTTGGGC AGTTTCTGCT GTTTTGTCAT ATTTCTTCTC	1000
		ACCAACACGA CGGAATGGAG GCCTACGTTA AGGTCGATAG TTGCCCTGAA	1050
		GAACCTCAGC TGAGGATGAA GAACAACGAG GAAGCCGAGG ACTACGATGA	1100
		CGATTTGACC GATTCCGAAA TGGACGTGGT GCGCTTTGAT GATGACAATT	1150
		CTCCATCCTT CATTCAGATT AGATCCGTCG CCAAGAAGCA CCCCAAGACC	1200
		TGGGTGCACT ACATTGCAGC CGAGGAGGAG GATTGGGACT ACGCCCCCCT	1250
		GGTGCTGGCA CCCGACGACC GAAGCTACAA ATCTCAGTAC CTGAACAATG	1300
		GTCCACAACG GATCGGCAGG AAGTACAAGA AAGTGCGGTT CATGGCCTAT	1350
		ACAGACGAAA CCTTCAAAAC CAGGGAGGCT ATCCAGCACG AGTCTGGGAT	1400
		TCTGGGACCA CTCCTGTACG GCGAAGTGGG CGACACCTTG TTAATTATCT	1450
		TCAAGAACCA GGCTAGTAGA CCTTATAACA TTTATCCCCA CGGCATTACC	1500
		GATGTGCGGC CTCTCTACTC TAGGCGGCTT CCAAAGGGGG TGAAACACCT	1550
		GAAGGACTTT CCCATCCTCC CTGGCGAAAT CTTTAAGTAT AAGTGGACAG	1600
		TGACCGTGGA GGATGGACCA ACCAAGAGCG ACCCCAGGTG CCTGACACGC	1650
		TATTATTCAA GCTTCGTGAA TATGGAAAGG GACCTCGCAT CTGGCTTGAT	1700
		CGGCCCTCTG CTGATATGTT ACAAGGAAAG CGTCGATCAG AGAGGAAATC	1750
		AGATCATGTC AGACAAAAGG AATGTGATCC TGTTCTCCGT CTTCGATGAA	1800
		AACAGGAGCT GGTATCTGAC AGAGAACATC CAGAGATTCC TGCCAAATCC	1850
		CGCCGGCGTC CAGCTGGAGG ACCCGGAGTT TCAGGCATCT AACATCATGC	1900
		ATTCCATTAA TGGTTACGTG TTCGACTCCC TGCAGCTGAG CGTGTGCCTC	1950
		CACGAGGTGG CCTACTGGTA CATCTTGAGC ATCGGCGCCC AGACCGACTT	2000
		TCTGAGCGTC TTTTTCTCCG GGTATACTTT CAAACATAAG ATGGTGTACG	2050
		AAGATACTCT GACGCTGTTC CCTTTCTCTG GGGAGACTGT GTTTATGTCT	2100
		ATGGAGAACC CTGGACTGTG GATTCTCGGA TGCCACAACA GTGACTTTCG	2150
		TAATAGAGGG ATGACTGCAC TGCTGAAGGT GTCCAGCTGT GATAAAAATA	2200
		CTGGCGACTA CTACGAAGAT AGCTATGAGG ATATCTCAGC ATACCTGCTG	2250
		AGCAAGAATA ACGCCATCGA GCCCCGAAGC TTCTCACAGA ATCCCCCTGT	2300
		CCTCAAGAGG CACCAGCGAG AGATCACAAG GACCACACTC CAGTCCGACC	2350
		AGGAGGAGAT TGACTACGAT GACACGATTT CTGTGGAGAT GAAAAAAGAG	2400
		GACTTTGACA TCTACGATGA GGATGAAAAC CAGAGCCCTA GGTCGTTCCA	2450
		GAAGAAAACA AGGCACTACT TCATTGCCGC CGTGGAGAGA CTGTGGGACT	2500
		ACGGAATGAG TAGTTCCCCA CACGTGTTGC GGAACAGAGC CCAGAGTGGG	2550
		TCCGTCCCAC AGTTCAAGAA GGTTGTTTTC CAGGAGTTCA CAGATGGCTC	2600
		CTTCACTCAG CCACTGTATC GCGGCGAGCT GAATGAGCAC TTGGGCTTAT	2650
		TGGGCCCCTA CATTCGCGCA GAAGTCGAAG ATAATATTAT GGTGACCTTC	2700

		CGCAACCAGG CCAGCCGGCC TTACTCATTC TACTCCTCTC TCATCTCTTA 2750 TGAGGAGGAT CAGCGCCAGG GCGCCGAACC CCGGAAGAAC TTTGTGAAGC 2800 CCAATGAAAC CAAAACTTAC TTTTGGAAGG TGCAGCACCA TATGGCGCCG 2850 ACGAAAGACG AATTTGACTG CAAAGCCTGG GCCTACTTCA GCGACGTCGA 2900 CTTGGAGAAG GACGTCCACA GCGGCCTGAT TGGCCCTTTG TTGGTCTGCC 2950 ATACCAATAC ACTCAACCCT GCCCACGGGA GGCAGGTGAC CGTGCAGGAG 3000 TTTGCCTTGT TCTTCACCAT CTTCGACGAA ACCAAGAGCT GGTACTTCAC 3050 AGAGAACATG GAGAGGAACT GCAGAGCACC CTGTAACATC CAGATGGAGG 3100 ACCCTACTTT CAAGGAAAAT TACAGGTTCC ATGCCATTAA TGGCTACATC 3150 ATGGATACCC TCCCCGGGCT TGTGATGGCT CAGGACCAGC GCATCCGCTG 3200 GTACCTGCTC TCAATGGGCT CCAACGAGAA CATTCATAGC ATCCACTTTA 3250 GTGGCCACGT GTTTACCGTG CGCAAGAAGG AGGAGTACAA GATGGCACTG 3300 TACAACCTGT ACCCTGGCGT GTTTGAGACA GTGGAGATGC TGCCATCCAA 3350 GGCCGGCATC TGGCGCGTGG AGTGCCTCAT TGGGGAGCAC CTCCATGCTG 3400 GCATGTCTAC ACTGTTCCTG GTGTACAGCA ACAAGTGTCA GACTCCACTC 3450 GGAATGGCCT CCGGGCATAT CCGCGATTTT CAGATCACGG CCTCTGGCCA 3500 GTATGGCCAA TGGGCTCCCA AGCTGGCCAG GCTGCACTAC AGTGGGAGTA 3550 TCAACGCTTG GAGCACCAAG GAGCCTTTCT CCTGGATCAA GGTGGACCTG 3600 CTTGCCCCCA TGATTATTCA CGGCATTAAG ACACAGGGGG CCAGGCAGAA 3650 ATTCTCCTCC CTGTACATCT CCCAGTTCAT CATCATGTAC AGTCTGGACG 3700 GCAAAAAGTG GCAGACCTAC CGCGGGAACA GTACCGGGAC ATTGATGGTG 3750 TTCTTCGGGA ACGTGGACTC TAGCGGCATT AAACACAACA TTTTCAACCC 3800 CCCCATCATT GCTAGGTATA TCAGGCTCCA TCCCACCCAC TATAGCATCA 3850 GGTCCACTCT GCGGATGGAG CTGATGGGCT GCGACCTTAA TTCATGCAGC 3900 ATGCCGCTGG GCATGGAGTC AAAGGCCATC TCCGACGCCC AAATCACCGC 3950 CTCCAGCTAC TTCACCAATA TGTTCGCCAC CTGGAGCCCC AGCAAGGCCC 4000 GGCTGCACCT GCAGGGCCGC AGCAACGCCT GGCGGCCTCA GGTGAACAAC 4050 CCCAAGGAGT GGCTGCAGGT GGACTTCCAG AAAACCATGA AGGTGACTGG 4100 GGTCACCACC CAGGGAGTCA AGAGCCTGCT GACCAGCATG TATGTGAAGG 4150 AGTTCTTGAT CAGCTCGTCA CAGGATGGCC ACCAGTGGAC TTTGTTCTTT 4200 CAGAACGGTA AGGTGAAAGT GTTCCAGGGA AACCAAGATT CCTTTACACC 4250 AGTGGTCAAC TCTCTGGATC CTCCCCTGCT GACACGGTAC CTGCGGATCC 4300 ATCCCCAGTC ATGGGTGCAC CAGATTGCTC TGCGCATGGA GGTGCTTGGC 4350 TGCGAGGCCC AGGACCTGTA CTGA 4374
16	rhFVIII-BDD CO6 sc2	ATGCAGATTG AGCTGAGCAC CTGTTTCTTC CTGTGCCTGC TGAGATTTTG 50 CTTCTCAGCT ACCCGCAGGT ACTACCTGGG AGCCGTTGAG CTGTCCTGGG 100 ATTACATGCA GTCAGATCTG GGGGAGCTGC CTGTGGACGC TCGGTTTCCC 150 CCCAGAGTGC CAAAGTCCTT TCCCTTCAAC ACCAGCGTGG TGTACAAAAA 200 GACACTTTTT GTTGAATTTA CTGACCACTT GTTCAACATC GCCAAGCCAC 250 GACCCCCATG GATGGGCCTG CTGGGGCCAA CCATTCAGGC AGAGGTTTAC 300 GACACAGTCG TGATCACACT GAAGAACATG GCCTCCCATC CAGTGTCTCT 350 GCACGCCGTC GGTGTGTCCT ACTGGAAAGC ATCCGAGGGC GCCGAGTATG 400 ACGACCAGAC CAGCCAGAGA GAGAAAGAGG ACGACAAAGT GTTCCCTGGA 450 GGCAGCCACA CCTACGTGTG GCAGGTGTTG AAGGAAAATG GGCCCATGGC 500 CAGTGACCCT TTGTGTCTGA CTTACTCATA CCTGTCTCAT GTGGATCTAG 550 TCAAGGACCT GAATTCTGGA CTGATTGGGG CACTGCTTGT GTGCCGCGAA 600 GGCAGCCTGG CCAAAGAAAA GACACAGACC CTTCACAAGT TCATCCTGCT 650 GTTCGCCGTG TTCGACGAAG GCAAATCCTG GCACTCAGAA ACCAAAAACT 700 CACTGATGCA GGACCGGGAT GCCGCCTCTG CCCGCGCATG GCCAAAAATG 750 CACACCGTCA ACGGCTATGT CAATAGAAGT TTGCCCGGCC TCATTGGATG 800 TCACAGGAAA AGCGTCTATT GGCATGTAAT CGGGATGGGA ACCACACCTG 850 AGGTCCACAG CATATTTCTG GAAGGCCACA CATTTCTGGT GAGAAATCAT 900 CGCCAGGCTT CCCTGGAAAT TTCCCCCATC ACCTTCTTGA CCGCCCAGAC 950 ACTGCTCATG GATCTTGGGC AGTTTCTGCT GTTTTGTCAT ATTTCTTCTC 1000 ACCAACACGA CGGAATGGAG GCCTACGTTA AGGTCGATAG TTGCCCTGAA 1050

		GAACCTCAGC TGAGGATGAA GAACAACGAG GAAGCCGAGG ACTACGATGA 1100
		CGATTTGACC GATTCCGAAA TGGACGTGGT GCGCTTTGAT GATGACAATT 1150
		CTCCATCCTT CATTCAGATT AGATCCGTCG CCAAGAAGCA CCCCAAGACC 1200
		TGGGTGCACT ACATTGCAGC CGAGGAGGAG GATTGGGACT ACGCCCCCCT 1250
		GGTGCTGGCA CCCGACGACC GAAGCTACAA ATCTCAGTAC CTGAACAATG 1300
		GTCCACAACG GATCGGCAGG AAGTACAAGA AAGTGCGGTT CATGGCCTAT 1350
		ACAGACGAAA CCTTCAAAAC CAGGGAGGCT ATCCAGCACG AGTCTGGGAT 1400
		TCTGGGACCA CTCCTGTACG GCGAAGTGGG CGACACCTTG TTAATTATCT 1450
		TCAAGAACCA GGCTAGTAGA CCTTATAACA TTTATCCCCA CGGCATTACC 1500
		GATGTGCGGC CTCTCTACTC TAGGCGGCTT CCAAAGGGGG TGAAACACCT 1550
		GAAGGACTTT CCCATCCTCC CTGGCGAAAT CTTTAAGTAT AAGTGGACAG 1600
		TGACCGTGGA GGATGGACCA ACCAAGAGCG ACCCCAGGTG CCTGACACGC 1650
		TATTATTCAA GCTTCGTGAA TATGGAAAGG GACCTCGCAT CTGGCTTGAT 1700
		CGGCCCTCTG CTGATATGTT ACAAGGAAAG CGTCGATCAG AGAGGAAATC 1750
		AGATCATGTC AGACAAAAGG AATGTGATCC TGTTCTCCGT CTTCGATGAA 1800
		AACAGGAGCT GGTATCTGAC AGAGAACATC CAGAGATTCC TGCCAAATCC 1850
		CGCCGGCGTC CAGCTGGAGG ACCCGGAGTT TCAGGCATCT AACATCATGC 1900
		ATTCCATTAA TGGTTACGTG TTCGACTCCC TGCAGCTGAG CGTGTGCCTC 1950
		CACGAGGTGG CCTACTGGTA CATCTTGAGC ATCGGCGCCC AGACCGACTT 2000
		TCTGAGCGTC TTTTTCTCCG GGTATACTTT CAAACATAAG ATGGTGTACG 2050
		AAGATACTCT GACGCTGTTC CCTTTCTCTG GGGAGACTGT GTTTATGTCT 2100
		ATGGAGAACC CTGGACTGTG GATTCTCGGA TGCCACAACA GTGACTTTCG 2150
		TAATAGAGGG ATGACTGCAC TGCTGAAGGT GTCCAGCTGT GATAAAAATA 2200
		CTGGCGACTA CTACGAAGAT AGCTATGAGG ATATCTCAGC ATACCTGCTG 2250
		AGCAAGAATA ACGCCATCGA GCCCCGAAGC TTCTCACAGA ATCCCCCTGT 2300
		CCTCAAGGCC CACCAGGCGG AGATCACAAG GACCACACTC CAGTCCGACC 2350
		AGGAGGAGAT TGACTACGAT GACACGATTT CTGTGGAGAT GAAAAAAGAG 2400
		GACTTTGACA TCTACGATGA GGATGAAAAC CAGAGCCCTA GGTCGTTCCA 2450
		GAAGAAAACA AGGCACTACT TCATTGCCGC CGTGGAGAGA CTGTGGGACT 2500
		ACGGAATGAG TAGTTCCCCA CACGTGTTGC GGAACAGAGC CCAGAGTGGG 2550
		TCCGTCCCAC AGTTCAAGAA GGTTGTTTTC CAGGAGTTCA CAGATGGCTC 2600
		CTTCACTCAG CCACTGTATC GCGGCGAGCT GAATGAGCAC TTGGGCTTAT 2650
		TGGGCCCCTA CATTCGCGCA GAAGTCGAAG ATAATATTAT GGTGACCTTC 2700
		CGCAACCAGG CCAGCCGGCC TTACTCATTC TACTCCTCTC TCATCTCTTA 2750
		TGAGGAGGAT CAGCGCCAGG GCGCCGAACC CCGGAAGAAC TTTGTGAAGC 2800
		CCAATGAAAC CAAAACTTAC TTTTGGAAGG TGCAGCACCA TATGGCGCCG 2850
		ACGAAAGACG AATTTGACTG CAAAGCCTGG GCCTACTTCA GCGACGTCGA 2900
		CTTGGAGAAG GACGTCCACA GCGGCCTGAT TGGCCCTTTG TTGGTCTGCC 2950
		ATACCAATAC ACTCAACCCT GCCCACGGGA GGCAGGTGAC CGTGCAGGAG 3000
		TTTGCCTTGT TCTTCACCAT CTTCGACGAA ACCAAGAGCT GGTACTTCAC 3050
		AGAGAACATG GAGAGGAACT GCAGAGCACC CTGTAACATC CAGATGGAGG 3100
		ACCCTACTTT CAAGGAAAAT TACAGGTTCC ATGCCATTAA TGGCTACATC 3150
		ATGGATACCC TCCCCGGGCT TGTGATGGCT CAGGACCAGC GCATCCGCTG 3200
		GTACCTGCTC TCAATGGGCT CCAACGAGAA CATTCATAGC ATCCACTTTA 3250
		GTGGCCACGT GTTTACCGTG CGCAAGAAGG AGGAGTACAA GATGGCACTG 3300
		TACAACCTGT ACCCTGGCGT GTTTGAGACA GTGGAGATGC TGCCATCCAA 3350
		GGCCGGCATC TGGCGCGTGG AGTGCCTCAT TGGGGAGCAC CTCCATGCTG 3400
		GCATGTCTAC ACTGTTCCTG GTGTACAGCA ACAAGTGTCA GACTCCACTC 3450
		GGAATGGCCT CCGGGCATAT CCGCGATTTT CAGATCACGG CCTCTGGCCA 3500
		GTATGGCCAA TGGGCTCCCA AGCTGGCCAG GCTGCACTAC AGTGGGAGTA 3550
		TCAACGCTTG GAGCACCAAG GAGCCTTTCT CCTGGATCAA GGTGGACCTG 3600
		CTTGCCCCCA TGATTATTCA CGGCATTAAG ACACAGGGGG CCAGGCAGAA 3650
		ATTCTCCTCC CTGTACATCT CCCAGTTCAT CATCATGTAC AGTCTGGACG 3700
		GCAAAAAGTG GCAGACCTAC CGCGGGAACA GTACCGGGAC ATTGATGGTG 3750
		TTCTTCGGGA ACGTGGACTC TAGCGGCATT AAACACAACA TTTTCAACCC 3800

		CCCCATCATT GCTAGGTATA TCAGGCTCCA TCCCACCCAC TATAGCATCA 3850 GGTCCACTCT GCGGATGGAG CTGATGGGCT GCGACCTTAA TTCATGCAGC 3900 ATGCCGCTGG GCATGGAGTC AAAGGCCATC TCCGACGCCC AAATCACCGC 3950 CTCCAGCTAC TTCACCAATA TGTTCGCCAC CTGGAGCCCC AGCAAGGCCC 4000 GGCTGCACCT GCAGGGCCGC AGCAACGCCT GGCGGCCTCA GGTGAACAAC 4050 CCCAAGGAGT GGCTGCAGGT GGACTTCCAG AAAACCATGA AGGTGACTGG 4100 GGTCACCACC CAGGGAGTCA AGAGCCTGCT GACCAGCATG TATGTGAAGG 4150 AGTTCTTGAT CAGCTCGTCA CAGGATGGCC ACCAGTGGAC TTTGTTCTTT 4200 CAGAACGGTA AGGTGAAAGT GTTCCAGGGA AACCAAGATT CCTTTACACC 4250 AGTGGTCAAC TCTCTGGATC CTCCCCTGCT GACACGGTAC CTGCGGATCC 4300 ATCCCCAGTC ATGGGTGCAC CAGATTGCTC TGCGCATGGA GGTGCTTGGC 4350 TGCGAGGCCC AGGACCTGTA CTGA 4374
17	rhScFVIII-BDD 回加 (AHQA)	ATGCAGATTG AGCTGAGCAC CTGTTTCTTC CTGTGCCTGC TGAGATTTTG 50 CTTCTCAGCT ACCCGCAGGT ACTACCTGGG AGCCGTTGAG CTGTCCTGGG 100 ATTACATGCA GTCAGATCTG GGGGAGCTGC CTGTGGACGC TCGGTTTCCC 150 CCCAGAGTGC CAAAGTCCTT TCCCTTCAAC ACCAGCGTGG TGTACAAAAA 200 GACACTTTTT GTTGAATTTA CTGACCACTT GTTCAACATC GCCAAGCCAC 250 GACCCCCATG GATGGGCCTG CTGGGGCCAA CCATTCAGGC AGAGGTTTAC 300 GACACAGTCG TGATCACACT GAAGAACATG GCCTCCCATC CAGTGTCTCT 350 GCACGCCGTC GGTGTGTCCT ACTGGAAAGC ATCCGAGGGC GCCGAGTATG 400 ACGACCAGAC CAGCCAGAGA GAGAAAGAGG ACGACAAAGT GTTCCCTGGA 450 GGCAGCCACA CCTACGTGTG GCAGGTGTTG AAGGAAAATG GGCCCATGGC 500 CAGTGACCCT TTGTGTCTGA CTTACTCATA CCTGTCTCAT GTGGATCTAG 550 TCAAGGACCT GAATTCTGGA CTGATTGGGG CACTGCTTGT GTGCCGCGAA 600 GGCAGCCTGG CCAAAGAAAA GACACAGACC CTTCACAAGT TCATCCTGCT 650 GTTCGCCGTG TTCGACGAAG GCAAATCCTG GCACTCAGAA ACCAAAAACT 700 CACTGATGCA GGACCGGGAT GCCGCCTCTG CCCGCGCATG GCCAAAAATG 750 CACACCGTCA ACGGCTATGT CAATAGAAGT TTGCCCGGCC TCATTGGATG 800 TCACAGGAAA AGCGTCTATT GGCATGTAAT CGGGATGGGA ACCACACCTG 850 AGGTCCACAG CATATTTCTG GAAGGCCACA CATTTCTGGT GAGAAATCAT 900 CGCCAGGCTT CCCTGGAAAT TTCCCCCATC ACCTTCTTGA CCGCCCAGAC 950 ACTGCTCATG GATCTTGGGC AGTTTCTGCT GTTTTGTCAT ATTTCTTCTC 1000 ACCAACACGA CGGAATGGAG GCCTACGTTA AGGTCGATAG TTGCCCTGAA 1050 GAACCTCAGC TGAGGATGAA GAACAACGAG GAAGCCGAGG ACTACGATGA 1100 CGATTTGACC GATTCCGAAA TGGACGTGGT GCGCTTTGAT GATGACAATT 1150 CTCCATCCTT CATTCAGATT AGATCCGTCG CCAAGAAGCA CCCCAAGACC 1200 TGGGTGCACT ACATTGCAGC CGAGGAGGAG GATTGGGACT ACGCCCCCCT 1250 GGTGCTGGCA CCCGACGACC GAAGCTACAA ATCTCAGTAC CTGAACAATG 1300 GTCCACAACG GATCGGCAGG AAGTACAAGA AAGTGCGGTT CATGGCCTAT 1350 ACAGACGAAA CCTTCAAAAC CAGGGAGGCT ATCCAGCACG AGTCTGGGAT 1400 TCTGGGACCA CTCCTGTACG GCGAAGTGGG CGACACCTTG TTAATTATCT 1450 TCAAGAACCA GGCTAGTAGA CCTTATAACA TTTATCCCCA CGGCATTACC 1500 GATGTGCGGC CTCTCTACTC TAGGCGGCTT CCAAAGGGGG TGAAACACCT 1550 GAAGGACTTT CCCATCCTCC CTGGCGAAAT CTTTAAGTAT AAGTGGACAG 1600 TGACCGTGGA GGATGGACCA ACCAAGAGCG ACCCCAGGTG CCTGACACGC 1650 TATTATTCAA GCTTCGTGAA TATGGAAAGG GACCTCGCAT CTGGCTTGAT 1700 CGGCCCTCTG CTGATATGTT ACAAGGAAAG CGTCGATCAG AGAGGAAATC 1750 AGATCATGTC AGACAAAAGG AATGTGATCC TGTTCTCCGT CTTCGATGAA 1800 AACAGGAGCT GGTATCTGAC AGAGAACATC CAGAGATTCC TGCCAAATCC 1850 CGCCGGCGTC CAGCTGGAGG ACCCGGAGTT TCAGGCATCT AACATCATGC 1900 ATTCCATTAA TGGTTACGTG TTCGACTCCC TGCAGCTGAG CGTGTGCCTC 1950 CACGAGGTGG CCTACTGGTA CATCTTGAGC ATCGGCGCCC AGACCGACTT 2000 TCTGAGCGTC TTTTTCTCCG GGTATACTTT CAAACATAAG ATGGTGTACG 2050 AAGATACTCT GACGCTGTTC CCTTTCTCTG GGGAGACTGT GTTTATGTCT 2100 ATGGAGAACC CTGGACTGTG GATTCTCGGA TGCCACAACA GTGACTTTCG 2150

		TAATAGAGGG ATGACTGCAC TGCTGAAGGT GTCCAGCTGT GATAAAAATA 2200 CTGGCGACTA CTACGAAGAT AGCTATGAGG ATATCTCAGC ATACCTGCTG 2250 AGCAAGAATA ACGCCATCGA GCCCCGAAGC TTCTCACAGA ATGCCACCAA 2300 CGTGAGCAAC AACAGCAACA CCAGCAACGA CAGCAACGTG AGCCCCCCTG 2350 TCCTCAAGGC CCACCAGGCG GAGATCACAA GGACCACACT CCAGTCCGAC 2400 CAGGAGGAGA TTGACTACGA TGACACGATT TCTGTGGAGA TGAAAAAAGA 2450 GGACTTTGAC ATCTACGATG AGGATGAAAA CCAGAGCCCT AGGTCGTTCC 2500 AGAAGAAAAC AAGGCACTAC TTCATTGCCG CCGTGGAGAG ACTGTGGGAC 2550 TACGGAATGA GTAGTTCCCC ACACGTGTTG CGGAACAGAG CCCAGAGTGG 2600 GTCCGTCCCA CAGTTCAAGA AGGTTGTTTT CCAGGAGTTC ACAGATGGCT 2650 CCTTCACTCA GCCACTGTAT CGCGGCGAGC TGAATGAGCA CTTGGGCTTA 2700 TTGGGCCCCT ACATTCGCGC AGAAGTCGAA GATAATATTA TGGTGACCTT 2750 CCGCAACCAG GCCAGCCGGC CTTACTCATT CTACTCCTCT CTCATCTCTT 2800 ATGAGGAGGA TCAGCGCCAG GGCGCCGAAC CCCGGAAGAA CTTTGTGAAG 2850 CCCAATGAAA CCAAAACTTA CTTTTGGAAG GTGCAGCACC ATATGGCGCC 2900 GACGAAAGAC GAATTTGACT GCAAAGCCTG GGCCTACTTC AGCGACGTCG 2950 ACTTGGAGAA GGACGTCCAC AGCGGCCTGA TTGGCCCTTT GTTGGTCTGC 3000 CATACCAATA CACTCAACCC TGCCCACGGG AGGCAGGTGA CCGTGCAGGA 3050 GTTTGCCTTG TTCTTCACCA TCTTCGACGA AACCAAGAGC TGGTACTTCA 3100 CAGAGAACAT GGAGAGGAAC TGCAGAGCAC CCTGTAACAT CCAGATGGAG 3150 GACCCTACTT TCAAGGAAAA TTACAGGTTC CATGCCATTA ATGGCTACAT 3200 CATGGATACC CTCCCCGGGC TTGTGATGGC TCAGGACCAG CGCATCCGCT 3250 GGTACCTGCT CTCAATGGGC TCCAACGAGA ACATTCATAG CATCCACTTT 3300 AGTGGCCACG TGTTTACCGT GCGCAAGAAG GAGGAGTACA AGATGGCACT 3350 GTACAACCTG TACCCTGGCG TGTTTGAGAC AGTGGAGATG CTGCCATCCA 3400 AGGCCGGCAT CTGGCGCGTG GAGTGCCTCA TTGGGGAGCA CCTCCATGCT 3450 GGCATGTCTA CACTGTTCCT GGTGTACAGC AACAAGTGTC AGACTCCACT 3500 CGGAATGGCC TCCGGGCATA TCCGCGATTT TCAGATCACG GCCTCTGGCC 3550 AGTATGGCCA ATGGGCTCCC AAGCTGGCCA GGCTGCACTA CAGTGGGAGT 3600 ATCAACGCTT GGAGCACCAA GGAGCCTTTC TCCTGGATCA AGGTGGACCT 3650 GCTTGCCCCC ATGATTATTC ACGGCATTAA GACACAGGGG GCCAGGCAGA 3700 AATTCTCCTC CCTGTACATC TCCCAGTTCA TCATCATGTA CAGTCTGGAC 3750 GGCAAAAAGT GGCAGACCTA CCGCGGGAAC AGTACCGGGA CATTGATGGT 3800 GTTCTTCGGG AACGTGGACT CTAGCGGCAT TAAACACAAC ATTTTCAACC 3850 CCCCCATCAT TGCTAGGTAT ATCAGGCTCC ATCCCACCCA CTATAGCATC 3900 AGGTCCACTC TGCGGATGGA GCTGATGGGC TGCGACCTTA ATTCATGCAG 3950 CATGCCGCTG GGCATGGAGT CAAAGGCCAT CTCCGACGCC CAAATCACCG 4000 CCTCCAGCTA CTTCACCAAT ATGTTCGCCA CCTGGAGCCC CAGCAAGGCC 4050 CGGCTGCACC TGCAGGGCCG CAGCAACGCC TGGCGGCCTC AGGTGAACAA 4100 CCCCAAGGAG TGGCTGCAGG TGGACTTCCA GAAAACCATG AAGGTGACTG 4150 GGGTCACCAC CCAGGGAGTC AAGAGCCTGC TGACCAGCAT GTATGTGAAG 4200 GAGTTCTTGA TCAGCTCGTC ACAGGATGGC CACCAGTGGA CTTTGTTCTT 4250 TCAGAACGGT AAGGTGAAAG TGTTCCAGGG AAACCAAGAT TCCTTTACAC 4300 CAGTGGTCAA CTCTCTGGAT CCTCCCCTGC TGACACGGTA CCTGCGGATC 4350 CATCCCCAGT CATGGGTGCA CCAGATTGCT CTGCGCATGG AGGTGCTTGG 4400 CTGCGAGGCC CAGGACCTGT ACTAA 4425

表6：ARPE-19細胞中表現的FIX編碼序列

SEQ ID NO.	序列名稱	核苷酸序列
18	rhFIX Padua	ATGCAGCGCG TGAACATGAT CATGGCAGAA TCACCAGGCC TCATCACCAT 50 CTGCCTTTTA GGATATCTAC TCAGTGCTGA ATGTACAGTT TTTCTTGATC 100 ATGAAAACGC CAACAAAATT CTGAATCGGC CAAAGAGGTA TAATTCAGGT 150

		AAATTGGAAG AGTTTGTTCA AGGGAACCTT GAGAGAGAAT GTATGGAAGA 200 AAAGTGTAGT TTTGAAGAAG CACGAGAAGT TTTTGAAAAC ACTGAAAGAA 250 CAACTGAATT TTGGAAGCAG TATGTTGATG GAGATCAGTG TGAGTCCAAT 300 CCATGTTTAA ATGGCGGCAG TTGCAAGGAT GACATTAATT CCTATGAATG 350 TTGGTGTCCC TTTGGATTTG AAGGAAAGAA CTGTGAATTA GATGTAACAT 400 GTAACATTAA GAATGGCAGA TGCGAGCAGT TTTGTAAAAA TAGTGCTGAT 450 AACAAGGTGG TTTGCTCCTG TACTGAGGGA TATCGACTTG CAGAAAACCA 500 GAAGTCCTGT GAACCAGCAG TGCCATTTCC ATGTGGAAGA GTTTCTGTTT 550 CACAAACTTC TAAGCTCACC CGTGCTGAGA CTGTTTTTCC TGATGTGGAC 600 TATGTAAATT CTACTGAAGC TGAAACCATT TTGGATAACA TCACTCAAAG 650 CACCCAATCA TTTAATGACT TCACTCGGGT TGTTGGTGGA GAAGATGCCA 700 AACCAGGTCA ATTCCCTTGG CAGGTTGTTT TGAATGGTAA AGTTGATGCA 750 TTCTGTGGAG GCTCTATCGT TAATGAAAAA TGGATTGTAA CTGCTGCCCA 800 CTGTGTTGAA ACTGGTGTTA AAATTACAGT TGTCGCAGGT GAACATAATA 850 TTGAGGAGAC AGAACATACA GAGCAAAAGC GAAATGTGAT TCGAATTATT 900 CCTCACCACA ACTACAATGC AGCTATTAAT AAGTACAACC ATGACATTGC 950 CCTTCTGGAA CTGGACGAAC CCTTAGTGCT AAACAGCTAC GTTACACCTA 1000 TTTGCATTGC TGACAAGGAA TACACGAACA TCTTCCTCAA ATTTGGATCT 1050 GGCTATGTAA GTGGCTGGGG AAGAGTCTTC CACAAAGGGA GATCAGCTTT 1100 AGTTCTTCAG TACCTTAGAG TTCCACTTGT TGACCGAGCC ACATGTCTTC 1150 TGTCTACAAA GTTCACCATC TATAACAACA TGTTCTGTGC TGGCTTCCAT 1200 GAAGGAGGTA GAGATTCATG TCAAGGAGAT AGTGGGGGAC CCCATGTTAC 1250 TGAAGTGGAA GGGACCAGTT TCTTAACTGG AATTATTAGC TGGGGTGAAG 1300 AGTGTGCAAT GAAAGGCAAA TATGGAATAT ATACCAAGGT ATCCCGGTAT 1350 GTCAACTGGA TTAAGGAAAA AACAAAGCTC ACTTAA 1386
19	rhFIX Padua CO2	ATGCAGCGCG TGAACATGAT TATGGCCGAG TCTCCCGGCC TGATCACCAT 50 CTGTCTGCTG GGCTATCTGC TGAGCGCCGA GTGCACCGTG TTTCTGGATC 100 ACGAGAACGC CAACAAGATC CTGAACAGAC CCAAGCGGTA CAACAGCGGC 150 AAGCTGGAAG AGTTCGTGCA GGGCAACCTG GAACGCGAGT GCATGGAAGA 200 GAAGTGCAGC TTCGAAGAGG CCAGAGAGGT GTTCGAGAAC ACCGAGAGAA 250 CCACCGAGTT CTGGAAGCAG TACGTGGACG GCGATCAGTG CGAGAGCAAC 300 CCTTGTCTGA ATGGCGGCAG CTGCAAGGAC GACATCAACA GCTACGAGTG 350 CTGGTGCCCC TTCGGCTTCG AGGGCAAGAA TTGCGAGCTG GACGTGACCT 400 GCAACATCAA GAACGGCAGA TGCGAGCAGT TCTGCAAGAA CAGCGCCGAC 450 AACAAGGTCG TGTGCTCCTG CACAGAGGGC TACAGACTGG CCGAGAACCA 500 GAAGTCTTGC GAGCCCGCTG TGCCCTTTCC ATGTGGCAGA GTGTCTGTGT 550 CCCAGACCAG CAAGCTGACC AGAGCCGAGA CAGTGTTCCC CGACGTGGAC 600 TACGTGAACA GCACCGAGGC CGAGACAATC CTGGACAACA TCACCCAGAG 650 CACCCAGTCC TTCAACGACT TCACCAGAGT CGTCGGCGGC GAGGATGCTA 700 AGCCTGGACA GTTTCCTTGG CAAGTGGTGC TGAACGGCAA GGTGGACGCT 750 TTTTGTGGCG GCTCCATCGT GAACGAGAAG TGGATCGTGA CCGCCGCTCA 800 CTGTGTGGAA ACCGGCGTGA AGATTACAGT GGTGGCCGGC GAGCACAACA 850 TCGAGGAAAC AGAGCACACC GAGCAGAAAC GGAACGTGAT CAGAATCATC 900 CCTCACCACA ACTACAACGC CGCCATCAAC AAGTACAACC ACGATATCGC 950 CCTGCTGGAA CTGGACGAGC CCCTGGTCCT GAACTCTTAC GTGACCCCTA 1000 TCTGTATCGC CGACAAAGAG TACACCAACA TCTTTCTGAA GTTCGGCAGC 1050 GGCTACGTGT CCGGCTGGGG AAGAGTTTTC CACAAGGGCA GATCAGCCCT 1100 GGTGCTGCAG TACCTGAGAG TGCCCCTGGT GGATAGAGCC ACATGCCTGC 1150 TGAGCACCAA GTTCACCATC TACAACAACA TGTTCTGCGC CGGCTTCCAC 1200 GAAGGCGGCA GAGATTCTTG TCAAGGCGAT TCTGGCGGCC CTCACGTGAC 1250 AGAGGTTGAG GGCACAAGCT TTCTGACCGG CATCATCAGC TGGGGCGAAG 1300 AGTGTGCCAT GAAGGGGAAG TACGGCATCT ACACCAAGGT GTCCAGATAC 1350 GTGAACTGGA TCAAAGAAAA GACCAAGCTC ACCTGA 1386
20	rHFIX Padua CO3	ATGCAGCGCG TGAACATGAT CATGGCCGAG AGCCCCGGCC TGATCACCAT 50 CTGCCTGCTG GGCTACCTGC TGAGCGCCGA GTGCACCGTG TTCCTGGACC 100

		ACGAGAACGC CAACAAGATC CTGAACCGCC CCAAGCGCTA CAACAGCGGC 150 AAGCTGGAGG AGTTCGTGCA GGGCAACCTG GAGCGCGAGT GCATGGAGGA 200 GAAGTGCAGC TTCGAGGAGG CCCGCGAGGT GTTCGAGAAC ACCGAGCGCA 250 CCACCGAGTT CTGGAAGCAG TACGTGGACG GCGACCAGTG CGAGAGCAAC 300 CCCTGCCTGA ACGGCGGCAG CTGCAAGGAC GACATCAACA GCTACGAGTG 350 CTGGTGCCCC TTCGGCTTCG AGGGCAAGAA CTGCGAGCTG GACGTGACCT 400 GCAACATCAA GAACGGCCGC TGCGAGCAGT TCTGCAAGAA CAGCGCCGAC 450 AACAAGGTGG TGTGCAGCTG CACCGAGGGC TACCGCCTGG CCGAGAACCA 500 GAAGAGCTGC GAGCCCGCCG TGCCCTTCCC CTGCGGCCGC GTGAGCGTGA 550 GCCAGACCAG CAAGCTGACC CGCGCCGAGA CTGTGTTCCC CGACGTGGAC 600 TACGTGAACA GCACCGAGGC CGAAACGATC CTGGACAACA TCACCCAGAG 650 CACCCAGAGC TTCAACGACT TCACCCGCGT GGTGGGCGGC GAGGACGCCA 700 AGCCCGGCCA GTTCCCCTGG CAGGTGGTGC TGAACGGCAA GGTGGACGCC 750 TTCTGCGGCG GCAGCATCGT GAACGAGAAG TGGATCGTGA CCGCCGCCCA 800 CTGCGTGGAA ACCGGCGTGA AGATCACCGT GGTGGCCGGC GAGCACAACA 850 TCGAGGAAAC CGAGCACACC GAGCAGAAGC GCAACGTGAT CCGCATCATC 900 CCCCACCACA ACTACAACGC CGCCATCAAC AAGTACAACC ACGACATCGC 950 CCTGCTGGAG CTGGACGAGC CCCTGGTGCT GAACAGCTAC GTGACCCCCA 1000 TCTGCATCGC CGACAAGGAG TACACCAACA TCTTCCTGAA GTTCGGCAGC 1050 GGCTACGTGA GCGGCTGGGG CCGCGTGTTC CACAAGGGCC GCAGCGCCCT 1100 GGTGCTGCAG TACCTGCGCG TGCCCCTGGT GGACCGCGCC ACCTGCCTGC 1150 TGAGCACCAA GTTCACCATC TACAACAACA TGTTCTGCGC CGGCTTCCAC 1200 GAGGGCGGCC GCGACAGCTG CCAGGGCGAC AGCGGCGGCC CCCACGTGAC 1250 CGAGGTGGAG GGCACCAGCT TCCTGACCGG CATCATCAGC TGGGGCGAGG 1300 AGTGCGCCAT GAAGGGCAAG TACGGCATCT ACACCAAGGT GAGCCGCTAC 1350 GTGAACTGGA TCAAGGAGAA AACCAAGCTG ACCTAA 1386
21	rhFIX Padua CO5	ATGCAGCGGG TGAACATGAT CATGGCCGAG AGCCCCGGGC TGATCACCAT 50 CTGTCTGCTG GGGTACCTGC TGTCCGCCGA GTGCACCGTG TTCCTGGACC 100 ACGAGAACGC CAACAAGATC CTGAATCGCC CCAAGAGATA CAATTCCGGA 150 AAGCTGGAAG AGTTTGTGCA GGGCAACCTG GAGAGAGAGT GCATGGAAGA 200 GAAGTGCTCC TTCGAGGAGG CCCGGGAGGT GTTCGAGAAT ACTGAACGGA 250 CAACAGAGTT CTGGAAGCAG TATGTGGACG GCGACCAGTG TGAGAGCAAC 300 CCCTGTCTGA ACGGCGGGAG CTGCAAGGAC GACATTAATT CCTACGAATG 350 CTGGTGCCCA TTCGGCTTCG AGGGCAAGAA CTGCGAGCTG GACGTGACCT 400 GCAACATCAA GAACGGCCGC TGCGAGCAGT TTTGCAAGAA CTCCGCCGAC 450 AACAAGGTGG TGTGTTCTTG CACCGAGGGC TACCGCCTGG CCGAAAACCA 500 GAAGAGCTGT GAGCCTGCCG TGCCCTTCCC CTGCGGCCGG GTGTCTGTGT 550 CCCAGACCTC CAAGCTGACC AGAGCCGAAA CCGTGTTTCC AGATGTGGAC 600 TACGTGAATA GCACCGAGGC CGAGACTATC CTCGACAACA TCACCCAGTC 650 CACCCAGAGC TTTAACGACT TCACCCGCGT GGTGGGCGGC GAGGACGCCA 700 AGCCCGGCCA GTTCCCCTGG CAGGTGGTGC TCAACGGAAA GGTGGACGCC 750 TTCTGCGGAG GCAGCATCGT GAATGAAAAG TGGATCGTGA CAGCCGCCCA 800 CTGCGTGGAA ACAGGGGTGA AGATCACCGT GGTGGCTGGA GAGCACAACA 850 TCGAGGAGAC AGAGCACACC GAACAGAAGA GGAATGTGAT CAGGATCATC 900 CCCCACCACA ACTATAATGC CGCCATCAAC AAGTACAACC ACGACATCGC 950 CCTGCTGGAG CTGGATGAGC CCCTGGTGCT CAACAGCTAC GTGACCCCCA 1000 TCTGCATCGC TGACAAGGAG TACACCAACA TCTTCCTGAA GTTCGGCTCC 1050 GGCTACGTGT CTGGCTGGGG CCGCGTGTTC CACAAGGGAA GAAGCGCCCT 1100 CGTGCTGCAG TACCTGCGGG TGCCACTGGT GGACAGGGCC ACCTGCCTGC 1150 TGAGCACTAA GTTCACCATT TACAACAACA TGTTCTGCGC CGGCTTCCAC 1200 GAGGGCGGCA GGGACTCCTG CCAGGGCGAC AGCGGCGGCC CCCATGTGAC 1250 CGAGGTGGAG GGCACCTCCT TTCTGACTGG CATTATCTCC TGGGGCGAGG 1300 AGTGCGCCAT GAAGGGGAAG TATGGCATCT ACACCAAGGT GTCCCGCTAC 1350 GTGAACTGGA TTAAGGAGAA AACCAAGCTG ACCTGA 1386

表7：表現載體序列

SEQ ID NO.	組分	核苷酸序列
22	5′ ITR	TTAACCCTAG AAAGATAGTC TGCGTAAAAT TGACGCATGC ATTCTTGAAA TATTGCTCTC TCTTTCTAAA TAGCGCGAAT CCGTCGCTGT GCATTTAGGA CATCTCAGTC GCCGCTTGGA GCTCCCGTGA GGCGTGCTTG TCAATGCGGT AAGTGTCACT GATTTTGAAC TATAACGACC GCGTGAGTCA AAATGACGCA TGATTATCTT TTACGTGACT TTTAAGATTT AACTCATACG ATAATTATAT TGTTATTTCA TGTTCTACTT ACGTGATAAC TTATTATATA TATATTTTCT TGTTATAGAT ATC
23	CAG 啟動子	CTCGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT ATTTACGGTA AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTCGAGG TGAGCCCCAC GTTCTGCTTC ACTCTCCCCA TCTCCCCCCC CTCCCCACCC CCAATTTTGT ATTTATTTAT TTTTTAATTA TTTTGTGCAG CGATGGGGGC GGGGGGGGGG GGGGGGCGCG CGCCAGGCGG GGCGGGGCGG GGCGAGGGGC GGGGCGGGGC GAGGCGGAGA GGTGCGGCGG CAGCCAATCA GAGCGGCGCG CTCCGAAAGT TTCCTTTTAT GGCGAGGCGG CGGCGGCGGC GGCCCTATAA AAAGCGAAGC GCGCGGCGGG CGGGAGTCGC TGCGCGCTGC CTTCGCCCCG TGCCCCGCTC CGCCGCCGCC TCGCGCCGCC CGCCCCGGCT CTGACTGACC GCGTTACTCC CACAGGTGAG CGGGCGGGAC GGCCCTTCTC CTCCGGGCTG TAATTAGCGC TTGGTTTAAT GACGGCTTGT TTCTTTTCTG TGGCTGCGTG AAAGCCTTGA GGGGCTCCGG GAGGGCCCTT TGTGCGGGGG GAGCGGCTCG GGGGGTGCGT GCGTGTGTGT GTGCGTGGGG AGCGCCGCGT GCGGCTCCGC GCTGCCCGGC GGCTGTGAGC GCTGCGGGCG CGGCGCGGGG CTTTGTGCGC TCCGCAGTGT GCGCGAGGGG AGCGCGGCCG GGGGCGGTGC CCCGCGGTGC GGGGGGGGCT GCGAGGGGAA CAAAGGCTGC GTGCGGGGTG TGTGCGTGGG GGGGTGAGCA GGGGGTGTGG GCGCGTCGGT CGGGCTGCAA CCCCCCCTGC ACCCCCCTCC CCGAGTTGCT GAGCACGGCC CGGCTTCGGG TGCGGGGCTC CGTACGGGGC GTGGCGCGGG GCTCGCCGTG CCGGGCGGGG GGTGGCGGCA GGTGGGGGTG CCGGGCGGGG CGGGGCCGCC TCGGGCCGGG GAGGGCTCGG GGGAGGGGCG CGGCGGCCCC CGGAGCGCCG GCGGCTGTCG AGGCGCGGCG AGCCGCAGCC ATTGCCTTTT ATGGTAATCG TGCGAGAGGG CGCAGGGACT TCCTTTGTCC CAAATCTGTG CGGAGCCGAA ATCTGGGAGG CGCCGCCGCA CCCCCTCTAG CGGGCGCGGG GCGAAGCGGT GCGGCGCCGG CAGGAAGGAA ATGGGCGGGG AGGGCCTTCG TGCGTCGCCG CGCCGCCGTC CCCTTCTCCC TCTCCAGCCT CGGGGCTGTC CGCGGGGGGA CGGCTGCCTT CGGGGGGGAC GGGGCAGGGC GGGGTTCGGC TTCTGGCGTG TGACCGGCGG CTCTAGAGCC TCTGCTAACC ATGTTCATGC CTTCTTCTTT TTCCTACAGC TCCTGGGCAA CGTGCTGGTT ATTGTGCTGT CTCATCATTT TGGCAAAGAA TTG
24	rBG pA	TCCTCAGGTG CAGGCTGCCT ATCAGAAGGT GGTGGCTGGT GTGGCCAATG CCCTGGCTCA CAAATACCAC TGAGATCTTT TTCCCTCTGC CAAAAATTAT GGGGACATCA TGAAGCCCCT TGAGCATCTG ACTTCTGGCT AATAAAGGAA ATTTATTTTC ATTGCAATAG TGTGTTGGAA TTTTTTGTGT CTCTCACTCG GAAGGACATA TGGGAGGGCA AATCATTTAA AACATCAGAA TGAGTATTTG GTTTAGAGTT TGGCAACATA TGCCCATATG CTGGCTGCCA TGAACAAAGG TTGGCTATAA AGAGGTCATC AGTATATGAA ACAGCCCCCT GCTGTCCATT

		CCTTATTCCA TAGAAAAGCC TTGACTTGAG GTTAGATTTT TTTTATATTT TGTTTTGTGT TATTTTTTTC TTTAACATCC CTAAAATTTT CCTTACATGT TTTACTAGCC AGATTTTTCC TCCTCTCCTG ACTACTCCCA GTCATAGCTG TCCCTCTTCT CTTATGGAGA TC
25	3′ ITR	TTAACCCTAG AAAGATAATC ATATTGTGAC GTACGTTAAA GATAATCATG CGTAAAATTG ACGCATGTGT TTTATCGGTC TGTATATCGA GGTTTATTTA TTAATTTGAA TAGATATTAA GTTTTATTAT ATTTACACTT ACATACTAAT AATAAATTCA ACAAACAATT TATTTATGTT TATTTATTTA TTAAAAAAAA ACAAAAACTC AAAATTTCTT CTATAAAGTA ACAAA
26	載體	TTAACCCTAG AAAGATAGTC TGCGTAAAAT TGACGCATGC ATTCTTGAAA TATTGCTCTC TCTTTCTAAA TAGCGCGAAT CCGTCGCTGT GCATTTAGGA CATCTCAGTC GCCGCTTGGA GCTCCCGTGA GGCGTGCTTG TCAATGCGGT AAGTGTCACT GATTTTGAAC TATAACGACC GCGTGAGTCA AAATGACGCA TGATTATCTT TTACGTGACT TTTAAGATTT AACTCATACG ATAATTATAT TGTTATTTCA TGTTCTACTT ACGTGATAAC TTATTATATA TATATTTTCT TGTTATAGAT ATCATCAACT TTGTATAGAA AAGTTGCTCG ACATTGATTA TTGACTAGTT ATTAATAGTA ATCAATTACG GGGTCATTAG TTCATAGCCC ATATATGGAG TTCCGCGTTA CATAACTTAC GGTAAATGGC CCGCCTGGCT GACCGCCCAA CGACCCCCGC CCATTGACGT CAATAATGAC GTATGTTCCC ATAGTAACGC CAATAGGGAC TTTCCATTGA CGTCAATGGG TGGAGTATTT ACGGTAAACT GCCCACTTGG CAGTACATCA AGTGTATCAT ATGCCAAGTA CGCCCCCTAT TGACGTCAAT GACGGTAAAT GGCCCGCCTG GCATTATGCC CAGTACATGA CCTTATGGGA CTTTCCTACT TGGCAGTACA TCTACGTATT AGTCATCGCT ATTACCATGG TCGAGGTGAG CCCCACGTTC TGCTTCACTC TCCCCATCTC CCCCCCCTCC CCACCCCCAA TTTTGTATTT ATTTATTTTT TAATTATTTT GTGCAGCGAT GGGGGCGGGG GGGGGGGGGG GGCGCGCGCC AGGCGGGGCG GGGCGGGGCG AGGGGCGGGG CGGGGCGAGG CGGAGAGGTG CGGCGGCAGC CAATCAGAGC GGCGCGCTCC GAAAGTTTCC TTTTATGGCG AGGCGGCGGC GGCGGCGGCC CTATAAAAAG CGAAGCGCGC GGCGGGCGGG AGTCGCTGCG CGCTGCCTTC GCCCCGTGCC CCGCTCCGCC GCCGCCTCGC GCCGCCCGCC CCGGCTCTGA CTGACCGCGT TACTCCCACA GGTGAGCGGG CGGGACGGCC CTTCTCCTCC GGGCTGTAAT TAGCGCTTGG TTTAATGACG GCTTGTTTCT TTTCTGTGGC TGCGTGAAAG CCTTGAGGGG CTCCGGGAGG GCCCTTTGTG CGGGGGGAGC GGCTCGGGGG GTGCGTGCGT GTGTGTGTGC GTGGGGAGCG CCGCGTGCGG CTCCGCGCTG CCCGGCGGCT GTGAGCGCTG CGGGCGCGGC GCGGGGCTTT GTGCGCTCCG CAGTGTGCGC GAGGGGAGCG CGGCCGGGGG CGGTGCCCCG CGGTGCGGGG GGGGCTGCGA GGGGAACAAA GGCTGCGTGC GGGGTGTGTG CGTGGGGGGG TGAGCAGGGG GTGTGGGCGC GTCGGTCGGG CTGCAACCCC CCCTGCACCC CCCTCCCCGA GTTGCTGAGC ACGGCCCGGC TTCGGGTGCG GGGCTCCGTA CGGGGCGTGG CGCGGGGCTC GCCGTGCCGG GCGGGGGGTG GCGGCAGGTG GGGGTGCCGG GCGGGGCGGG GCCGCCTCGG GCCGGGGAGG GCTCGGGGGA GGGGCGCGGC GGCCCCCGGA GCGCCGGCGG CTGTCGAGGC GCGGCGAGCC GCAGCCATTG CCTTTTATGG TAATCGTGCG AGAGGGCGCA GGGACTTCCT TTGTCCCAAA TCTGTGCGGA GCCGAAATCT GGGAGGCGCC GCCGCACCCC CTCTAGCGGG CGCGGGGCGA AGCGGTGCGG CGCCGGCAGG AAGGAAATGG GCGGGGAGGG CCTTCGTGCG TCGCCGCGCC GCCGTCCCCT TCTCCCTCTC CAGCCTCGGG GCTGTCCGCG GGGGGACGGC TGCCTTCGGG GGGGACGGGG CAGGGCGGGG TTCGGCTTCT GGCGTGTGAC CGGCGGCTCT AGAGCCTCTG CTAACCATGT TCATGCCTTC TTCTTTTTCC TACAGCTCCT GGGCAACGTG CTGGTTATTG TGCTGTCTCA TCATTTTGGC AAAGAATTGC AAGTTTGTAC AAAAAAGCAG GCTGCCACCG AATTCGCGGC CGCTAAACCC AGCTTTCTTG TACAAAGTGG CAACTTTATT ATACATAGTT GATCCTCAGG TGCAGGCTGC CTATCAGAAG GTGGTGGCTG GTGTGGCCAA TGCCCTGGCT CACAAATACC ACTGAGATCT TTTTCCCTCT GCCAAAAATT ATGGGGACAT CATGAAGCCC CTTGAGCATC TGACTTCTGG

		CTAATAAAGG AAATTTATTT TCATTGCAAT AGTGTGTTGG AATTTTTTGT GTCTCTCACT CGGAAGGACA TATGGGAGGG CAAATCATTT AAAACATCAG AATGAGTATT TGGTTTAGAG TTTGGCAACA TATGCCCATA TGCTGGCTGC CATGAACAAA GGTTGGCTAT AAAGAGGTCA TCAGTATATG AAACAGCCCC CTGCTGTCCA TTCCTTATTC CATAGAAAAG CCTTGACTTG AGGTTAGATT TTTTTTATAT TTTGTTTTGT GTTATTTTTT TCTTTAACAT CCCTAAAATT TTCCTTACAT GTTTTACTAG CCAGATTTTT CCTCCTCTCC TGACTACTCC CAGTCATAGC TGTCCCTCTT CTCTTATGGA GATCCCTCGA CCTGCAGCCC AAGCTTGGAT CCCTCGAGTT AATTAACGAG AGCATAATAT TGATATGTGC CAAAGTTGTT TCTGACTGAC TAATAAGTAT AATTTGTTTC TATTATGTAT AGGTTAAGCT AATTACTTAT TTTATAATAC AACATGACTG TTTTTAAAGT ACAAAATAAG TTTATTTTTG TAAAAGAGAG AATGTTTAAA AGTTTTGTTA CTTTATAGAA GAAATTTTGA GTTTTTGTTT TTTTTTAATA AATAAATAAA CATAAATAAA TTGTTTGTTG AATTTATTAT TAGTATGTAA GTGTAAATAT AATAAAACTT AATATCTATT CAAATTAATA AATAAACCTC GATATACAGA CCGATAAAAC ACATGCGTCA ATTTTACGCA TGATTATCTT TAACGTACGT CACAATATGA TTATCTTTCT AGGGTTAAAT AATAGTTTCT AATTTTTTTA TTATTCAGCC TGCTGTCGTG AATACCGAGC TCCAATTCGC CCTATAGTGA GTCGTATTAC AATTCACTGG CCGTCGTTTT ACAACGTCGT GACTGGGAAA ACCCTGGCGT TACCCAACTT AATCGCCTTG CAGCACATCC CCCTTTCGCC AGCTGGCGTA ATAGCGAAGA GGCCCGCACC GATCGCCCTT CCCAACAGTT GCGCAGCCTG AATGGCGAAT GGGACGCGCC CTGTAGCGGC GCATTAAGCG CGGCGGGTGT GGTGGTTACG CGCAGCGTGA CCGCTACACT TGCCAGCGCC CTAGCGCCCG CTCCTTTCGC TTTCTTCCCT TCCTTTCTCG CCACGTTCGC CGGCTTTCCC CGTCAAGCTC TAAATCGGGG GCTCCCTTTA GGGTTCCGAT TTAGTGCTTT ACGGCACCTC GACCCCAAAA AACTTGATTA GGGTGATGGT TCACGTAGTG GGCCATCGCC CTGATAGACG GTTTTTCGCC CTTTGACGTT GGAGTCCACG TTCTTTAATA GTGGACTCTT GTTCCAAACT GGAACAACAC TCAACCCTAT CTCGGTCTAT TCTTTTGATT TATAAGGGAT TTTGCCGATT TCGGCCTATT GGTTAAAAAA TGAGCTGATT TAACAAAAAT TTAACGCGAA TTTTAACAAA ATATTAACGC TTACAATTTA GGTGGCACTT TTCGGGGAAA TGTGCGCGGA ACCCCTATTT GTTTATTTTT CTAAATACAT TCAAATATGT ATCCGCTCAT GAGACAATAA CCCTGATAAA TGCTTCAATA ATATTGAAAA AGGAAGAGTA TGAGTATTCA ACATTTCCGT GTCGCCCTTA TTCCCTTTTT TGCGGCATTT TGCCTTCCTG TTTTTGCTCA CCCAGAAACG CTGGTGAAAG TAAAAGATGC TGAAGATCAG TTGGGTGCAC GAGTGGGTTA CATCGAACTG GATCTCAACA GCGGTAAGAT CCTTGAGAGT TTTCGCCCCG AAGAACGTTT TCCAATGATG AGCACTTTTA AAGTTCTGCT ATGTGGCGCG GTATTATCCC GTATTGACGC CGGGCAAGAG CAACTCGGTC GCCGCATACA CTATTCTCAG AATGACTTGG TTGAGTACTC ACCAGTCACA GAAAAGCATC TTACGGATGG CATGACAGTA AGAGAATTAT GCAGTGCTGC CATAACCATG AGTGATAACA CTGCGGCCAA CTTACTTCTG ACAACGATCG GAGGACCGAA GGAGCTAACC GCTTTTTTGC ACAACATGGG GGATCATGTA ACTCGCCTTG ATCGTTGGGA ACCGGAGCTG AATGAAGCCA TACCAAACGA CGAGCGTGAC ACCACGATGC CTGTAGCAAT GGCAACAACG TTGCGCAAAC TATTAACTGG CGAACTACTT ACTCTAGCTT CCCGGCAACA ATTAATAGAC TGGATGGAGG CGGATAAAGT TGCAGGACCA CTTCTGCGCT CGGCCCTTCC GGCTGGCTGG TTTATTGCTG ATAAATCTGG AGCCGGTGAG CGTGGGTCTC GCGGTATCAT TGCAGCACTG GGGCCAGATG GTAAGCCCTC CCGTATCGTA GTTATCTACA CGACGGGGAG TCAGGCAACT ATGGATGAAC GAAATAGACA GATCGCTGAG ATAGGTGCCT CACTGATTAA GCATTGGTAA CTGTCAGACC AAGTTTACTC ATATATACTT TAGATTGATT TAAAACTTCA TTTTTAATTT AAAAGGATCT AGGTGAAGAT CCTTTTTGAT AATCTCATGA CCAAAATCCC TTAACGTGAG TTTTCGTTCC ACTGAGCGTC AGACCCCGTA GAAAAGATCA AAGGATCTTC TTGAGATCCT TTTTTTCTGC GCGTAATCTG CTGCTTGCAA ACAAAAAAAC CACCGCTACC

		AGCGGTGGTT TGTTTGCCGG ATCAAGAGCT ACCAACTCTT TTTCCGAAGG TAACTGGCTT CAGCAGAGCG CAGATACCAA ATACTGTTCT TCTAGTGTAG CCGTAGTTAG GCCACCACTT CAAGAACTCT GTAGCACCGC CTACATACCT CGCTCTGCTA ATCCTGTTAC CAGTGGCTGC TGCCAGTGGC GATAAGTCGT GTCTTACCGG GTTGGACTCA AGACGATAGT TACCGGATAA GGCGCAGCGG TCGGGCTGAA CGGGGGGTTC GTGCACACAG CCCAGCTTGG AGCGAACGAC CTACACCGAA CTGAGATACC TACAGCGTGA GCTATGAGAA AGCGCCACGC TTCCCGAAGA GAGAAAGGCG GACAGGTATC CGGTAAGCGG CAGGGTCGGA ACAGGAGAGC GCACGAGGGA GCTTCCAGGG GGAAACGCCT GGTATCTTTA TAGTCCTGTC GGGTTTCGCC ACCTCTGACT TGAGCGTCGA TTTTTGTGAT GCTCGTCAGG GGGGCGGAGC CTATGGAAAA ACGCCAGCAA CGCGGCCTTT TTACGGTTCC TGGCCTTTTG CTGGCCTTTT GCTCACATGT TCTTTCCTGC GTTATCCCCT GATTCTGTGG ATAACCGTAT TACCGCCTTT GAGTGAGCTG ATACCGCTCG CCGCAGCCGA ACGACCGAGC GCAGCGAGTC AGTGAGCGAG GAAGCGGAAG AGCGCCCAAT ACGCAAACCG CCTCTCCCCG CGCGTTGGCC GATTCATTAA TGCAGCTGGC ACGACAGGTT TCCCGACTGG AAAGCGGGCA GTGAGCGCAA CGCAATTAAT GTGAGTTAGC TCACTCATTA GGCACCCCAG GCTTTACACT TTATGCTTCC GGCTCGTATG TTGTGTGGAA TTGTGAGCGG ATAACAATTT CACACAGGAA ACAGCTATGA CCATGATTAC GCCAAGCTCG AAATTAACCC TCACTAAAGG GAACAAAAGC TGGTACCTCG CGCGACTTGG TTTGCCATTC TTTAGCGCGC GTCGCGTCAC ACAGCTTGGC CACAATGTGG TTTTTGTCAA ACGAAGATTC TATGACGTGT TTAAAGTTTA GGTCGAGTAA AGCGCAAATC TTTT
27	對於 rhScFVIIIBDDCo6 的轉錄單位	CTCGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT ATTTACGGTA AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT GGGACTTTCC TACTTGGCAG TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTCGAGG TGAGCCCCAC GTTCTGCTTC ACTCTCCCCA TCTCCCCCCC CTCCCCACCC CCAATTTTGT ATTTATTTAT TTTTTAATTA TTTTGTGCAG CGATGGGGGC GGGGGGGGGG GGGGGGCGCG CGCCAGGCGG GGCGGGGCGG GGCGAGGGGC GGGGCGGGGC GAGGCGGAGA GGTGCGGCGG CAGCCAATCA GAGCGGCGCG CTCCGAAAGT TTCCTTTTAT GGCGAGGCGG CGGCGGCGGC GGCCCTATAA AAAGCGAAGC GCGCGGCGGG CGGGAGTCGC TGCGCGCTGC CTTCGCCCCG TGCCCCGCTC CGCCGCCGCC TCGCGCCGCC CGCCCCGGCT CTGACTGACC GCGTTACTCC CACAGGTGAG CGGGCGGGAC GGCCCTTCTC CTCCGGGCTG TAATTAGCGC TTGGTTTAAT GACGGCTTGT TTCTTTTCTG TGGCTGCGTG AAAGCCTTGA GGGGCTCCGG GAGGGCCCTT TGTGCGGGGG GAGCGGCTCG GGGGGTGCGT GCGTGTGTGT GTGCGTGGGG AGCGCCGCGT GCGGCTCCGC GCTGCCCGGC GGCTGTGAGC GCTGCGGGCG CGGCGCGGGG CTTTGTGCGC TCCGCAGTGT GCGCGAGGGG AGCGCGGCCG GGGGCGGTGC CCCGCGGTGC GGGGGGGGCT GCGAGGGGAA CAAAGGCTGC GTGCGGGGTG TGTGCGTGGG GGGGTGAGCA GGGGGTGTGG GCGCGTCGGT CGGGCTGCAA CCCCCCCTGC ACCCCCCTCC CCGAGTTGCT GAGCACGGCC CGGCTTCGGG TGCGGGGCTC CGTACGGGGC GTGGCGCGGG GCTCGCCGTG CCGGGCGGGG GGTGGCGGCA GGTGGGGGTG CCGGGCGGGG CGGGGCCGCC TCGGGCCGGG GAGGGCTCGG GGGAGGGGCG CGGCGGCCCC CGGAGCGCCG GCGGCTGTCG AGGCGCGGCG AGCCGCAGCC ATTGCCTTTT ATGGTAATCG TGCGAGAGGG CGCAGGGACT TCCTTTGTCC CAAATCTGTG CGGAGCCGAA ATCTGGGAGG CGCCGCCGCA CCCCCTCTAG CGGGCGCGGG GCGAAGCGGT GCGGCGCCGG CAGGAAGGAA ATGGGCGGGG AGGGCCTTCG TGCGTCGCCG CGCCGCCGTC CCCTTCTCCC TCTCCAGCCT CGGGGCTGTC CGCGGGGGGA CGGCTGCCTT CGGGGGGGAC GGGGCAGGGC

		GGGGTTCGGC TTCTGGCGTG TGACCGGCGG CTCTAGAGCC TCTGCTAACC ATGTTCATGC CTTCTTCTTT TTCCTACAGC TCCTGGGCAA CGTGCTGGTT ATTGTGCTGT CTCATCATTT TGGCAAAGAA TTGCAAGTTT GTACAAAAAA GCAGGCTGCC ACCATGCAGA TTGAGCTGAG CACCTGTTTC TTCCTGTGCC TGCTGAGATT TTGCTTCTCA GCTACCCGCA GGTACTACCT GGGAGCCGTT GAGCTGTCCT GGGATTACAT GCAGTCAGAT CTGGGGGAGC TGCCTGTGGA CGCTCGGTTT CCCCCCAGAG TGCCAAAGTC CTTTCCCTTC AACACCAGCG TGGTGTACAA AAAGACACTT TTTGTTGAAT TTACTGACCA CTTGTTCAAC ATCGCCAAGC CACGACCCCC ATGGATGGGC CTGCTGGGGC CAACCATTCA GGCAGAGGTT TACGACACAG TCGTGATCAC ACTGAAGAAC ATGGCCTCCC ATCCAGTGTC TCTGCACGCC GTCGGTGTGT CCTACTGGAA AGCATCCGAG GGCGCCGAGT ATGACGACCA GACCAGCCAG AGAGAGAAAG AGGACGACAA AGTGTTCCCT GGAGGCAGCC ACACCTACGT GTGGCAGGTG TTGAAGGAAA ATGGGCCCAT GGCCAGTGAC CCTTTGTGTC TGACTTACTC ATACCTGTCT CATGTGGATC TAGTCAAGGA CCTGAATTCT GGACTGATTG GGGCACTGCT TGTGTGCCGC GAAGGCAGCC TGGCCAAAGA AAAGACACAG ACCCTTCACA AGTTCATCCT GCTGTTCGCC GTGTTCGACG AAGGCAAATC CTGGCACTCA GAAACCAAAA ACTCACTGAT GCAGGACCGG GATGCCGCCT CTGCCCGCGC ATGGCCAAAA ATGCACACCG TCAACGGCTA TGTCAATAGA AGTTTGCCCG GCCTCATTGG ATGTCACAGG AAAAGCGTCT ATTGGCATGT AATCGGGATG GGAACCACAC CTGAGGTCCA CAGCATATTT CTGGAAGGCC ACACATTTCT GGTGAGAAAT CATCGCCAGG CTTCCCTGGA AATTTCCCCC ATCACCTTCT TGACCGCCCA GACACTGCTC ATGGATCTTG GGCAGTTTCT GCTGTTTTGT CATATTTCTT CTCACCAACA CGACGGAATG GAGGCCTACG TTAAGGTCGA TAGTTGCCCT GAAGAACCTC AGCTGAGGAT GAAGAACAAC GAGGAAGCCG AGGACTACGA TGACGATTTG ACCGATTCCG AAATGGACGT GGTGCGCTTT GATGATGACA ATTCTCCATC CTTCATTCAG ATTAGATCCG TCGCCAAGAA GCACCCCAAG ACCTGGGTGC ACTACATTGC AGCCGAGGAG GAGGATTGGG ACTACGCCCC CCTGGTGCTG GCACCCGACG ACCGAAGCTA CAAATCTCAG TACCTGAACA ATGGTCCACA ACGGATCGGC AGGAAGTACA AGAAAGTGCG GTTCATGGCC TATACAGACG AAACCTTCAA AACCAGGGAG GCTATCCAGC ACGAGTCTGG GATTCTGGGA CCACTCCTGT ACGGCGAAGT GGGCGACACC TTGTTAATTA TCTTCAAGAA CCAGGCTAGT AGACCTTATA ACATTTATCC CCACGGCATT ACCGATGTGC GGCCTCTCTA CTCTAGGCGG CTTCCAAAGG GGGTGAAACA CCTGAAGGAC TTTCCCATCC TCCCTGGCGA AATCTTTAAG TATAAGTGGA CAGTGACCGT GGAGGATGGA CCAACCAAGA GCGACCCCAG GTGCCTGACA CGCTATTATT CAAGCTTCGT GAATATGGAA AGGGACCTCG CATCTGGCTT GATCGGCCCT CTGCTGATAT GTTACAAGGA AAGCGTCGAT CAGAGAGGAA ATCAGATCAT GTCAGACAAA AGGAATGTGA TCCTGTTCTC CGTCTTCGAT GAAAACAGGA GCTGGTATCT GACAGAGAAC ATCCAGAGAT TCCTGCCAAA TCCCGCCGGC GTCCAGCTGG AGGACCCGGA GTTTCAGGCA TCTAACATCA TGCATTCCAT TAATGGTTAC GTGTTCGACT CCCTGCAGCT GAGCGTGTGC CTCCACGAGG TGGCCTACTG GTACATCTTG AGCATCGGCG CCCAGACCGA CTTTCTGAGC GTCTTTTTCT CCGGGTATAC TTTCAAACAT AAGATGGTGT ACGAAGATAC TCTGACGCTG TTCCCTTTCT CTGGGGAGAC TGTGTTTATG TCTATGGAGA ACCCTGGACT GTGGATTCTC GGATGCCACA ACAGTGACTT TCGTAATAGA GGGATGACTG CACTGCTGAA GGTGTCCAGC TGTGATAAAA ATACTGGCGA CTACTACGAA GATAGCTATG AGGATATCTC AGCATACCTG CTGAGCAAGA ATAACGCCAT CGAGCCCCGA AGCTTCTCAC AGAATCCCCC TGTCCTCAAG GCCCACCAGG CGGAGATCAC AAGGACCACA CTCCAGTCCG ACCAGGAGGA GATTGACTAC GATGACACGA TTTCTGTGGA GATGAAAAAA GAGGACTTTG ACATCTACGA TGAGGATGAA AACCAGAGCC CTAGGTCGTT CCAGAAGAAA ACAAGGCACT ACTTCATTGC CGCCGTGGAG AGACTGTGGG ACTACGGAAT GAGTAGTTCC CCACACGTGT TGCGGAACAG AGCCCAGAGT GGGTCCGTCC CACAGTTCAA GAAGGTTGTT TTCCAGGAGT

		TCACAGATGG CTCCTTCACT CAGCCACTGT ATCGCGGCGA GCTGAATGAG CACTTGGGCT TATTGGGCCC CTACATTCGC GCAGAAGTCG AAGATAATAT TATGGTGACC TTCCGCAACC AGGCCAGCCG GCCTTACTCA TTCTACTCCT CTCTCATCTC TTATGAGGAG GATCAGCGCC AGGGCGCCGA ACCCCGGAAG AACTTTGTGA AGCCCAATGA AACCAAAACT TACTTTTGGA AGGTGCAGCA CCATATGGCG CCGACGAAAG ACGAATTTGA CTGCAAAGCC TGGGCCTACT TCAGCGACGT CGACTTGGAG AAGGACGTCC ACAGCGGCCT GATTGGCCCT TTGTTGGTCT GCCATACCAA TACACTCAAC CCTGCCCACG GGAGGCAGGT GACCGTGCAG GAGTTTGCCT TGTTCTTCAC CATCTTCGAC GAAACCAAGA GCTGGTACTT CACAGAGAAC ATGGAGAGGA ACTGCAGAGC ACCCTGTAAC ATCCAGATGG AGGACCCTAC TTTCAAGGAA AATTACAGGT TCCATGCCAT TAATGGCTAC ATCATGGATA CCCTCCCCGG GCTTGTGATG GCTCAGGACC AGCGCATCCG CTGGTACCTG CTCTCAATGG GCTCCAACGA GAACATTCAT AGCATCCACT TTAGTGGCCA CGTGTTTACC GTGCGCAAGA AGGAGGAGTA CAAGATGGCA CTGTACAACC TGTACCCTGG CGTGTTTGAG ACAGTGGAGA TGCTGCCATC CAAGGCCGGC ATCTGGCGCG TGGAGTGCCT CATTGGGGAG CACCTCCATG CTGGCATGTC TACACTGTTC CTGGTGTACA GCAACAAGTG TCAGACTCCA CTCGGAATGG CCTCCGGGCA TATCCGCGAT TTTCAGATCA CGGCCTCTGG CCAGTATGGC CAATGGGCTC CCAAGCTGGC CAGGCTGCAC TACAGTGGGA GTATCAACGC TTGGAGCACC AAGGAGCCTT TCTCCTGGAT CAAGGTGGAC CTGCTTGCCC CCATGATTAT TCACGGCATT AAGACACAGG GGGCCAGGCA GAAATTCTCC TCCCTGTACA TCTCCCAGTT CATCATCATG TACAGTCTGG ACGGCAAAAA GTGGCAGACC TACCGCGGGA ACAGTACCGG GACATTGATG GTGTTCTTCG GGAACGTGGA CTCTAGCGGC ATTAAACACA ACATTTTCAA CCCCCCCATC ATTGCTAGGT ATATCAGGCT CCATCCCACC CACTATAGCA TCAGGTCCAC TCTGCGGATG GAGCTGATGG GCTGCGACCT TAATTCATGC AGCATGCCGC TGGGCATGGA GTCAAAGGCC ATCTCCGACG CCCAAATCAC CGCCTCCAGC TACTTCACCA ATATGTTCGC CACCTGGAGC CCCAGCAAGG CCCGGCTGCA CCTGCAGGGC CGCAGCAACG CCTGGCGGCC TCAGGTGAAC AACCCCAAGG AGTGGCTGCA GGTGGACTTC CAGAAAACCA TGAAGGTGAC TGGGGTCACC ACCCAGGGAG TCAAGAGCCT GCTGACCAGC ATGTATGTGA AGGAGTTCTT GATCAGCTCG TCACAGGATG GCCACCAGTG GACTTTGTTC TTTCAGAACG GTAAGGTGAA AGTGTTCCAG GGAAACCAAG ATTCCTTTAC ACCAGTGGTC AACTCTCTGG ATCCTCCCCT GCTGACACGG TACCTGCGGA TCCATCCCCA GTCATGGGTG CACCAGATTG CTCTGCGCAT GGAGGTGCTT GGCTGCGAGG CCCAGGACCT GTACTGAAAT TCGCGGCCGC TAAACCCAGC TTTCTTGTAC AAAGTGGCAA CTTTATTATA CATAGTTGAT CCTCAGGTGC AGGCTGCCTA TCAGAAGGTG GTGGCTGGTG TGGCCAATGC CCTGGCTCAC AAATACCACT GAGATCTTTT TCCCTCTGCC AAAAATTATG GGGACATCAT GAAGCCCCTT GAGCATCTGA CTTCTGGCTA ATAAAGGAAA TTTATTTTCA TTGCAATAGT GTGTTGGAAT TTTTTGTGTC TCTCACTCGG AAGGACATAT GGGAGGGCAA ATCATTTAAA ACATCAGAAT GAGTATTTGG TTTAGAGTTT GGCAACATAT GCCCATATGC TGGCTGCCAT GAACAAAGGT TGGCTATAAA GAGGTCATCA GTATATGAAA CAGCCCCCTG CTGTCCATTC CTTATTCCAT AGAAAAGCCT TGACTTGAGG TTAGATTTTT TTTATATTTT GTTTTGTGTT ATTTTTTTCT TTAACATCCC TAAAATTTTC CTTACATGTT TTACTAGCCA GATTTTTCCT CCTCTCCTGA CTACTCCCAG TCATAGCTGT CCCTCTTCTC TTATGGAGAT C
28	對於rhFIX Padua CO2的轉錄單位	CTCGACATTG ATTATTGACT AGTTATTAAT AGTAATCAAT TACGGGGTCA TTAGTTCATA GCCCATATAT GGAGTTCCGC GTTACATAAC TTACGGTAAA TGGCCCGCCT GGCTGACCGC CCAACGACCC CCGCCCATTG ACGTCAATAA TGACGTATGT TCCCATAGTA ACGCCAATAG GGACTTTCCA TTGACGTCAA TGGGTGGAGT ATTTACGGTA AACTGCCCAC TTGGCAGTAC ATCAAGTGTA TCATATGCCA AGTACGCCCC CTATTGACGT CAATGACGGT AAATGGCCCG CCTGGCATTA TGCCCAGTAC ATGACCTTAT GGGACTTTCC TACTTGGCAG

		TACATCTACG TATTAGTCAT CGCTATTACC ATGGTCGAGG TGAGCCCCAC GTTCTGCTTC ACTCTCCCCA TCTCCCCCCC CTCCCCACCC CCAATTTTGT ATTTATTTAT TTTTTAATTA TTTTGTGCAG CGATGGGGGC GGGGGGGGGG GGGGGGCGCG CGCCAGGCGG GGCGGGGCGG GGCGAGGGGC GGGGCGGGGC GAGGCGGAGA GGTGCGGCGG CAGCCAATCA GAGCGGCGCG CTCCGAAAGT TTCCTTTTAT GGCGAGGCGG CGGCGGCGGC GGCCCTATAA AAAGCGAAGC GCGCGGCGGG CGGGAGTCGC TGCGCGCTGC CTTCGCCCCG TGCCCCGCTC CGCCGCCGCC TCGCGCCGCC CGCCCCGGCT CTGACTGACC GCGTTACTCC CACAGGTGAG CGGGCGGGAC GGCCCTTCTC CTCCGGGCTG TAATTAGCGC TTGGTTTAAT GACGGCTTGT TTCTTTTCTG TGGCTGCGTG AAAGCCTTGA GGGGCTCCGG GAGGGCCCTT TGTGCGGGGG GAGCGGCTCG GGGGGTGCGT GCGTGTGTGT GTGCGTGGGG AGCGCCGCGT GCGGCTCCGC GCTGCCCGGC GGCTGTGAGC GCTGCGGGCG CGGCGCGGGG CTTTGTGCGC TCCGCAGTGT GCGCGAGGGG AGCGCGGCCG GGGGCGGTGC CCCGCGGTGC GGGGGGGGCT GCGAGGGGAA CAAAGGCTGC GTGCGGGGTG TGTGCGTGGG GGGGTGAGCA GGGGGTGTGG GCGCGTCGGT CGGGCTGCAA CCCCCCCTGC ACCCCCCTCC CCGAGTTGCT GAGCACGGCC CGGCTTCGGG TGCGGGGCTC CGTACGGGGC GTGGCGCGGG GCTCGCCGTG CCGGGCGGGG GGTGGCGGCA GGTGGGGGTG CCGGGCGGGG CGGGGCCGCC TCGGGCCGGG GAGGGCTCGG GGGAGGGGCG CGGCGGCCCC CGGAGCGCCG GCGGCTGTCG AGGCGCGGCG AGCCGCAGCC ATTGCCTTTT ATGGTAATCG TGCGAGAGGG CGCAGGGACT TCCTTTGTCC CAAATCTGTG CGGAGCCGAA ATCTGGGAGG CGCCGCCGCA CCCCCTCTAG CGGGCGCGGG GCGAAGCGGT GCGGCGCCGG CAGGAAGGAA ATGGCGGGG AGGGCCTTCG TGCGTCGCCG CGCCGCCGTC CCCTTCTCCC TCTCCAGCCT CGGGGCTGTC CGCGGGGGGA CGGCTGCCTT CGGGGGGGAC GGGGCAGGGC GGGGTTCGGC TTCTGGCGTG TGACCGGCGG CTCTAGAGCC TCTGCTAACC ATGTTCATGC CTTCTTCTTT TTCCTACAGC TCCTGGGCAA CGTGCTGGTT ATTGTGCTGT CTCATCATTT TGGCAAAGAA TTGCAAGTTT GTACAAAAAA GCAGGCTGCC ACCATGCAGC GCGTGAACAT GATTATGGCC GAGTCTCCCG GCCTGATCAC CATCTGTCTG CTGGGCTATC TGCTGAGCGC CGAGTGCACC GTGTTTCTGG ATCACGAGAA CGCCAACAAG ATCCTGAACA GACCCAAGCG GTACAACAGC GGCAAGCTGG AAGAGTTCGT GCAGGGCAAC CTGGAACGCG AGTGCATGGA AGAGAAGTGC AGCTTCGAAG AGGCCAGAGA GGTGTTCGAG AACACCGAGA GAACCACCGA GTTCTGGAAG CAGTACGTGG ACGGCGATCA GTGCGAGAGC AACCCTTGTC TGAATGGCGG CAGCTGCAAG GACGACATCA ACAGCTACGA GTGCTGGTGC CCCTTCGGCT TCGAGGGCAA GAATTGCGAG CTGGACGTGA CCTGCAACAT CAAGAACGGC AGATGCGAGC AGTTCTGCAA GAACAGCGCC GACAACAAGG TCGTGTGCTC CTGCACAGAG GGCTACAGAC TGGCCGAGAA CCAGAAGTCT TGCGAGCCCG CTGTGCCCTT TCCATGTGGC AGAGTGTCTG TGTCCCAGAC CAGCAAGCTG ACCAGAGCCG AGACAGTGTT CCCCGACGTG GACTACGTGA ACAGCACCGA GGCCGAGACA ATCCTGGACA ACATCACCCA GAGCACCCAG TCCTTCAACG ACTTCACCAG AGTCGTCGGC GGCGAGGATG CTAAGCCTGG ACAGTTTCCT TGGCAAGTGG TGCTGAACGG CAAGGTGGAC GCTTTTTGTG GCGGCTCCAT CGTGAACGAG AAGTGGATCG TGACCGCCGC TCACTGTGTG GAAACCGGCG TGAAGATTAC AGTGGTGGCC GGCGAGCACA ACATCGAGGA AACAGAGCAC ACCGAGCAGA AACGGAACGT GATCAGAATC ATCCCTCACC ACAACTACAA CGCCGCCATC AACAAGTACA ACCACGATAT CGCCCTGCTG GAACTGGACG AGCCCCTGGT CCTGAACTCT TACGTGACCC CTATCTGTAT CGCCGACAAA GAGTACACCA ACATCTTTCT GAAGTTCGGC AGCGGCTACG TGTCCGGCTG GGGAAGAGTT TTCCACAAGG GCAGATCAGC CCTGGTGCTG CAGTACCTGA GAGTGCCCCT GGTGGATAGA GCCACATGCC TGCTGAGCAC CAAGTTCACC ATCTACAACA ACATGTTCTG CGCCGGCTTC CACGAAGGCG GCAGAGATTC TTGTCAAGGC GATTCTGGCG GCCCTCACGT GACAGAGGTT GAGGGCACAA GCTTTCTGAC CGGCATCATC AGCTGGGGCG AAGAGTGTGC CATGAAGGGG AAGTACGGCA TCTACACCAA

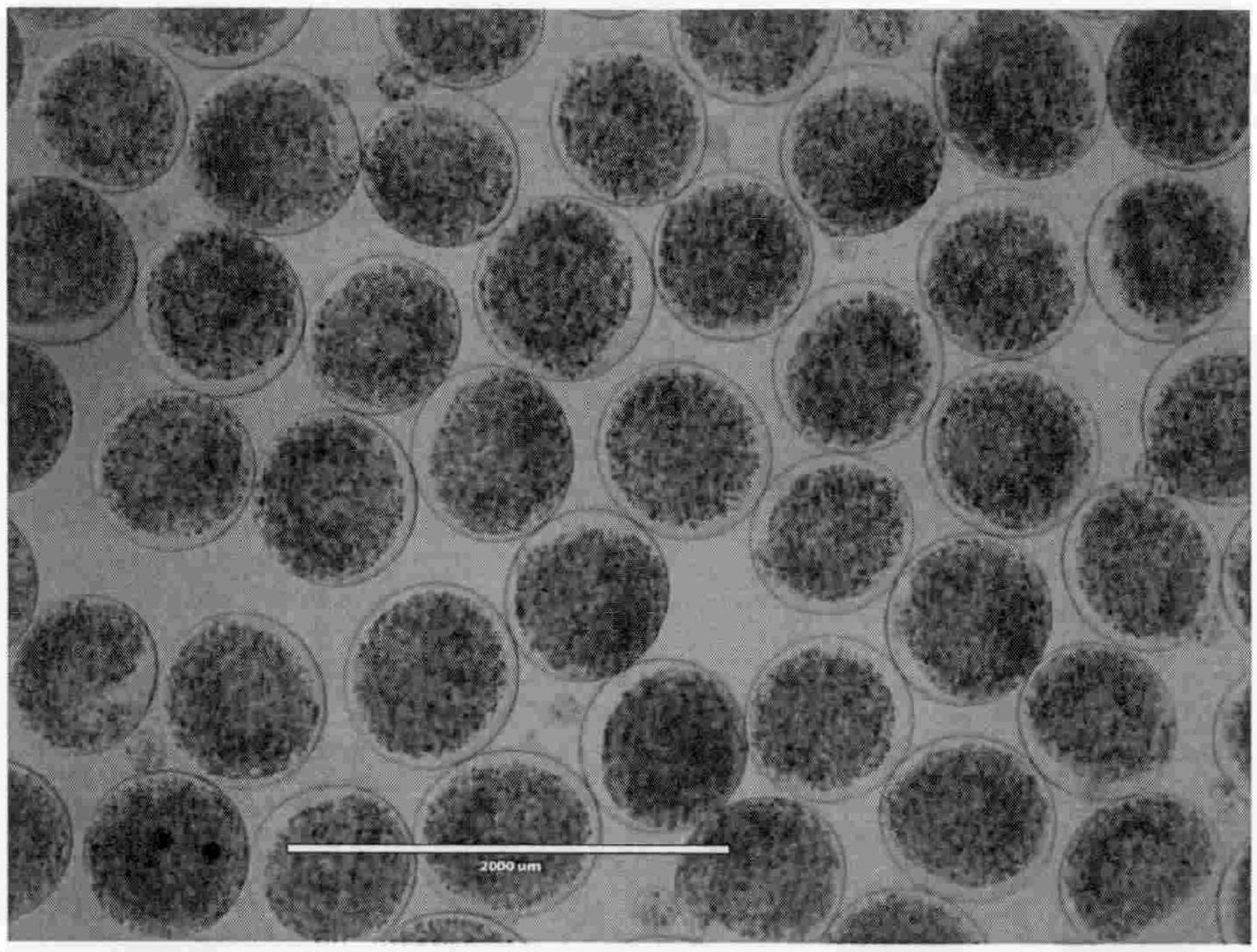
		GGTGTCCAGA TACGTGAACT GGATCAAAGA AAAGACCAAG CTCACCTGAA ATTCGCGGCC GCTAAACCCA GCTTTCTTGT ACAAAGTGGC AACTTTATTA TACATAGTTG ATCCTCAGGT GCAGGCTGCC TATCAGAAGG TGGTGGCTGG TGTGGCCAAT GCCCTGGCTC ACAAATACCA CTGAGATCTT TTCCCTCTG CCAAAAATTA TGGGGACATC ATGAAGCCCC TTGAGCATCT GACTTCTGGC TAATAAAGGA AATTTATTTT CATTGCAATA GTGTGTTGGA ATTTTTTGTG TCTCTCACTC GGAAGGACAT ATGGGAGGGC AAATCATTTA AAACATCAGA ATGAGTATTT GGTTTAGAGT TTGGCAACAT ATGCCCATAT GCTGGCTGCC ATGAACAAAG GTTGGCTATA AAGAGGTCAT CAGTATATGA AACAGCCCCC TGCTGTCCAT TCCTTATTCC ATAGAAAAGC CTTGACTTGA GGTTAGATTT TTTTTATATT TTGTTTTGTG TTATTTTTTT CTTTAACATC CCTAAAATTT TCCTTACATG TTTTACTAGC CAGATTTTTC CTCCTCTCCT GACTACTCCC AGTCATAGCT GTCCCTCTTC TCTTATGGAG ATC

表8：另外的胺基酸序列

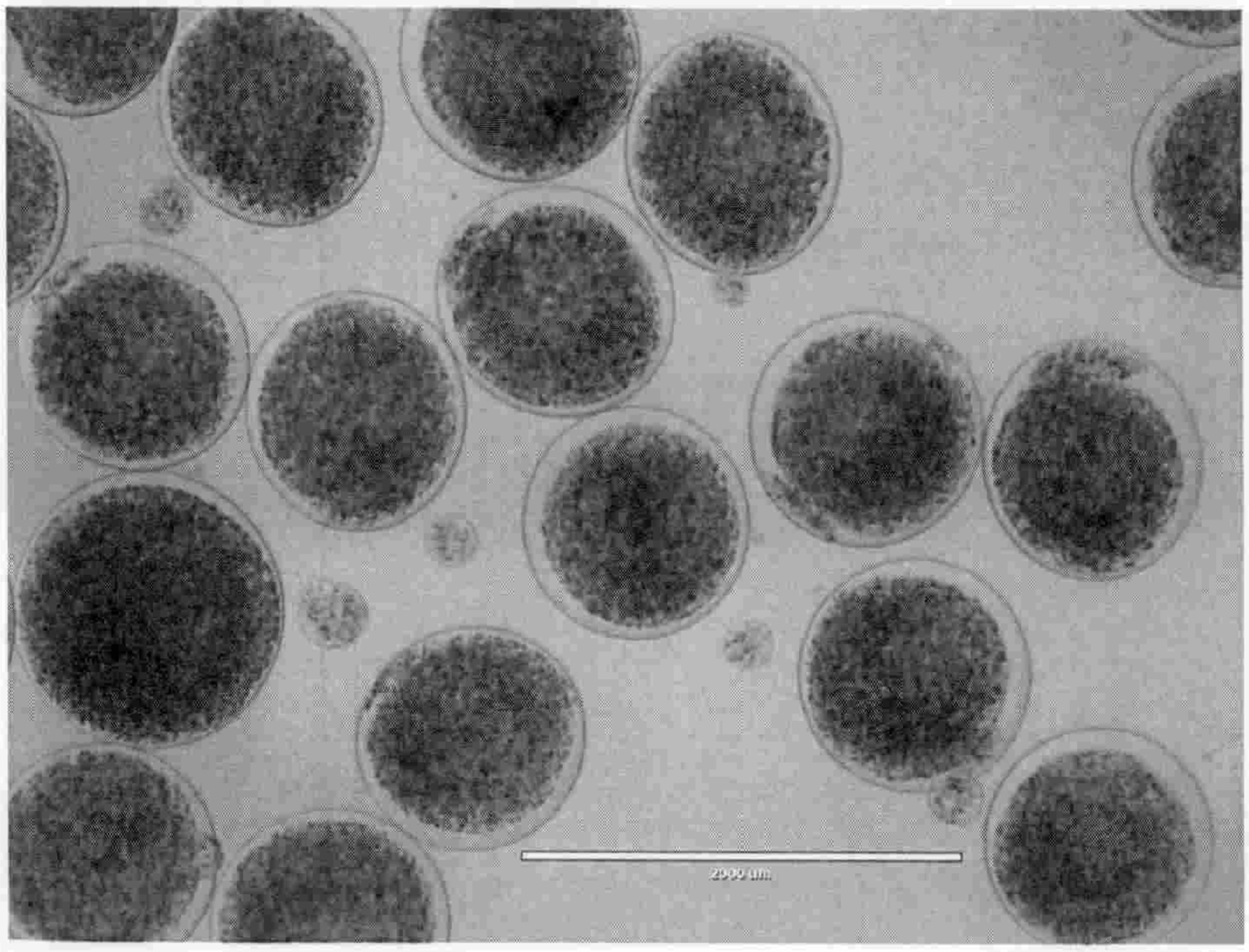
SEQ ID NO.	蛋白名稱	胺基酸序列
29	介白素-2	MYRMQLLSCI ALSLALVTNS APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN 50 YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL 100 RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIIS 150 TLT 153
30	甲狀旁腺激素，截短的	MIPAKDMAKV MIVMLAICFL TKSDGKSVKK RSVSEIQLMH NLGKHLNSME 50 RVEWLRKKLQ DVHNF 65
31	甲狀旁腺激素	MIPAKDMAKV MIVMLAICFL TKSDGKSVKK RSVSEIQLMH NLGKHLNSME 50 RVEWLRKKLQ DVHNFVALGA PLAPRDAGSQ RPRKKEDNVL VESHEKSLGE 100 ADKADVNVLT KAKSQ 115
32	馮威里氏因子，截短的1	MIPARFAGVL LALALILPGT LCSLSCRPP MVKLVCPADN LRAEGLECTK 49 TCQNYDLECM SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE 99 TVKIGCNTCV CRDRKWNCTD HVCDATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECQ 149 YVLVQDYCGS NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE 199 VNVKRPMKDE THFEVVESGR YIILLLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE 249 KVCGLCGNFD GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD 299 SSPATCHNNI MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCS 349 CESIGDCACF CDTIAAYAHV CAQHGKVVTW RTATLCPQSC EERNLRENGY 399 ECEWRYNSCA PACQVTCQHP EPLACPVQCV EGCHAHCPPG KILDELLQTC 449 VDPEDCPVCE VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP 499 GGLVVPP 506
33	馮威里氏因子，截短的2	MIPARFAGVL LALALILPGT LCAEGTRGRS STARCSLFGS DFVNTFDGSM 50 YSFAGYCSYL LAGGCQKRSF SIIGDFQNGK RVSLSVYLGE FFDIHLFVNG 100 TVTQGDQRVS MPYASKGLYL ETEAGYYKLS GEAYGFVARI DGSGNFQVLL 150 SDRYFNKTCG LCGNFNIFAE DDFMTQEGTL TSDPYDFANS WALSSGEQWC 200 ERASPPSSSC NISSGEMQKG LWEQCQLLKS TSVFARCHPL VDPEPFVALC 250 EKTLCECAGG LECACPALLE YARTCAQEGM VLYGWTDHSA CSPVCPAGME 300 YRQCVSPCAR TCQSLHINEM CQERCVDGCS CPEGQLLDEG LCVESTECPC 350 VHSGKRYPPG TSLSRDCNTC ICRNSQWICS NEECPGECLV TGQSHFKSFD 400 NRYFTFSGIC QYLLARDCQD HSFSIVIETV QCADDRDAVC TRSVTVRLPG 450 LHNSLVKLKH GAGVAMDGQD VQLPLLKGDL RIQHTVTASV RLSYGEDLQM 500 DWDGRGRLLV KLSPVYAGKT CGLCGNYNGN QGDDFLTPSG LAEPRVEDFG 550 NAWKLHGDCQ DLQKQHSDPC ALNPRMTRFS EEACAVLTSP TFEACHRAVS 600 PLPYLRNCRY DVCSCSDGRE CLCGALASYA AACAGRGVRV AWREPGRCEL 650

		NCPKGQVYLQ CGTPCNLTCR SLSYPDEECN EACLEGCFCP PGLYMDERGD 700 CVPKAQCPCY YDGEIFQPED IFSDHHTMCY CEDGFMHCTM SGVPGSLLPD 750 AVLSSPLSHR SKRSLSCRPP MVKLVCPADN LRAEGLECTK TCQNYDLECM 800 SMGCVSGCLC PPGMVRHENR CVALERCPCF HQGKEYAPGE TVKIGCNTCV 850 CRDRKWNCTD HVCDATCSTI GMAHYLTFDG LKYLFPGECQ YVLVQDYCGS 900 NPGTFRILVG NKGCSHPSVK CKKRVTILVE GGEIELFDGE VNVKRPMKDE 950 THFEVVESGR YIILLLGKAL SVVWDRHLSI SVVLKQTYQE KVCGLCGNFD 1000 GIQNNDLTSS NLQVEEDPVD FGNSWKVSSQ CADTRKVPLD SSPATCHNNI 1050 MKQTMVDSSC RILTSDVFQD CNKLVDPEPY LDVCIYDTCS CESIGDCACF 1100 CDTIAAYAHV CAQHGKVVTW RTATLCPQSC EERNLRENGY ECEWRYNSCA 1150 PACQVTCQHP EPLACPVQCV EGCHAHCPPG KILDELLQTC VDPEDCPVCE 1200 VAGRRFASGK KVTLNPSDPE HCQICHCDVV NLTCEACQEP GGLVVPP 1247
34	Fc	EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD 50 VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN 100 GKEYKCKVSN KALPAPIEKT ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR DELTKNQVSL 150 TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTTP PVLDSDGSFF LYSKLTVDKS 200 RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTQKSLSLSP GK 232
35	白蛋白	DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50 KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE 100 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150 APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELRDEGK ASSAKQRLKC 200 ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECCHGDL 250 LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300 DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLLRLA 350 KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400 YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCCKH PEAKRMPCAE 450 DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500 EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550 FAAFVEKCCK ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGL 585
36	FIX-Padua	MQRVNMIMAE SPGLITICLL GYLLSAECTV FLDHENANKI LNRPKRYNSG KLEEFVQGNL ERECMEEKCS FEEAREVFEN TERTTEFWKQ YVDGDQCESN PCLNGGSCKD DINSYECWCP FGFEGKNCEL DVTCNIKNGR CEQFCKNSAD NKVVCSCTEG YRLAENQKSC EPAVPFPCGR VSVSQTSKLT RAETVFPDVD YVNSTEAETI LDNITQSTQS FNDFTRVVGG EDAKPGQFPW QVVLNGKVDA FCGGSIVNEK WIVTAAHCVE TGVKITVVAG EHNIEETEHT EQKRNVIRII PHHNYNAAIN KYNHDIALLE LDEPLVLNSY VTPICIADKE YTNIFLKFGS GYVSGWGRVF HKGRSALVLQ YLRVPLVDRA TCLLSTKFTI YNNMFCAGFH EGGRDSCQGD SGGPHVTEVE GTSFLTGIIS WGEECAMKGK YGIYTKVSRY VNWIKEKTKL T

【圖 17】



【圖 18A】



【圖 18B】