(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112218882 A
(43)申请公布日 2021.01.12

(21)申请号 201980028370.7
(22)申请日 2019.04.25
(30)优先权数据
62/663,545 2018.04.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.26
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/029082 2019.04.25
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/210042 EN 2019.10.31
(71)申请人 西雅图儿童医院(DBA西雅图儿童研究所)
地址 美国华盛顿州
(72)发明人 戴维德·J·罗林斯
伊拉姆·F·卡恩
玉池·蒋·霍纳克 斯瓦蒂·辛格
凯伦·索默
安德鲁·M·沙尔博格
(74)专利代理机构 北京信慧永光知识产权代理有限责任公司 11290
代理人 洪俊梅 张淑珍
(51)Int.Cl.
C07K 14/47(2006.01)
C12N 5/00(2006.01)
C12N 9/22(2006.01)

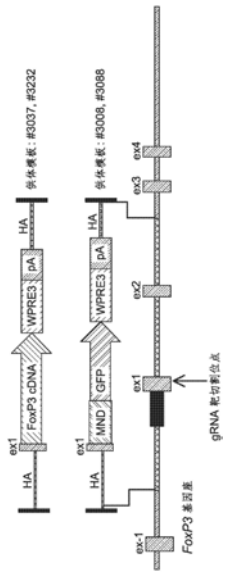
权利要求书3页 说明书138页
序列表186页 附图5页

(54)发明名称

FOXP3在经编辑的$CD34^+$细胞中的表达

(57)摘要

本文所述的发明的方面涉及将FOXP3 cDNA(例如全长人密码子优化的cDNA)并入FOXP3基因或非FOXP3基因座中,从而在原代人$CD34^+$细胞或源自经编辑的$CD34^+$细胞的细胞中提供组成型或调控型FOXP3表达。在一些实施方式中,将导向至FOXP3、AAVS1或其它候选基因座的向导RNA序列用于CRISPR/Cas9介导的基因调控,并提供了用于基于HDR的基因修饰的基因递送盒。



CN 112218882 A

1.一种系统,所述系统包含:

脱氧核糖核酸(DNA)核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的核酸;

向导RNA(gRNA)或编码所述gRNA的核酸,所述gRNA包含与$CD34^+$细胞中的FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因内的序列互补的间隔区序列;以及

供体模板,所述供体模板包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。

2.如权利要求1所述的系统,其中,所述gRNA包含:

i)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配;

ii)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配;或者

iii)来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。

3.如权利要求1或2所述的系统,其中,所述FOXP3或其功能衍生物是野生型人FOXP3。

4.如权利要求1-3中任一项所述的系统,其中,所述DNA核酸内切酶是Cas9。

5.如权利要求1-4中任一项所述的系统,其中,编码所述DNA核酸内切酶的所述核酸是mRNA。

6.如权利要求1-5中任一项所述的系统,其中,在腺相关病毒(AAV)载体中编码所述供体模板。

7.如权利要求1-6中任一项所述的系统,其中,所述DNA核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的所述核酸配制在脂质体或脂质纳米颗粒中。

8.如权利要求1-7中任一项所述的系统,其中,所述脂质体或脂质纳米颗粒还包含所述gRNA。

9.一种在$CD34^+$细胞中编辑基因组的方法,所述方法包括向所述细胞提供如下:

(a)gRNA或编码所述gRNA的核酸,所述gRNA包含与所述细胞中的FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因内的序列互补的间隔区序列;

(b)DNA核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的核酸;以及

(c)供体模板,所述供体模板包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。

10.如权利要求9所述的方法,其中,所述gRNA包含:

i)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配;

ii)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配;或者

iii)来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个

错配。

11.如权利要求9或10所述的方法,其中,所述FOXP3或其功能衍生物是野生型人FOXP3。

12.如权利要求9-11中任一项所述的方法,其中,所述DNA核酸内切酶是Cas9。

13.如权利要求9-12中任一项所述的方法,其中,I)将编码所述DNA核酸内切酶的所述核酸进行密码子优化以用于在所述细胞中进行表达;和/或II)将编码FOXP3或其功能衍生物的所述核酸序列进行密码子优化以用于在所述细胞中进行表达。

14.如权利要求9-13中任一项所述的方法,其中,编码所述DNA核酸内切酶的所述核酸是mRNA。

15.如权利要求9-14中任一项所述的方法,其中,在腺相关病毒(AAV)载体中编码所述供体模板。

16.如权利要求9-15中任一项所述的方法,其中,所述DNA核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的所述核酸配制在脂质体或脂质纳米颗粒中。

17.如权利要求16所述的方法,其中,所述脂质体或脂质纳米颗粒还包含所述gRNA。

18.如权利要求9-17中任一项所述的方法,所述方法包括向所述细胞提供与所述gRNA预复合的所述DNA核酸内切酶,形成核糖核蛋白(RNP)复合物。

19.一种经基因修饰的$CD34^+$细胞,其中,所述细胞的基因组通过如权利要求9-18中任一项所述的方法进行编辑。

20.一种包含如权利要求19所述的经基因修饰的$CD34^+$细胞的组合物。

21.一种在受试者中治疗或抑制与FOXP3相关的疾病或病症的方法,所述方法包括向所述受试者中的$CD34^+$细胞提供如下:

(a)gRNA或编码所述gRNA的核酸,所述gRNA包含与所述细胞中的FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因内的序列互补的间隔区序列;

(b)DNA核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的核酸;以及

(c)供体模板,所述供体模板包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。

22.如权利要求21所述的方法,其中,所述gRNA包含:

i)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配;

ii)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配;或者

iii)来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。

23.如权利要求21或22所述的方法,其中,所述FOXP3或其功能衍生物是野生型FOXP3。

24.如权利要求21-23中任一项所述的方法,其中,所述疾病或病症是炎性疾病或自身免疫性疾病。

25.如权利要求21-24中任一项所述的方法,其中,所述疾病或病症是IPEX综合征或移植物抗宿主病。

26.一种用于抑制或治疗与FOXP3相关的疾病或病症的经基因修饰的$CD34^+$细胞,其中,所述细胞的基因组通过如权利要求9-18中任一项所述的方法进行编辑,所述疾病或病症例如为炎性疾病或自身免疫性疾病。

27.经基因修饰的$CD34^+$细胞作为药物的用途,其中,所述细胞的基因组通过如权利要求9-18中任一项所述的方法进行编辑。

FOXP3在经编辑的CD34$^+$细胞中的表达

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年4月27日提交的、名称为“在经基因编辑的CD34细胞和源自经编辑的CD34细胞的细胞中从候选遗传基因座进行的编码人FOXP3全长蛋白的mRNA的表达”的美国临时申请No.62/663,545的优先权,出于所有目的,以引用的方式将其整体内容并入本文。

[0003] 序列表的引用

[0004] 本申请与电子格式的序列表一起提交。该序列表作为题为SCRI188WOSEQLISTING的文件而提供,创建于2019年4月24日,大小约为430Kb。以引用的方式将序列表的电子格式中的信息整体并入本文。

技术领域

[0005] 本文所述的发明的方面涉及将FOXP3编码序列并入CD34$^+$细胞中的FOXP3基因或非FOXP3基因座中,以在经编辑的CD34$^+$细胞或源自该经编辑的CD34$^+$细胞的细胞(如T细胞)中提供组成型或调控型FOXP3表达。

背景技术

[0006] FOXP3(也称为叉头框蛋白P3(forkhead box protein P3)、叉头框P3(forkhead box P3)、AAID、DIETER、IPEX、JM2、PIDX、XPID或scurfin)的慢病毒基因转移先前已由Chen,C.等(2011).Transplant.Proc.43(5):2031-2048,Passerini,L.等(2013).Sci.Transl.Med.,5(215):215ra174以及Passerini,L.等(2017).Front.Immunol.8:1282进行了描述;以引用的方式明确地将它们的整体内容全部并入本文。Passerini等(2017)先前报道了在来自携带FOXP3突变的患者的T淋巴细胞中恢复Treg功能的方法的开发。如Passerini等(2017)所述,将慢病毒介导的基因转移用于CD4$^+$ T细胞和效应T细胞(它们被转化为表现出Treg样细胞的特征的效应T细胞),并赋予细胞有效的体外和体内阻抑活性。Passerini还证明了在慢病毒介导的FOXP3基因转移后,CD4$^+$ T细胞向Treg细胞转化,其中所述细胞在炎症条件下显示是稳定的(Passerini等(2013))。Chen等(2011)也描述了工程化T细胞的过继转移,其中用编码FOXP3-IRES-GFP片段的慢病毒载体感染T细胞。在鼠模型中显示这些细胞保护受体免受GvHD。显现出在原代人淋巴细胞中表达和调控FOXP3的新方法的需求。

[0007] 由于调节性T细胞诱导抗原特异性耐受性的可能性,许多研究者对用这些细胞治疗自身免疫性疾病感兴趣。存在许多形式的调节性T细胞(“T_{regs}”),目前的命名法将T_{regs}分为在T细胞发育过程中在胸腺中产生的T_{regs}(表示为胸腺调节性T细胞或“tT_{regs}”)以及外周诱导型调节性T细胞(表示为外周调节性T细胞或“pT_{regs}”)。

[0008] 调节性T细胞生物学的关键方面是转录因子FOXP3的表达。FOXP3被认为是指定调节性T细胞谱系所必需的。这一观念是基于观察到缺乏FOXP3的人从新生儿阶段开始发展出严重的自身免疫性疾病。由于认为FOXP3表达受表观遗传调节的支配,使用tT_{regs}或pT_{regs}治

疗自身免疫性疾病可能不是最佳的。在tT_{regs}中,FOXP3基因中的上游区域(称为"胸腺特异性去甲基化区域")被去甲基化,认为该状态导致稳定的FOXP3表达。通常,在pT_{regs}中未观察到完全去甲基化。在炎症条件下,FOXP3会在pT_{regs}以及可能的tT_{regs}中表观遗传沉默(尽管一些研究者认为tT_{regs}是完全稳定的),这潜在地导致pT_{regs}向促炎性CD4T细胞转化。pT_{regs}的稳定性的潜在缺乏是一个重要的问题,因为回返炎性表型的pT_{regs}的输注可能导致自身免疫性症状的恶化。

发明内容

[0009] 本文描述了一种系统,所述系统包含:脱氧核糖核酸(DNA)核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的核酸;向导RNA(gRNA)或编码所述gRNA的核酸,所述gRNA包含与$CD34^+$细胞中的FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因内的序列互补的间隔区序列;以及供体模板,所述供体模板包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。在一些实施方式中,所述gRNA包含:i)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配;ii)来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配;或者iii)来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,所述FOXP3或其功能衍生物是野生型人FOXP3。在一些实施方式中,所述DNA核酸内切酶是Cas9。在一些实施方式中,编码所述DNA核酸内切酶的核酸是mRNA。在一些实施方式中,在腺相关病毒(AAV)载体中编码所述供体模板。在一些实施方式中,将所述DNA核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的核酸配制到脂质体或脂质纳米颗粒中。

[0010] 本文还描述了一种在$CD34^+$细胞中编辑基因组的方法,所述方法包括向所述细胞提供本文所述系统中的任一种。在一些实施方式中,所述$CD34^+$细胞不是生殖细胞。

[0011] 本公开还描述了一种经基因修饰的$CD34^+$细胞以及包含经基因修饰的$CD34^+$细胞的组合物,其中,所述细胞的基因组被本文所述方法中的任一种编辑。在一些实施方式中,所述经基因修饰的$CD34^+$细胞不是生殖细胞。

[0012] 本文进一步描述了一种在受试者中治疗与FOXP3相关的疾病或病症(condition)的方法,所述方法包括向所述受试者中的$CD34^+$细胞提供本文所述系统中的任一种。所述疾病或病症可为炎性疾病或自身免疫性疾病,例如IPEX综合征或移植物抗宿主病(GVHD)。在一些实施方式中,经基因修饰的$CD34^+$细胞不是生殖细胞。

附图说明

[0013] 图1示出了两种不同的AAV供体模板设计的示意图,所述设计被配置用于将供体盒整合到FOXP3基因中:一种用于在内源性FOXP3启动子控制下从异源性FOXP3 cDNA表达FOXP3(顶部示意图);另一种用于在异源性MND启动子下表达GFP(底部示意图)。HA:同源臂;MND:MND启动子;pA:SV40聚腺苷酸化信号。

[0014] 图2示出了处理后第1天(D1)、第2天(D2)或第5天(D5),用单独的AAV供体模板(#

3037或#3008)处理、用Cas9/gRNA RNP(T3 gRNA或T9 gRNA)+AAV供体模板(#3037或#3008)处理、或空白对照(mock)处理的CD34$^+$细胞的生存力(viability)结果。

[0015] 图3示出了在已用Cas9/gRNA RNP(T3 gRNA或T9 gRNA)和图1所示的AAV供体模板编辑的CD34$^+$细胞中的同源重组百分比。

[0016] 图4是示出了用RNP处理的CD34$^+$细胞的细胞生存力的比较的条形图,所述RNP含有来自两种不同来源的Cas9(来自IDT的Alt-R S.p.Cas9核酸酶V3或来自Aldevron的SpyFi Cas9)和靶向FOXP3的两种不同gRNA(T3或T9)。

[0017] 图5是示出了连同AAV供体模板用RNP编辑的CD34$^+$细胞的细胞生存力的比较的条形图,所述RNP含有来自两种不同来源的Cas9(来自IDT的Alt-R S.p.Cas9核酸酶V3或来自Aldevron的SpyFi Cas9)和靶向FOXP3的两种不同gRNA(T3或T9)。

[0018] 图6示出了从植入了空白对照细胞或由靶向FOXP3的SpyFi Cas9/gRNA RNP(T3)编辑的细胞的NSGW41小鼠的脾脏中回收的总hCD45$^+$细胞中的GFP$^+$细胞百分比的示例性结果。平均值±SEM标于图表上。

[0019] 图7示出了从植入了空白对照细胞或由靶向FOXP3的SpyFi Cas9/gRNA RNP(T3)编辑的细胞的NSGW41小鼠的脾脏中回收的人CD19$^+$细胞中的GFP$^+$细胞百分比的示例性结果。平均值±SEM标于图表上。

[0020] 图8示出了从植入了空白对照细胞或由靶向FOXP3的SpyFi Cas9/gRNA RNP(T3)编辑的细胞的NSGW41小鼠的脾脏中回收的人CD33$^+$细胞中的GFP$^+$细胞百分比的示例性结果。平均值±SEM标于图表上。

具体实施方式

[0021] 本文描述了从整合在FOXP3基因或非FOXP3基因座中的DNA序列(例如密码子优化的DNA序列,例如用于在人细胞中表达)进行的FOXP3的表达。将向导RNA用于靶向FOXP3基因(例如鼠、人和非人灵长类动物)或非FOXP3基因座,以用于CRISPR/Cas介导的基因组编辑。因此,本发明的方面涉及与Cas蛋白组合使用新型向导RNA,以在FOXP3基因或非FOXP3基因座处产生DNA断裂,以促进FOXP3编码序列的整合。在一些实施方式中,整合是通过非同源末端连接(NHEJ)或同源定向修复(HDR)联合含有FOXP3编码序列的供体模板进行的。本文所述的若干实施方式可与广泛范围的选择标志物(例如LNG FR、RQR8、CISC/DISC/uDISC等)组合使用,并且可与其它基因座的编辑或其它基因产物(包括细胞因子)的共表达进行多重复用(multiplexed)。

[0022] 如下文所更详细描述的,申请人已经鉴定了向导RNA,其与Cas9蛋白和含有基因递送盒的新型AAV供体模板相组合,在原代人CD34$^+$细胞中产生高频率的中靶(on-target)切割以及基因递送盒向FOXP3基因中的整合。另外,实现了经编辑的CD34$^+$细胞在NSG受体小鼠中的持续植入以及整合到FOXP3基因中的GFP报告基因构建体的长期表达。这些发现证明了,本文所述的基因组编辑系统(例如CRISPR/Cas系统)能够产生有效编辑,以实现人野生型FOXP3在人造血干细胞中的表达以及以预测在具有异常FOXP3功能的疾病或病症中提供临床益处的水平的持续植入(例如在IPEX受试者中的自体过继细胞疗法后)。先前的研究表明,在同种异体干细胞移植后,供体嵌合率低至5%的IPEX受试者表现出临床益处(参见Seidel,M.G.等(2009).Blood,113(22):5689-5691)。

[0023] 包含gRNA和供体模板的CRISPR/Cas系统(其被配置为在内源性FOXP3基因处插入FOXP3基因的cDNA)的使用提供了对炎性疾病(例如自身免疫性疾病IPEX综合征)有希望的疗法。在治疗IPEX综合征的上下文中,该疾病可能是由遍布整个基因的多种突变引起的,因此在起始密码子处插入完整的FOXP3 cDNA(例如人密码子优化的)可能是期望的。预期在细胞从$CD34^+$细胞分化后利用内源性FOXP3启动子提供最佳水平的FOXP3表达所需的必需转录信号。

[0024] 定义

[0025] 如本文所使用的,术语“核酸”和“核酸分子”包括但不限于例如多核苷酸或寡核苷酸(例如脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA))、寡核苷酸、通过聚合酶链式反应(PCR)所产生的片段,以及通过连接、切割、核酸内切酶作用、核酸外切酶作用和通过合成生成中的任何方式所产生的片段。核酸分子可由作为天然存在的核苷酸(例如DNA和RNA)或天然存在的核苷酸的类似物(例如天然存在的核苷酸的对映体形式)的单体或两者的组合组成。经修饰的核苷酸可具有糖部分和/或嘧啶或嘌呤碱基部分中的改变。糖修饰包括例如用卤素、烷基、胺或叠氮基将一个或多个羟基取代,或者糖可官能化为醚或酯。此外,整个糖部分可用空间上和电子上相似的结构(例如氮杂糖或碳环糖类似物)取代。碱基部分中的修饰的实例包括烷基化嘌呤或烷基化嘧啶、酰化嘌呤或酰化嘧啶、或其它熟知的杂环取代基。核酸单体可通过磷酸二酯键或此种键的类似物连接。磷酸二酯键的类似物包括硫代磷酸酯、二硫代磷酸酯、硒代磷酸酯(phosphoroselenoate)、二硒代磷酸酯(phosphorodiselenoate)、硫代苯胺磷酸酯(phosphoroanilothioate)、苯胺磷酸酯(phosphoranilidate)或氨基磷酸酯(phosphoramidate)。术语“核酸分子”还包括所谓的“肽核酸”,其包含连接至聚酰胺骨架的天然存在或经修饰的核酸碱基。核酸可为单链核酸或双链核酸。

[0026] 如本文所使用的“编码链”包括但不限于例如具有与产生的RNA转录物(尽管胸腺嘧啶被尿嘧啶替代)相同的碱基序列的DNA链。正是这条链含有密码子,而非编码链含有反密码子。

[0027] 如本文所使用的“调控元件”包括但不限于例如能够增加或降低生物体内特定基因表达的核酸分子的区段,例如具有影响可操作地连接的可转录DNA分子的转录和/或翻译能力的核酸分子的区段。调控元件(例如启动子(例如MND启动子)、前导序列(leader)、内含子或转录终止区)是具有基因调控活性并在活细胞中基因的整体表达中起不可或缺的作用的DNA分子。因此,在植物中起作用的分离的调控元件(例如启动子)对于通过基因工程方法修饰植物表型是有用的。基因表达的调控是所有活生物体和病毒的基本特征。不受限制地,调控元件的实例可包括CAAT盒、CCAAT盒、Pribnow盒、TATA盒、SECIS元件、mRNA聚腺苷酸化信号、A盒、Z盒、C盒、E盒、G盒、激素应答元件(例如胰岛素基因调控序列)、DNA结合结构域、激活结构域和/或增强子结构域。

[0028] 在一些实施方式中,向导RNA在5’末端或3’末端包含提供任何上述特征的另外的区段。例如,合适的第三区段可包括:5’帽(例如7-甲基鸟苷酸帽(7-methylguanylate cap,m7G));3’聚腺苷酸化尾(例如3’poly(A)尾);核糖开关(riboswitch)序列(例如通过蛋白质和蛋白质复合物允许调控的稳定性和/或调控的可及性);稳定性控制序列;形成dsRNA双链体(例如发夹)的序列;将RNA靶向至亚细胞位置(例如细胞核、线粒体或叶绿体等)的序列;提供追踪的修饰或序列(例如与荧光分子直接缀合、与促进荧光检测的部分缀合、允许荧光

检测的序列等)；提供蛋白质(例如作用于DNA的蛋白质，包括转录激活因子、转录抑制因子、DNA甲基转移酶、DNA脱甲基酶、组蛋白乙酰转移酶或组蛋白脱乙酰酶等)结合位点的修饰或序列；以及它们的组合。

[0029] 向导RNA和Cas核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)可形成核糖核蛋白复合物(例如通过非共价相互作用结合)。通过包含与靶DNA的序列互补的核苷酸序列，向导RNA为复合物提供靶特异性。复合物的位点特异性修饰酶提供了核酸内切酶活性。也就是说，借助位点特异性修饰酶与向导RNA的蛋白质结合区段的结合，位点特异性修饰酶被引导至靶DNA序列(例如染色体核酸中的靶序列；染色体外核酸中的靶序列，例如游离(episomal)核酸、微环等；线粒体核酸中的靶序列；叶绿体核酸中的靶序列；或质粒中的靶序列等)。

[0030] 如本文所使用的“FOXP3”包括但不限于例如参与免疫系统应答的蛋白质。FOXP3基因(也称为叉头框蛋白P3、叉头框P3、AAID、DIETER、IPEX、JM2、PIDX、XPID或scurfin)含有11个编码外显子。FOXP3是自然T调节性细胞(nT_{regs}，T细胞的一种谱系)和适应性/诱导型T调节性细胞(a/iT_{regs})的特异性标志物。在动物研究中，FOXP3阳性T细胞的诱导或给予导致糖尿病、多发性硬化、哮喘、炎性肠病、甲状腺炎或肾病模型中(自身免疫性)疾病严重程度的显著降低。然而，T细胞已能够在研究中显示出可塑性。因此，在疗法中使用调节性T细胞可能是有风险的，因为转移至受试者的T调节性细胞可能转变为辅助性T细胞17(Th17)，其为促炎性细胞而非调节性细胞。因此，本文提供了方法以避免调节性细胞转变为促炎性细胞可能产生的风险。例如，从iTreg表达的FOXP3被用作免疫系统的主导调节因子，并被用于耐受性和免疫阻抑。Treg被认为在多种自身免疫性疾病(例如IPEX综合征、1型糖尿病、系统性红斑狼疮和类风湿关节炎)中发挥关键作用。增强人Treg数量或功能的方法目前正在试验中，包括低剂量IL-2和自体扩增的Treg的过继转移。由于IL-2疗法的可能增加炎症的潜在“脱靶”效果以及多效(pleotropic)活性，IL-2疗法的功效有限。过继性Treg疗法可能受到扩增的T_{regs}的体内稳定性和生存力及其相关抗原特异性的缺乏的限制。

[0031] 如本文所使用的“核酸酶”包括但不限于例如能够切割核酸的核苷酸亚基之间的磷酸二酯键的蛋白质或酶。本文所述的核酸酶被用于“基因编辑”，其为一种基因工程，其中使用一种或多种核酸酶或工程化核酸酶在活生物体的基因组中插入、删除或替换DNA。不受限制地，核酸酶可为CRISPR/Cas系统(例如CRISPR/Cas9系统)、锌指核酸酶或TALEN核酸酶。核酸酶可被用于靶向基因座，例如核酸序列上的基因座。

[0032] 如本文所使用的“编码外显子”包括但不限于例如将在通过RNA剪接除去内含子后编码由基因产生的最终成熟RNA的部分的该基因的任何部分。术语外显子指基因内的DNA序列以及RNA转录物中的相应序列两者。在RNA剪接中，内含子被除去，而外显子作为产生成熟信使RNA的一部分彼此共价连接。

[0033] 如本文所使用的“Cas核酸内切酶”或“Cas核酸酶”包括但不限于例如与CRISPR(成簇规律间隔短回文重复序列)适应性免疫系统相关的RNA引导的DNA核酸内切酶。在本文中，“Cas核酸内切酶”是指天然存在的Cas核酸内切酶和重组的Cas核酸内切酶两者。

[0034] 如本文所使用的“Cas9”或“CAS9”(也称为Csn1和Csx12)包括但不限于例如与CRISPR(成簇规律间隔短回文重复序列)适应性免疫系统相关的RNA引导的DNA核酸内切酶。在本文中，“Cas9”是指天然存在的Cas9和重组的Cas9两者。

[0035] 如本文所使用的“锌指核酸酶”包括但不限于例如通过将锌指DNA结合结构域与

DNA切割结构域融合而产生的人工限制酶。可将锌指结构域工程化以靶向特定的期望DNA序列,这使得锌指核酸酶能够靶向复杂基因组内的独特序列。

[0036] 如本文所使用的“TALEN”或“转录激活因子样效应物核酸酶”包括但不限于例如可被工程化以切割特定DNA序列的限制酶。它们通过将TAL效应物DNA结合结构域与DNA切割结构域(切割DNA链的核酸酶)融合而制成。可将转录激活因子样效应物(TALE)工程化以实际上结合任何期望的DNA序列,因此当与核酸酶组合时,可在特定位置切割DNA。可将限制酶导入细胞,以用于进行基因编辑或进行原位基因组编辑,这种技术称为用工程化核酸酶进行基因组编辑。除了锌指核酸酶和CRISPR/Cas外,TALEN也是基因组编辑领域的工具。

[0037] 术语“敲入”包括但不限于例如基因工程方法,该方法涉及在基因座中用野生型拷贝对DNA序列信息进行一对一替换,或插入未在该基因座中发现的序列信息。

[0038] 本文所使用的“启动子”包括但不限于例如指导结构基因转录的核苷酸序列。在一些实施方式中,启动子位于基因的5’非编码区中,靠近结构基因的转录起始位点。在转录起始中起作用的启动子内的序列元件通常以共有核苷酸序列为特征。它是启动特定基因转录的DNA区域。启动子位于基因转录起始位点附近,在相同的链上并位于DNA上游(朝向正义链的5’区域)。启动子可为100或约100、200或约200、300或约300、400或约400、500或约500、600或约600、700或约700、800或约800、或1000或约1000个碱基对的长度,或在由上述长度中任意两个所定义的范围内。如本文所使用的,启动子可为组成型活性、抑制型或诱导型。如果启动子是诱导型启动子,则转录速率响应于诱导剂而增加。相反,如果启动子是组成型启动子,则转录速率不受诱导剂调节。抑制型启动子也是已知的。不受限制地,启动子的实例可包括组成型启动子、异源性弱启动子(例如产生比内源性启动子和/或组成型启动子更少的表达的启动子)或诱导型启动子。实例可包括EF1α启动子、PGK启动子、MND启动子、KI启动子、Ki-67基因启动子或可被药物(如他莫昔芬和/或其代谢物)诱导的启动子。常用的组成型启动子可包括但不限于用于哺乳动物系统的SV40、CMV、UBC、EF1A、PGK或CAGG。

[0039] 如本文所使用的“转录增强子结构域”包括但不限于例如DNA的短(50bp-1500bp)区域,其可被蛋白质(激活因子)结合以增加或促进或增强特定基因转录发生的可能性或发生的转录水平。这些激活因子蛋白通常被称为转录因子。增强子通常是顺式作用的,位于距离基因达1Mbp(1,000,000bp)的位置并可位于起始位点的上游或下游,并且可处于正向或反向方向。增强子可位于其调节的基因的上游或下游。在一些实施方式中,可使用多个增强子结构域以产生较高转录,例如,可将多聚化激活结合结构域用于进一步增强或增加转录水平。此外,增强子不需要位于转录起始位点附近以影响转录,因为已发现一些增强子位于起始位点上游或下游数十万个碱基对处。增强子不作用于启动子区域本身,而是由激活因子蛋白结合。这些激活因子蛋白与中介体复合物相互作用,这募集聚合酶II和一般转录因子,其然后开始转录基因。在内含子中也可找到增强子。增强子的取向甚至可被颠倒而不影响其功能。另外,可切除增强子并将其插入染色体的其它位置,其仍可影响基因转录。在一些实施方式中,增强子被用于使阻止FOXP3基因转录的抑制机制沉默。增强子结合结构域的实例是TCRα增强子。在一些实施方式中,增强子结构域是TCRα增强子。在一些实施方式中,增强子结合结构域位于启动子的上游,使得其激活启动子以增加蛋白质的转录。在一些实施方式中,增强子结合结构域位于启动子的上游,以激活启动子来增加FOXP3基因的转录。

[0040] 如本文所使用的“转录激活因子结构域”或“转录激活结构域”包括但不限于例如

可被转录因子结合的特定DNA序列，其中转录因子可由此控制遗传信息从DNA到信使RNA的转录速率。特定转录因子可包括但不限于SP1、AP1、C/EBP、热休克因子、ATF/CREB、c-Myc、Oct-1或NF-1。在一些实施方式中，激活因子结构域被用于使阻止FOXP3基因转录的抑制机制沉默。

[0041] 如本文所使用的“遍在染色质开放元件”(UCOE)包括但不限于例如特征在于跨越管家基因的分开转录的双启动子的未甲基化CpG岛的元件。UCOE代表了在各种细胞模型(包括细胞系、多能造血干细胞和PSC以及它们的分化后代)中避免沉默以及维持转基因表达的有希望的工具。

[0042] 如本文所使用的“可操作地连接”包括但不限于例如调控序列和异源性核酸序列之间的功能性连接(导致后者的表达)。在一些实施方式中，第一分子与第二分子连接，其中将分子排列为使得第一分子影响第二分子的功能。这两个分子可以是单个连续分子的一部分，并且可以相邻。例如，如果启动子调节细胞中感兴趣的可转录DNA分子的转录，则该启动子可操作地连接至该可转录DNA分子。

[0043] 在分子(例如肽片段)的上下文中使用的术语“浓度”是指在给定体积的溶液中存在的分子的量，例如分子的摩尔数。

[0044] 术语“个体”、“受试者”和“宿主”在本文中可互换使用，并且是指期望对其进行诊断、治疗或疗法的任何受试者。在一些方面，受试者是哺乳动物。在一些方面，受试者是人。在一些方面，受试者是人类患者。在一些方面，受试者可患有或被怀疑患有与FOXP3相关的失调(disorder)或健康状况(health condition)。在一些方面，受试者是在诊断时或之后被诊断为具有与FOXP3相关的失调或健康状况的风险的人。在一些情况下，可基于编码FOXP3的内源性基因或附近基因组序列中可能影响FOXP3表达的一个或多个突变的存在来对诊断为具有与FOXP3相关的失调或健康状况的风险进行确定。例如，在一些方面，受试者可患有或被怀疑患有自身免疫失调和/或具有自身免疫失调的一种或多种症状。在一些方面，受试者是在诊断时或之后被诊断为具有自身免疫失调的风险的人。在一些情况下，可基于内源性FOXP3基因或基因组中FOXP3基因附近的基因组序列中可能影响FOXP3基因表达的一个或多个突变的存在来对诊断为具有自身免疫失调的风险进行确定。

[0045] 当用于提及疾病或病症时，术语“治疗”意指至少实现与困扰个体的病症相关的症状的改善(amelioration)，其中改善在广义上用于指至少与所治疗病症(例如自身免疫失调)相关的参数(例如症状)的幅度降低。因此，治疗还包括这样的情况：其中病理病症或至少与之相关的症状被完全抑制(例如预防发生或完全消除)，使得宿主不再遭受该病症或至少表征该病症的症状。因此，治疗包括：(i)预防，即降低临床症状发展的风险，包括使临床症状不发展，例如预防疾病进展；(ii)抑制，即阻止临床症状的发展或进一步发展，例如缓解或完全抑制活动性疾病。

[0046] 如本文所使用的术语“有效量”、“药学有效量”或“治疗有效量”意指当给予患有特定病症的受试者时，提供期望效用的组合物的足够量。在自身免疫失调的离体治疗的上下文中，术语“有效量”是指预防或减轻自身免疫失调的至少一种或多种体征(sign)或症状所需的治疗性细胞群或其后代的量，并且涉及用以提供期望效果(例如治疗受试者的自身免疫失调的症状)的具有治疗性细胞或其后代的组合物的足够量。因此，术语“治疗有效量”是指当给予需要治疗的受试者(例如患有自身免疫失调或处于自身免疫失调风险中的受试

者)时,足以促进特定效果的具有治疗性细胞的组合物或治疗性细胞的数量。有效量还包括足以预防或延迟疾病症状的发展、改变疾病症状的进程(例如但不限于减缓疾病症状的进展)或扭转疾病症状的量。在受试者(例如患者)的自身免疫失调的体内治疗或体外培养的细胞中的基因组编辑的上下文中,有效量是指用于基因组编辑的组分的量,所述组分例如编辑受试者中的细胞或体外培养的细胞的基因组所需的gRNA、供体模板和/或位点定向多肽(site-directed polypeptide)(例如DNA核酸内切酶)。应当理解,对于任何给定的情况,本领域普通技术人员可使用常规实验法来确定适当的"有效量"。

[0047] 如本文所使用的"自身免疫失调"包括但不限于例如免疫系统的异常低活性或过度活性。在免疫系统过度活性的情况下,机体攻击并损害其自身组织(自身免疫性疾病)。免疫缺陷疾病降低机体抵抗入侵者的能力,导致易受感染。不受限制地,自身免疫失调或自身免疫性疾病的实例(可通过使用本文所述的组合物和方法抑制、改善或治疗所述自身免疫失调或自身免疫性疾病)可包括例如系统性狼疮、硬皮病、溶血性贫血、血管炎、I型糖尿病、Graves病、类风湿性关节炎、多发性硬化、Goodpasture综合征、肌病、严重联合免疫缺陷、DiGeorge综合征、高免疫球蛋白E综合征、常见变异性免疫缺陷(Common variable immunodeficiency)、慢性肉芽肿病、Wiskott-Aldrich综合征、自身免疫淋巴增生综合征、高IgM综合征、白细胞粘附缺陷、NF-κB关键调节因子(NEMO)突变、选择性免疫球蛋白A缺乏症、X连锁低丙种球蛋白血症、X连锁淋巴增生性疾病、IPEX、免疫失调、多内分泌病、肠病、免疫失调多内分泌病肠病X连锁(IPEX)综合征(immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked(IPEX)syndrome)或共济失调-毛细血管扩张症。例如,当在受试者血清或脑脊髓液中进行检测时,可通过对神经特异性自身抗体或其它生物标志物的谱进行检查来对免疫失调进行分析。在本文提供的一些示例性方法中,所述方法用于自身免疫失调的治疗、改善或抑制。在一些实施方式中,自身免疫失调为系统性狼疮、硬皮病、溶血性贫血、血管炎、I型糖尿病、Graves病、类风湿性关节炎、多发性硬化、Goodpasture综合征、肌病、严重联合免疫缺陷、DiGeorge综合征、高免疫球蛋白E综合征、常见变异性免疫缺陷、慢性肉芽肿病、Wiskott-Aldrich综合征、自身免疫淋巴增生综合征、高IgM综合征、白细胞粘附缺陷、NF-κB关键调节因子(NEMO)突变、选择性免疫球蛋白A缺乏症、X连锁低丙种球蛋白血症、X连锁淋巴增生性疾病、IPEX、免疫失调、多内分泌病、肠病、免疫失调多内分泌病肠病X连锁(IPEX)综合征或共济失调-毛细血管扩张症或它们的任意组合。

[0048] "IPEX综合征"是指免疫失调多内分泌病肠病X连锁综合征,是一种与转录因子FOXP3(被广泛认为是调节性T细胞谱系的主导调节因子)的功能障碍有关的罕见疾病。遭受IPEX综合征的受试者可能有诸如以下的症状:自身免疫性肠病、银屑病形皮炎或湿疹性皮炎、甲营养不良、自身免疫性内分泌病或自身免疫性皮肤病(例如普秃症或大疱性类天疱疮)。IPEX综合征是一种自身免疫性疾病,其中免疫系统会攻击机体自身的组织和器官。该综合征导致$CD4^+CD25^+$ T调节性细胞的丧失以及转录因子FOXP3的表达丧失。FOXP3减少被认为是未受约束的的T细胞激活的结果,这是调节性T细胞丧失的继发因素。

[0049] 如本文所使用的"器官移植"包括但不限于例如器官从一个机体移到另一机体或从供体部位移到人机体自身的另一位置,以替换受体受损或缺失的器官。移植到同一人体内的器官和/或组织称为自体移植物。最近在同一物种的两个受试者之间进行操作的移植物称为同种异体移植物。同种异体移植物可来自活体来源或尸体来源。在本文所述的一些

实施方式中，提供了对受试者中的器官移植副作用(例如器官排斥)进行治疗、抑制或改善的方法。

[0050] 可移植的器官例如是心脏、肾、肝、肺、胰腺、肠或胸腺。用于移植的组织可包括例如骨骼、肌腱(均称为肌肉骨骼移植物)、角膜、皮肤、心脏瓣膜、神经或静脉。肾、肝或心脏是最常移植的器官。角膜或肌肉骨骼移植物是最常移植的组织。

[0051] 在本文所述的一些实施方式中，提供了对受试者中的器官移植副作用(例如器官排斥)进行治疗、抑制或改善的方法。在一些实施方式中，还对受试者进行选择，以接受抗排斥药物。在一些实施方式中，抗排斥药物包括强的松、依木兰(Imuran)(硫唑嘌呤)、Collect(吗替麦考酚酯或MMF)、米芙(Myfortic)(麦考酚酸)、雷帕鸣(Rapamune)(西罗莫司)、Neoral(环孢霉素)或普乐可复(他克莫司)。

[0052] 在一些实施方式中，对受试者进行选择，以用本文实施方式中提出的工程化细胞进行抑制、改善或治疗。在一些实施方式中，抗炎药物或抗排斥药物对受试者具有副作用。因此，向所选择的受试者提供本文提供的示例性细胞或组合物。抗排斥药物的副作用可包括与其它药物的相互作用(可提高或降低血液中的他克莫司水平)、肾毒性、高血压、神经毒性(震颤、头痛、刺痛和/或失眠)、糖尿病(高血糖)、腹泻、恶心、脱发或高钾或它们的任意组合。因此，对受试者进行选择，以进行本文所述的治疗、抑制或改善的方法。可通过临床或诊断评估来进行这种选择或识别。

[0053] 如本文所使用的“器官排斥”或“移植物排斥”包括但不限于例如移植组织被受体的免疫系统排斥，其破坏移植组织。

[0054] 如本文所使用的“移植物抗宿主病”(GVHD或GvHD)包括但不限于例如在接受来自遗传上不同的人的移植组织后的医学并发症。GVHD通常与干细胞或骨髓移植相关，但该术语也适用于其它形式的组织移植物。捐献组织中的免疫细胞将受体识别为外来的而不是“自身的”。在本文的一些实施方式中，所提供的方法可用于防止或改善可能由GVHD引起的并发症。

[0055] 如本文所使用的“药用赋形剂”包括但不限于例如惰性物质，将组合物中的细胞提供于所述惰性物质中。

[0056] 本文所述的“嵌合抗原受体”(CAR)也称为嵌合T细胞受体，包括但不限于例如人工T细胞受体或基因工程化受体，其将期望的特异性移植到免疫效应细胞上。CAR可以是包含抗体或其它蛋白序列的配体结合结构域的综合设计的受体，所述配体结合结构域结合与疾病或失调相关的分子，并经由间隔区结构域与T细胞或其它受体的一个或多个细胞内信号传导结构域(例如共刺激结构域)连接。在一些实施方式中，制造了诸如哺乳动物细胞的细胞，其中该细胞包含编码融合蛋白的核酸，并且其中该细胞包含嵌合抗原受体。例如，这些受体可用于将单克隆抗体或其结合部分的特异性移植到T细胞上。在本文的一些实施方式中，基因工程化细胞进一步包含编码嵌合抗原受体的序列。在一些实施方式中，嵌合抗原受体对肿瘤细胞上的分子具有特异性。表达T细胞受体的工程化细胞或嵌合抗原受体可用于靶向需要FOXP3的特定组织。本文的一些实施方式包括用于靶向特定组织以提供和递送FOXP3的方法。在一些实施方式中，组织是移植组织。在一些实施方式中，嵌合抗原受体对移植组织上的靶分子具有特异性。

[0057] 如本文所述的，将基因工程化细胞工程化以表达FOXP3，因此，它们在本文的实施

方式中也被描述为“Treg表型”细胞。所述细胞可以是$CD34^+$细胞，例如$CD34^+$造血干细胞。

[0058] 如本文所使用的，“蛋白质序列”包括但不限于例如作为蛋白质的一级结构的氨基酸的多肽序列。如本文所使用的，“上游”是指多核苷酸上的定位的5’位置以及朝向多肽上的定位的N端的位置。如本文所使用的，“下游”是指核苷酸上的定位的3’位置以及朝向多肽上的定位的C端的位置。因此，术语“N端”是指朝向多肽上的定位的N端的多核苷酸上的定位或元件的位置。

[0059] 如本文所使用的，术语“表达”或“蛋白质表达”是指转录的RNA分子翻译成蛋白质分子。蛋白质表达可通过其时间、空间、发展或形态学性质以及通过定量或定性指征来表征。在一些实施方式中，表达一种或多种蛋白质，使得蛋白质被定位用于在配体的存在下进行二聚化。

[0060] 在蛋白质的上下文中，功能等同物或功能等同物的片段可具有一个或多个保守氨基酸置换。术语“保守氨基酸置换”是指将氨基酸置换为与原始氨基酸具有相似性质的另一氨基酸。保守氨基酸的分组如下：

[0061]

分组	氨基酸的名称
脂肪族	Gly、Ala、Val、Leu、Ile
含有羟基或巯基/硒	Ser、Cys、Thr、Met
环状	Pro
芳香族	Phe、Tyr、Trp
碱性	His、Lys、Arg
酸性及其酰胺	Asp、Glu、Asn、Gln

[0062] 可在预定肽或其片段的任何位置引入保守置换。然而，还可能期望引入非保守置换，特别是但不限于在任何一个或多个位置的非保守置换。导致肽的功能等同片段的形成的非保守置换例如会在极性、电荷和/或空间体积方面实质上不同，而维持了衍生物或变体片段的功能性。

[0063] 通过在比较窗口对两个最佳比对的序列进行比较来确定“序列同一性百分比”，其中为了两个序列的最佳比对，与参考序列(其不含添加或缺失)相比，比较窗口中的多核苷酸或多肽序列部分可包含添加或缺失(deletion，即空位(gap))。在一些情况下，该百分比可通过如下方式计算：确定两个序列中出现相同核酸碱基或氨基酸残基的位置的数量来产生匹配位置数量；以匹配位置数量除以比较窗口中的位置总数；以及将结果乘以100来产生序列同一性百分比。

[0064] 在两个以上核酸或多肽序列的上下文中，术语“相同”或“同一性”百分比是指如使用以下序列比较算法之一或通过人工比对和目视观察所测量的，当在比较窗口或指定区域中为最大对应性而进行比较和比对时，两个以上序列或子序列是相同的，或者具有规定百分比的相同氨基酸残基或核苷酸(例如在规定区域(例如整个多肽序列或多肽的单个结构域)中的60％、65％、70％、75％、80％、85％、90％、95％、98％或99％的同一性)。这样的序列则被称为是“实质上相同的”。该定义也指测试序列的互补物(complement)。

[0065] 在本文中可互换使用的术语“互补的”或“实质上互补的”意指核酸(例如DNA或RNA)具有使其能够以序列特异性、反平行的方式(即核酸特异性结合至互补的核酸)非共价结合(即形成Watson-Crick碱基对或G/U碱基对)至另一核酸的核苷酸序列。如本领域已知

的，标准的Watson-Crick碱基配对包括：腺嘌呤(A)与胸腺嘧啶(T)配对、腺嘌呤(A)与尿嘧啶(U)配对、以及鸟嘌呤(G)与胞嘧啶(C)配对。

[0066] “编码”特定RNA的DNA序列是可转录成RNA的DNA核酸序列。DNA多核苷酸可编码翻译成蛋白质的RNA(mRNA)，或者DNA多核苷酸可编码不翻译成蛋白质的RNA(例如tRNA、rRNA或向导RNA;在本文中也称为“非编码”RNA或“ncRNA”)。“蛋白质编码序列或编码特定蛋白质或多肽的序列”是当置于适当调控序列的控制下时，在体外或体内被转录成mRNA(在DNA的情况下)以及被翻译(在mRNA的情况下)成多肽的核酸序列。

[0067] 如本文所使用的，“密码子”是指共同形成DNA或RNA分子中的遗传密码单元的三个核苷酸的序列。如本文所使用的，术语“密码子简并性”是指允许核苷酸序列变化而不影响经编码的多肽的氨基酸序列的遗传密码的性质。

[0068] 术语“密码子优化的”或“密码子优化”是指用于转化各种宿主的核酸分子的编码区或基因，是指改变核酸分子的编码区或基因中的密码子以反映宿主生物体的典型密码子使用而不改变由DNA编码的多肽。此种优化包括用在该生物体的基因中更频繁使用的一种或多种密码子替换至少一种或多于一种或显著数量的密码子。例如在“密码子使用数据库”中可容易地获得密码子使用表。通过利用每种生物体中密码子使用或密码子偏好性的知识，本领域普通技术人员可将频数分析(frequencies)应用于任何给定的多肽序列，并产生编码该多肽的密码子优化的编码区的核酸片段(但使用对给定物种最佳的密码子)。密码子优化的编码区可通过本领域技术人员已知的各种方法来设计。

[0069] 当例如参照细胞、核酸、蛋白质或载体使用术语“重组”或“工程化”时，表示该细胞、核酸、蛋白质或载体已通过实验室方法进行修饰或者是实验室方法的结果。因此，例如重组蛋白质或工程化蛋白质包括通过实验室方法产生的蛋白质。重组蛋白质或工程化蛋白质可包含未在蛋白质的天然(非重组或野生型)形式中发现的氨基酸残基，或者可包含已被修饰(例如标记)的氨基酸残基。该术语可包括对肽、蛋白质或核酸序列的任何修饰。此类修饰可包括如下：肽、蛋白质或核酸序列(包括一个或多个氨基酸、脱氧核糖核苷酸或核糖核苷酸)的任何化学修饰;肽或蛋白质中一个或多个氨基酸的添加、缺失或置换;或核酸序列中一个或多个核酸的添加、缺失或置换。

[0070] 术语“基因组DNA”或“基因组序列”是指生物体的基因组的DNA，包括但不限于细菌、真菌、古菌、植物或动物的基因组的DNA。

[0071] 如本文所使用的，在核酸的上下文中，“转基因”、“外源性基因”或“外源性序列”是指不存在于细胞基因组中、而是例如通过基因组编辑被人为引入基因组中的核酸序列或基因。

[0072] 如本文所使用的，在核酸的上下文中，“内源性基因”或“内源性序列”是指未经任何人工手段引入而天然存在于细胞基因组中的核酸序列或基因。

[0073] “载体”、“表达载体”或“构建体”是用于将异源性核酸引入细胞的核酸，其具有调控元件以提供该异源性核酸在细胞中的表达。载体包括但不限于质粒、微环、酵母和病毒基因组。在一些实施方式中，载体是质粒、微环、酵母或病毒基因组。在一些实施方式中，载体是病毒载体。在一些实施方式中，病毒载体是慢病毒。在一些实施方式中，载体是腺相关病毒(AAV)载体。在一些实施方式中，载体用于细菌系统(诸如大肠杆菌(E.coli))中的蛋白质表达。如本文所使用的，术语“表达”或“蛋白质表达”是指转录的RNA分子翻译成蛋白质分

子。蛋白质表达可通过其时间、空间、发展或形态学性质以及通过定量或定性指征来表征。在一些实施方式中，表达一种或多种蛋白质，使得蛋白质被定位用于在配体的存在下进行二聚化。在一些实施方式中，载体是病毒载体。在一些实施方式中，病毒载体是慢病毒。在一些实施方式中，载体是腺相关病毒(AAV)载体(例如但不限于AAV1、AAV2、AAV3、AAV4、AAV5、AAV6、AAV7、AAV8、AAV9、AAV10或AAV11)。

[0074] 如本文所使用的，“融合蛋白”或“嵌合蛋白”包括但不限于例如通过连接原本针对不同蛋白质或蛋白质部分进行编码的两个以上基因而创建的蛋白质。融合蛋白也可由来自两个以上不同蛋白质的特定蛋白质结构域组成。该融合基因的翻译可产生具有源自每个原始蛋白质的功能特性的单个或多个多肽。可通过用于生物学研究或疗法的重组DNA技术来人工地创建重组融合蛋白。这种用于创建融合蛋白的方法是本领域技术人员已知的。一些融合蛋白合并了整个肽，因此可包含原始蛋白质的所有结构域、尤其是功能结构域。然而，其它融合蛋白、尤其是非天然存在的融合蛋白仅合并部分编码序列，因此不能维持形成它们的亲本基因的原始功能。在一些实施方式中，提供了一种融合蛋白，其中所述融合蛋白包含干扰素或PD-1蛋白或两者。

[0075] 如本文所使用的“条件型”或“诱导型”启动子包括但不限于例如包含启动子的核酸构建体，所述启动子在诱导剂存在时提供基因表达，而在诱导剂不存在时实质上不提供基因表达。

[0076] 如本文所使用的“组成型”是指包含启动子的核酸构建体，所述启动子是组成型的，并因此提供连续产生的多肽的表达。

[0077] 在一些实施方式中，诱导型启动子具有低水平的基础活性。在其中使用慢病毒载体的一些实施方式中，与对细胞进行诱导以表达基因时相比，未经诱导的细胞中的基础活性水平为20％、15％、10％、5％、4％、3％、2％、1％或更低(但不为零)，或在由上述值中任意两个所定义的范围内。可通过使用流式细胞术在不存在诱导剂(例如药物)的情况下对转基因(例如标志物基因)的表达量进行测量来确定基础活性水平。在本文所述的一些实施方式中，将诸如Akt的标志物蛋白用于表达的确定。

[0078] 在一些实施方式中，与未诱导的活性或基础活性相比，诱导型启动子提供高水平的诱导活性。在一些实施方式中，诱导状态下的活性水平是未诱导状态下的活性水平的2倍、4倍、6倍、8倍、9倍或10倍或更大，或在由上述值中任意两个所定义的范围内。在一些实施方式中，在不存在反式激活因子的情况下，在少于10天、8天、6天、4天、2天或1天(不包括0天)或在由上述时间段中任意两个所定义的范围内，处于诱导型启动子控制下的转基因表达关闭。

[0079] 在一些实施方式中，对诱导型启动子进行设计或修饰以提供低水平的基础活性、高水平的诱导性和/或短时间的可逆性。

[0080] “土拨鼠肝炎病毒(WHP)转录后调控元件(WPRE)”是一种DNA序列，其在转录时会形成增强表达的三级结构。此类元件可用于增加病毒载体递送的基因的表达。在本文所述的实施方式中，将WPRE3元件用于增强递送的核酸(例如递送的cDNA)的表达。

[0081] 在一些实施方式中，在本文所述的方法中使用的免疫调节性酰亚胺药物可包括：沙利度胺(thalidomide)(包括其类似物、衍生物或药学上可接受的盐，沙利度胺可包括Immunoprin、Thalomid、Talidex、Talizer、Neurosedyn、α-(N-苯二甲酰亚胺基)戊二酰亚

胺、2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-2,3-二氢-1H-异吲哚-1,3-二酮);或泊马度胺(pomalidomide)(包括其类似物、衍生物或药学上可接受的盐,泊马度胺可包括Pomalyst、Imnovid、(RS)-4-氨基-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚-1,3-二酮);或来那度胺(lenalidomide)(包括其类似物、衍生物或药学上可接受的盐,来那度胺可包括Revlimid、(RS)-3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)哌啶-2,6-二酮);或阿普斯特(apremilast)(包括其类似物、衍生物或药学上可接受的盐,阿普斯特可包括Otezla、CC-10004、N-{2-[(1S)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲基磺酰基)乙基]-1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-4-基}乙酰胺);或它们的任意组合。

[0082] 如本文所使用的,术语"细胞外结合结构域"是指在细胞外的复合物的结构域,对其进行配置以结合特定的原子或分子。在一些实施方式中,CISC的细胞外结合结构域是FKBP结构域或其部分。在一些实施方式中,细胞外结合结构域是FRB结构域或其部分。在一些实施方式中,对细胞外结合结构域进行配置以结合配体或试剂,从而刺激两个CISC组分的二聚化。在一些实施方式中,对细胞外结合结构域进行配置以结合细胞因子受体调节剂。

[0083] 如国际专利申请No.PCT/US2017/065746(以引用的方式将其公开内容明确地整体并入本文)中所述,CISC(化学诱导信号传导复合物)是多组分合成蛋白质复合物,其被配置用于在宿主细胞中作为两种嵌合蛋白进行共同表达。CISC的每个嵌合蛋白组分都具有雷帕霉素结合复合物的一半作为细胞外结构域,并与细胞内信号传导复合物的一半融合。将编码CISC的核酸递送至宿主细胞允许在细胞中进行可通过雷帕霉素或雷帕霉素相关化合物的存在来控制的细胞内信号传导。

[0084] 雷帕霉素驱动的CISC二聚化可触发细胞内信号传导,雷帕霉素的存在还可抑制宿主细胞的生长和生存力,从而限制它们在治疗以及研究工作中的实用性。因此,需要新的组合物和方法,其允许使用雷帕霉素介导的CISC细胞内信号传导,但是可补救雷帕霉素或雷帕霉素相关化合物对宿主细胞的生长和生存力的负面影响。

[0085] 如本文所使用的"二聚的化学诱导信号传导复合物"、"二聚的CISC"或"二聚体"是指CISC的两种组分,所述组分可以是或者可以不是连接在一起的融合蛋白复合物。"二聚化/二聚(dimerization)"是指例如响应于实体与配体(例如雷帕霉素)的结合而将两个单独的实体连接在一起成为单个实体的过程。在一些实施方式中,配体或试剂刺激二聚化。在一些实施方式中,二聚化是指两个相同实体(例如两个相同的CISC组分)的连接的同二聚化。在一些实施方式中,二聚化是指两个不同实体(例如两个不同且有区别的CISC组分)的连接的异二聚化。在一些实施方式中,CISC组分的二聚化产生细胞信号传导途径。在一些实施方式中,CISC组分的二聚化允许细胞或细胞群的选择性扩增。另外的CISC系统可包括CISC赤霉素CISC二聚化系统或SLF-TMP CISC二聚化系统。可使用其它化学诱导二聚化(CID)系统和组成部分。

[0086] 如本文所使用的,"化学诱导信号传导复合物"或"CISC"是指作为配体诱导的二聚化的直接结果而引发信号进入细胞内部的工程化复合物。CISC可以是同二聚体(两个相同组分的二聚化)或异二聚体(两个不同组分的二聚化)。因此,如本文所使用的,术语"同二聚体"是指具有相同氨基酸序列的本文所述的两个蛋白质组分的二聚体。术语"异二聚体"是指具有不同氨基酸序列的本文所述的两个蛋白质组分的二聚体。

[0087] CISC可以是如本文更详细描述的合成复合物。如本文所使用的"合成的"是指非天

然的或未天然发现的如本文所述的复合物、蛋白质、二聚体或组合物。在一些实施方式中，IL2R-CISC是指涉及白介素2受体组分的信号传导复合物。在一些实施方式中，IL2/15-CISC是指涉及由白介素2和白介素15共享的受体信号传导亚基的信号传导复合物。在一些实施方式中，IL7-CISC是指涉及白介素7受体组分的信号传导复合物。因此，可根据构成给定CISC的组分的组成部分来命名CISC。本领域技术人员将认识到，化学诱导信号传导复合物的组成部分可由对于并入CISC而言有用的天然或合成组分组成。因此，本文提供的实例并非旨在进行限制。

[0088] 如本文所使用的“FKBP”是FK506结合蛋白结构域。FKBP是指具有脯氨酰异构酶活性并且与亲环蛋白在功能上相关(尽管在氨基酸序列上不相关)的蛋白质家族。FKBP已在从酵母到人的许多真核生物中被鉴定出，并作为含有脯氨酸残基的蛋白质的蛋白质折叠伴侣而发挥作用。FKBP与亲环蛋白一起属于亲免蛋白家族。术语FKBP包括例如FKBP12以及由如下基因编码的蛋白质(包括它们的同源物以及它们的功能蛋白片段)：AIP；AIPL1；FKBP1A；FKBP1B；FKBP2；FKBP3；FKBP5；FKBP6；FKBP7；FKBP8；FKBP9；FKBP9L；FKBP10；FKBP11；FKBP14；FKBP15；FKBP52；或LOC541473。

[0089] 如本文所使用的“FRB”是FKBP雷帕霉素结合结构域。FRB结构域是被配置为与FKBP蛋白和雷帕霉素或其雷帕霉素类似物(rapalog)形成三联复合物(tripartite complex)的多肽区域(蛋白质“结构域”)。FRB结构域存在于许多天然存在的蛋白质中，所述蛋白质包括来自人类和其它物种的mTOR蛋白(在文献中也称为FRAP、RAPT 1或RAFT)；含有Tor1或Tor2的酵母蛋白；或念珠菌FRAP同源物。FKBP和FRB都是雷帕霉素(mTOR)信号传导的哺乳动物靶标中的主要成分。

[0090] “裸FKBP雷帕霉素结合结构域多肽”或“裸FRB结构域多肽”(也可称为“FKBP雷帕霉素结合结构域多肽”或“FRB结构域多肽”)是指仅包含FRB结构域的氨基酸的多肽，或蛋白质中的90％或约90％、91％或约91％、92％或约92％、93％或约93％、94％或约94％、95％或约95％、96％或约96％、97％或约97％、98％或约98％、99％或约99％、或100％或约100％的氨基酸是FRB结构域的氨基酸的蛋白质。FRB结构域可表达为12kDa的可溶性蛋白(Chen,J.等(1995).Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,92(11):4947-4951)。FRB结构域形成一个四螺旋束，其为球状蛋白中常见的结构基序。它的总尺寸为30Å×45Å×30Å，并且所有四个螺旋都有与细胞色素b562折叠相似的短下侧连接(underhand connection)(Choi,J.等(1996).Science,273(5272):239-242)。在一些实施方式中，裸FRB结构域包含SEQ ID NO:37的氨基酸：

[0091] (MEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRD LMEAQEWCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISK; SEQ ID NO: 37),

[0092] 或SEQ ID NO:38的氨基酸：

[0093] (MEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRD LMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISK; SEQ ID NO: 38).

[0094] 如本文所使用的，术语“激活/活化(activate)”是指感兴趣的蛋白质的至少一种生物活性的增加。类似地，术语“激活/活化(activation)”是指感兴趣的蛋白质的状态处于活性增加的状态。术语“可激活的/可活化的(activatable)”是指感兴趣的蛋白质在信号、

试剂、配体、化合物或刺激物的存在下被激活/活化的能力。在一些实施方式中，如本文所述的二聚体在信号、试剂、配体、化合物或刺激物的存在下被激活/活化，并成为具备信号传导能力的二聚体(signaling competent dimer)。如本文所使用的，术语“具备信号传导能力的(signaling competent)”是指二聚体能够引发或维持下游信号传导途径的能力或构造。

[0095] 如本文所使用的，术语“信号传导结构域”是指参与细胞(例如哺乳动物细胞)内信号传导级联(signaling cascade)的融合蛋白或CISC组分的结构域。信号传导结构域是指向细胞(例如T细胞)提供信号的信号传导部分，该信号除了由例如TCR/CD3复合物的CD3ζ链提供的初级信号之外，还介导细胞应答(例如T细胞应答)，其包括但不限于活化、增殖、分化或细胞因子分泌或它们的任意组合。在一些实施方式中，信号传导结构域在跨膜结构域、铰链结构域和细胞外结构域的N端。在一些实施方式中，信号传导结构域是合成的或天然的结构域。在一些实施方式中，信号传导结构域是串联的细胞质信号传导结构域(concatenated cytoplasmic signaling domain)。在一些实施方式中，信号传导结构域是细胞因子信号传导结构域。在一些实施方式中，信号传导结构域是抗原信号传导结构域。在一些实施方式中，信号传导结构域是白介素2受体亚基γ(IL2Rγ或IL2Rg)结构域。在一些实施方式中，信号传导结构域是白介素2受体亚基β(IL2Rβ或IL2Rb)结构域或截短的IL2Rβ结构域(例如包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的截短的IL2Rβ结构域)。在一些实施方式中，作为CISC组分二聚化的结果，通过信号传导途径的激活，试剂或配体与细胞外结合结构域的结合通过信号传导结构域引起信号转导(signal transduction)。如本文所使用的，术语“信号转导”是指通过配体或试剂与细胞外结构域结合而激活信号传导途径。信号的激活是细胞外结构域与配体或试剂结合的结果，导致CISC二聚化。

[0096] 如本文所使用的，术语“IL2Rb”或“IL2Rβ”是指白介素2受体亚基β。类似地，术语“IL2Rg”或“IL2Rγ”是指白介素2受体亚基γ，术语“IL2Ra”或“IL2Rα”是指白介素2受体亚基α。IL-2受体具有α、β和γ三种形式或链，它们也是其它细胞因子的受体的亚基。IL2Rβ和IL2Rγ是I型细胞因子受体家族的成员。如本文所使用的“IL2R”是指白介素2受体，其参与T细胞介导的免疫应答。IL2R参与受体介导的内吞作用和来自白介素2的促有丝分裂信号的转导。类似地，术语“IL-2/15R”是指由IL-2和IL-15共享的受体信号传导亚基，可包括亚基α(IL2/15Ra或IL2/15Rα)、β(IL2/15Rb或IL2/15Rβ)或γ(IL2/15Rg或IL2/15Rγ)。

[0097] 在一些实施方式中，化学诱导信号传导复合物是包含两种组分的经异二聚化激活的信号传导复合物。在一些实施方式中，第一组分包含作为异二聚化对的一部分的细胞外结合结构域、任选的铰链结构域、跨膜结构域和一个或多个串联的细胞质信号传导结构域。在一些实施方式中，第二组分包含作为异二聚化对的另一部分的细胞外结合结构域、任选的铰链结构域、跨膜结构域和一个或多个串联的细胞质信号传导结构域。因此，在一些实施方式中，存在两种不同的修饰事件。在一些实施方式中，在细胞(例如哺乳动物细胞)中表达两种CISC组分。在一些实施方式中，使细胞(例如哺乳动物细胞)或细胞群(例如哺乳动物细胞群)与引起异二聚化的配体或试剂接触，从而引发信号。在一些实施方式中，同二聚化对发生二聚体化，由此在细胞(例如哺乳动物细胞)中表达单一CISC组分，并且该CISC组分发生同二聚体化以引发信号。

[0098] 如本文所使用的，术语“选择性扩增”是指期望的细胞(例如哺乳动物细胞)或期望的细胞群(例如哺乳动物细胞群)扩增的能力。在一些实施方式中，选择性扩增是指已经历

了两次基因修饰事件的纯细胞(例如哺乳动物细胞)群的产生或扩增。二聚化CISC的一种组分是一种修饰的一部分,而另一组分是另一种修饰。因此,异二聚化CISC的一种组分与每种遗传修饰相关。将细胞暴露于配体允许仅选择性扩增具有两种期望修饰的细胞(例如哺乳动物细胞)。因此,在一些实施方式中,仅有能够对与配体接触作出应答的细胞(例如哺乳动物细胞)是表达异二聚化CISC的两种组分的细胞。

[0099] 如本文所使用的,术语"细胞因子受体调节剂"是指对如下方面进行调节的试剂:细胞因子受体下游靶标的磷酸化、与细胞因子受体相关的信号转导途径的激活和/或特定蛋白质(例如细胞因子)的表达。此类试剂可直接或间接地调节细胞因子受体下游靶标的磷酸化、与细胞因子受体相关的信号转导途径的激活和/或特定蛋白质(例如细胞因子)的表达。因此,细胞因子受体调节剂的实例包括但不限于细胞因子、细胞因子片段、融合蛋白或抗体或其结合部分(其与细胞因子受体或其片段免疫特异性地结合)。此外,细胞因子受体调节剂的实例包括但不限于肽、多肽(例如可溶性细胞因子受体)、融合蛋白或抗体或其结合部分(其与细胞因子受体或其片段免疫特异性地结合)。

[0100] 如本文所使用的,术语"铰链结构域"是指将细胞外结合结构域与跨膜结构域连接并且可赋予细胞外结合结构域柔性的结构域。在一些实施方式中,铰链结构域将细胞外结构域定位在质膜附近,以使被抗体或其结合片段识别的可能性最小化。在一些实施方式中,细胞外结合结构域位于铰链结构域的N-端。在一些实施方式中,铰链结构域可以是天然的或合成的。

[0101] 如本文所使用的,术语"跨膜结构域"或"TM结构域"是指在膜中(例如在细胞膜中)稳定的结构域。本文还使用了术语"跨膜跨度(transmembrane span)"、"整合蛋白"和"整合结构域"。在一些实施方式中,铰链结构域和细胞外结构域位于跨膜结构域的N端。在一些实施方式中,跨膜结构域是天然的或合成的结构域。在一些实施方式中,跨膜结构域是IL-2跨膜结构域。

[0102] 如本文所使用的,"宿主细胞"包括易于用核酸构建体或载体进行转化、转染或转导的任何细胞类型(例如哺乳动物细胞)。在一些实施方式中,宿主细胞(例如哺乳动物细胞)是T细胞或T调节性细胞(在本文中简称为"Treg"或"T_{reg}")。在一些实施方式中,宿主细胞(例如哺乳动物细胞)是造血干细胞。在一些实施方式中,宿主细胞是$CD34^+$细胞(例如$CD34^+$造血干细胞)。如本文所使用的,术语"细胞群"是指包含多于一个细胞的一组细胞(例如哺乳动物细胞)。在一些实施方式中,制造了细胞(例如哺乳动物细胞),其中所述细胞包含本文所述的蛋白质序列或编码本文所述的蛋白质序列的表达载体。

[0103] 如本文所使用的,术语"转化的"或"转染的"是指已向其中引入外源多核苷酸分子(例如构建体)的细胞(例如哺乳动物细胞)、组织、器官或生物体。可将引入的多核苷酸分子整合到受体细胞(例如哺乳动物细胞)、组织、器官或生物体的基因组DNA中,使得引入的多核苷酸分子被随后的后代遗传。"转基因的"或"转染的"细胞(例如哺乳动物细胞)或生物体还包括该细胞或生物体的后代以及从育种程序产生的后代,该育种程序使用此种转基因生物体作为杂交的亲本,并表现出由于外源多核苷酸分子的存在而导致的改变的表型。术语"转基因的"是指细菌、真菌或植物含有一种或多种异源性多核酸分子。"转导"是指病毒介导的基因转移到细胞(例如哺乳动物细胞)中。

[0104] 如本文所使用的,"哺乳动物"包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、

山羊、牛、马、灵长类动物(例如猴子、黑猩猩或猿,以及特别是人)。在一些实施方式中,受试者是人。

[0105] 如本文所述的“标志物序列”编码蛋白质,该蛋白质用于选择或追踪具有感兴趣的蛋白质的细胞(例如哺乳动物细胞)或蛋白质。在本文所述的实施方式中,提供的融合蛋白可包含可在实验(例如流式细胞术)中进行选择的标志物序列。

[0106] 如本文所使用的“表位”是指被包含抗体、T细胞或B细胞的免疫系统识别的分子或抗原的一部分。表位通常具有至少7个氨基酸,并且可以是线性或构象表位。在一些实施方式中,提供了表达融合蛋白的细胞(例如哺乳动物细胞),其中所述细胞进一步包含嵌合抗原受体。在一些实施方式中,嵌合抗原受体包含可识别癌细胞上的表位的scFv。当用于描述本文所公开的各种多肽或核酸时,“分离”或“纯化”是指已从其天然环境的组分中鉴定和分离和/或回收的多肽或核酸。在一些实施方式中,所分离的多肽或核酸未结合有与其天然结合的所有组分。分离的多肽或核酸的天然环境的污染物组分是通常会干扰该多肽或核酸的诊断或治疗用途的物质,并且可包括酶、激素或其它蛋白质溶质或非蛋白质溶质。在一些实施方式中,提供了一种方法,其中该方法包括:将本文所述实施方式中的任一种的核酸或本文所述实施方式中的任一种的表达载体递送至细菌细胞、哺乳动物细胞或昆虫细胞;在培养中使细胞生长;诱导融合蛋白表达;以及纯化融合蛋白以用于处理。

[0107] 关于本文所鉴定的CISC序列的“氨基酸序列同一性百分比(%)”被定义为在对序列进行比对(如果必要,引入空位以获得最大的序列同一性百分比,而不将任何保守置换视为序列同一性的部分)之后,对于细胞外结合结构域、铰链结构域、跨膜结构域和/或信号传导结构域中的每一个,在候选序列中与参考序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比。可通过本领域技术范围内的各种方式来实现用于确定氨基酸序列同一性百分比的比对,例如使用公众可得到的计算机软件,例如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可确定用于测量比对的适当参数,包括在所比较的序列全长上实现最大比对所需的任何算法。例如,使用WU-BLAST-2计算机程序(Altschul,S.F.等(1996).Methods Enzymol.,266:460-480)生成的氨基酸序列同一性百分比值使用了若干搜索参数,其中大多数被设置为默认值。未被设置为默认值的参数(例如可调参数)用如下值进行设置:重叠跨度(overlap span)=1、重叠分数(overlap fraction)=0.125、词阈值(word threshold,T)=11和评分矩阵=BLOSUM62。在CISC的一些实施方式中,CISC包含细胞外结合结构域、铰链结构域、跨膜结构域和信号传导结构域,其中各结构域包含天然结构域的天然形式、合成形式、突变形式或截短形式(例如截短的白介素2受体β信号传导结构域)。在一些实施方式中,任何给定结构域的突变形式或截短形式包含与本文提供的序列中示出的序列具有100%、95%、90%、85%的序列同一性或在由上述百分比中任意两个所定义的范围内的序列同一性百分比的氨基酸序列。

[0108] 如本文所使用的“T细胞”或“T淋巴细胞”可来自任何哺乳动物(例如灵长类动物物种),包括猴子、狗和人。在一些实施方式中,T细胞是同种异体的(allogeneic)(与受体受试者相比,来自相同物种但为不同供体)。在一些实施方式中,T细胞是自体的(autologous)(供体和受体是相同的)。在一些实施方式中,T细胞是同基因的(syngeneic)(供体和受体不同,但为同卵双胞胎)。

[0109] 如在本申请文件中所使用的,无论是在过渡性措辞中还是在权利要求的主体中,

术语“包括/包含/含有(comprise(s)和comprising)”将被解释为具有开放式含义。也就是说,该术语将被解释为与短语“至少具有”或“至少包括/包含/含有”同义。当在过程(process)的上下文中使用时,术语“包括/包含/含有”意指该过程至少包括所列举的步骤,但是可包括另外的步骤。当在化合物、组合物或装置的上下文中使用时,术语“包括/包含/含有”意指该化合物、组合物或装置至少包括所列举的特征或组分,但是也可包括另外的特征或组分。

[0110] 基因组编辑系统

[0111] 本文提供了用于在细胞(例如$CD34^+$细胞)中进行基因组编辑以例如通过将编码FOXP3或其功能衍生物的核酸靶向整合到细胞的基因组中来调节FOXP3的表达、功能或活性的系统。本公开还尤其提供了利用离体和/或体内基因组编辑为患有或被怀疑患有与FOXP3相关的失调或健康状况的受试者提供治疗的系统。在一些实施方式中,受试者患有或被怀疑患有自身免疫性疾病(例如IPEX综合征)或由器官移植导致的失调(例如移植物抗宿主病(GVHD))。

[0112] 一些实施方式涉及一种系统,所述系统包含:(a)DNA核酸内切酶或编码DNA核酸内切酶的核酸;(b)gRNA(例如sgRNA)或编码gRNA的核酸,其中gRNA能够将DNA核酸内切酶靶向至FOXP3基因或非FOXP3基因座(例如AAVS1(即细胞基因组中的腺相关病毒整合位点));以及(c)包含FOXP3编码序列的供体模板。在一些实施方式中,DNA核酸内切酶选自于由如下所组成的组:Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9(也称为Csn1和Csx12)、Cas100、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1、Cse2、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4和Cpf1核酸内切酶,或它们的功能衍生物。在一些实施方式中,DNA核酸内切酶是Cas核酸内切酶,例如Cas9核酸内切酶(例如来自酿脓链球菌(Streptococcus pyogenes)的Cas9核酸内切酶)。在一些实施方式中,gRNA包含与FOXP3基因中的靶序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含与FOXP3基因的外显子1中的靶序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含与非FOXP3基因座(例如AAVS1)中的靶序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,FOXP3编码序列编码FOXP3或其功能衍生物。在一些实施方式中,FOXP3编码序列是FOXP3 cDNA。可在具有SEQ ID NO:34的核苷酸序列的AAV供体模板中找到示例性的FOXP3 cDNA序列。在一些实施方式中,编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列与根据SEQ ID NO:110或SEQ ID NO:111的序列具有至少或至少约70%的序列同一性,例如至少或至少约75%、80%、85%、90%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、

98%、99%或更高的序列同一性。在一些实施方式中，系统包含DNA核酸内切酶。在一些实施方式中，系统包含编码DNA核酸内切酶的核酸。在一些实施方式中，系统包含gRNA。在一些实施方式中，gRNA是sgRNA。在一些实施方式中，系统包含编码gRNA的核酸。在一些实施方式中，系统进一步包含一种或多种另外的gRNA或编码一种或多种另外的gRNA的核酸。

[0113] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:2的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:2相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:3的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:3相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:5的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:5相比具有不超过3个错配。

[0114] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，Cas DNA核酸内切酶是Cas9核酸内切酶。在一些实施方式中，Cas9核酸内切酶来自酿脓链球菌(spCas9)。在一些实施方式中，Cas9来自路邓葡萄球菌(Staphylococcus lugdunensis，SluCas9)。

[0115] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，系统包含编码DNA核酸内切酶的核酸。在一些实施方式中，对编码DNA核酸内切酶的核酸进行密码子优化，以用于在宿主细胞中表达。在一些实施方式中，对编码DNA核酸内切酶的核酸进行密码子优化，以用于在人细胞中表达。在一些实施方式中，编码DNA核酸内切酶的核酸是DNA，例如DNA质粒。在一些实施方式中，编码DNA核酸内切酶的核酸是RNA，例如mRNA。

[0116] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，对编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列进行密码子优化，以用于在宿主细胞中表达。在一些实施方式中，对编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列进行密码子优化，以用于在人细胞中表达。

[0117] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，供体模板包含供体盒和启动子，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，所述启动子被配置为表达FOXP3或其功能衍生物。示例性的启动子包括MND启动子、PGK启动子和EF1启动子。在一些实施方式中，启动子具有SEQ ID NO:147-SEQ ID NO:149中的任一项的序列或变体，所述变体与SEQ ID NO:147-SEQ ID NO:149中的任一项具有至少85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0118] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，供体模板包含供体盒且不含被配置为表达FOXP3或其功能衍生物的外源性启动子，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。在一些实施方式中，细胞是$CD34^+$细胞，而且FOXP3或其功能衍生物的表达依赖于细胞中的内源性启动子。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模

板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0119] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，供体模板包含供体盒，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，并且所述供体模板被配置为使得该供体盒能够通过同源定向修复(HDR)而被整合到由系统中的gRNA靶向的基因组基因座中。在一些实施方式中，供体盒的两侧侧翼为与靶基因组基因座中的序列相对应的同源臂。在一些实施方式中，同源臂的长度为至少或至少约0.2kb(例如至少或至少约0.3kb、0.4kb、0.5kb、0.6kb、0.7kb、0.8kb、0.9kb、1kb中的任一者或更大)。在一些实施方式中，同源臂的长度为至少或至少约0.6kb。示例性的同源臂包括来自具有SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:161的序列的供体模板的同源臂。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0120] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，供体模板包含供体盒，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，并且所述供体模板被配置为使得该供体盒能够通过非同源末端连接(NHEJ)而被整合到由系统中的gRNA靶向的基因组基因座中。在一些实施方式中，供体盒的一侧或两侧侧翼为gRNA靶位点。在一些实施方式中，供体盒的两侧侧翼为gRNA靶位点。在一些实施方式中，gRNA靶位点是系统中的gRNA的靶位点。在一些实施方式中，供体模板的gRNA靶位点是系统中的gRNA的细胞基因组gRNA靶位点的反向互补物(reverse complement)。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0121] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，供体模板包含供体盒，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，并且所述供体模板进一步包含增强稳定表达的调控元件。示例性的增强稳定表达的调控元件包括WPRE和UCOE。在一些实施方式中，WPRE是全长WPRE。在一些实施方式中，WPRE是截短的WPRE。示例性的WPRE包括来自具有SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:34和SEQ ID NO:161中的任一项的序列的供体模板的WPRE。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0122] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，供体模板包含供体盒，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，并且所述供体模板进一步包含编码可选择标志物的核酸。在一些实施方式中，可选择标志物是表面标志物，其允许对表达该可选择标志物的细胞进行选择。在一些实施方式中，可选择标志物是低亲和性神经生长因子受体(LNGFR)多肽、绿色荧光蛋白(GFP)或它们的功能衍生物。在一些实施方式中，LNGFR多肽或其功能衍生物包含SEQ ID NO:144的氨基酸序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:144的氨基酸序列具有至少85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的同一性。在一些实施方式中，编码GFP或其功能衍生物的核酸具有SEQ ID NO:33、SEQ ID NO:35和SEQ ID NO:36中的任一项的GFP编码区的核酸序列。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0123] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，供体模板包含供体盒，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，并且所述供体模板在编码相邻系统组分的核酸之间进一步包含编码2A自切割肽(self-cleaving peptide)的核酸。在一些实施方式中，供体模板在每个编码相邻系统组分的核酸之间包含编码2A自切割肽的核酸。在一些实施方

式中，2A自切割肽各自独立地为T2A自切割肽或P2A自切割肽。例如，在一些实施方式中，供体模板按5’至3’的顺序包含编码FOXP3或其功能变体的核酸、编码2A自切割肽的核酸和编码可选择标志物的核酸。在一些实施方式中，供体模板包含SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:73中的任一项的核酸或核酸的变体，所述核酸的变体与SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:73中的任一项具有至少85％、90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％的同一性。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0124] 示例性的供体模板包括具有SEQ ID NO:33-SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:161的序列中的任一项的供体模板。在一些实施方式中，供体模板包含SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:161的序列。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0125] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，将DNA核酸内切酶或编码DNA核酸内切酶的核酸配制到脂质体或脂质纳米颗粒中。在一些实施方式中，脂质体或脂质纳米颗粒还包含gRNA。在一些实施方式中，脂质体或脂质纳米颗粒是脂质纳米颗粒。在一些实施方式中，系统包含脂质纳米颗粒，所述脂质纳米颗粒包含编码DNA核酸内切酶的核酸和gRNA。在一些实施方式中，编码DNA核酸内切酶的核酸是编码DNA核酸内切酶的mRNA。

[0126] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何系统，DNA核酸内切酶与gRNA复合，形成核糖核蛋白(RNP)复合物。

[0127] 核酸

[0128] 靶向基因组的核酸或向导RNA

[0129] 本公开提供了靶向基因组的核酸，所述核酸可针对靶核酸内的特定靶序列指导相关多肽(例如位点定向多肽或DNA核酸内切酶)的活性。在一些实施方式中，靶向基因组的核酸是RNA。靶向基因组的RNA在本文中被称为“向导RNA”或“gRNA”。向导RNA至少具有间隔区序列和CRISPR重复序列，间隔区序列可与感兴趣的靶核酸序列杂交。在II型系统中，gRNA还具有第二RNA，称为tracrRNA序列。在II型向导RNA(gRNA)中，CRISPR重复序列和tracrRNA序列彼此杂交，以形成双链体。在V型向导RNA(gRNA)中，crRNA形成双链体。在两个系统中，双链体都结合位点定向多肽，从而使得向导RNA和位点定向多肽形成复合物。靶向基因组的核酸由于其与位点定向多肽的结合而为复合物提供了靶特异性。因此，靶向基因组的核酸指导位点定向多肽的活性。

[0130] 在一些实施方式中，靶向基因组的核酸是双分子向导RNA。在一些实施方式中，靶向基因组的核酸是单分子向导RNA。双分子向导RNA具有两条RNA链。第一链在5’至3’方向上具有任选的间隔区延伸序列、间隔区序列和最小CRISPR重复序列。第二链具有最小tracrRNA序列(与最小CRISPR重复序列互补)、3’tracrRNA序列和任选的tracrRNA延伸序列。II型系统中的单分子向导RNA(sgRNA)在5’至3’方向上具有任选的间隔区延伸序列、间隔区序列、最小CRISPR重复序列、单分子向导接头、最小tracrRNA序列、3’tracrRNA序列和任选的tracrRNA延伸序列。任选的tracrRNA延伸可具有对向导RNA贡献附加功能(例如稳定性)的元件。单分子向导接头将最小CRISPR重复序列和最小tracrRNA序列连接起来，以形成发夹(hairpin)结构。任选的tracrRNA延伸具有一个或多个发夹。V型系统中的单分子向导RNA(sgRNA)在5’至3’方向上具有最小CRISPR重复序列和间隔区序列。

[0131] 举例说明,CRISPR/Cas/Cpf1系统中使用的向导RNA或其它较小的RNA可通过如下所说明的和本领域所述的化学手段容易地合成。尽管化学合成程序在不断扩展,由于多核苷酸长度显著增加(超过一百个左右的核苷酸),通过例如高效液相色谱(HPLC,其避免使用诸如PAGE的凝胶)的程序来纯化此类RNA倾向于变得更具挑战性。用于产生更大长度的RNA的一种方法是产生两个以上的连接在一起的分子。长得多的RNA(例如编码Cas核酸内切酶(如Cas9或Cpf1核酸内切酶)的RNA)更容易通过酶促产生。如本领域所述,可在RNA的化学合成和/或酶促生成期间或之后引入各种类型的RNA修饰,例如增强稳定性、降低先天性免疫应答的可能性或程度和/或增强其它属性的修饰。

[0132] 在一些实施方式中,本文提供了一种向导RNA(gRNA),所述gRNA包含与细胞中的FOXP3基因内或FOXP3基因附近的基因组序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。

[0133] 在一些实施方式中,本文提供了一种向导RNA(gRNA),所述gRNA包含与细胞中的AAVS1基因座内或AAVS1基因座附近的基因组序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20中的任一项相比具有不超过3个错配。

[0134] 通过体外转录制备的向导RNA可包含全长向导RNA分子和局部向导RNA分子的混合物。化学合成的向导RNA分子通常由>75%的全长向导分子组成,此外还可包含化学修饰的碱基,例如使向导RNA对细胞中的核酸酶切割更具抗性的化学修饰的碱基。

[0135] 间隔区延伸序列

[0136] 在靶向基因组的核酸的一些实施方式中,间隔区延伸序列可修饰活性、提供稳定性或提供用于修饰靶向基因组的核酸的位置。间隔区延伸序列可修饰中靶(on-target)或脱靶(off-target)活性或特异性。在一些实施方式中,提供了间隔区延伸序列。间隔区延伸序列可具有大于1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、1000、2000、3000、4000、5000、6000或7000个或更多个核苷酸的长度。间隔区延伸序列可具有1或约1、5或约5、10或约10、15或约15、20或约20、25或约25、30或约30、35或约35、40或约40、45或约45、50或约50、60或约60、70或约70、80或约80、90或约90、100或约100、120或约120、140或约140、160或约160、180或约180、200或约200、220或约220、240或约240、260或约260、280或约280、300或约300、320或约320、340或约340、360或约360、380或约380、400或约400、1000或约1000、2000或约2000、3000或约3000、4000或约4000、5000或约5000、6000或约6000、或7000或约7000个或更多个核苷酸的长度。间隔区延伸序列可具有小于1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000个或更多个核苷酸的长度。在一些实施方式中,间隔区延伸序

列的长度小于10个核苷酸。在一些实施方式中，间隔区延伸序列的长度在10个核苷酸至30个核苷酸之间。在一些实施方式中，间隔区延伸序列的长度在30个核苷酸至70个核苷酸之间。

[0137] 在一些实施方式中，间隔区延伸序列具有另一部分(例如稳定性控制序列、核糖核酸内切酶结合序列或核酶)。在一些实施方式中，该部分降低或增加靶向核酸的核酸的稳定性。在一些实施方式中，该部分是转录终止子区段(即转录终止序列)。在一些实施方式中，该部分在真核细胞中起作用。在一些实施方式中，该部分在原核细胞中起作用。在一些实施方式中，该部分在真核细胞和原核细胞两者中起作用。合适的该部分的非限制性实例包括：5'帽(例如7-甲基鸟苷酸帽(m7G))；核糖开关序列(例如通过蛋白质和蛋白质复合物允许调控的稳定性和/或调控的可及性)；形成dsRNA双链体(即发夹)的序列；将RNA靶向至亚细胞位置(例如细胞核、线粒体或叶绿体等)的序列；提供追踪的修饰或序列(例如与荧光分子直接缀合、与促进荧光检测的部分缀合、或允许荧光检测的序列等)；或提供蛋白质(例如作用于DNA的蛋白质，包括转录激活因子、转录抑制因子、DNA甲基转移酶、DNA脱甲基酶、组蛋白乙酰转移酶或组蛋白脱乙酰酶等)结合位点的修饰或序列。

[0138] 间隔区序列

[0139] 间隔区序列与感兴趣的靶核酸中的序列杂交。靶向基因组的核酸的间隔区经由杂交(即碱基配对)以序列特异性方式与靶核酸相互作用。因此，间隔区的核苷酸序列根据感兴趣的靶核酸的序列而变化。

[0140] 在本文的CRISPR/Cas系统中，间隔区序列被设计为与靶核酸杂交，所述靶核酸位于系统中使用的Cas核酸内切酶的PAM的5'处。间隔区可与靶序列完全匹配或可具有错配。每种Cas核酸内切酶具有其在靶DNA中识别的特定PAM序列。例如，来自酿脓链球菌的Cas9在靶核酸中识别具有序列5'-NRG-3'的PAM，其中R具有A或G，其中N是任何核苷酸，并且N紧邻由间隔区序列靶向的靶核酸序列的3'处。

[0141] 在一些实施方式中，靶核酸序列具有20个核苷酸。在一些实施方式中，靶核酸具有少于20个核苷酸，但不为零。在一些实施方式中，靶核酸具有多于20个核苷酸。在一些实施方式中，靶核酸至少具有：5、10、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30个或更多个核苷酸。在一些实施方式中，靶核酸至多具有：5、10、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30个或更多个核苷酸。在一些实施方式中，靶核酸序列具有紧邻PAM的第一个核苷酸的5'处的20个碱基。在一些实施方式中，作为由酿脓链球菌Cas9识别的序列在本公开的组合物和方法中使用的PAM序列是NGG。

[0142] 在一些实施方式中，与靶核酸杂交的间隔区序列具有至少或至少约6个核苷酸(nt)的长度。间隔区序列可为至少或至少约6nt、10nt或约10nt、15nt或约15nt、18nt或约18nt、19nt或约19nt、20nt或约20nt、25nt或约25nt、30nt或约30nt、35nt或约35nt、40nt或约40nt、6nt或约6nt至80nt或约80nt、6nt或约6nt至50nt或约50nt、6nt或约6nt至45nt或约45nt、6nt或约6nt至40nt或约40nt、6nt或约6nt至35nt或约35nt、6nt或约6nt至30nt或约30nt、6nt或约6nt至25nt或约25nt、6nt或约6nt至20nt或约20nt、6nt或约6nt至19nt或约19nt、10nt或约10nt至50nt或约50nt、10nt或约10nt至45nt或约45nt、10nt或约10nt至40nt或约40nt、10nt或约10nt至35nt或约35nt、10nt或约10nt至30nt或约30nt、10nt或约10nt至25nt或约25nt、10nt或约10nt至20nt或约20nt、10nt或约10nt至19nt或约19nt、19nt或约

19nt至25nt或约25nt、19nt或约19nt至30nt或约30nt、19nt或约19nt至35nt或约35nt、19nt或约19nt至40nt或约40nt、19nt或约19nt至45nt或约45nt、19nt或约19nt至50nt或约50nt、19nt或约19nt至60nt或约60nt、20nt或约20nt至25nt或约25nt、20nt或约20nt至30nt或约30nt、20nt或约20nt至35nt或约35nt、20nt或约20nt至40nt或约40nt、20nt或约20nt至45nt或约45nt、20nt或约20nt至50nt或约50nt、20nt或约20nt至60nt或约60nt。在一些实施方式中，间隔区序列具有20个核苷酸。在一些实施方式中，间隔区具有19个核苷酸。在一些实施方式中，间隔区具有18个核苷酸。在一些实施方式中，间隔区具有17个核苷酸。在一些实施方式中，间隔区具有16个核苷酸。在一些实施方式中，间隔区具有15个核苷酸。

[0143] 在一些实施方式中，间隔区序列与靶核酸之间的互补性百分比为至少或至少约30％、至少或至少约40％、至少或至少约50％、至少或至少约60％、至少或至少约65％、至少或至少约70％、至少或至少约75％、至少或至少约80％、至少或至少约85％、至少或至少约90％、至少或至少约95％、至少或至少约97％、至少或至少约98％、至少或至少约99％、或100％。在一些实施方式中，间隔区序列与靶核酸之间的互补性百分比为至多或至多约30％、至多或至多约40％、至多或至多约50％、至多或至多约60％、至多或至多约65％、至多或至多约70％、至多或至多约75％、至多或至多约80％、至多或至多约85％、至多或至多约90％、至多或至多约95％、至多或至多约97％、至多或至多约98％、至多或至多约99％、或100％。在一些实施方式中，在靶核酸互补链的靶序列的六个连续最5’端核苷酸上，间隔区序列与靶核酸之间的互补性百分比为100％。在一些实施方式中，在20个或约20个连续核苷酸上，间隔区序列与靶核酸之间的互补性百分比为至少60％。在一些实施方式中，间隔区序列和靶核酸的长度可相差1个至6个核苷酸，其可被认为是一个或多个凸起(bulge)。

[0144] 在一些实施方式中，使用计算机程序设计或选择间隔区序列。计算机程序可使用变量，例如预测的解链温度、二级结构形成、预测的退火温度、序列同一性、基因组背景、染色质可及性、GC％、基因组发生(genomic occurrence)(例如相同或相似但由于错配、插入或缺失而在一个或多个位点中变化的序列)的频率、甲基化状态、SNP的存在等。

[0145] 最小CRISPR重复序列

[0146] 在一些实施方式中，最小CRISPR重复序列是与参考CRISPR重复序列(例如来自酿脓链球菌的crRNA)具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、65％或约65％、70％或约70％、75％或约75％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、或100％的序列同一性的序列。

[0147] 在一些实施方式中，最小CRISPR重复序列具有可与细胞中的最小tracrRNA序列杂交的核苷酸。最小CRISPR重复序列和最小tracrRNA序列形成双链体，即碱基配对的双链结构。最小CRISPR重复序列和最小tracrRNA序列一起结合至位点定向多肽。最小CRISPR重复序列的至少一部分与最小tracrRNA序列杂交。在一些实施方式中，最小CRISPR重复序列的至少一部分与最小tracrRNA序列具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、65％或约65％、70％或约70％、75％或约75％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、或100％的互补性。在一些实施方式中，最小CRISPR重复序列的至少一部分与最小tracrRNA序列具有至多或至多约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、65％或约65％、70％或约70％、75％或约75％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、或100％的互补性。

[0148] 最小CRISPR重复序列可具有7个或约7个核苷酸至100个或约100个核苷酸的长度。例如，最小CRISPR重复序列的长度是7个或约7个核苷酸(nt)至50nt或约50nt、7nt或约7nt至40nt或约40nt、7nt或约7nt至30nt或约30nt、7nt或约7nt至25nt或约25nt、7nt或约7nt至20nt或约20nt、7nt或约7nt至15nt或约15nt、8nt或约8nt至40nt或约40nt、8nt或约8nt至30nt或约30nt、8nt或约8nt至25nt或约25nt、8nt或约8nt至20nt或约20nt、8nt或约8nt至15nt或约15nt、15nt或约15nt至100nt或约100nt、15nt或约15nt至80nt或约80nt、15nt或约15nt至50nt或约50nt、15nt或约15nt至40nt或约40nt、15nt或约15nt至30nt或约30nt、15nt或约15nt至25nt或约25nt。在一些实施方式中，最小CRISPR重复序列的长度为约9个核苷酸。在一些实施方式中，最小CRISPR重复序列的长度为约12个核苷酸。

[0149] 在一些实施方式中，最小CRISPR重复序列与参考最小CRISPR重复序列(例如来自酿脓链球菌的野生型crRNA)在一段至少6个、7个或8个连续的核苷酸上至少或至少约60％相同。例如，最小CRISPR重复序列与参考最小CRISPR重复序列在一段至少6个、7个或8个连续的核苷酸上至少或至少约65％相同、至少或至少约70％相同、至少或至少约75％相同、至少或至少约80％相同、至少或至少约85％相同、至少或至少约90％相同、至少或至少约95％相同、至少或至少约98％相同、至少或至少约99％相同或100％相同。

[0150] 最小tracrRNA序列

[0151] 在一些实施方式中，最小tracrRNA序列是与参考tracrRNA序列(例如来自酿脓链球菌的野生型tracrRNA)具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、65％或约65％、70％或约70％、75％或约75％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、或100％的序列同一性的序列。

[0152] 在一些实施方式中，最小tracrRNA序列具有与细胞中的最小CRISPR重复序列杂交的核苷酸。最小tracrRNA序列和最小CRISPR重复序列形成双链体，即碱基配对的双链结构。最小tracrRNA序列和最小CRISPR重复序列一起结合至位点定向多肽。最小tracrRNA序列的至少一部分可与最小CRISPR重复序列杂交。在一些实施方式中，最小tracrRNA序列与最小CRISPR重复序列具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、65％或约65％、70％或约70％、75％或约75％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、或100％的互补性。

[0153] 最小tracrRNA序列可具有7个或约7个核苷酸至100个或约100个核苷酸的长度。例如，最小tracrRNA序列的长度可以是7个或约7个核苷酸(nt)至50nt或约50nt、7nt或约7nt至40nt或约40nt、7nt或约7nt至30nt或约30nt、7nt或约7nt至25nt或约25nt、7nt或约7nt至20nt或约20nt、7nt或约7nt至15nt或约15nt、8nt或约8nt至40nt或约40nt、8nt或约8nt至30nt或约30nt、8nt或约8nt至25nt或约25nt、8nt或约8nt至20nt或约20nt、8nt或约8nt至15nt或约15nt、15nt或约15nt至100nt或约100nt、15nt或约15nt至80nt或约80nt、15nt或约15nt至50nt或约50nt、15nt或约15nt至40nt或约40nt、15nt或约15nt至30nt或约30nt、或15nt或约15nt至25nt或约25nt。在一些实施方式中，最小tracrRNA序列的长度为约9个核苷酸。在一些实施方式中，最小tracrRNA序列为约12个核苷酸。在一些实施方式中，最小tracrRNA由Jinek,M.等(2012).Science,337(6096):816-821中描述的tracrRNA nt 23-48组成。

[0154] 在一些实施方式中，最小tracrRNA序列与参考最小tracrRNA(例如来自酿脓链球

菌的野生型tracrRNA)序列在一段至少6个、7个或8个连续的核苷酸上至少或至少约60％相同。例如，最小tracrRNA序列与参考最小tracrRNA序列在一段至少6个、7个或8个连续的核苷酸上至少或至少约65％相同、70％或约70％相同、75％或约75％相同、80％或约80％相同、85％或约85％相同、90％或约90％相同、95％或约95％相同、98％或约98％相同、99％或约99％相同或100％相同。

[0155] 在一些实施方式中，最小CRISPR RNA与最小tracrRNA之间的双链体具有双螺旋。在一些实施方式中，最小CRISPR RNA与最小tracrRNA之间的双链体具有至少或至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个核苷酸。在一些实施方式中，最小CRISPR RNA与最小tracrRNA之间的双链体具有至多或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个核苷酸。

[0156] 在一些实施方式中，双链体具有错配(即双链体的两条链不是100％互补的)。在一些实施方式中，双链体具有至少或至少约1、2、3、4或5个错配。在一些实施方式中，双链体具有至多或至多约1、2、3、4或5个错配。在一些实施方式中，双链体具有不超过2个错配。

[0157] 凸起

[0158] 在一些实施方式中，在最小CRISPR RNA与最小tracrRNA之间的双链体中存在“凸起”。凸起是双链体内未配对的核苷酸区域。在一些实施方式中，凸起有助于双链体与位点定向多肽的结合。凸起在双链体的一侧上具有未配对的5’-XXXY-3’(其中X是任何嘌呤，并且Y具有可与相反链上的核苷酸形成摆动对的核苷酸)，在双链体的另一侧上具有未配对的核苷酸区域。双链体两侧上的未配对核苷酸的数量可不同。

[0159] 在一个实例中，在凸起的最小CRISPR重复链上，凸起具有未配对的嘌呤(例如腺嘌呤)。在一些实施方式中，凸起具有凸起的最小tracrRNA序列链的未配对的5’-AAGY-3’，其中Y具有可与最小CRISPR重复链上的核苷酸形成摆动配对的核苷酸。

[0160] 在一些实施方式中，双链体的最小CRISPR重复序列侧上的凸起具有至少1、2、3、4或5个或更多个未配对的核苷酸。在一些实施方式中，双链体的最小CRISPR重复序列侧上的凸起具有至多1、2、3、4或5个或更多个未配对的核苷酸。在一些实施方式中，双链体的最小CRISPR重复序列侧上的凸起具有1个未配对的核苷酸。

[0161] 在一些实施方式中，双链体的最小tracrRNA序列侧上的凸起具有至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个未配对的核苷酸。在一些实施方式中，双链体的最小tracrRNA序列侧上的凸起具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个未配对的核苷酸。在一些实施方式中，双链体的第二侧(例如双链体的最小tracrRNA序列侧)上的凸起具有4个未配对的核苷酸。

[0162] 在一些实施方式中，凸起具有至少一个摆动配对。在一些实施方式中，凸起具有至多一个摆动配对。在一些实施方式中，凸起具有至少一个嘌呤核苷酸。在一些实施方式中，凸起具有至少3个嘌呤核苷酸。在一些实施方式中，凸起序列具有至少5个嘌呤核苷酸。在一些实施方式中，凸起序列具有至少一个鸟嘌呤核苷酸。在一些实施方式中，凸起序列具有至少一个腺嘌呤核苷酸。

[0163] 发夹

[0164] 在各种实施方式中，一个或多个发夹位于3’tracrRNA序列中的最小tracrRNA的3’处。

[0165] 在一些实施方式中，发夹从最小CRISPR重复序列和最小tracrRNA序列双链体中最

后一个配对核苷酸的3’处的至少或至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20个或更多个核苷酸处起始。在一些实施方式中，发夹可从最小CRISPR重复序列和最小tracrRNA序列双链体中最后一个配对核苷酸的3’处的至多或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个核苷酸处起始。

[0166] 在一些实施方式中，发夹具有至少或至少约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20个或更多个连续核苷酸。在一些实施方式中，发夹具有至多或至多约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15个或更多个连续核苷酸。

[0167] 在一些实施方式中，发夹具有CC二核苷酸(即两个连续的胞嘧啶核苷酸)。

[0168] 在一些实施方式中，发夹具有双链体核苷酸(例如发夹中的核苷酸，杂交在一起)。例如，发夹具有CC二核苷酸，其与3’tracrRNA序列的发夹双链体中的GG二核苷酸杂交。

[0169] 一个或多个发夹可与位点定向多肽的向导RNA相互作用区域相互作用。

[0170] 在一些实施方式中，存在两个以上发夹，并且在一些实施方式中，存在三个以上发夹。

[0171] 3’tracrRNA序列

[0172] 在一些实施方式中，3’tracrRNA序列所具有的序列与参考tracrRNA序列(例如来自酿脓链球菌的tracrRNA)具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、65％或约65％、70％或约70％、75％或约75％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、或100％的序列同一性。

[0173] 在一些实施方式中，3’tracrRNA序列具有6个或约6个核苷酸至100个或约100个核苷酸的长度。例如，3’tracrRNA序列的长度可以是6个或约6个核苷酸(nt)至50nt或约50nt、6nt或约6nt至40nt或约40nt、6nt或约6nt至30nt或约30nt、6nt或约6nt至25nt或约25nt、6nt或约6nt至20nt或约20nt、6nt或约6nt至15nt或约15nt、8nt或约8nt至40nt或约40nt、8nt或约8nt至30nt或约30nt、8nt或约8nt至25nt或约25nt、8nt或约8nt至20nt或约20nt、8nt或约8nt至15nt或约15nt、15nt或约15nt至100nt或约100nt、15nt或约15nt至80nt或约80nt、15nt或约15nt至50nt或约50nt、15nt或约15nt至40nt或约40nt、15nt或约15nt至30nt或约30nt、或15nt或约15nt至25nt或约25nt。在一些实施方式中，3’tracrRNA序列具有约14个核苷酸的长度。

[0174] 在一些实施方式中，3’tracrRNA序列与参考3’tracrRNA序列(例如来自酿脓链球菌的野生型3’tracrRNA序列)在一段至少6个、7个或8个连续的核苷酸上至少或至少约60％相同。例如，3’tracrRNA序列与参考3’tracrRNA序列(例如来自酿脓链球菌的野生型3’tracrRNA序列)在一段至少6个、7个或8个连续的核苷酸上至少或至少约60％相同、65％或约65％相同、70％或约70％相同、75％或约75％相同、80％或约80％相同、85％或约85％相同、90％或约90％相同、95％或约95％相同、98％或约98％相同、99％或约99％相同、或100％相同。

[0175] 在一些实施方式中，3’tracrRNA序列具有多于一个双链体区域(例如发夹、杂交区)。在一些实施方式中，3’tracrRNA序列具有两个双链体区域。

[0176] 在一些实施方式中，3’tracrRNA序列具有茎环结构。在一些实施方式中，3’tracrRNA中的茎环结构具有至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或20个或更多个核苷酸。在一些实施方式中，3’tracrRNA中的茎环结构具有至多1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个或更多个核

苷酸。在一些实施方式中，茎环结构具有功能部分。例如，茎环结构可具有适体(aptamer)、核酶、蛋白质相互作用发夹、CRISPR阵列、内含子或外显子。在一些实施方式中，茎环结构具有至少或至少约1、2、3、4或5个或更多个功能部分。在一些实施方式中，茎环结构具有至多或至多约1、2、3、4或5个或更多个功能部分。

[0177] 在一些实施方式中，3’tracrRNA序列中的发夹具有P结构域。在一些实施方式中，P结构域在发夹中具有双链区域。

[0178] tracrRNA延伸序列

[0179] 在一些实施方式中，无论tracrRNA是在单分子向导还是双分子向导的背景下，都可提供tracrRNA延伸序列。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有1个或约1个核苷酸至400个或约400个核苷酸的长度。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有多于1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380或400个核苷酸的长度。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有20个或约20个至5000个或约5000个或更多个核苷酸的长度。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有多于1000个核苷酸的长度。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有少于1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400个或更多个核苷酸的长度，但不为零。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列可具有少于1000个核苷酸的长度，但不为零。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有少于10个核苷酸的长度，但不为零。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列的长度为10个至30个核苷酸。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列的长度为30个至70个核苷酸。

[0180] 在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有功能部分(例如稳定性控制序列、核酶、或核糖核酸内切酶结合序列)。在一些实施方式中，功能部分具有转录终止子区段(例如转录终止序列)。在一些实施方式中，功能部分具有10个或约10个核苷酸(nt)至100个或约100个核苷酸、10nt或约10nt至20nt或约20nt、20nt或约20nt至30nt或约30nt、30nt或约30nt至40nt或约40nt、40nt或约40nt至50nt或约50nt、50nt或约50nt至60nt或约60nt、60nt或约60nt至70nt或约70nt、70nt或约70nt至80nt或约80nt、80nt或约80nt至90nt或约90nt、或90nt或约90nt至100nt或约100nt、15nt或约15nt至80nt或约80nt、15nt或约15nt至50nt或约50nt、15nt或约15nt至40nt或约40nt、15nt或约15nt至30nt或约30nt、或15nt或约15nt至25nt或约25nt的总长度。在一些实施方式中，功能部分在真核细胞中起作用。在一些实施方式中，功能部分在原核细胞中起作用。在一些实施方式中，功能部分在真核细胞和原核细胞两者中起作用。

[0181] 合适的tracrRNA延伸功能部分的非限制性实例包括：3’聚腺苷酸化尾；核糖开关序列(例如通过蛋白质和蛋白质复合物允许调控的稳定性和/或调控的可及性)；形成dsRNA双链体(即发夹)的序列；将RNA靶向至亚细胞位置(例如细胞核、线粒体、叶绿体等)的序列；提供追踪的修饰或序列(例如与荧光分子直接缀合、与促进荧光检测的部分缀合、允许荧光检测的序列等)；或提供蛋白质(例如作用于DNA的蛋白质，包括转录激活因子、转录抑制因子、DNA甲基转移酶、DNA脱甲基酶、组蛋白乙酰转移酶或组蛋白脱乙酰酶等)结合位点的修饰或序列。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有引物结合位点或分子索引(例如条形码(barcode)序列)。在一些实施方式中，tracrRNA延伸序列具有一个或多个亲和标签。

[0182] 单分子向导接头序列

[0183] 在一些实施方式中，单分子向导核酸的接头序列具有3个或约3个核苷酸至100个或约100个核苷酸的长度。在Jinek,M.等(2012).Science,337(6096):816-821中，例如使用了简单的4核苷酸“四环”(-GAAA-)。说明性的接头具有3个或约3个核苷酸(nt)至90nt或约90nt、3nt或约3nt至80nt或约80nt、3nt或约3nt至70nt或约70nt、3nt或约3nt至60nt或约60nt、3nt或约3nt至50nt或约50nt、3nt或约3nt至40nt或约40nt、3nt或约3nt至30nt或约30nt、3nt或约3nt至20nt或约20nt、3nt或约3nt至10nt或约10nt的长度。例如，接头可具有3nt或约3nt至5nt或约5nt、5nt或约5nt至10nt或约10nt、10nt或约10nt至15nt或约15nt、15nt或约15nt至20nt或约20nt、20nt或约20nt至25nt或约25nt、25nt或约25nt至30nt或约30nt、30nt或约30nt至35nt或约35nt、35nt或约35nt至40nt或约40nt、40nt或约40nt至50nt或约50nt、50nt或约50nt至60nt或约60nt、60nt或约60nt至70nt或约70nt、70nt或约70nt至80nt或约80nt、80nt或约80nt至90nt或约90nt、或90nt或约90nt至100nt或约100nt的长度。在一些实施方式中，单分子向导核酸的接头在4个至40个核苷酸之间。在一些实施方式中，接头为至少或至少约100、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500或7000个或更多个核苷酸。在一些实施方式中，接头为至多或至多约100、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000、5500、6000、6500或7000个或更多个核苷酸。

[0184] 接头可具有多种序列中的任一种，但在一些实施方式中，接头将不具有与向导RNA的其它部分具有广泛同源性区域的序列，这可能引起可干扰向导的其它功能区域的分子内结合。在Jinek,M.等(2012).Science,337(6096):816-821中，使用了简单的4核苷酸序列-GAAA-，但是同样可使用许多其它序列，包括更长的序列。

[0185] 在一些实施方式中，接头序列具有功能部分。例如，接头序列可具有一个或多个特征，包括适体、核酶、蛋白质相互作用发夹、蛋白质结合位点、CRISPR阵列、内含子或外显子。在一些实施方式中，接头序列具有至少或至少约1、2、3、4或5个或更多个功能部分。在一些实施方式中，接头序列具有至多或至多约1、2、3、4或5个或更多个功能部分。

[0186] 在一些实施方式中，由根据本公开的gRNA靶向的基因组位置可在基因组(例如人基因组)中的FOXP3基因处、FOXP3基因内或FOXP3基因附近。靶向此类位置的示例性向导RNA包括SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29的间隔区序列。例如，包含来自SEQ ID NO:1的间隔区序列的gRNA可具有包括如下的间隔区序列：i)SEQ ID NO:1的序列；ii)从SEQ ID NO:1的2位到20位的序列；iii)从SEQ ID NO:1的3位到20位的序列；iv)从SEQ ID NO:1的4位到20位的序列，依此类推。如本领域普通技术人员所理解的，将每个向导RNA设计为包含与其基因组靶序列互补的间隔区序列。例如，可将SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29的间隔区序列中的每一个放入单个RNA嵌合体或crRNA(连同相应的tracrRNA一起)中。参见Jinek,M.等(2012).Science,337(6096):816-821以及Deltcheva,E.等(2011).Nature,471:602-607。

[0187] 供体DNA或供体模板

[0188] 位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)可在核酸(例如基因组DNA)中引入双链断裂或单链断裂。双链断裂可刺激细胞的内源性DNA修复途径(例如同源依赖性修复(HDR)或非

同源末端连接或替代非同源末端连接(A-NHEJ)或微同源介导的末端连接(MMEJ))。NHEJ可修复切割的靶核酸而不需要同源模板。这有时可在切割位点处的靶核酸中导致小缺失或插入(indel,插入缺失),并且可导致基因表达的破坏或改变。当同源修复模板或供体可得时,可发生HDR(也称为同源重组(HR))。

[0189] 同源供体模板具有与靶核酸切割位点侧翼的序列同源的序列。姐妹染色单体通常被细胞用作修复模板。然而,出于基因组编辑的目的,修复模板通常作为外源性核酸来供应,例如质粒、双链体寡核苷酸(duplex oligonucleotide)、单链寡核苷酸、双链寡核苷酸(double-stranded oligonucleotide)或病毒核酸。对于外源性供体模板,通常在同源的侧翼区之间引入另外的核酸序列(例如转基因)或修饰(例如单碱基或多碱基改变或缺失),以使得另外的或经改变的核酸序列也被引入靶基因座。由于在切割位点处可发生小缺失和插入,MMEJ产生的遗传结果与NHEJ相似。MMEJ利用切割位点侧翼的几个碱基对的同源序列来驱动有利的末端连接DNA修复结果。在一些情况下,有可能基于对核酸酶靶区域中潜在的微同源性进行分析来预测可能的修复结果。

[0190] 因此,在一些情况下,使用同源重组来将外源性多核苷酸序列插入靶核酸切割位点。外源性多核苷酸序列在本文中称为供体多核苷酸(或供体或供体序列或多核苷酸供体模板)。在一些实施方式中,将供体多核苷酸、供体多核苷酸的一部分、供体多核苷酸的拷贝或供体多核苷酸的拷贝的一部分插入靶核酸切割位点。在一些实施方式中,供体多核苷酸是外源性多核苷酸序列,即在靶核酸切割位点处非天然存在的序列。

[0191] 当在发生双链断裂的细胞的细胞核内以足够浓度供应外源性DNA分子时,外源性DNA可在NHEJ修复过程期间被插入双链断裂处并由此成为基因组的永久添加。在一些实施方式中,此类外源性DNA分子被称为供体模板。如果供体模板包含用于感兴趣的基因(例如FOXP3基因)的编码序列以及任选的相关调控序列(例如启动子、增强子、polyA序列和/或剪接受体序列)(在本文中也称为“供体盒”),可从基因组中的整合拷贝对感兴趣的基因进行表达,产生细胞生命期内的永久表达。而且,当细胞分裂时,供体DNA模板的整合拷贝可被传递到子代细胞。

[0192] 在足够浓度的供体DNA模板(所述供体DNA模板包含与双链断裂任一侧的DNA序列具有同源性的侧翼DNA序列(称为同源臂))的存在下,可经由HDR途径整合供体DNA模板。同源臂充当用于在供体模板与双链断裂任一侧的序列之间进行同源重组的底物。这可产生供体模板的无错插入,其中双链断裂任一侧的序列与未修饰基因组中的序列相比没有改变。

[0193] 所供应的用于通过HDR编辑的供体显著不同,但通常包含具有小或大侧翼同源臂的预期序列,以允许与基因组DNA退火。位于所引入的基因改变侧翼的同源区可为30bp或更小,或者大至可包含启动子、cDNA等的数千碱基的盒(multi-kilobase cassette)。可使用单链和双链寡核苷酸供体。此类寡核苷酸的大小范围从小于100nt到超过许多kb,不过也可生成和使用更长的ssDNA。通常使用双链供体,包括PCR扩增子、质粒和微环。通常,尽管单个供体的包装限度<5kb,已经发现AAV载体是供体模板递送的非常有效的手段。供体的活跃转录使HDR增加了三倍,表明包含启动子可提高转化。相反,供体的CpG甲基化可降低基因表达和HDR。

[0194] 在一些实施方式中,可通过各种不同的方法(例如通过转染、纳米颗粒、微注射或病毒转导)与核酸酶一起或独立地来供应供体DNA。在一些实施方式中,可使用一系列的系

留选项(tethering option)来增加供体对HDR的可用性。实例包括将供体连接至核酸酶、连接至在附近进行结合的DNA结合蛋白、或连接至参与DNA末端结合或修复的蛋白。

[0195] 除了通过NHEJ或HDR进行基因组编辑外，还可进行使用NHEJ途径和HR两者的位点特异性基因插入。组合方法可适用于某些设置，可能包括内含子/外显子边界。NHEJ可证明对内含子中的连接有效，而无错HDR则可更好地适用于编码区。

[0196] 在一些实施方式中，打算插入基因组中的外源性序列是编码FOXP3或其功能衍生物的核苷酸序列。FOXP3的功能衍生物可包括具有野生型FOXP3(例如野生型人FOXP3)的实质活性的FOXP3的衍生物，例如为野生型FOXP3所表现出的活性的至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、70％或约70％、80％或约80％、90％或约90％、95％或约95％、或100％或约100％。在一些实施方式中，FOXP3的功能衍生物可与FOXP3(例如野生型FOXP3)具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、70％或约70％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、96％或约96％、97％或约97％、98％或约98％、或99％或约99％的氨基酸序列同一性。在一些实施方式中，本领域普通技术人员可使用本领域已知的多种方法来测试化合物(例如肽或蛋白质)的功能或活性。FOXP3的功能衍生物还可包括野生型FOXP3的任何片段或经修饰的FOXP3的片段，所述经修饰的FOXP3在全长野生型FOXP3的一个或多个氨基酸残基上具有保守修饰。因此，在一些实施方式中，编码FOXP3的功能衍生物的核酸序列可与编码FOXP3(例如野生型FOXP3)的核酸序列具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、70％或约70％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、96％或约96％、97％或约97％、98％或约98％、或99％或约99％的核酸序列同一性。在一些实施方式中，FOXP3是人野生型FOXP3。

[0197] 在其中涉及编码FOXP3或其功能衍生物的核酸的插入的一些实施方式中，可将FOXP3基因或其功能衍生物的cDNA插入具有缺陷型FOXP3基因或其调控序列的受试者的基因组中。在这种情况下，供体DNA或供体模板可为具有编码FOXP3或其功能衍生物的序列(例如cDNA序列)的载体构建体或表达盒。

[0198] 在一些实施方式中，根据本文所述的任何供体模板包含供体盒，所述供体盒的一侧或两侧侧翼为gRNA靶位点。例如，这种供体模板可包含供体盒连同供体盒5’处的gRNA靶位点和/或供体盒3’处的gRNA靶位点。在一些实施方式中，供体模板包含供体盒连同供体盒5’处的gRNA靶位点。在一些实施方式中，供体模板包含供体盒连同供体盒3’处的gRNA靶位点。在一些实施方式中，供体模板包含供体盒连同供体盒5’处的gRNA靶位点和供体盒3’处的gRNA靶位点。在一些实施方式中，供体模板包含供体盒连同供体盒5’处的gRNA靶位点和供体盒3’处的gRNA靶位点，并且两个gRNA靶位点包含相同序列。在一些实施方式中，供体模板包含至少一个gRNA靶位点，并且供体模板中的至少一个gRNA靶位点包含与靶基因座(供体模板的供体盒将被整合到其中)中的gRNA靶位点相同的序列。在一些实施方式中，供体模板包含至少一个gRNA靶位点，并且供体模板中的至少一个gRNA靶位点包含靶基因座(供体模板的供体盒将被整合到其中)中的gRNA靶位点的反向互补物。在一些实施方式中，供体模板包含供体盒连同供体盒5’处的gRNA靶位点和供体盒3’处的gRNA靶位点，并且供体模板中的两个gRNA靶位点包含与靶基因座(供体模板的供体盒将被整合到其中)中的gRNA靶位点相同的序列。在一些实施方式中，供体模板包含供体盒连同供体盒5’处的gRNA靶位点和供

体盒3’处的gRNA靶位点，并且供体模板中的两个gRNA靶位点包含靶基因座(供体模板的供体盒将被整合到其中)中的gRNA靶位点的反向互补物。

[0199] 在一些实施方式中，本文提供了一种供体模板，所述供体模板包含用于靶向整合到FOXP3基因中的编码FOXP3或其功能衍生物的核苷酸序列，其中所述供体模板从5’至3’包含：i)第一gRNA靶位点；ii)剪接受体；iii)编码FOXP3或其功能衍生物的核苷酸序列；以及iv)聚腺苷酸化信号。在一些实施方式中，供体模板进一步在iv)聚腺苷酸化信号下游包含第二gRNA靶位点。在一些实施方式中，第一gRNA靶位点和第二gRNA靶位点是相同的。在一些实施方式中，供体模板在i)第一gRNA靶位点和ii)剪接受体之间进一步包含多核苷酸间隔区。在一些实施方式中，多核苷酸间隔区的长度为18个核苷酸。在一些实施方式中，供体模板的一侧侧翼为第一AAV ITR和/或另一侧侧翼为第二AAV ITR。在一些实施方式中，第一AAV ITR是AAV2ITR和/或第二AAV ITR是AAV2ITR。在一些实施方式中，FOXP3是人野生型FOXP3。

[0200] 编码位点定向多肽或DNA核酸内切酶的核酸

[0201] 在一些实施方式中，基因组编辑的方法和组合物可以相应地使用编码位点定向多肽或DNA核酸内切酶的核酸序列(或寡核苷酸)。编码位点定向多肽的核酸序列可为DNA或RNA。如果编码位点定向多肽的核酸序列是RNA，则它可与gRNA序列共价连接或以单独的序列存在。在一些实施方式中，可以使用DNA核酸内切酶或位点定向多肽的肽序列代替它们的核酸序列。

[0202] 载体

[0203] 在另一方面，本公开提供了一种具有编码本公开的靶向基因组的核酸、本公开的位点定向多肽和/或实施本公开方法的实施方式所需的任何核酸或蛋白质分子的核苷酸序列的核酸。在一些实施方式中，这种核酸是载体(例如重组表达载体)。

[0204] 所考虑的表达载体包括但不限于基于痘苗(vaccinia)病毒、脊髓灰质炎病毒、腺病毒、腺相关病毒、SV40、单纯疱疹病毒、人免疫缺陷病毒、逆转录病毒(例如鼠白血病病毒、脾坏死病毒，或源自逆转录病毒(如劳氏肉瘤病毒、哈维肉瘤病毒、禽白血病病毒、慢病毒、人免疫缺陷病毒、骨髓增生性肉瘤病毒或乳腺肿瘤病毒)的载体)的病毒载体或其它重组载体。所考虑的用于真核靶细胞的其它载体包括但不限于载体pXT1、pSG5、pSVK3、pBPV、pMSG或pSVLSV40(Pharmacia)。所考虑的用于真核靶细胞的另外的载体包括但不限于载体pCTx-1、pCTx-2或pCTx-3。可使用其它载体，只要它们与宿主细胞相容即可。

[0205] 在一些实施方式中，载体具有一种或多种转录和/或翻译控制元件。取决于所使用的宿主/载体系统，可在表达载体中使用许多适合的转录和翻译控制元件中的任何元件，包括组成型和诱导型启动子、转录增强子元件、转录终止子等。在一些实施方式中，载体为自失活载体，其使病毒序列或CRISPR机器的组分或其它元件失活。

[0206] 合适的真核启动子(即在真核细胞中起作用的启动子)的非限制性实例包括来自如下的真核启动子：巨细胞病毒(CMV)立即早期(cytomegalovirus(CMV)immediate early)、单纯疱疹病毒(HSV)胸苷激酶、早期或晚期SV40、来自逆转录病毒的长末端重复序列(LTR)、人延伸因子-1启动子(EF1)、具有与鸡β-肌动蛋白启动子(CAG)融合的巨细胞病毒(CMV)增强子的杂合构建体、鼠干细胞病毒启动子(MSCV)、磷酸甘油酸激酶-1基因座启动子(PGK)或小鼠金属硫蛋白-I。

[0207] 为了表达小RNA(包括与Cas核酸内切酶关联使用的RNA)，诸如RNA聚合酶III启动子(包括例如U6或H1)的各种启动子可能是有用的。用于优化此类启动子的使用的描述和参数是本领域已知的，并且定期描述了其它信息和方法(参见例如Ma,H.等(2014).Molecular Therapy-Nucleic Acids 3,e161,doi:10.1038/mtna.2014.12)。

[0208] 表达载体还可含有用于翻译起始的核糖体结合位点和转录终止子。表达载体还可包含用于扩增表达的适当序列。表达载体还可包含编码非天然标签(例如组氨酸标签、血凝素标签或绿色荧光蛋白等)的核苷酸序列，所述非天然标签融合至位点定向多肽，从而产生融合多肽。在一些实施方式中，启动子为诱导型启动子(例如热激启动子、四环素调控的启动子、类固醇调控的启动子、金属调控的启动子或雌激素受体调控的启动子等)。在一些实施方式中，启动子为组成型启动子(例如CMV启动子或UBC启动子)。在一些实施方式中，启动子为空间限制型或时间限制型启动子(例如组织特异性启动子或细胞类型特异性启动子等)。在一些实施方式中，如果在将基因插入到基因组中后，该基因将在基因组中存在的内源性启动子下进行表达，则载体不具有待在宿主细胞中表达的至少一个基因的启动子。

[0209] 位点定向多肽或DNA核酸内切酶

[0210] 由于NHEJ和/或HDR对靶DNA的修饰可导致例如突变、缺失、改变、整合、基因校正、基因替换、基因标记、转基因插入、核苷酸缺失、基因破坏、易位和/或基因突变。将非天然核酸整合到基因组DNA中的过程是基因组编辑的一个实例。

[0211] 位点定向多肽是在基因组编辑中用于切割DNA的核酸酶。位点定向多肽可作为如下中的任一种向细胞或受试者给予：一种或多种多肽；或编码该多肽的一种或多种mRNA。

[0212] 在CRISPR/Cas或CRISPR Cpf1系统的上下文中，位点定向多肽可与向导RNA结合，向导RNA转而指定了多肽所导向的靶DNA中的位点。在本文的CRISPR/Cas或CRISPR/Cpf1系统的实施方式中，位点定向多肽是核酸内切酶，例如DNA核酸内切酶。

[0213] 在一些实施方式中，位点定向多肽具有多个核酸切割(例如核酸酶)结构域。可经由接头将两个以上核酸切割结构域连接在一起。在一些实施方式中，接头具有柔性接头。接头可具有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、35、40个或更多个氨基酸的长度。

[0214] 天然存在的野生型Cas9酶具有两个核酸酶结构域(HNH核酸酶结构域和RuvC结构域)。本文所考虑的Cas9酶具有HNH核酸酶结构域或HNH样核酸酶结构域；和/或RuvC核酸酶结构域或RuvC样核酸酶结构域。

[0215] HNH结构域或HNH样结构域具有McrA样折叠。HNH结构域或HNH样结构域具有两个反平行β链和α螺旋。HNH结构域或HNH样结构域具有金属结合位点(例如二价阳离子结合位点)。HNH结构域或HNH样结构域可切割靶核酸的一条链(例如crRNA靶向链的互补链)。

[0216] RuvC结构域或RuvC样结构域具有RNaseH折叠或RNaseH样折叠。RuvC/RNaseH结构域参与基于一系列不同的核酸的功能(包括作用于RNA和DNA两者的功能)。RNaseH结构域具有被多个α螺旋围绕的5个β链。RuvC/RNaseH结构域或RuvC/RNaseH样结构域具有金属结合位点(例如二价阳离子结合位点)。RuvC/RNaseH结构域或RuvC/RNaseH样结构域可切割靶核酸的一条链(例如双链靶DNA的非互补链)。

[0217] 在一些实施方式中，位点定向多肽所具有的氨基酸序列与野生型示例性位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9，US2014/0068797序列ID No.8或Sapranauskas,R.等

(2011).Nucleic Acids Res,39(21):9275-9282)以及各种其它位点定向多肽具有至少10%、至少15%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0218] 在一些实施方式中,位点定向多肽所具有的氨基酸序列与野生型示例性位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)的核酸酶结构域具有至少10%、至少15%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少99%或100%的氨基酸序列同一性。

[0219] 在一些实施方式中,位点定向多肽在10个连续氨基酸上与野生型位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)具有至少70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或100%的同一性。在一些实施方式中,位点定向多肽在10个连续氨基酸上与野生型位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)具有至多:70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或100%的同一性。在一些实施方式中,在位点定向多肽的HNH核酸酶结构域中,位点定向多肽在10个连续氨基酸上与野生型位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)具有至少:70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或100%的同一性。在一些实施方式中,在位点定向多肽的HNH核酸酶结构域中,位点定向多肽在10个连续氨基酸上与野生型位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)具有至多:70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或100%的同一性。在一些实施方式中,在位点定向多肽的RuvC核酸酶结构域中,位点定向多肽在10个连续氨基酸上与野生型位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)具有至少:70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或100%的同一性。在一些实施方式中,在位点定向多肽的RuvC核酸酶结构域中,位点定向多肽在10个连续氨基酸上与野生型位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)具有至多:70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%或100%的同一性。

[0220] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有野生型示例性位点定向多肽的修饰形式。野生型示例性位点定向多肽的修饰形式具有降低位点定向多肽的核酸切割活性的突变。在一些实施方式中,野生型示例性位点定向多肽的修饰形式具有小于90%、小于80%、小于70%、小于60%、小于50%、小于40%、小于30%、小于20%、小于10%、小于5%或小于1%(但不为零)的野生型示例性位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)的核酸切割活性。位点定向多肽的修饰形式也可不具有实质的核酸切割活性。当位点定向多肽为不具有实质的核酸切割活性的修饰形式时,在本文中将其称为“酶失活的(enzymatically inactive)”。

[0221] 在一些实施方式中,位点定向多肽的修饰形式具有突变,以使其可诱导靶核酸上的单链断裂(SSB)(例如通过切割双链靶核酸的糖-磷酸骨架中的仅一条)。在一些实施方式中,在野生型位点定向多肽(例如来自酿脓链球菌的Cas9,同上)的多个核酸切割结构域中的一个或多个中,突变导致少于90%、少于80%、少于70%、少于60%、少于50%、少于40%、少于30%、少于20%、小于10%、小于5%或小于1%(但不为零)的核酸切割活性。在一些实施方式中,突变导致多个核酸切割结构域中的一个或多个保留了切割靶核酸互补链的能力,但降低了其切割靶核酸非互补链的能力。在一些实施方式中,突变导致多个核酸切割结构域中的一个或多个保留了切割靶核酸非互补链的能力,但降低了其切割靶核酸互补链的能力。例如,使野生型示例性酿脓链球菌Cas9多肽中的残基(例如Asp10、His840、Asn854和

Asn856)突变,以使多个核酸切割结构域(例如核酸酶结构域)中的一个或多个失活。在一些实施方式中,待突变的残基对应于野生型示例性酿脓链球菌Cas9多肽中的残基Asp10、His840、Asn854和Asn856(例如通过序列和/或结构比对来确定)。突变的非限制性实例包括D10A、H840A、N854A或N856A。本领域技术人员将认识到,丙氨酸置换以外的突变也是合适的。

[0222] 在一些实施方式中,将D10A突变与H840A突变、N854A突变或N856A突变中的一个或多个组合,以产生实质上缺乏DNA切割活性的位点定向多肽。在一些实施方式中,将H840A突变与D10A突变、N854A突变或N856A突变中的一个或多个组合,以产生实质上缺乏DNA切割活性的位点定向多肽。在一些实施方式中,将N854A突变与H840A突变、D10A突变或N856A突变中的一个或多个组合,以产生实质上缺乏DNA切割活性的位点定向多肽。在一些实施方式中,将N856A突变与H840A突变、N854A突变或D10A突变中的一个或多个组合,以产生实质上缺乏DNA切割活性的位点定向多肽。具有一个实质上失活的核酸酶结构域的位点定向多肽被称为“切口酶”。

[0223] 在一些实施方式中,RNA引导的核酸内切酶(例如Cas9)的变体可用于增加CRISPR介导的基因组编辑的特异性。野生型Cas核酸内切酶通常由单个向导RNA引导,该向导RNA被设计为与靶序列(例如内源性基因组基因座)中规定的约20个核苷酸的序列杂交。然而,在向导RNA和靶基因座之间可容忍若干错配,这有效地将靶位点中所需同源性的长度减少到例如低至13nt的同源性,并由此导致在靶基因组中其它位置通过CRISPR/Cas复合物而进行结合和双链核酸切割的可能性增加—也称为脱靶切割。因为Cas核酸内切酶的切口酶变体各自仅切割一条链,为了产生双链断裂,一对切口酶必须在靶核酸的相反链上紧密结合,从而产生一对切口,其等效于双链断裂。这要求两个单独的向导RNA(每种切口酶一个)必须在靶核酸的相反链上紧密结合。这一要求本质上使双链断裂发生所需的同源性最小长度加倍,从而降低双链切割事件在基因组中其它位置发生的可能性,在这样的位置两个向导RNA位点(如果它们存在)不太可能彼此足够接近以使得形成双链断裂。如本领域中所描述的,对比于NHEJ,切口酶也可用于促进HDR。通过使用有效介导期望的改变的特定供体序列,HDR可用于将所选择的改变引入基因组中的靶位点中。用于基因编辑的各种CRISPR/Cas系统的描述可在例如国际专利申请No.WO2013/176772和Sander,J.D.等(2014).Nature Biotechnology,32(4):347-355以及其中引用的参考文献中发现。

[0224] 在一些实施方式中,位点定向多肽(例如变体、突变的、酶失活的或条件性酶失活的位点定向多肽)靶向核酸。在一些实施方式中,位点定向多肽(例如变体、突变的、酶失活的或条件性酶失活的核糖核酸内切酶)靶向DNA。在一些实施方式中,位点定向多肽(例如变体、突变的、酶失活的或条件性酶失活的核糖核酸内切酶)靶向RNA。

[0225] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有一个或多个非天然序列(例如,位点定向多肽是融合蛋白)。

[0226] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有与来自细菌(例如酿脓链球菌)的Cas核酸内切酶具有至少15%氨基酸同一性的氨基酸序列、核酸结合结构域以及两个核酸切割结构域(例如HNH结构域和RuvC结构域)。

[0227] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有与来自细菌(例如酿脓链球菌)的Cas核酸内切酶具有至少15%氨基酸同一性的氨基酸序列以及两个核酸切割结构域(例如HNH结构

域和RuvC结构域)。

[0228] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有与来自细菌(例如酿脓链球菌)的Cas核酸内切酶具有至少15%氨基酸同一性的氨基酸序列以及两个核酸切割结构域,其中所述核酸切割结构域中的一个或两个与来自源自细菌(例如酿脓链球菌)的Cas核酸内切酶的核酸酶结构域具有至少50%氨基酸同一性。

[0229] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有与来自细菌(例如酿脓链球菌)的Cas核酸内切酶具有至少15%氨基酸同一性的氨基酸序列、两个核酸切割结构域(例如HNH结构域和RuvC结构域)以及非天然序列(例如核定位信号)或将所述位点定向多肽连接至非天然序列的接头。

[0230] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有与来自细菌(例如酿脓链球菌)的Cas核酸内切酶具有至少15%氨基酸同一性的氨基酸序列、两个核酸切割结构域(例如HNH结构域和RuvC结构域),其中所述位点定向多肽在所述核酸切割结构域中的一个或两个中具有突变,所述突变使所述核酸酶结构域的切割活性降低至少50%。

[0231] 在一些实施方式中,位点定向多肽具有与来自细菌(例如酿脓链球菌)的Cas核酸内切酶具有至少15%氨基酸同一性的氨基酸序列以及两个核酸切割结构域(例如HNH结构域和RuvC结构域),其中所述核酸酶结构域中的一个具有天冬氨酸10的突变和/或其中所述核酸酶结构域中的一个具有组氨酸840的突变,并且其中所述突变使所述核酸酶结构域的切割活性降低至少50%。

[0232] 在一些实施方式中,一种或多种位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)包含:两种切口酶,所述两种切口酶一起在基因组中的特定基因座处实现一个双链断裂;或四种切口酶,所述四种切口酶一起在基因组中的特定基因座处实现两个双链断裂。或者,一种位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)在基因组中的特定基因座处实现一个双链断裂。

[0233] 在一些实施方式中,编码位点定向多肽的多核苷酸可用于编辑基因组。在一些此类实施方式中,根据本领域已知的方法对编码位点定向多肽的多核苷酸进行密码子优化,以用于在含有感兴趣的靶DNA的细胞中表达。例如,如果预期的靶核酸在人细胞中,则考虑将编码Cas核酸内切酶(例如Cas9)的人密码子优化的多核苷酸用于产生Cas核酸内切酶多肽。

[0234] 以下提供了可在本公开的各种实施方式中使用的位点定向多肽的一些实例。

[0235] CRISPR核酸内切酶系统

[0236] 可在许多原核生物(例如细菌和古细菌)的基因组中找到CRISPR(成簇规律间隔短回文重复序列)基因组基因座。在原核生物中,CRISPR基因座编码作为一种类型的免疫系统起作用的产物,以帮助原核生物抵御外来侵入物,如病毒和噬菌体。CRISPR基因座功能有三个阶段:新序列向CRISPR基因座中的整合、CRISPR RNA(crRNA)的表达和外来侵入物核酸的沉默。已经鉴定了五种类型的CRISPR系统(例如I型、II型、III型、U型和V型)。

[0237] CRISPR基因座包含多个称为“重复序列(repeats)”的短重复序列。当表达时,重复序列可形成二级发夹结构(例如发夹)和/或非结构化的单链序列。重复序列通常成簇出现,并且经常在物种之间有差异。重复序列规律地间隔有独特的间插序列(称为“间隔区”),从而产生重复序列-间隔区-重复序列基因座架构。间隔区与已知的外来侵入物序列相同或具有高度同源性。间隔区-重复序列单元编码crisprRNA(crRNA),其被加工成间隔区-重复序

列单元的成熟形式。crRNA具有参与靶向靶核酸的“种子”或间隔区序列(在原核生物中天然存在的形式下,所述间隔区序列靶向外来侵入物核酸)。间隔区序列位于crRNA的5’或3’末端。

[0238] CRISPR基因座还具有编码CRISPR相关(Cas)基因的多核苷酸序列。Cas基因编码参与原核生物中crRNA功能的生物发生和干扰阶段的核酸内切酶。一些Cas基因具有同源的二级和/或三级结构。

[0239] II型CRISPR系统

[0240] 天然II型CRISPR系统中的crRNA生物发生需要反式激活CRISPR RNA(tracrRNA)。tracrRNA由内源性RNaseIII修饰,然后与pre-crRNA阵列中的crRNA重复序列杂交。募集内源性RNaseIII以切割pre-crRNA。使切割的crRNA经受核糖核酸外切酶修整(trimming)以产生成熟crRNA形式(例如5’修整)。tracrRNA保持与crRNA杂交,并且tracrRNA和crRNA与位点定向多肽(例如Cas核酸内切酶,如Cas9)结合。crRNA-tracrRNA-Cas复合物的crRNA将复合物引导至crRNA可与其杂交的靶核酸。crRNA与靶核酸的杂交激活Cas核酸内切酶以进行靶向核酸切割。II型CRISPR系统中的靶核酸被称为原型间隔区临近基序(protospacer adjacent motif,PAM)。实际上,PAM对于促进位点定向多肽(例如Cas9)与靶核酸的结合是必需的。II型系统(也称为Nmeni或CASS4)被进一步细分为II-A型(CASS4)和II-B型(CASS4a)。Jinek,M.等(2012).Science,337(6096):816-821表明CRISPR/Cas9系统对于RNA可编程基因组编辑是有用的,并且国际专利申请No.WO2013/176772提供了用于位点特异性基因编辑的CRISPR/Cas核酸内切酶系统的许多实例和应用。

[0241] V型CRISPR系统

[0242] V型CRISPR系统与II型系统相比具有若干重要差异。例如,Cpf1是单RNA引导的核酸内切酶,其与II型系统相反,缺乏tracrRNA。事实上,Cpf1相关的CRISPR阵列被加工成成熟crRNA,而不需要额外的反式激活tracrRNA。V型CRISPR阵列被加工成长度为42个至44个核苷酸的短成熟crRNA,每个成熟crRNA以19个核苷酸的直接重复序列开始,接着是23个至25个核苷酸的间隔区序列。相比之下,II型系统中的成熟crRNA以20个至24个核苷酸的间隔区序列开始,然后是约22个核苷酸的直接重复序列。此外,Cpf1利用富含T的原型间隔区临近基序,以使得Cpf1-crRNA复合物有效切割之前带有短的富含T的PAM的靶DNA,其与II型系统的靶DNA之后的富含G的PAM形成对比。因此,V型系统在远离PAM的点处进行切割,而II型系统在临近PAM的点处进行切割。此外,与II型系统相比,Cpf1经由具有4个或5个核苷酸的5’突出端的交错DNA双链断裂来切割DNA。II型系统经由平双链断裂进行切割。与II型系统类似,Cpf1含有预测的RuvC样核酸内切酶结构域,但缺乏第二HNH核酸内切酶结构域,这与II型系统形成对比。

[0243] Cas基因/多肽和原型间隔区临近基序

[0244] 示例性CRISPR/Cas多肽包括Fonfara,I.等(2014).Nucleic Acids Res.,42(4):2577-2590的图1中的Cas9多肽。自Cas基因被发现以来,CRISPR/Cas基因命名系统经历了广泛的改写。Fonfara(同上)的图5提供了来自不同物种的Cas9多肽的PAM序列。

[0245] 靶向基因组的核酸与位点定向多肽的复合物

[0246] 靶向基因组的核酸与位点定向多肽(例如核酸引导的核酸酶,如Cas9)相互作用,从而形成复合物。靶向基因组的核酸(例如gRNA)将位点定向多肽引导至靶核酸。

[0247] 如前所述，在一些实施方式中，位点定向多肽和靶向基因组的核酸可各自分别给予细胞或受试者。另一方面，在一些其它实施方式中，位点定向多肽可与一种或多种向导RNA、或一种或多种crRNA以及tracrRNA预复合(pre-complexed)。然后可将预复合物质给予细胞或受试者。这种预复合物质被称为核糖核蛋白颗粒(RNP)。

[0248] 编辑基因组的方法

[0249] 在有需要的生物体中表达FOXP3蛋白质或其功能衍生物的一种方法是，使用基因组编辑，以所整合的编码序列的表达由内源性FOXP3基因或非FOXP3基因的内源性启动子驱动的方式将包含编码FOXP3蛋白的编码序列的核酸靶向整合到内源性FOXP3基因或非FOXP3基因中，所述内源性FOXP3基因或非FOXP3基因在相关细胞类型(例如T细胞)中充分地表达。在靶向非FOXP3基因的一些实施方式中，期望非FOXP3基因的表达对靶细胞类型(例如$CD34^+$细胞，如$CD34^+$造血干细胞)或源自其的细胞(例如T细胞)具有特异性，以避免在不相关的细胞类型中表达。

[0250] 在一些实施方式中，敲入策略涉及在基因组序列中敲入编码FOXP3或其功能衍生物的序列，例如野生型FOXP3基因(如野生型人FOXP3基因)、FOXP3 cDNA或FOXP3微基因(具有天然或合成的增强子和启动子、一个或多个外显子、天然或合成的内含子、天然或合成的3'UTR和聚腺苷酸化信号)。在一些实施方式中，其中插入FOXP3编码序列的基因组序列位于FOXP3基因处、FOXP3基因内或FOXP3基因附近。在一些实施方式中，其中插入FOXP3编码序列的基因组序列位于FOXP3基因的外显子1处、FOXP3基因的外显子1内或FOXP3基因的外显子1附近。

[0251] 在一些实施方式中，本文提供了将编码FOXP3或其功能衍生物的序列敲入基因组的方法。一方面，本公开提供了将包含编码FOXP3或其功能衍生物的序列的核酸插入细胞的基因组中。在一些实施方式中，FOXP3编码序列编码野生型FOXP3。FOXP3的功能衍生物可包括具有野生型FOXP3(例如野生型人FOXP3)的实质活性的FOXP3的衍生物，例如为野生型FOXP3所表现出的活性的至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、70％或约70％、80％或约80％、90％或约90％、95％或约95％、或100％或约100％。在一些实施方式中，FOXP3的功能衍生物与FOXP3(例如野生型FOXP3)具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、70％或约70％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、96％或约96％、97％或约97％、98％或约98％、或99％或约99％的氨基酸序列同一性。在一些实施方式中，FOXP3由缺乏内含子的核苷酸序列(例如FOXP3 cDNA)编码。本领域普通技术人员可使用本领域已知的方法来测试FOXP3衍生物的功能或活性。FOXP3的功能衍生物还可包括在全长野生型FOXP3的一个或多个氨基酸残基上具有保守修饰的野生型FOXP3的任何片段。因此，在一些实施方式中，编码FOXP3的功能衍生物的核酸序列可与编码FOXP3(例如野生型FOXP3)的核酸序列具有至少或至少约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、70％或约70％、80％或约80％、85％或约85％、90％或约90％、95％或约95％、96％或约96％、97％或约97％、98％或约98％、或99％或约99％的核酸序列同一性。在一些实施方式中，FOXP3或其功能变体是人野生型FOXP3。

[0252] 在一些实施方式中，基因组编辑方法利用DNA核酸内切酶(例如CRISPR/Cas核酸内切酶)来从基因方面引入(敲入)编码FOXP3或其功能衍生物的序列。在一些实施方式中，DNA核酸内切酶是Cas1、Cas1B、Cas2、Cas3、Cas4、Cas5、Cas6、Cas7、Cas8、Cas9(也称为Csn1和

Csx12)、Cas100、Csy1、Csy2、Csy3、Cse1、Cse2、Csc1、Csc2、Csa5、Csn2、Csm2、Csm3、Csm4、Csm5、Csm6、Cmr1、Cmr3、Cmr4、Cmr5、Cmr6、Csb1、Csb2、Csb3、Csx17、Csx14、Csx10、Csx16、CsaX、Csx3、Csx1、Csx15、Csf1、Csf2、Csf3、Csf4或Cpf1核酸内切酶、它们的同源物、天然存在的分子的重组体、它们的密码子优化的或修饰的形式、或前述任一项的组合。在一些实施方式中,DNA核酸内切酶是Cas9。在一些实施方式中,Cas9来自酿脓链球菌(spCas9)。在一些实施方式中,Cas9来自路邓葡萄球菌(SluCas9)。

[0253] 在一些实施方式中,经受基因组编辑的细胞在基因组中具有一个或多个突变,与不具有此种突变的正常细胞中的表达相比,该突变导致内源性FOXP3基因表达的降低。正常细胞可为源自(或分离自)没有FOXP3基因缺陷的不同受试者的健康细胞或对照细胞。在一些实施方式中,经受基因组编辑的细胞可源自(或分离自)需要治疗与FOXP3基因相关的病症或失调的受试者,例如遭受自身免疫失调(例如IPEX综合征)的受试者。因此,在一些实施方式中,此类细胞中的内源性FOXP3基因的表达与正常细胞中的内源性FOXP3基因的表达相比降低10%或约10%、20%或约20%、30%或约30%、40%或约40%、50%或约50%、60%或约60%、70%或约70%、80%或约80%、90%或约90%、或100%或约100%。

[0254] 在一些实施方式中,本文提供了一种在$CD34^+$细胞中编辑基因组的方法,所述方法包括向$CD34^+$细胞提供如下:(a)Cas DNA核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)或编码Cas DNA核酸内切酶的核酸;(b)gRNA(例如sgRNA)或编码gRNA的核酸,其中gRNA能够将Cas DNA核酸内切酶靶向至细胞基因组中的FOXP3基因或非FOXP3基因座(例如AAVS1);以及(c)包含FOXP3编码序列的供体模板。在一些实施方式中,Cas DNA核酸内切酶是Cas9核酸内切酶(例如来自酿脓链球菌的Cas9核酸内切酶)。在一些实施方式中,gRNA包含与FOXP3基因中的靶序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含与FOXP3基因的外显子1中的靶序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,gRNA包含与非FOXP3基因座(例如AAVS1)中的靶序列互补的间隔区序列。在一些实施方式中,gRNA包含来自SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20中的任一项的间隔区序列或其变体,所述变体与SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中,FOXP3编码序列编码FOXP3或其功能衍生物。在一些实施方式中,FOXP3编码序列是FOXP3 cDNA。可在具有SEQ ID NO:34的核苷酸序列的AAV供体模板中找到示例性的FOXP3 cDNA序列。在一些实施方式中,该方法包括向$CD34^+$细胞提供Cas DNA核酸内切酶。在一些实施方式中,该方法包括向$CD34^+$细胞提供编码Cas DNA核酸内切酶的核酸。在一些实施方式中,该方法包括向$CD34^+$细胞提供gRNA。在一些实施方式中,gRNA是sgRNA。在一些实施方式中,该方法包括向$CD34^+$细胞提供编码gRNA的核酸。在一些实施方式中,该方法进一步包括向$CD34^+$细胞提供一种或多种另外的gRNA或编码一种或多种另外的gRNA的核酸。

[0255] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，DNA核酸内切酶是Cas9。在一些实施方式中，Cas9来自酿脓链球菌(spCas9)。在一些实施方式中，Cas9来自路邓葡萄球菌(SluCas9)。

[0256] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，对编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列进行密码子优化，以用于在细胞中表达。在一些实施方式中，细胞是人细胞。

[0257] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，所述方法采用编码DNA核酸内切酶的核酸。在一些实施方式中，对编码DNA核酸内切酶的核酸进行密码子优化，以用于在细胞中表达。在一些实施方式中，细胞是人细胞，例如人$CD34^+$细胞。在一些实施方式中，编码DNA核酸内切酶的核酸是DNA，例如DNA质粒。在一些实施方式中，编码DNA核酸内切酶的核酸是RNA，例如mRNA。

[0258] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，供体模板包含供体盒，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，并且所述供体模板被配置为使得该供体盒能够通过同源定向修复(HDR)而被整合到由(b)的gRNA靶向的基因组基因座中。在一些实施方式中，供体盒的两侧侧翼为与靶基因组基因座中的序列相对应的同源臂。在一些实施方式中，同源臂的长度为至少或至少约0.2kb(例如为至少或至少约0.3kb、0.4kb、0.5kb、0.6kb、0.7kb、0.8kb、0.9kb或1kb中的任一者或更大)。在一些实施方式中，同源臂的长度为至少或至少约0.8kb。示例性的同源臂包括来自具有SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:161的序列的供体模板的同源臂。示例性的供体模板包括具有SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:161的序列的供体模板。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0259] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，供体模板包含供体盒，所述供体盒包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列，并且所述供体模板被配置为使得该供体盒能够通过非同源末端连接(NHEJ)而被整合到由(b)的gRNA靶向的基因组基因座中。在一些实施方式中，供体盒的一侧或两侧侧翼为gRNA靶位点。在一些实施方式中，供体盒的两侧侧翼为gRNA靶位点。在一些实施方式中，gRNA靶位点是系统中的gRNA的靶位点。在一些实施方式中，供体模板的gRNA靶位点是系统中的gRNA的细胞基因组gRNA靶位点的反向互补物。在一些实施方式中，在腺相关病毒(AAV)载体中编码供体模板。在一些实施方式中，AAV载体是AAV6载体。

[0260] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，将DNA核酸内切酶或编码DNA核酸内切酶的核酸配制到脂质体或脂质纳米颗粒中。在一些实施方式中，脂质体或脂质纳米颗粒还包含gRNA。在一些实施方式中，脂质体或脂质纳米颗粒是脂质纳米颗粒。在一些实施方式中，所述方法采用脂质纳米颗粒，该脂质纳米颗粒包含编码DNA核酸内切酶的核酸和gRNA。在一些实施方式中，编码DNA核酸内切酶的核酸是编码DNA核酸内切酶的mRNA。

[0261] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，使DNA核酸内切酶与gRNA进行预复合，形成核糖核蛋白(RNP)复合物。在一些实施方式中，通过电穿孔向细胞提供RNP复合物。在一些实施方式中，供体模板是在AAV载体(例如AAV6载体)中编码的AAV供体模板。在一些实施方式中，在向细胞提供RNP复合物的同时或大约同时，向细胞提

供AAV供体模板。例如，在一些实施方式中，在同一天将细胞用RNP复合物电穿孔并用AAV供体模板转导。在一些实施方式中，将细胞用RNP复合物电穿孔并用AAV供体模板转导，其中电穿孔和转导相隔不超过或不超过约12小时(例如不超过或不超过约11小时、10小时、9小时、8小时、7小时、6小时、5小时、4小时、3小时、2小时或1小时中的任一者或更少)进行。在一些实施方式中，将细胞用RNP复合物电穿孔、铺板并用AAV供体模板转导。在一些实施方式中，在向细胞提供RNP和AAV供体模板之前，在能够促进HSC增殖或自我更新的小分子(例如UM171或StemRegenin(SR1))和/或细胞因子(例如TPO、SCF、FLT3L或IL6或它们的任意组合)的存在下，对细胞进行预刺激。在一些实施方式中，预刺激进行至少或至少约12小时(例如至少或至少约16小时、20小时、24小时、36小时或48小时中的任一者或更多)。在一些实施方式中，预刺激进行至少或至少约48小时。在一些实施方式中，预刺激在包含细胞的细胞组合物中进行，并且细胞组合物和/或培养基中的细胞浓度使得细胞组合物中至少或至少约10％(例如至少或至少约20％、30％、40％或50％)的细胞在预刺激结束时保持休眠(quiescent)。在一些实施方式中，细胞组合物中10％或约10％至60％或约60％(例如10％或约10％至50％或约50％、10％或约10％至40％或约40％、或10％或约10％至30％或约30％)的细胞在预刺激结束时保持休眠。在一些实施方式中，细胞组合物中的细胞浓度不大于或不大于约5×10^5个细胞/ml(例如不大于或不大于约4×10^5个细胞/ml、3×10^5个细胞/ml、2.5×10^5个细胞/ml、2×10^5个细胞/ml、1×10^5个细胞/ml、0.5×10^5个细胞/ml中的任一者或更少)。在一些实施方式中，细胞组合物中的细胞浓度不大于或不大于约2.5×10^5个细胞/ml。

[0262] 在一些实施方式中，根据本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法，供体模板向细胞基因组中的FOXP3基因中靶向整合的频率为0.1％或约0.1％至99％或约99％。在一些实施方式中，靶向整合的频率为2％或约2％至70％或约70％(例如2％或约2％至65％或约65％、2％或约2％至55％或约55％、3％或约3％至70％或约70％、5％或约5％至70％或约70％、5％或约5％至60％或约60％、5％或约5％至50％或约50％、10％或约10％至60％或约60％、或10％或约10％至50％或约50％)。在一些实施方式中，细胞是受试者(例如人受试者)中的细胞。

[0263] 靶序列选择

[0264] 在一些实施方式中，将相对于特定参考基因座的5’边界(boundary)的位置偏移(shift)或3’边界的位置偏移或两者的位置偏移用于促进或增强基因编辑的特定应用，如本文中进一步描述和说明的，这部分地取决于所选择的用于编辑的核酸内切酶系统。

[0265] 在这种靶序列选择的第一非限制性方面，许多核酸内切酶系统具有指导用于切割的潜在靶位点的初始选择的规则或标准，例如在CRISPR II型或V型核酸内切酶的情况下，在与DNA切割位点相邻的特定位置中需要PAM序列基序。

[0266] 在靶序列选择或优化的另一非限制性方面，相对于中靶活性的频率来评估靶序列和编辑基因的核酸内切酶的特定组合的“脱靶”活性的频率(例如DSB在除所选择的靶序列以外的位点处发生的频率)。在一些情况下，在期望基因座处被正确编辑的细胞相对于其它细胞可具有选择性优势。选择性优势的说明性而非限制性实例包括属性(attributes)的获得，例如提高的复制速率、持久性、对某些病症的抗性、提高的成功植入率或在导入受试者后的体内持久性以及与维持或增加此类细胞的数量或生存力相关的其它属性。在其它情况

下,可通过一种或多种用于鉴定、分选或以其它方式选择被正确编辑的细胞的筛选方法,对已在期望基因座处被正确编辑的细胞进行阳性(positively)选择。选择性优势和定向选择方法都可利用与校正(correction)相关的表型。在一些实施方式中,可对细胞进行两次以上编辑以创建第二修饰,该修饰创建了用于选择或纯化预期的细胞群的新表型。可通过添加用于可选择标志物或可筛选标志物的第二gRNA来创建此类第二修饰。在一些情况下,可使用包含cDNA和可选择标志物的DNA片段在期望基因座处正确编辑细胞。

[0267] 在实施方式中,无论任何选择性优势是否适用或任何定向选择是否将被应用于特定情况,还通过考虑脱靶频率来指导靶序列选择,以增强应用的有效性和/或降低在除期望靶标以外的位点处的非期望的改变的可能性。如本文和本领域中进一步描述和说明的,脱靶活性的发生受许多因素的影响,包括靶位点和各个脱靶位点之间的相似性和相异性,以及所使用的特定核酸内切酶。有助于预测脱靶活性的生物信息学工具是可得的,而且此类工具经常还可用于识别最可能的脱靶活性位点,然后可在实验设置中对其进行评估以评价脱靶活性相对于中靶活性的相对频率,从而允许选择具有较高的相对中靶活性的序列。本文提供了这种技术的说明性实例,其它实例是本领域已知的。

[0268] 靶序列选择的另一方面涉及同源重组事件。共享同源区的序列可作为导致间插序列(intervening sequences)缺失的同源重组事件的焦点。此种重组事件在染色体和其它DNA序列的正常复制过程中发生,而且也在对DNA序列进行合成的其它时间(例如在修复双链断裂(DSB)的情况中)发生,重组事件在正常细胞复制循环期间定期发生,但是也可通过各种事件(例如UV光和DNA断裂的其它诱导剂)的发生或某些试剂(比如各种化学诱导剂)的存在而增强。许多此种诱导剂导致DSB在基因组中不加选择地发生,并且DSB在正常细胞中被定期地诱导和修复。在修复期间,能够以完全的保真度对原始序列进行重建,然而在一些情况下,小插入或缺失(称为“插入缺失”)被引入DSB位点处。

[0269] 如在本文所述的核酸内切酶系统的情况下,还可在特定位置处特异性诱导DSB,这可用于在所选择的染色体位置处产生定向或优先基因修饰事件。在DNA修复(以及复制)的背景下同源序列发生重组的趋势可在许多情况下加以利用,并且是基因编辑系统(例如CRISPR)的一种应用的基础,其中将同源定向修复用于将感兴趣的序列(通过使用“供体”多核苷酸而提供)插入期望的染色体位置。

[0270] 特定序列之间的同源区(可为可包含少至十个碱基对或更少的“微同源性”小区域)也可用于产生期望缺失。例如,在与附近序列表现出微同源性的位点引入单个DSB。在此种DSB的正常修复过程中,高频率发生的结果是DSB和伴随的细胞修复过程促进重组引起的间插序列的缺失。

[0271] 然而,在一些情况下,在同源区内选择靶序列也可能产生包括基因融合(当缺失位于编码区中时)在内的大得多的缺失,这在给定的具体情况下可能是期望的或可能不是期望的。

[0272] 本文提供的实例进一步说明了用于创建经设计以插入FOXP3编码基因的DSB的各种靶区域的选择以及在经设计以使脱靶事件相对于中靶事件最小化的此种区域内的特定靶序列的选择。在一些实施方式中,靶基因座选自FOXP3基因、AAVS1基因座和TRA基因。

[0273] 核酸修饰

[0274] 在一些实施方式中,如本文中进一步描述和本领域中已知的,引入细胞中的多核

苷酸具有可单独使用或组合使用的一种或多种修饰，例如以增强活性、稳定性或特异性，改变递送，减少宿主细胞中的先天性免疫应答，或用于其它增强功能。

[0275] 在某些实施方式中，将修饰的多核苷酸用于CRISPR/Cas系统(例如CRISPR/Cas9系统)中，在这种情况下，如下文所描述和说明的，可对引入细胞中的向导RNA(单分子向导或双分子向导)和/或编码Cas核酸内切酶的DNA或RNA进行修饰。此类修饰的多核苷酸可用于CRISPR/Cas系统中，以编辑任何一个或多个基因组基因座。

[0276] 出于此类用途的非限制性说明的目的而使用CRISPR/Cas系统，可使用向导RNA的修饰来增强具有向导RNA(其可为单分子向导或双分子)以及Cas核酸内切酶的CRISPR/Cas基因组编辑复合物的形成或稳定性。向导RNA的修饰也可以或可替代地用于增强基因组编辑复合物与基因组中靶序列之间的相互作用的起始、稳定性或动力学，其可用于例如增强中靶活性。向导RNA的修饰也可以或可替代地用于增强特异性，例如与在其它(脱靶)位点处的作用相比在中靶位点处的基因组编辑的相对比率。

[0277] 修饰也可以或可替代地用于增加向导RNA的稳定性，例如通过增加其对细胞中存在的核糖核酸酶(RNA酶)降解的抗性，从而使其在细胞中的半衰期增加。增强向导RNA半衰期的修饰可在其中将Cas核酸内切酶经由需要进行翻译以产生核酸内切酶的RNA引入待编辑的细胞的实施方式中特别有用，因为增加与编码核酸内切酶的RNA同时引入的向导RNA的半衰期可用于增加向导RNA和所编码的Cas或Cpf1核酸内切酶在细胞中共存的时间。

[0278] 修饰也可以或可替代地用于降低引入细胞中的RNA引发先天性免疫应答的可能性或程度。如下文和本领域中所描述的，已经在包括小干扰RNA(siRNA)在内的RNA干扰(RNAi)的背景下充分表征的此类应答倾向于与RNA的半衰期降低和/或与引发与免疫应答相关的细胞因子或其它因子相关。

[0279] 还可对编码引入细胞中的核酸内切酶的RNA进行一种或多种类型的修饰，包括但不限于增强RNA稳定性的修饰(例如通过增加其被细胞中存在的RNAse降解)、增强所得产物(例如核酸内切酶)的翻译的修饰和/或降低引入细胞的RNA引发先天性免疫应答的可能性或程度的修饰。

[0280] 同样可使用修饰(例如前述修饰和其它修饰)的组合。在CRISPR/Cas的情况下，例如，可对向导RNA进行一种或多种类型的修饰(包括上文例示的那些)和/或可对编码Cas核酸内切酶的RNA进行一种或多种类型的修饰(包括上文例示的那些)。

[0281] 递送

[0282] 在一些实施方式中，将本文提供的方法中使用的任何核酸分子(例如编码本公开的靶向基因组的核酸或位点定向多肽的核酸)包装到递送媒介(delivery vehicle)中或递送媒介表面上以递送至细胞。所考虑的递送媒介包括但不限于纳米球、脂质体、量子点、纳米颗粒、聚乙二醇颗粒、水凝胶或胶束(micelle)。如本领域所描述的，可使用多种靶向部分来增强此类媒介与期望的细胞类型或位置的优先相互作用。

[0283] 本公开的复合物、多肽或核酸向细胞中的引入可通过如下方式发生：病毒或噬菌体感染、转染、缀合、原生质体融合、脂质转染、电穿孔、核转染、磷酸钙沉淀、聚乙烯亚胺(PEI)介导的转染、DEAE-葡聚糖介导的转染、脂质体介导的转染、粒子枪技术、磷酸钙沉淀、直接微注射或纳米颗粒介导的核酸递送等。

[0284] 在实施方式中，向导RNA多核苷酸(RNA或DNA)和/或核酸内切酶多核苷酸(RNA或

DNA)可通过本领域中已知的病毒或非病毒递送媒介递送。或者,核酸内切酶多肽可通过本领域中已知的病毒或非病毒递送媒介(如电穿孔或脂质纳米颗粒)递送。在一些实施方式中,DNA核酸内切酶可作为一种或多种多肽单独递送,或作为与一种或多种向导RNA、或一种或多种crRNA和tracrRNA预复合的一种或多种多肽递送。

[0285] 在实施方式中,多核苷酸可通过非病毒递送媒介递送,所述媒介包括但不限于纳米颗粒、脂质体、核糖核蛋白、带正电荷的肽、小分子RNA缀合物、适体-RNA嵌合体或RNA-融合蛋白复合物。一些示例性非病毒递送媒介描述于Peer,D.等(2011).Gene Therapy,18:1127-1133中(其关注用于siRNA的非病毒递送媒介,所述媒介也可用于递送其它多核苷酸)。

[0286] 在实施方式中,可通过脂质纳米颗粒(LNP)将多核苷酸(例如向导RNA、sgRNA或编码核酸内切酶的mRNA)递送至细胞或受试者。

[0287] 尽管已在动物模型和人中测试了核酸的几种非病毒递送方法,但发展最好的系统是脂质纳米颗粒。脂质纳米颗粒(LNP)通常由可电离阳离子脂质和3种以上另外的组分(通常为胆固醇、DOPE和含有脂质的聚乙二醇(PEG))组成(参见例如实施例2)。阳离子脂质可与带正电荷的核酸结合,形成保护核酸免于降解的致密复合物。在通过微流体系统的过程中,组分自组装形成大小范围为50nm-150nm的颗粒,其中核酸被包封在与阳离子脂质复合的核中并被脂质双层样结构包围。在注射到受试者循环系统中后,这些颗粒可与载脂蛋白E(apoE)结合。ApoE是LDL受体的配体,并经由受体介导的内吞作用介导向肝脏的肝细胞中的摄取。已显示这种类型的LNP有效地将mRNA和siRNA递送至啮齿动物、灵长类动物或人的肝脏的肝细胞。内吞作用之后,LNP存在于核内体中。包封的核酸经历由阳离子脂质的可电离性质介导的核内体逃逸过程。这将核酸递送到细胞质中,在细胞质中mRNA可被翻译成编码的蛋白质。核内体逃逸之后,Cas mRNA(例如Cas9mRNA)被翻译成Cas蛋白,并可与gRNA形成复合物。在一些实施方式中,在Cas蛋白序列中包含核定位信号会促进Cas蛋白/gRNA复合物移位至细胞核。或者,小gRNA穿过核孔复合物,并在细胞核中与Cas蛋白形成复合物。一旦进入细胞核中,gRNA/Cas复合物扫描基因组中的同源靶位点,并优先在基因组中期望的靶位点处产生双链断裂。RNA分子的体内半衰期通常很短,约数小时至数天。类似地,蛋白质的半衰期往往很短,约数小时至数天。因此,在一些实施方式中,使用LNP递送gRNA和Cas mRNA可仅产生gRNA/Cas复合物的瞬时表达和活性。这在一些实施方式中可提供降低脱靶切割频率的益处,并因此使遗传毒性的风险最小化。LNP通常比病毒颗粒的免疫原性更低。尽管许多人对AAV具有预存(pre-exsisting)免疫力,但对LNP却没有预存免疫力。另外的和适应性的抗LNP免疫应答不可能发生,这使得LNP的重复给药成为可能。

[0288] 已经开发出若干不同的可电离阳离子脂质用于LNP。这些尤其包括C12-200(Love,K.T.等(2010).Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,107(5):1864-1869)、MC3、LN16、MD1。在一种类型的LNP中,GalNac部分连接到LNP外部,并经由脱唾液酸糖蛋白受体作为配体以摄取到肝脏中。将任何这些阳离子脂质用于配制LNP,以将gRNA和Cas mRNA递送至肝脏。

[0289] 在一些实施方式中,LNP是指直径小于1000nm、500nm、250nm、200nm、150nm、100nm、75nm、50nm或25nm的任何颗粒。或者,纳米颗粒的大小范围可为1nm-1000nm、1nm-500nm、1nm-250nm、25nm-200nm、25nm-100nm、35nm-75nm或25nm-60nm。

[0290] LNP可由阳离子脂质、阴离子脂质或中性脂质制成。中性脂质(例如促融合磷脂

(fusogenic phospholipid)DOPE或膜组分胆固醇)可以作为“辅助性脂质”包含在LNP中,以增强转染活性和纳米颗粒稳定性。阳离子脂质的限制包括:由于稳定性差和快速清除所致的低功效;以及炎性或抗炎性应答的产生。LNP还可具有疏水性脂质、亲水性脂质、或疏水性脂质和亲水性脂质两者。

[0291] 本领域已知的任何脂质或脂质的组合均可用于产生LNP。用于产生LNP的脂质的实例是:DOTMA、DOSPA、DOTAP、DMRIE、DC-胆固醇、DOTAP-胆固醇、GAP-DMORIE-DPyPE或GL67A-DOPE-DMPE-聚乙二醇(PEG)。阳离子脂质的实例是:98N12-5、C12-200、DLin-KC2-DMA(KC2)、DLin-MC3-DMA(MC3)、XTC、MD1或7C1。中性脂质的实例是:DPSC、DPPC、POPC、DOPE或SM。PEG修饰的脂质的实例是:PEG-DMG、PEG-CerC14或PEG-CerC20。

[0292] 在实施方式中,脂质能够以任何数量的摩尔比组合以产生LNP。另外,一种或多种多核苷酸可与脂质以广泛范围的摩尔比组合以产生LNP。

[0293] 在实施方式中,位点定向多肽和靶向基因组的核酸可各自分别给予细胞或受试者。另一方面,位点定向多肽可与一种或多种向导RNA或一种或多种crRNA以及tracrRNA预复合。然后可将预复合物质给予细胞或受试者。这种预复合物质被称为核糖核蛋白颗粒(RNP)。

[0294] RNA可与RNA或DNA形成特异性相互作用。虽然这种特性在许多生物过程中利用,但它也伴随着在富含核酸的细胞环境中混杂相互作用的风险。这一问题的一种解决方案是形成核糖核蛋白颗粒(RNP),其中RNA与核酸内切酶预复合。RNP的另一个益处是保护RNA免于降解。

[0295] 在一些实施方式中,RNP中的核酸内切酶可为修饰的或未修饰的。同样地,gRNA、crRNA、tracrRNA或sgRNA可为修饰的或未修饰的。许多修饰是本领域已知的并且可使用。

[0296] 核酸内切酶和sgRNA通常能够以1:1的摩尔比组合。或者,核酸内切酶、crRNA和tracrRNA通常能够以1:1:1的摩尔比组合。然而,可使用广泛范围的摩尔比来产生RNP。

[0297] 在一些实施方式中,重组腺相关病毒(AAV)载体可用于递送。产生rAAV颗粒的技术是本领域已知的,其中,包含待递送的多核苷酸的待包装的AAV基因组、rep和cap基因以及辅助性病毒功能被提供至细胞。rAAV的产生需要以下组分存在于单细胞内(在本文中表示为包装细胞):rAAV基因组、与rAAV基因组分离(例如不在其中)的AAV rep和cap基因以及辅助性病毒功能。AAV rep和cap基因可来自任何AAV血清型(重组病毒可源自其中),并且可来自与rAAV基因组ITR不同的AAV血清型,包括但不限于AAV血清型AAV-1、AAV-2、AAV-3、AAV-4、AAV-5、AAV-6、AAV-7、AAV-8、AAV-9、AAV-10、AAV-11、AAV-12、AAV-13或AAV rh.74。假型化(pseudotyped)rAAV的产生在例如国际专利申请No.WO 01/83692中公开。表1列出了一些所选择的AAV的Genbank登录号和AAV血清型。

[0298] 表1

[0299]

AAV血清型	Genbank登录号
AAV-1	NC_002077.1
AAV-2	NC_001401.2
AAV-3	NC_001729.1
AAV-3B	AF028705.1
AAV-4	NC_001829.1

AAV-5	NC_006152.1
AAV-6	AF028704.1
AAV-7	NC_006260.1
AAV-8	NC_006261.1
AAV-9	AX753250.1
AAV-10	AY631965.1
AAV-11	AY631966.1
AAV-12	DQ813647.1
AAV-13	EU285562.1

[0300] 在一些实施方式中,产生包装细胞的方法包括创建稳定表达AAV颗粒生产的所有必需组分的细胞系。例如,将具有rAAV基因组(其缺乏AAV rep基因和cap基因)、与rAAV基因组分离的AAV rep基因和cap基因以及可选择标志物(例如新霉素抗性基因)的质粒(或多个质粒)整合到细胞的基因组中。已通过诸如以下的程序将AAV基因组引入细菌质粒中:GC加尾(Samulski,R.J.等(1982).Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,79(6):2077-2081)、添加含有限制性核酸内切酶切割位点的合成接头(Laughlin,C.A.等(1983).Gene,23(1):65-73)或通过直接平端连接(Senapathy,P.等(1984).J.Biol.Chem.,259:4661-4666)。然后将包装细胞系用辅助性病毒(例如腺病毒)感染。这种方法的益处是细胞是可选择的,并适合大规模产生rAAV。合适方法的其它实例采用腺病毒或杆状病毒(而非质粒),来将rAAV基因组和/或rep基因和cap基因引入包装细胞。

[0301] rAAV生产的一般原理综述于例如Carter,B.J.(1992).Curr.Opin.Biotechnol.,3(5):533-539;以及Muzyczka,M.(1992).Curr.Top.Microbiol.Immunol.,158:97-129)中。各种方法描述于Tratschin,J.D.等(1984).Mol.Cell.Biol.,4(10):2072-2081;Hermonat,P.L.等(1984).Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,81(20):6466-6470;Tratschin,J.D.等(1985).Mol.Cell.Biol.,5(11):3251-3260;McLaughlin,S.K.等(1988).J.Virol.,62(6):1963-1973;以及Lebkowski,J.S.等(1988).Mol.Cell.Biol.,8(10):3988-3996;Samulski,R.J.等(1989),J.Virol.,63(9):3822-3828;美国专利No.5,173,414;WO 95/13365以及相应的美国专利No.5,658.776;WO 95/13392;WO 96/17947;PCT/US98/18600;WO 97/09441(PCT/US96/14423);WO 97/08298(PCT/US96/13872);WO 97/21825(PCT/US96/20777);WO 97/06243(PCT/FR96/01064);WO 99/11764;Perrin,P.等(1995).Vaccine,13(13):1244-1250;Paul,R.W.等(1993).Hum.Gene Ther.,4(5):609-615;Clark,K.R.等(1996).Gene Ther.3(12):1124-1132;美国专利No.5,786,211;美国专利No.5,871,982;以及美国专利No.6,258,595。

[0302] AAV载体血清型可与靶细胞类型匹配。例如,以下示例性细胞类型可尤其通过所标明的AAV血清型进行转导。例如,适合于造血干细胞的AAV载体的血清型包括但不限于AAV2和AAV6。在一些实施方式中,AAV载体血清型是AAV6。

[0303] 在一些实施方式中,AAV载体包含与SEQ ID NO:33-SEQ ID NO:36和SEQ ID NO:161中的任一项具有至少或至少约90%的序列同一性(例如至少92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更高)的核酸序列。在一些实施方式中,AAV载体包含与SEQ ID NO:33具有至少或至少约90%的序列同一性

(例如至少92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更高)的核酸序列。在一些实施方式中,AAV载体包含与SEQ ID NO:34具有至少或至少约90%的序列同一性(例如至少92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更高)的核酸序列。在一些实施方式中,AAV载体包含与SEQ ID NO:35具有至少或至少约90%的序列同一性(例如至少92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更高)的核酸序列。在一些实施方式中,AAV载体包含与SEQ ID NO:36具有至少或至少约90%的序列同一性(例如至少92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更高)的核酸序列。在一些实施方式中,AAV载体包含与SEQ ID NO:161具有至少或至少约90%的序列同一性(例如至少92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.2%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%或更高)的核酸序列。

[0304] 除腺相关病毒载体以外,还可使用其它病毒载体。此类病毒载体包括但不限于慢病毒、甲病毒、肠病毒、瘟病毒(pestivirus)、杆状病毒、疱疹病毒、爱泼斯坦巴尔病毒(Epstein Barr virus)、乳多空病毒、痘病毒(poxvirus)、痘苗病毒或单纯疱疹病毒。

[0305] 在一些实施方式中,将Cas mRNA(例如Cas9mRNA)、靶向FOXP3基因中的一个或两个基因座的sgRNA和供体DNA各自分别配制到脂质纳米颗粒中、或者全部共配制到一种脂质纳米颗粒中、或者共配制到两种以上脂质纳米颗粒中。

[0306] 在一些实施方式中,将Cas mRNA(例如Cas9mRNA)配制到脂质纳米颗粒中,而将sgRNA和供体DNA在AAV载体中递送。在一些实施方式中,将Cas mRNA和sgRNA共配制到脂质纳米颗粒中,而将供体DNA在AAV载体中递送。

[0307] 将Cas核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)作为DNA质粒、作为mRNA或作为蛋白质递送的选项是可获得的。向导RNA可从相同的DNA表达,或者也可作为RNA递送。可对RNA进行化学修饰以改变或改善其半衰期和/或降低免疫应答的可能性或程度。核酸内切酶蛋白可在递送前与gRNA复合。病毒载体允许有效递送;Cas核酸内切酶的分裂形式(split versions)和Cas核酸内切酶的较小直向同源物可包装在AAV中,用于HDR的供体也可如此。还存在一系列可递送这些组分中的每一种的非病毒递送方法,或者可串联使用非病毒方法和病毒方法。例如,纳米颗粒可用于递送蛋白质和向导RNA,而AAV可用于递送供体DNA。

[0308] 在与递送用于治疗性处理的基因组编辑组分有关的一些实施方式中,将至少两种组分递送至待转化的细胞(例如$CD34^+$细胞)的细胞核:序列特异性核酸酶和DNA供体模板。在一些实施方式中,AAV选自血清型AAV2或AAV6。在一些实施方式中,首先通过外周IV注射将AAV包装的DNA供体模板给予受试者(例如患者),接着是序列特异性核酸酶。首先递送AAV包装的供体DNA模板的优势在于,所递送的供体DNA模板将稳定地维持在转导的$CD34^+$细胞的细胞核中,这允许随后给予序列特异性核酸酶,其将在基因组中创建双链断裂,随后通过HDR或NHEJ整合DNA供体。在一些实施方式中期望的是,序列特异性核酸酶仅在以足以达到期望治疗效果的水平促进转基因的靶向整合所需的时间内在靶细胞中保持活性。如果序列特异性核酸酶在细胞中在延长的持续时间内保持活性,这将导致脱靶位点处的双链断裂频率增加。具体地,脱靶切割频率是脱靶切割效率乘以核酸酶有活性的时间的函数。处于mRNA形式的序列特异性核酸酶的递送导致数小时至数天范围内的核酸酶活性的短持续时间,这

是因为mRNA和翻译的蛋白质在细胞中的寿命很短。因此，序列特异性核酸酶向已含供体模板的细胞中的递送有望产生靶向整合相对于脱靶整合的最高可能比例。

[0309] 在一些实施方式中，序列特异性核酸酶是在CRISPR/Cas系统中使用的Cas核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)，该系统由导向FOXP3基因的sgRNA与Cas核酸内切酶一起组成。在一些实施方式中，Cas核酸内切酶作为编码可操作地与一个或多个核定位信号(NLS)融合的Cas蛋白的mRNA来递送。在一些实施方式中，通过包装到脂质纳米颗粒中，将sgRNA和Cas mRNA递送至$CD34^+$细胞，例如$CD34^+$造血干细胞。

[0310] 在一些实施方式中，为了促进供体模板的核定位，可向供体模板添加可促进质粒的核定位的DNA序列，例如猿猴病毒40(SV40)复制起点和早期启动子的366bp区域。结合细胞蛋白的其它DNA序列也可用于改善DNA的核进入。

[0311] 经基因修饰的细胞和细胞群

[0312] 一方面，本公开提供了一种在细胞中编辑基因组的方法，从而创建了经基因修饰的细胞。在一些方面，提供了经基因修饰的细胞群。因此，经基因修饰的细胞是指具有通过基因组编辑(例如使用CRISPR/Cas系统)引入的至少一种基因修饰的细胞。在一些实施方式中，经基因修饰的细胞是经基因修饰的造血干细胞，例如$CD34^+$细胞，如$CD34^+$造血干细胞。本文考虑了具有整合的FOXP3编码序列的经基因修饰的细胞。在一些实施方式中，经基因修饰的细胞不是生殖细胞。

[0313] 在本文所述的实施方式中，通过使用基因编辑核酸酶修饰FOXP3基因的调控元件以提供稳定的FOXP3表达，对用于治疗应用的细胞进行工程化以具有稳定的FOXP3表达。在提供的示例性数据中，将启动子置于FOXP3编码外显子的上游(组成型启动子的实例尤其包括EF1α启动子、PGK启动子或MND启动子)以驱动FOXP3表达，但设想了多种方法来修饰调控元件以允许稳定的FOXP3表达。通过几种用于修饰内源性调控元件的方法，要求保护的治疗性细胞表现出天然FOXP3基因的组成型表达，使得其不再对可导致FOXP3基因沉默和回复成非阻抑性细胞表型的调节敏感。因此，在本文所述的示例性方法中，由于对天然调控序列和启动子的表观遗传影响而导致FOXP3表达丧失的问题已得到解决。

[0314] 考虑了在大$CD34^+$细胞群中加强(enforcing)FOXP3表达的建议方法。在患有自身免疫性疾病或排斥器官移植物的受试者中，炎性T细胞群中的内源性TCR库包括具有正确结合特异性以识别器官中的发炎组织或外来组织的TCR。认为这些T细胞介导自身炎性反应或器官排斥。通过将大T细胞群的一部分转化为调节性表型，促炎性群中存在的TCR特异性将在治疗性细胞群中得以体现。这是对基于胸腺调节性T细胞的疗法的改进，认为胸腺调节性T细胞具有与炎性T细胞不同且不重叠的TCR库。此外，大概在患有自身免疫性疾病或器官排斥的受试者中，现有的tT_{reg}群无法产生避免炎症所必需的耐受性。本文所述的方法可用于治疗自身免疫性疾病以及用于诱导对移植器官的耐受性。

[0315] 一个明显的缺点是需要使用可在FOXP3基因处有效地进行重组的基因编辑工具。因此，所提供的方法显示使用TALEN核酸酶可有效地进行这一反应，但原则上，任何核酸酶平台都将同样好地发挥作用。

[0316] 调节性T细胞疗法可用于自身免疫和移植中的耐受性应用。目前，Treg输注是离体扩增的。I期研究显示在T1D中的功效即使有也是微小的，并且在一些情况下在移植后GVHD中具有益处。对于下一代工程化调节性T细胞，在一些实施方式中，它们可以是嵌合抗原受

体(CAR)导向的天然T_{regs}。效应T细胞也可通过FOXP3表达转化为T_{regs}。

[0317] 然而,用于治疗方法的工程化T_{reg}与天然T_{reg}之间也可能存在差异。认为天然T_{reg}疗法是安全的,然而,过少的天然T_{regs}会引起自身免疫。Treg在多种自身免疫性疾病(IPEX、T1D、SLE、RA和EAE等)中起关键作用。增强人Treg数量或功能的方法目前正在试验中,包括低剂量IL-2和自体扩增的Treg的过继转移。由于IL-2疗法可能增加炎症的潜在"脱靶"效果以及多效活性,IL-2疗法的功效有限。过继性Treg疗法可能受到扩增的T_{regs}的体内稳定性和生存力及其相关抗原特异性的缺乏的限制。

[0318] 天然T_{regs}的使用也存在潜在缺陷。例如,自身免疫受试者可能在基因方面预先倾向于Treg不稳定性。例如,将携带CAR的nTreg转化成CAR T效应细胞似乎是合理的。nTreg还保留了对FOXP3进行表观遗传调节的潜力,这可能导致期望的FOXP3诱导的下调。同样,天然T_{regs}可能不含正确的TCR(T细胞受体)特异性。Treg功能还可与可选择标志物有关联,其中扩增的天然Treg细胞群可能总是具有污染的炎性细胞。因此,由于存在将CAR表达与调节性T细胞功能相关联以避免具有转化为促炎性CAR T细胞的潜力的CAR T_{regs}的潜在植入的潜力,本文提供的方法是通过使用工程化细胞对使用天然T_{regs}进行转移的改进。

[0319] 在一些实施方式中,可通过在细胞的基因组序列中插入编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列来对细胞的基因组进行编辑。在一些实施方式中,经受基因组编辑的细胞在基因组中具有一个或多个突变,与不具有此种突变的正常细胞中的表达相比,该突变导致内源性FOXP3基因表达的降低。正常细胞可为源自(或分离自)没有FOXP3基因缺陷的不同受试者的健康细胞或对照细胞。在一些实施方式中,经受基因组编辑的细胞可源自(或分离自)需要治疗与FOXP3基因相关的病症或失调的受试者。因此,在一些实施方式中,此类细胞中的内源性FOXP3基因的表达与正常细胞中的内源性FOXP3基因表达相比增加10%或约10%、20%或约20%、30%或约30%、40%或约40%、50%或约50%、60%或约60%、70%或约70%、80%或约80%、90%或约90%、或100%或约100%。

[0320] 在成功插入转基因(例如编码FOXP3或其功能衍生物的核酸)后,与细胞的内源性FOXP3基因的表达相比,引入的编码FOXP3或其功能衍生物的核酸在细胞中的表达可为至少或至少约10%、20%或约20%、30%或约30%、40%或约40%、50%或约50%、60%或约60%、70%或约70%、80%或约80%、90%或约90%、100%或约100%、200%或约200%、300%或约300%、400%或约400%、500%或约500%、600%或约600%、700%或约700%、800%或约800%、900%或约900%、1,000%或约1,000%、2,000%或约2,000%、3,000%或约3,000%、5,000%或约5,000%、10,000%或约10,000%或更高。在一些实施方式中,与细胞的内源性FOXP3基因的活性相比,在经基因组编辑的细胞中引入的FOXP3编码序列产物(包括FOXP3的功能衍生物)的活性可为至少或至少约10%、20%或约20%、30%或约30%、40%或约40%、50%或约50%、60%或约60%、70%或约70%、80%或约80%、90%或约90%、100%或约100%、200%或约200%、300%或约300%、400%或约400%、500%或约500%、600%或约600%、700%或约700%、800%或约800%、900%或约900%、1,000%或约1,000%、2,000%或约2,000%、3,000%或约3,000%、5,000%或约5,000%、10,000%或约10,000%或更高。在一些实施方式中,引入的FOXP3编码序列在细胞中的表达是细胞的内源性FOXP3基因表达的至少或至少约2倍、3倍或约3倍、4倍或约4倍、5倍或约5倍、6倍或约6倍、7倍或约7倍、8倍或约8倍、9倍或约9倍、10倍或约10倍、15倍或约15倍、20倍或约20倍、30倍

或约30倍、50倍或约50倍、100倍或约100倍、1000倍或约1000倍或更多。同样，在一些实施方式中，在经基因组编辑的细胞中引入的FOXP3编码序列产物(包括FOXP3的功能衍生物)的活性可高于正常健康细胞中的内源性FOXP3基因产物的活性或与其相当。

[0321] 在一个实施方式中，对$CD34^+$细胞进行离体基因修饰，然后重新引入到受试者中，它们将在受试者中产生表达插入的FOXP3基因的经基因修饰的T细胞。

[0322] 制备方法

[0323] 在一些实施方式中，提供了一种制备基因工程化细胞的方法，所述方法包括：提供$CD34^+$细胞，其中所述$CD34^+$细胞包含第一核酸，所述第一核酸含有至少一个基因座；提供Cas核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)或编码Cas核酸内切酶的第二核酸；将Cas核酸内切酶或第二核酸引入$CD34^+$细胞；引入编码至少一种gRNA的第三核酸或编码至少一种gRNA的核酸组，其中所述至少一种gRNA被配置为与所述至少一个基因座杂交；以及将第四核酸引入$CD34^+$细胞，其中所述第四核酸包含基因递送盒。

[0324] 在一些实施方式中，根据本文提供的制备基因工程化细胞的方法，所述方法进一步包括对$CD34^+$细胞进行活化，其中所述活化在将第二核酸引入$CD34^+$细胞之前进行。在一些实施方式中，所述活化通过使$CD34^+$细胞与选自于由血小板生成素(TPO)、干细胞因子(SCF)、FLT3L和IL-6所组成的组中的细胞因子接触来进行。细胞因子可在珠上。

[0325] 在一些实施方式中，根据本文提供的制备基因工程化细胞的方法，所述至少一个基因座是FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因。

[0326] 在一些实施方式中，在一个或多个载体中提供第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸。在一些实施方式中，一个或多个载体是病毒载体。在一些实施方式中，病毒载体是腺相关病毒(AAV)载体。在一些实施方式中，AAV载体是自互补载体(self-complementary vector)。在一些实施方式中，AAV载体是单链载体。在一些实施方式中，AAV载体是自互补载体和单链载体的组合。

[0327] 在一些实施方式中，编码Cas核酸内切酶的第二核酸是mRNA。在一些实施方式中，至少一种gRNA包含间隔区序列，所述间隔区序列包含如SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5中所示的序列。在一些实施方式中，对第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸进行密码子优化以用于在真核细胞(例如人细胞)中表达。在一些实施方式中，第四核酸包含编码人密码子优化的FOXP3 cDNA序列的序列。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含启动子。在一些实施方式中，启动子是MND启动子、PGK启动子或E2F启动子。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含编码低亲和力神经生长因子受体编码序列(LNGFR)、μCISC、CISCγ、FRB或LNGFRe(LNGFR表位编码序列)的序列。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含编码低亲和力神经生长因子受体编码序列(LNGFR)或LNGFRe(LNGFR表位编码序列)的序列。

[0328] 在一些实施方式中，所述方法进一步包括将第五核酸引入$CD34^+$细胞，其中所述第五核酸包含第二基因递送盒。在一些实施方式中，第五核酸包含在载体中。在一些实施方式中，载体是AAV载体。在一些实施方式中，第五核酸包含编码CISC、FRB、标志物蛋白、μCISC和/或βCISC的序列。在一些实施方式中，第五核酸包含编码标志物蛋白的序列。在一些实施方式中，第四序列和/或第五序列进一步包含编码P2A自切割肽的序列。在一些实施方式中，第四序列和/或第五序列进一步包含编码polyA序列的序列。在一些实施方式中，polyA序列包含FOXP3的3'UTR或SV40polyA。在一些实施方式中，第四序列包含SEQ ID NO:37-SEQ ID

NO:42中任一项所示的序列。

[0329] 在一些实施方式中,将第四序列和第五序列引入CD34+细胞,其中第四序列和第五序列包含编码表达盒的序列,所述表达盒被配置为分别表达:FOXP3cDNA-LNGFR和DISC、FOXP3cDNA-LNGFR和μDISC、LNGFR-FOXP3cDNA和DISC、LNGFR-FOXP3cDNA和μDISC、CISCβ-DN和CISCγ-FOXP3cDNA-LNGFR、或CISCβ-DN和CISCγ-LNGFR-FOXP3cDNA。

[0330] 在一些实施方式中,第四核酸包含具有基因座特异性序列的至少一个同源臂,其中,同源臂长度被配置用于有效包装到AAV载体中。

[0331] 在一些实施方式中,所述至少一个同源臂包含0.25kb、0.3kb、0.45kb、0.6kb或0.8kb或在由任意两个上述值所限定的范围之间的任意长度的长度。

[0332] 在一些实施方式中,所述标志物是LNGF、RQR8或EGFRt。

[0333] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括将第六核酸引入CD34+细胞,所述第六核酸编码用于与FOXP3共表达的蛋白质或细胞因子。

[0334] 在一些实施方式中,所述方法进一步包括通过富集标志物来选择CD34+细胞。

[0335] 在一些实施方式中,使CD34+细胞与包含hTPO、hFlt3、hSCF或hIL6的培养基接触。

[0336] 在一些实施方式中,提供了用于表达FOXP3的CD34+细胞,其中所述细胞通过本文实施方式中的任一种的方法制造。在一些实施方式中,FOXP3是组成型表达的,或者表达是经调控的。

[0337] 在一些实施方式中,提供了用于表达FOXP3的CD34+细胞,所述CD34+细胞包含编码FOXP3编码基因的核酸。在一些实施方式中,将FOXP3编码基因引入FOXP3基因或非FOXP3基因座。在一些实施方式中,非FOXP3基因座是AAVS1基因座或TRA基因。

[0338] 在一些实施方式中,CD34+细胞表达CISCβ、FRB-IL2Rβ、DISC、CISC-FRB、μDISC、μCISC-FRB、FRB、LNGFR或LNGFRe。在一些实施方式中,CD34+细胞包含Treg表型。

[0339] 在一些实施方式中,提供了一种包含实施方式中的任一种的CD34+细胞的组合物。

[0340] 在一些实施方式中,提供了一种用于在受试者中治疗、改善和/或抑制疾病和/或病症的方法,所述方法包括:向患有疾病和/或病症的受试者提供本文实施方式中的任一种的组合物或CD34+细胞。在一些实施方式中,所述疾病是自身免疫性疾病。在一些实施方式中,所述疾病是免疫失调多内分泌病肠病X连锁(IPEX)综合征。在一些实施方式中,所述病症是移植物抗宿主病(GVHD)。

[0341] 在本文的实施方式中,提供了一种制备基因工程化细胞的方法,所述方法包括:提供CD34+细胞,其中所述CD34+细胞包含第一核酸,所述第一核酸含有至少一个基因座;提供Cas核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)或编码Cas核酸内切酶的第二核酸;将Cas核酸内切酶或第二核酸引入CD34+细胞;引入编码至少一个CRISPR间隔区序列的第三核酸或编码至少一个CRISPR间隔区序列的核酸组,其中所述至少一个CRISPR间隔区序列被配置为与所述至少一个基因座杂交;以及将第四核酸引入CD34+细胞,其中所述第四核酸包含基因递送盒。在一些实施方式中,第四核酸进一步包含启动子。在一些实施方式中,启动子是MND启动子、PGK启动子或E2F启动子。在一些实施方式中,启动子是MND启动子。如本文实施方式中所述,MND启动子在载体#3008(pAAV_FoxP3.0.6kb.MND.GFP.WPRE3.pA)(SEQ ID NO:33)中提供。

[0342] 在一些实施方式中,细胞分化为T细胞,而且T细胞表达FOXP3。在一些实施方式中,

内源性FOXP3启动子驱动引入的FOXP3cDNA的表达。

[0343] 如果弱启动子和强启动子均驱动相同编码序列的表达，弱启动子比强启动子产生更少的mRNA表达。这可通过分析例如琼脂糖凝胶来比较。受到近端(proximal)染色质调节的启动子的实例是EF1α短启动子，其在一些基因座中活性高，而在其它基因座中几乎无活性(Eyquem,J.等(2013).Biotechnol.Bioeng.,110(8):2225-2235)。

[0344] 治疗方法

[0345] 本文提供的一个方面是一种基因治疗方法，所述基因治疗方法通过编辑受试者的基因组用于向患有或被怀疑患有与FOXP3蛋白相关的失调或健康状况的受试者提供治疗。例如，在一些实施方式中，失调或健康状况是自身免疫性疾病(例如IPEX综合征)或由器官移植导致的失调(例如GVHD)。在一些实施方式中，基因治疗方法将包含编码功能性FOXP3基因的序列的核酸整合到受试者的相关细胞类型的基因组中，这可为失调或健康状况提供永久治愈。在一些实施方式中，在其中整合FOXP3编码序列的进行基因治疗方法的细胞类型是$CD34^+$细胞(例如$CD34^+$造血干细胞)，因为这些细胞在受试者中可有效分化为T细胞。

[0346] 在另一方面，本文提供了用于使用基因组工程化工具通过将编码FOXP3或其功能衍生物的编码序列敲入细胞基因组的基因座中并恢复FOXP3活性来创建对细胞基因组的永久改变的细胞离体和体内方法。此种方法使用核酸内切酶(例如CRISPR相关(CRISPR/Cas9、Cpf1等)核酸酶)从细胞基因组中永久删除、插入、编辑、校正或替换任何序列，或在细胞的基因组基因座中插入外源性序列(例如FOXP3编码序列)。以这种方式，本公开中示出的实例用单个治疗步骤(而不是在受试者一生中均需要递送替代疗法)恢复了FOXP3的活性。

[0347] 在一些实施方式中，使用分离自受试者的$CD34^+$细胞(例如源自脐带血的$CD34^+$细胞)进行基于离体细胞的疗法。接着，使用本文所述的系统、组合物和方法编辑这些细胞的染色体DNA。最后，将经编辑的细胞植入所述受试者中。

[0348] 离体细胞治疗方法的一个益处是在给予前对治疗进行全面分析的能力。所有基于核酸酶的治疗都具有一定水平的脱靶作用。进行离体基因校正允许人们在植入前充分表征经校正的细胞群。本公开的方面包括对经校正的细胞的整个基因组进行测序，以确保脱靶切割(如果有的话)位于与对受试者的最小风险相关的基因组位置处。此外，可在植入前分离特定细胞的群，包括克隆群。

[0349] 此种方法的另一实施方式是基于体内的疗法。在这一方法中，使用本文所述的系统、组合物和方法对受试者中细胞的染色体DNA进行校正。在一些实施方式中，细胞是$CD34^+$细胞。

[0350] 体内基因疗法的益处是易于治疗性生产和给药。可使用相同的治疗方法和疗法来治疗多于一个的受试者，例如共享相同或相似基因型或等位基因的多个受试者。相比之下，离体细胞疗法通常使用受试者自身的细胞，这些细胞被分离、处理并返回至同一受试者。

[0351] 在一些实施方式中，需要根据本文公开的疗法的受试者是具有与FOXP3相关的疾病或病症的症状的受试者。例如，在一些实施方式中，受试者具有自身免疫性疾病(例如IPEX综合征)或由器官移植导致的失调(例如GVHD)的症状。在一些实施方式中，受试者可为被怀疑患有该疾病或病症的人。或者，受试者可为被诊断具有该疾病或病症风险的人。在一些实施方式中，需要该疗法的受试者可在内源性FOXP3基因或其调控序列中具有一个或多个基因缺陷(例如缺失、插入和/或突变)，使得FOXP3的活性(包括表达水平或功能性)与正

常健康受试者相比实质上降低。

[0352] 在一些实施方式中，本文提供了一种在受试者中治疗或抑制与FOXP3相关的疾病或病症(例如自身免疫性疾病)的方法，所述方法包括向受试者中的细胞提供如下：(a)靶向细胞基因组中的FOXP3基因的向导RNA(gRNA)；(b)DNA核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的核酸；以及(c)供体模板，所述供体模板包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。在一些实施方式中，gRNA靶向FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列。

[0353] 在一些实施方式中，本文提供了一种在受试者中治疗或抑制与FOXP3相关的疾病或病症(例如自身免疫性疾病)的方法，所述方法包括向受试者中的细胞提供如下：(a)包含间隔区序列的gRNA，所述间隔区序列与细胞中的内源性FOXP3基因内或FOXP3基因附近的基因组序列互补；(b)DNA核酸内切酶或编码所述DNA核酸内切酶的核酸；以及(c)供体模板，所述供体模板包含编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:5中的任一项相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:2的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:2相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，gRNA包含来自SEQ ID NO:5的间隔区序列或其变体，所述变体与SEQ ID NO:5相比具有不超过3个错配。在一些实施方式中，所述细胞是人细胞，例如人干细胞，如人$CD34^+$造血干细胞。在一些实施方式中，受试者是患有或被怀疑患有自身免疫性疾病(例如IPEX综合征或移植物抗宿主病)的患者。在一些实施方式中，受试者被诊断为具有自身免疫性疾病(例如IPEX综合征或移植物抗宿主病)的风险。

[0354] 在一些实施方式中，本文提供了一种在受试者中治疗或抑制与FOXP3相关的疾病或病症(例如自身免疫性疾病)的方法，所述方法包括向受试者提供通过本文所述的在细胞中编辑基因组的任何方法所制备的经基因修饰的细胞。在一些实施方式中，编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列在内源性FOXP3启动子的控制下表达。在一些实施方式中，对编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列进行密码子优化以用于在细胞中表达。在一些实施方式中，细胞是$CD34^+$细胞。在一些实施方式中，经基因修饰的细胞对受试者而言是自体的。在一些实施方式中，所述方法进一步包括从受试者获得生物样品，其中所述生物样品包括输入细胞(input cell)，并且其中从所述输入细胞制备经基因修饰的细胞。在一些实施方式中，所述输入细胞是$CD34^+$细胞。

[0355] 一些实施方式包括用于在受试者中治疗或抑制与FOXP3相关的疾病或病症(例如自身免疫性疾病)的药物。更多实施方式涉及经基因修饰的$CD34^+$细胞，其中通过本文所述方法中的任一种对细胞的基因组进行编辑，以用于抑制或治疗与FOXP3相关的疾病或病症，例如炎性疾病或自身免疫性疾病。另外的实施方式涉及经基因修饰的$CD34^+$细胞作为药物

的用途，其中通过本文方法中的任一种对所述细胞的基因组进行编辑。

[0356] 将细胞植入受试者

[0357] 在一些实施方式中，本公开的离体方法涉及将经基因组编辑的细胞植入需要此类方法的受试者中。该植入步骤可使用本领域已知的任何植入方法来完成。例如，可将经基因修饰的细胞直接注射到受试者的血液中或以其它方式给予受试者。

[0358] 在一些实施方式中，本文公开的方法包括通过导致引入的细胞至少部分定位在期望的位点从而产生期望的效果的方法或途径来将经基因修饰的治疗性细胞给予(其可与“引入/导入”和“移植/植入”互换使用)受试者中。可通过任何适当的途径(所述途径导致递送至受试者中的期望位置，在所述期望位置处，植入的细胞或细胞组分的至少一部分保持存活)给予治疗性细胞或其分化后代。给予受试者后，细胞的生存期可从短至数小时(例如二十四小时)到数天、到长达数年、或者甚至受试者的终生，例如长期植入。

[0359] 当预防性地提供时，可在与FOXP3相关的疾病或病症(例如自身免疫性疾病，如IPEX综合征)的任何症状之前，向受试者给予本文所述的治疗性细胞。因此，在一些实施方式中，经基因修饰的干细胞群的预防性给予起到预防所述疾病或病症的症状发生的作用。

[0360] 当在一些实施方式中治疗性地提供时，在与FOXP3相关的疾病或病症(例如自身免疫性疾病，如IPEX综合征)的症状或指征发作时(或之后)提供经基因修饰的干细胞，例如在疾病或病症发作后立即提供经基因修饰的干细胞。

[0361] 为了在本文所述的各种实施方式中使用，有效量的治疗性细胞(例如经基因组编辑的干细胞)可为至少10^2个细胞、至少5×10^2个细胞、至少10^3个细胞、至少5×10^3个细胞、至少10^4个细胞、至少5×10^4个细胞、至少10^5个细胞、至少2×10^5个细胞、至少3×10^5个细胞、至少4×10^5个细胞、至少5×10^5个细胞、至少6×10^5个细胞、至少7×10^5个细胞、至少8×10^5个细胞、至少9×10^5个细胞、至少1×10^6个细胞、至少2×10^6个细胞、至少3×10^6个细胞、至少4×10^6个细胞、至少5×10^6个细胞、至少6×10^6个细胞、至少7×10^6个细胞、至少8×10^6个细胞、至少9×10^6个细胞或它们的倍数。治疗性细胞可源自一个或多个供体，或者可获得自自体来源。在本文所述的一些实施方式中，在将治疗性细胞给予有需要的受试者之前，在培养中对治疗性细胞进行扩增。

[0362] 在一些实施方式中，在患有与FOXP3相关的疾病或病症(例如IPEX综合征)的受试者的细胞中表达的功能性FOXP3的水平的适度(modest)增加和增量式(incremental)增加可有益于改善疾病或病症的一种或多种症状，以用于增加长期生存和/或减少与其它治疗相关的副作用。在向人受试者给予此类细胞后，存在产生升高水平的功能性FOXP3的治疗性细胞是有益的。在一些实施方式中，相对于所治疗的受试者中的总FOXP3，受试者的有效治疗产生至少或至少约1％、3％、5％或7％的功能性FOXP3。在一些实施方式中，功能性FOXP3占总FOXP3的至少或至少约10％。在一些实施方式中，功能性FOXP3占总FOXP3的至少20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％；约20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％；或至多20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％。类似地，由于在一些情况下正常化细胞相对于患病细胞具有选择优势，即使引入具有显著升高水平的功能性FOXP3的相对有限的细胞亚群在各种受试者中也可能是有益的。然而，即使适度水平的具有升高水平的功能性FOXP3的治疗性细胞对于改善受试者中的疾病或病症的一个或多个方面也可能是有益的。在一些实施方式中，向其给予此类细胞的受试者中的10％或约

10％、20％或约20％、30％或约30％、40％或约40％、50％或约50％、60％或约60％、70％或约70％、80％或约80％、90％或约90％或更多的治疗产生水平升高的功能性FOXP3。

[0363] 在实施方式中，通过方法或途径将治疗性细胞组合物(例如包含根据本文所述任何细胞的多个细胞/多种细胞的组合物)递送至受试者中来使得细胞组合物至少部分定位至期望位点处。可通过在受试者中导致有效治疗的任何适当途径来给予细胞组合物，例如，给予导致递送至受试者中的期望位置，其中所递送的组合物的至少一部分(例如至少1×10^4个细胞)在一段时间内被递送至期望位点。给予方式包括注射、输注、滴注或摄取。“注射”包括但不限于静脉内、肌内、动脉内、鞘内、心室内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、脑脊髓内或胸骨内注射或输注。在一些实施方式中，途径是静脉内。为了递送细胞，给予可通过注射或输注进行。

[0364] 在一个实施方式中，系统性给予细胞，换言之，给予治疗性细胞群而不是直接进入靶位点、组织或器官，使得其进入受试者的循环系统并因此经历代谢和其它类似过程。

[0365] 具有用于治疗或抑制与FOXP3相关的疾病或病症(例如IPEX综合征)的组合物的疗法的功效可由熟练的临床医生确定。但是，如果疾病的任何一种或所有体征或症状(仅作为一个实例，功能性FOXP3的水平)以有益方式改变(例如提高至少10％)或疾病的其它临床上公认的症状或标志物得以改进或改善，则认为疗法是有效的。如通过住院或对医疗干预的需求所评估的，还可通过个体没有恶化来衡量功效(例如疾病的进展停止或至少减缓)。测量这些指标的方法是本领域技术人员已知的和/或在本文中有所描述。疗法包括对个体或动物(一些非限制性实例包括人或哺乳动物)中的疾病进行的任何治疗或抑制，并且包括：(1)抑制疾病，例如阻止或减缓症状的进展；或(2)减轻疾病，例如引起症状消退；以及(3)预防或减少症状发展的可能性。

[0366] 组合物

[0367] 一方面，本公开提供了用于实施本文公开的方法的组合物。组合物可包含如下中的一种或多种：靶向基因组的核酸(例如gRNA)；位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)或编码所述位点定向多肽的核苷酸序列；以及待插入的多核苷酸(例如供体模板)，以实现本文公开的方法的期望的基因修饰。

[0368] 在一些实施方式中，组合物具有编码靶向基因组的核酸(例如gRNA)的核苷酸序列。

[0369] 在一些实施方式中，组合物具有位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)。在一些实施方式中，组合物具有编码位点定向多肽的核苷酸序列。

[0370] 在一些实施方式中，组合物具有待插入基因组中的多核苷酸(例如供体模板)。

[0371] 在一些实施方式中，组合物具有(i)编码靶向基因组的核酸(例如gRNA)的核苷酸序列；以及(ii)位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)或编码该位点定向多肽的核苷酸序列。

[0372] 在一些实施方式中，组合物具有(i)编码靶向基因组的核酸(例如gRNA)的核苷酸序列；以及(ii)待插入基因组中的多核苷酸(例如供体模板)。

[0373] 在一些实施方式中，组合物具有(i)位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)或编码该位点定向多肽的核苷酸序列；以及(ii)待插入基因组中的多核苷酸(例如供体模板)。

[0374] 在一些实施方式中，组合物具有(i)编码靶向基因组的核酸(例如gRNA)的核苷酸序列；(ii)位点定向多肽(例如DNA核酸内切酶)或编码该位点定向多肽的核苷酸序列；以及

(iii)待插入基因组中的多核苷酸(例如供体模板)。

[0375] 在任意上述组合物的一些实施方式中,所述组合物具有单分子向导的靶向基因组的核酸。在任意上述组合物的一些实施方式中,所述组合物具有双分子向导的靶向基因组的核酸。在任意上述组合物的一些实施方式中,所述组合物具有两种以上双分子向导或单分子向导。在一些实施方式中,所述组合物具有编码核酸(其靶向核酸)的载体。在一些实施方式中,靶向基因组的核酸被配置为与DNA核酸内切酶、特别是Cas核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)一起使用。

[0376] 在一些实施方式中,组合物可包含一种或多种gRNA,所述gRNA可用于基因组编辑、特别是将编码FOXP3或其衍生物的序列插入细胞的基因组中。一种或多种gRNA可靶向内源性FOXP3基因处、FOXP3基因内或FOXP3基因附近的基因组位点。因此,在一些实施方式中,一种或多种gRNA可具有与FOXP3基因处、FOXP3基因内或FOXP3基因附近的基因组序列互补的间隔区序列。

[0377] 在一些实施方式中,用于组合物的gRNA包含选自SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项的间隔区序列及其变体,所述变体与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项具有至少或至少约50%、55%或约55%、60%或约60%、65%或约65%、70%或约70%、75%或约75%、80%或约80%、85%或约85%、90%或约90%、或95%或约95%的同一性或同源性。在一些实施方式中,用于试剂盒的gRNA的变体包含间隔区序列,所述间隔区序列与SEQ ID NO:1-SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20或SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29中的任一项具有至少或至少约85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%的序列同一性。

[0378] 在一些实施方式中,用于组合物的gRNA具有与基因组中的靶位点互补的间隔区序列。在一些实施方式中,间隔区序列的长度为15个碱基至20个碱基。在一些实施方式中,间隔区序列与基因组序列之间的互补性为至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%或至少100%。

[0379] 在一些实施方式中,组合物可具有DNA核酸内切酶或编码该DNA核酸内切酶的核酸;和/或供体模板,所述供体模板具有编码FOXP3或其功能衍生物的核酸序列。在一些实施方式中,DNA核酸内切酶是Cas核酸内切酶(例如Cas9核酸内切酶)。在一些实施方式中,编码DNA核酸内切酶的核酸是DNA或RNA。

[0380] 在一些实施方式中,可在腺相关病毒(AAV)载体中编码用于试剂盒的任何核酸中的一种或多种。因此,在一些实施方式中,可在AAV载体中编码gRNA。在一些实施方式中,可在AAV载体中对编码DNA核酸内切酶的核酸进行编码。在一些实施方式中,可在AAV载体中编码供体模板。在一些实施方式中,可在单个AAV载体中编码两种以上核酸。因此,在一些实施方式中,可在单个AAV载体中对gRNA序列和编码DNA核酸内切酶的核酸进行编码。

[0381] 在一些实施方式中,组合物可具有脂质体或脂质纳米颗粒。因此,在一些实施方式中,可将组合物的任何化合物(例如DNA核酸内切酶或其编码核酸、gRNA和供体模板)配制到脂质体或脂质纳米颗粒中。在一些实施方式中,一种或多种此类化合物经由共价键或非共价键与脂质体或脂质纳米颗粒连接。在一些实施方式中,任何化合物可分别或一起包含在脂质体或脂质纳米颗粒中。因此,在一些实施方式中,将DNA核酸内切酶或其编码核酸、gRNA

和供体模板分别各自配制到脂质体或脂质纳米颗粒中。在一些实施方式中，将DNA核酸内切酶与gRNA配制到脂质体或脂质纳米颗粒中。在一些实施方式中，将DNA核酸内切酶或其编码核酸、gRNA和供体模板一起配制到脂质体或脂质纳米颗粒中。

[0382] 在一些实施方式中，上述组合物进一步具有一种或多种另外的试剂，其中此类另外的试剂选自缓冲剂，用于将多肽或多核苷酸引入细胞的缓冲剂、洗涤缓冲剂；对照试剂，对照载体、对照RNA多核苷酸；用于从DNA体外生产多肽的试剂；用于测序的衔接子(adaptor)等。缓冲剂可为稳定缓冲剂、重构缓冲剂、稀释缓冲剂等。在一些实施方式中，组合物还可包含一种或多种组分，所述组分可用于促进或增强核酸内切酶对DNA的中靶结合或切割，或改善靶向的特异性。

[0383] 在一些实施方式中，取决于具体的给予方式和剂型，用药学上可接受的赋形剂(例如载体、溶剂、稳定剂、佐剂、稀释剂等)来配制组合物的任何组分。在实施方式中，取决于制剂和给予途径，通常对向导RNA组合物进行配制以达到生理上相容的pH，且范围为pH 3或约3至pH 11或约11、pH 3或约3至pH 7或约7。在一些实施方式中，将pH调节为pH 5.0或约5.0至pH 8或约8的范围。在一些实施方式中，所述组合物具有治疗有效量的本文所述的至少一种化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。任选地，所述组合物可具有本文所述的化合物的组合，或可包含在治疗或预防细菌生长方面有用的第二活性成分(例如但不限于抗菌剂或抗微生物剂)，或可包含本公开的试剂的组合。在一些实施方式中，将gRNA与其它一种或多种核酸(例如编码DNA核酸内切酶的核酸和/或供体模板)一起配制。或者，用上述用于gRNA配制的方法，将编码DNA核酸内切酶的核酸和供体模板单独地或与其它核酸组合来配制。

[0384] 合适的赋形剂可包括例如载体分子，其包括大的代谢缓慢的大分子，例如蛋白质、多糖、聚乳酸、聚乙醇酸、聚氨基酸、氨基酸共聚物或无活性的病毒颗粒。其它示例性赋形剂包括抗氧化剂(例如但不限于抗坏血酸)、螯合剂(例如但不限于EDTA)、碳水化合物(例如但不限于糊精、羟烷基纤维素或羟烷基甲基纤维素)、硬脂酸、液体(例如但不限于油、水、盐水、甘油或乙醇)、润湿剂或乳化剂、或pH缓冲物质等。

[0385] 在一些实施方式中，可经由转染(诸如化学转染，例如脂质转染)或电穿孔将组合物的任何化合物(例如DNA核酸内切酶或其编码核酸、gRNA和供体模板)递送到细胞中。在一些实施方式中，在提供给细胞之前，可将DNA核酸内切酶与gRNA预复合，形成核糖核蛋白(RNP)复合物。在一些实施方式中，经由转染将RNP复合物递送到细胞中。在此种实施方式中，经由转染将供体模板递送到细胞中。

[0386] 在一些实施方式中，组合物是指具有在离体治疗方法中使用的治疗性细胞的治疗性组合物。

[0387] 在实施方式中，治疗性组合物包含生理上可耐受的载体以及细胞组合物，并任选地包含本文所述的至少一种另外的生物活性剂，作为活性成分溶解或分散在载体中。在一些实施方式中，除非需要，当为了治疗目的而给予哺乳动物或人受试者时，治疗性组合物实质上没有免疫原性。

[0388] 通常，将本文所述的经基因修饰的治疗性细胞作为与药学上可接受的载体的混悬剂来给予。本领域技术人员将认识到，待在细胞组合物中使用的药学上可接受的载体不以实质上干扰待递送至受试者的细胞的生存力的量包含缓冲剂、化合物、冷冻保存剂

(cryopreservation agent)、防腐剂或其它试剂。具有细胞的制剂可包含例如允许维持细胞膜完整性的渗透缓冲剂,并可任选地包含在给予后维持细胞生存力或增强植入的营养物。此类制剂和混悬剂是本领域技术人员已知的,和/或如本文所述,可使用常规实验法使其适于与祖细胞一起使用。

[0389] 在一些实施方式中,细胞组合物也可被乳化或作为脂质体组合物提供,条件是乳化过程不会不利地影响细胞生存力。可将细胞和任何其它活性成分与一种或多种赋形剂混合,所述赋形剂是药学上可接受的且与活性成分相容,并且处于适合用于本文所述的治疗性方法的量。

[0390] 细胞组合物中包含的另外的试剂可包括其中的组分的药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括酸加成盐(与多肽的游离氨基形成),所述酸加成盐与无机酸(例如盐酸或磷酸)或有机酸(例如乙酸、酒石酸或扁桃酸等)形成。与游离羧基形成的盐也可衍生自无机碱,例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙或氢氧化铁;或有机碱,例如异丙胺、三甲胺、2-乙氨基乙醇、组氨酸或普鲁卡因等。

[0391] 生理上可耐受的载体是本领域众所周知的。示例性液体载体是无菌水性溶液,所述无菌水性溶液除了活性成分和水之外不含其它物质,或者含有缓冲剂,例如在生理pH值下的磷酸钠、生理盐水或两者兼有(例如磷酸盐缓冲盐水)。更进一步,水性载体可包含多于一种的缓冲盐,以及诸如氯化钠或氯化钾的盐、右旋糖或聚乙二醇以及其它溶质。在水的基础之上且排除水,液体组合物还可含有液相。示例性的此种另外的液相是甘油、诸如棉籽油的植物油、或水油乳剂。在治疗特定失调或病症中有效的、在细胞组合物中使用的活性化合物的量将取决于失调或病症的性质,并且可通过已知的临床技术确定。

[0392] 试剂盒

[0393] 一些实施方式提供了一种试剂盒,所述试剂盒包含任何上述组合物(例如用于基因组编辑的组合物或细胞组合物(例如治疗性细胞组合物))以及一种或多种另外的组分。

[0394] 在一些实施方式中,试剂盒可具有一种或多种另外的治疗性试剂,其可与所述组合物同时给予或按顺序给予以用于期望的目的,例如基因组编辑或细胞疗法。

[0395] 在一些实施方式中,试剂盒可进一步包含用于使用试剂盒的组件来实施方法的说明书。通常将用于实施方法的说明书记录在合适的记录介质上。例如,说明书可印刷在诸如纸或塑料等的基材上。说明书可作为包装插页存在于试剂盒中,存在于试剂盒或其组件的容器的标签中(即,与包装或分装相关)等。说明书可作为存在于合适的计算机可读存储介质(例如CD-ROM、磁盘、闪存驱动器等)上的电子存储数据文件而存在。在一些情况下,实际的说明书不存在于试剂盒中,但可提供用于从远程来源(例如经由因特网)获得说明书的手段。该实施方式的实例是包含网址的试剂盒,在该网址中可查看说明书和/或从该网址可下载说明书。与说明书一样,这种用于获得说明书的手段可记录在合适的基材上。

[0396] 进一步的实施方式

[0397] 在一些实施方式中,提供了一种制备基因工程化细胞的方法,所述方法包括:提供$CD34^+$细胞,其中所述$CD34^+$细胞包含第一核酸,所述第一核酸含有至少一个基因座;提供CAS9蛋白或编码CAS9蛋白的第二核酸;将CAS9蛋白或第二核酸引入$CD34^+$细胞;引入编码至少一个CRISPR间隔区序列的第三核酸或编码至少一个CRISPR间隔区序列的核酸组,其中所述至少一个CRISPR间隔区序列被配置为与所述至少一个基因座杂交;以及将第四核酸引入

$CD34^+$细胞，其中所述第四核酸包含基因递送盒。

[0398] 在一些实施方式中，所述方法进一步包括对$CD34^+$细胞进行活化，其中所述活化在将第二核酸引入$CD34^+$细胞之前进行。在一些实施方式中，活化通过使$CD34^+$细胞与选自于由血小板生成素(TPO)、干细胞因子(SCF)、FLT3L和IL-6所组成的组中的细胞因子接触来进行。在一些实施方式中，所述至少一个基因座是FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因。在一些实施方式中，在一个或多个载体中提供第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸。在一些实施方式中，一个或多个载体是病毒载体。在一些实施方式中，病毒载体是腺相关病毒(AAV)载体。

[0399] 在一些实施方式中，AAV载体是自互补载体。在一些实施方式中，AAV载体是单链载体。在一些实施方式中，AAV载体是自互补载体和单链载体的组合。在一些实施方式中，编码CAS9蛋白的第二核酸是mRNA。在一些实施方式中，至少一个间隔区序列包含如SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5中所示的序列。在一些实施方式中，对第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸进行密码子优化以用于在真核细胞(例如人细胞)中表达。在一些实施方式中，第四核酸包含编码人密码子优化的FOXP3cDNA序列的序列。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含启动子。在一些实施方式中，启动子是MND启动子、PGK启动子或E2F启动子。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含编码低亲和力神经生长因子受体编码序列(LNGFR)、μCISC、CISCγ、FRB和/或LNGFRe(LNGFR表位编码序列)的序列。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含编码低亲和力神经生长因子受体编码序列(LNGFR)和/或LNGFRe(LNGFR表位编码序列)的序列。

[0400] 在一些实施方式中，所述方法进一步包括将第五核酸引入$CD34^+$细胞，其中所述第五核酸包含第二基因递送盒。在一些实施方式中，第五核酸包含在载体中。在一些实施方式中，载体是AAV载体。在一些实施方式中，第五核酸包含编码CISC、FRB、标志物蛋白、μCISC和/或βCISC的序列。在一些实施方式中，第五核酸包含编码标志物蛋白的序列。在一些实施方式中，第四核酸和/或第五核酸进一步包含编码P2A自切割肽的序列。在一些实施方式中，第四核酸和/或第五核酸进一步包含编码polyA序列的序列。在一些实施方式中，polyA序列包含FOXP3的3'UTR或SV40polyA。在一些实施方式中，第四核酸包含WPRE3元件。在一些实施方式中，将第四核酸和/或第五核酸引入$CD34^+$细胞，其中第四核酸和/或第五核酸包含编码表达盒的序列，所述表达盒用于分别表达:FOXP3cDNA-LNGFR和DISC、FOXP3cDNA-LNGFR和μDISC、LNGFR-FOXP3cDNA和DISC、LNGFR-FOXP3cDNA和μDISC、CISCβ-DN和CISCγ-FOXP3cDNA-LNGFR、或CISCβ-DN和CISCγ-LNGFR-FOXP3cDNA。在一些实施方式中，将第四核酸和/或第五核酸引入$CD34^+$细胞，其中第四核酸和/或第五核酸包含编码表达盒的序列。在一些实施方式中，第四核酸包含具有基因座特异性序列的至少一个同源臂，其中同源臂长度被配置用于有效包装到AAV载体中。在一些实施方式中，所述至少一个同源臂包含0.25kb、0.3kb、0.45kb、0.6kb、0.8kb或1kb或在由任意两个上述值所限定的范围之间的任意长度的长度。在一些实施方式中，标志物是LNGF、RQR8或EGFRt。在一些实施方式中，所述方法进一步包括将第六核酸引入$CD34^+$细胞，所述第六核酸编码用于与FOXP3共表达的蛋白质或细胞因子。在一些实施方式中，所述蛋白质或细胞因子是T细胞受体、嵌合抗原受体或IL10。在一些实施方式中，第四核酸包含SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:36中所示的序列。在一些实施方式中，所述方法进一步包括通过富集标志物来选择$CD34^+$细胞。在一些实施方式中，使$CD34^+$细胞与

包含hTPO、hFlt3、hSCF和/或hIL6的培养基接触。

[0401] 在一些实施方式中，提供了用于表达FOXP3的$CD34^+$细胞，其中所述细胞通过本文所述实施方式中的任一种的方法制造。在一些实施方式中，FOXP3是组成型表达的，或者表达是经调控的。所述方法包括：提供$CD34^+$细胞，其中所述$CD34^+$细胞包含第一核酸，所述第一核酸含有至少一个基因座；提供CAS9蛋白或编码CAS9蛋白的第二核酸；将CAS9蛋白或第二核酸引入$CD34^+$细胞；引入编码至少一个CRISPR间隔区序列的第三核酸或编码至少一个CRISPR间隔区序列的核酸组，其中所述至少一个CRISPR间隔区序列被配置为与所述至少一个基因座杂交；以及将第四核酸引入$CD34^+$细胞，其中所述第四核酸包含基因递送盒。在一些实施方式中，所述方法进一步包括对$CD34^+$细胞进行活化，其中所述活化在将第二核酸引入$CD34^+$细胞之前进行。在一些实施方式中，活化通过使$CD34^+$细胞与选自于由血小板生成素(TPO)、干细胞因子(SCF)、FLT3L和IL-6所组成的组中的细胞因子接触来进行。在一些实施方式中，所述至少一个基因座是FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因。在一些实施方式中，在一个或多个载体中提供第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸。在一些实施方式中，一个或多个载体是病毒载体。在一些实施方式中，病毒载体是腺相关病毒(AAV)载体。在一些实施方式中，AAV载体是自互补载体。在一些实施方式中，AAV载体是单链载体。在一些实施方式中，AAV载体是自互补载体和单链载体的组合。在一些实施方式中，编码CAS9蛋白的第二核酸是mRNA。在一些实施方式中，至少一个间隔区序列包含如SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5中所示的序列。在一些实施方式中，对第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸进行密码子优化以用于在真核细胞(例如人细胞)中表达。在一些实施方式中，第四核酸包含编码人密码子优化的FOXP3 cDNA序列的序列。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含启动子。在一些实施方式中，启动子是MND启动子、PGK启动子或E2F启动子。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含编码低亲和力神经生长因子受体编码序列(LNGFR)、μCISC、CISCγ、FRB和/或LNGFRe(LNGFR表位编码序列)的序列。在一些实施方式中，第四核酸进一步包含编码低亲和力神经生长因子受体编码序列(LNGFR)和/或LNGFRe(LNGFR表位编码序列)的序列。在一些实施方式中，所述方法进一步包括将第五核酸引入$CD34^+$细胞，其中所述第五核酸包含第二基因递送盒。在一些实施方式中，第五核酸包含在载体中。在一些实施方式中，载体是AAV载体。在一些实施方式中，第五核酸包含编码CISC、FRB、标志物蛋白、μCISC和/或βCISC的序列。在一些实施方式中，第五核酸包含编码标志物蛋白的序列。在一些实施方式中，第四核酸和/或第五核酸进一步包含编码P2A自切割肽的序列。在一些实施方式中，第四核酸和/或第五核酸进一步包含编码polyA序列的序列。在一些实施方式中，polyA序列包含FOXP3的3'UTR或SV40polyA。在一些实施方式中，第四核酸包含WPRE3元件。在一些实施方式中，将第四核酸和/或第五核酸引入$CD34^+$细胞，其中第四核酸和/或第五核酸包含编码表达盒的序列，所述表达盒用于分别表达：FOXP3cDNA-LNGFR和DISC、FOXP3cDNA-LNGFR和μDISC、LNGFR-FOXP3cDNA和DISC、LNGFR-FOXP3cDNA和μDISC、CISCβ-DN和CISCγ-FOXP3cDNA-LNGFR、或CISCβ-DN和CISCγ-LNGFR-FOXP3cDNA。在一些实施方式中，将第四核酸和/或第五核酸引入$CD34^+$细胞，其中第四核酸和/或第五核酸包含编码表达盒的序列。在一些实施方式中，第四核酸包含具有基因座特异性序列的至少一个同源臂，其中同源臂长度被配置用于有效包装到AAV载体中。在一些实施方式中，所述至少一个同源臂包含0.25kb、0.3kb、0.45kb、0.6kb、0.8kb或1kb或在由任意两个上述值所限定的范围之间的任意长度的长度。

在一些实施方式中，标志物是LNGF、RQR8或EGFRt。在一些实施方式中，所述方法进一步包括将第六核酸引入$CD34^+$细胞，所述第六核酸编码用于与FOXP3共表达的蛋白质或细胞因子。在一些实施方式中，所述蛋白质或细胞因子是T细胞受体、嵌合抗原受体或IL10。在一些实施方式中，第四核酸包含SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:36中所示的序列。在一些实施方式中，所述方法进一步包括通过富集标志物来选择$CD34^+$细胞。在一些实施方式中，使$CD34^+$细胞与包含hTPO、hFlt3、hSCF和/或hIL6的培养基接触。

[0402] 在一些实施方式中，提供了用于表达FOXP3的$CD34^+$细胞，所述$CD34^+$细胞包含：编码FOXP3编码基因的核酸。在一些实施方式中，将FOXP3编码基因引入FOXP3基因或非FOXP3基因座。在一些实施方式中，非FOXP3基因座是AAVS1基因座或TRA基因。在一些实施方式中，$CD34^+$细胞表达CISCβ、FRB-IL2Rβ、DISC、CISC-FRB、μDISC、μCISC-FRB、FRB、LNGFR和/或LNGFRe。在一些实施方式中，$CD34^+$细胞导致产生祖细胞，所述祖细胞在胸腺中分化以产生具有Treg表型的T细胞。

[0403] 在一些实施方式中，提供了一种包含本文实施方式中的任一种的$CD34^+$细胞的组合物。

[0404] 在一些实施方式中，提供了一种用于在受试者中治疗、改善和/或抑制疾病和/或病症的方法，所述方法包括：向患有疾病和/或病症的受试者提供本文所述实施方式中的任一种的$CD34^+$细胞或组合物。在一些实施方式中，所述疾病是自身免疫性疾病。在一些实施方式中，所述疾病是IPEX综合征。在一些实施方式中，所述病症是移植物抗宿主病(GVHD)。

[0405] 示例性实施方式

[0406] 实施方式1.一种制备基因工程化细胞的方法，所述方法包括：提供$CD34^+$细胞，其中所述$CD34^+$细胞包含第一核酸，所述第一核酸含有至少一个靶向基因座；提供CAS9蛋白或编码CAS9蛋白的第二核酸；将CAS9蛋白或第二核酸引入$CD34^+$细胞；引入编码至少一个CRISPR间隔区序列的第三核酸或编码至少一个CRISPR间隔区序列的核酸组，其中所述至少一个CRISPR间隔区序列被配置为与所述至少一个靶向基因座杂交；以及将第四核酸引入$CD34^+$细胞，其中所述第四核酸包含基因递送盒。

[0407] 实施方式2.如实施方式1所述的方法，其中，所述方法进一步包括对$CD34^+$细胞进行活化，其中，所述活化在将第二核酸引入$CD34^+$细胞之前进行。

[0408] 实施方式3.如实施方式2所述的方法，其中，所述活化通过使$CD34^+$细胞与CD3和/或CD28接触来进行。

[0409] 实施方式4.如实施方式1-3中任一项所述的方法，其中，所述至少一个靶向基因座是FOXP3基因、AAVS1基因座或TRA基因。

[0410] 实施方式5.如实施方式1-4中任一项所述的方法，其中，在一个或多个载体中提供第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸。

[0411] 实施方式6.如实施方式5所述的方法，其中，所述一个或多个载体是病毒载体。

[0412] 实施方式7.如实施方式6所述的方法，其中，所述病毒载体是腺相关病毒(AAV)载体。

[0413] 实施方式8.如实施方式7所述的方法，其中，所述AAV载体是自互补载体。

[0414] 实施方式9.如实施方式7或8所述的方法，其中，所述AAV载体是单链载体。

[0415] 实施方式10.如实施方式7-9中任一项所述的方法，其中，所述AAV载体是自互补载

体和单链载体的组合。

[0416] 实施方式11.如实施方式1-4中任一项所述的方法,其中,所述编码CAS9蛋白的第二核酸是mRNA。

[0417] 实施方式12.如实施方式1-11中任一项所述的方法,其中,所述至少一个间隔区序列包含如SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:5中所示的序列。

[0418] 实施方式13.如实施方式1-12中任一项所述的方法,其中,对所述第二核酸、第三核酸、核酸组和/或第四核酸进行密码子优化以用于在真核细胞(例如人细胞)中表达。

[0419] 实施方式14.如实施方式1-13中任一项所述的方法,其中,所述第四核酸包含编码人密码子优化的FOXP3 cDNA序列的序列。

[0420] 实施方式15.如实施方式13所述的方法,其中,所述第四核酸进一步包含启动子。

[0421] 实施方式16.如实施方式15所述的方法,其中,所述启动子是MND启动子、PGK启动子或E2F启动子。

[0422] 实施方式17.如实施方式14-16中任一项所述的方法,其中,所述第四核酸进一步包含编码低亲和力神经生长因子受体编码序列(LNGFR)和/或LNGFRe(LNGFR表位编码序列)的序列。

[0423] 实施方式18.如实施方式1-17中任一项所述的方法,其中,所述方法进一步包括将第五核酸引入$CD34^+$细胞,其中,所述第五核酸包含第二基因递送盒。

[0424] 实施方式19.如实施方式18所述的方法,其中,所述第五核酸包含在载体中。

[0425] 实施方式20.如实施方式18所述的方法,其中,所述载体是AAV载体。

[0426] 实施方式21.如实施方式18-20中任一项所述的方法,其中,所述第五核酸包含编码标志物蛋白的序列。

[0427] 实施方式22.如实施方式1-21中任一项所述的方法,其中,所述第四核酸和/或第五核酸进一步包含编码P2A自切割肽的序列。

[0428] 实施方式23.如实施方式1-22中任一项所述的方法,其中,所述第四核酸和/或第五核酸进一步包含编码polyA序列的序列。

[0429] 实施方式24.如实施方式23所述的方法,其中,所述polyA序列包含FOXP3的3'UTR或SV40polyA。

[0430] 实施方式25.如实施方式1-24中任一项所述的方法,其中,所述第四核酸包含WPRE3元件。

[0431] 实施方式26.如实施方式1-25中任一项所述的方法,其中,将第四核酸和/或第五核酸引入$CD34^+$细胞,其中,所述第四核酸和/或第五核酸包含编码表达盒的序列。

[0432] 实施方式27.如实施方式1-26中任一项所述的方法,其中,所述第四核酸包含具有基因座特异性序列的至少一个同源臂,其中,同源臂长度被配置用于有效包装到AAV载体中。

[0433] 实施方式28.如实施方式27所述的方法,其中,所述至少一个同源臂包含0.25kb、0.3kb、0.45kb、0.6kb、0.8kb或1kb或在由任意两个上述值所限定的范围之间的任意长度的长度。

[0434] 实施方式29.如实施方式21-28中任一项所述的方法,其中,所述标志物是LNGF、RQR8或EGFRt。

[0435] 实施方式30.如实施方式1-29中任一项所述的方法,其中,所述方法进一步包括将第六核酸引入$CD34^+$细胞,所述第六核酸编码用于与FOXP3共表达的蛋白质或细胞因子。

[0436] 实施方式31.如实施方式30所述的方法,其中,所述蛋白质或细胞因子是T细胞受体、嵌合抗原受体或IL10。

[0437] 实施方式32.如实施方式1-31中任一项所述的方法,其中,所述第四核酸包含SEQ ID NO:34或SEQ ID NO:36中所示的序列。

[0438] 实施方式33.如实施方式1-32中任一项所述的方法,其中,所述方法进一步包括通过富集所述标志物来选择$CD34^+$细胞。

[0439] 实施方式34.如实施方式1-33中任一项所述的方法,其中,使$CD34^+$细胞与包含hTPO、hFlt3、hSCF和/或hIL6的培养基接触。

[0440] 实施方式35.一种用于表达FOXP3的$CD34^+$细胞,所述细胞通过如实施方式1-34中任一项所述的方法制造。

[0441] 实施方式36.如实施方式35所述的$CD34^+$细胞,其中,FOXP3是组成型表达的,或者表达是经调控的。

[0442] 实施方式37.一种用于表达FOXP3的$CD34^+$细胞,所述$CD34^+$细胞包含编码FOXP3编码基因的核酸。

[0443] 实施方式38.如实施方式37所述的$CD34^+$细胞,其中,将所述FOXP3编码基因引入FOXP3基因或非FOXP3基因座。

[0444] 实施方式39.如实施方式38所述的$CD34^+$细胞,其中,所述非FOXP3基因座是AAVS1基因座或TRA基因。

[0445] 实施方式40.如实施方式35-39中任一项所述的$CD34^+$细胞,其中,所述$CD34^+$细胞导致产生祖细胞,所述祖细胞在胸腺中分化以产生具有Treg表型的T细胞。

[0446] 实施方式41.一种组合物,所述组合物包含如实施方式34-40中任一项所述的$CD34^+$细胞。

[0447] 实施方式42.一种用于在受试者中治疗、改善和/或抑制疾病和/或病症的方法,所述方法包括:向患有疾病和/或病症的受试者提供如实施方式33-39中任一项所述的$CD34^+$细胞或如实施方式41所述的组合物。

[0448] 实施方式43.如实施方式42所述的方法,其中,所述疾病是自身免疫性疾病。

[0449] 实施方式44.如实施方式42所述的方法,其中,所述疾病是X连锁(IPEX)综合征。

[0450] 实施方式45.如实施方式42所述的方法,其中,所述病症是移植物抗宿主病(GVHD)或由器官移植导致。

[0451] 一些实施方式包括用于治疗或抑制与FOXP3突变相关的失调的药物。

[0452] 在一些前述实施方式中,所述细胞不是生殖细胞。

[0453] 实施例

[0454] 实施例1:用于FOXP3表达的$CD34^+$细胞的编辑

[0455] 该实施例证明了通过将AAV供体靶向整合到FOXP3基因中成功编辑了$CD34^+$细胞,所述靶向整合通过靶向FOXP3基因的gRNA和Cas9介导。根据以下概述的方案在FOXP3基因处对$CD34^+$细胞进行编辑。将从经PBMC动员的成年供体富集的冷冻保存的$CD34^+$细胞解冻,并以1×10^6个细胞/ml在无血清干细胞生长培养基[含有血小板生成素、干细胞因子、FLT3配体

和IL-6(PeproTech)(所有均为100ng/ml)的CellGenix GMP SCGM培养基(CellGenix Inc.)]中铺板。将$CD34^+$细胞在无血清干细胞生长培养基中于37℃下预刺激48小时,然后使用Neon®转染系统(ThermoFisher Scientific)用RNP进行电穿孔,所述RNP以1.2:1的gRNA与Cas9的摩尔比含有与来自IDT的Alt-R S.p.Cas9核酸酶V3(“IDT Cas9”)(Integrated DNA Technologies,Inc.,Coralville,IA USA)蛋白复合的gRNA(gRNA/Cas9)。该实施例中使用了具有间隔区序列T3(SEQID NO:2)或T9(SEQ ID NO:5)的gRNA。电穿孔后,将细胞分配到每孔包含400μL培养基的48孔板中,并以范围为0.5k-1.8k的MOI加入AAV供体模板#3008(SEQ ID NO:33)或#3037(SEQ ID NO:34)。AAV供体模板#3037包含用于表达FOXP3的FOXP3 cDNA序列,AAV供体模板#3008包含在MND启动子控制下的GFP编码序列,允许基于GFP表达来评估编辑率(图1)。RNP电穿孔和AAV转导后二十四小时,将培养基移除并用新鲜干细胞生长培养基替换。在编辑后第1天、第2天和第5天进行细胞生存力(图2)和GFP^+细胞百分比的分析。在各组间观察到相当的细胞生存力。

[0456] 为评估AAV供体模板#3037的编辑率,用结合在密码子优化的FOXP3cDNA内的正向引物和结合同源区之外的FOXP3基因的反向引物进行“进退式(in-out)”微滴式数字PCR(droplet digital PCR,ddPCR)。为ActB基因产生相似大小的对照扩增子,以用作对照。所有反应一式两份进行。使用QX200液滴发生器(Bio-Rad)将PCR反应物分成液滴。使用无UTP的针对探针的ddPCR Supermix(Bio-Rad)、900nM引物、250nM探针、50ng基因组DNA和1%DMSO进行扩增。使用QuantaSoft软件(Bio-Rad)在QX200微滴式数字PCR系统(Bio-Rad)上分析液滴。

[0457] 如图3所示,在用AAV供体模板#3037(SEQ ID NO:34)转导后,与使用Cas9/gRNA-T9 RNP(包含具有SEQ ID NO:5的序列的间隔区)编辑的细胞相比,使用Cas9/gRNA-T3 RNP(包含具有SEQ ID NO:2的序列的间隔区)编辑的细胞具有改善的HDR。此外,使用Cas9/gRNA-T3 gRNA RNP与AAV供体模板#3008进行的编辑产生GFP的更高表达。

[0458]

处理条件	活细胞%	GFP^+细胞%
空白对照	82.1	0
AAV	19.2	1.9
Cas9/gRNA-T9 RNP+AAV供体模板#3037	35.6	2.8
Cas9/gRNA-T3 RNP+AAV供体模板#3008	46.1	10.8

[0459] 对具有更长同源臂的替代AAV供体模板构造进行了测试。含有GFP编码序列的AAV供体模板#3088(SEQ ID NO:35)具有0.8kb的臂,其3’同源臂经修饰以将T3 gRNA切割位点定位在3’同源臂的5’末端。AAV供体模板#3008和#3088均无法被gRNA切割。下表示出了未经处理的$CD34^+$细胞和用含有T3 gRNA的Cas9/gRNA RNP加上AAV供体模板#3008或#3088处理的$CD34^+$细胞的生存力百分比。用AAV供体模板#3088处理的细胞的生存力百分比略高。

[0460]

处理条件	第1天的细胞生存力%
空白对照	84.3
仅AAV#3088	68.7
T3 RNP+AAV供体模板#3008	71.6
T3 RNP+AAV供体模板#3088	72.7

[0461] 通过针对GFP+细胞的FACS分析来确定用单独的AAV供体模板#3088处理、用Cas9/T3 gRNA RNP+AAV供体模板(#3008或#3088)处理或用空白对照处理的CD34+细胞中的编辑率。如下所示,与AAV供体模板#3008相比,使用AAV供体模板#3088编辑的细胞中的HR量高约3倍。这些结果表明,与具有0.6kb同源臂的AAV供体模板相比,具有0.8kb同源臂长度的AAV供体模板产生更高的编辑效率。下表总结了结果。

[0462]

处理条件	第4天的HR%
空白对照	0
仅AAV供体模板#3088	5.6
T3 RNP+AAV供体模板#3008	11.9
T3 RNP+AAV供体模板#3088	48.1

[0463]

条件	活细胞%	GFP+细胞%
空白对照	73.3	0
AAV供体模板#3088	15.7	5.6
Cas9/gRNA-T3 RNP+AAV供体模板#3088	42.1	48.1
Cas9/gRNA-T3 RNP+AAV供体模板#3008	36.0	11.9

[0464] 实施例2:其它间隔区序列的实施方式

[0465] 还考虑使用用于靶向FOXP3基因的另外的间隔区序列,并示于表1中。例如根据实施例1中所述的研究,制备了包含SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:6或SEQ ID NO:7的间隔区序列的gRNA,并测试了它们在CD34+细胞中的编辑效率。

[0466] 还制备了如表2所示的含有靶向AAVS1基因座的间隔区序列(SEQ ID NO:15-SEQ ID NO:20)的gRNA。这些gRNA可根据实施例1中所述的编辑方案来使用。还使用如实施例1中所述的编辑方案制备和测试了含有靶向人TRA基因和鼠FOXP3基因的间隔区序列(SEQ ID NO:27-SEQ ID NO:29)的gRNA。

[0467] 还考虑了具有以下表达盒的供体模板:FOXP3cDNA-LNGFR、LNGFR-FOXP3cDNA、FOXP3cDNA-μDISC、FOXP3cDNA-LNGFRe-μDISC、μDISC-FOXP3cDNA、LNGFRe-μDISC-FOXP3cDNA、DISC、μDISC、CISCβ-DN、CISCγ-FOXP3cDNA-LNGFR和/或CISCγ-LNGFR-FOXP3cDNA。

[0468] 实施例3:递送具有不同向导RNA的Cas9 RNP

[0469] 结果

[0470] 如下所述,当与AAV供体模板#3008进行共递送时,评价了与两种不同Cas9核酸酶复合后在RNP中递送的具有T3和T9间隔区序列的gRNA的细胞生存力、等位基因破坏率和同源定向修复率。

[0471] 在诱导更高的等位基因破坏和更高的HDR方面,包含T3间隔区序列的Cas9/gRNA RNP优于包含T9间隔区序列的Cas9/gRNA RNP。然而,如下文所总结的,还发现具有T3间隔区序列的Cas/gRNA RNP在脱靶位点SLC2A6处切割。

[0472] 据报道,一种经修饰的Cas9蛋白(来自Aldevron(Fargo,ND,USA)的SpyFi Cas9)表现出降低的脱靶切割。如通过ICE所测量的,未观察到包含具有T3间隔区序列的靶向FOXP3的SpyFi Cas9/gRNA的RNP在SLC2A6位点处进行的脱靶切割。未观察到含有T3或T9间隔区序列的SpyFi Cas9/gRNA RNP在脱靶位点处进行的切割。

[0473] 方法

[0474] 首先，当用来自两种不同来源的Cas9(来自IDT的Alt-R S.p.Cas9核酸酶V3或来自Aldevron的SpyFi Cas9)处理$CD34^+$细胞时，为了比较细胞生存力，将成人动员的$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时，接着使用Neon®转染系统(模型MPK5000，ThermoFisher Scientific)用1μg含有T3或T9间隔区序列的Cas9/gRNA RNP(1:1.2的Cas9:间隔区比)进行电穿孔。如图4所示，在编辑后的第1天和第2天通过前向散射(forward scatter)和侧向散射(side scatter)评估细胞生存力。

[0475] 然后，如图5所示，当连同AAV供体模板用含有来自两种不同来源的Cas9(来自IDT的Alt-R S.p.Cas9核酸酶V3或来自Aldevron的SpyFi Cas9)的RNP对$CD34^+$细胞进行编辑时，比较细胞生存力。将成人动员的$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时，接着使用Neon用1μg含有T3或T9间隔区序列的RNP(1:1.2的Cas9:间隔区比)进行电穿孔并进行AAV转导。在第1天、第2天和第5天通过前向散射和侧向散射评估细胞生存力。

[0476] 为了比较在FOXP3基因处的编辑率，连同AAV供体模板用包含来自两种不同来源的Cas9(来自IDT的Alt-R S.p.Cas9核酸酶V3或来自Aldevron的SpyFi Cas9)的RNP对$CD34^+$细胞进行编辑。

[0477] 一般的体外研究方案从解冻的$CD34^+$细胞开始，将其培养2天，然后在之后的第0天立即用RNP和AAV供体模板处理。在第1天进行AAV冲洗，在第2天和第5天进行FACS测定。

[0478] 具体而言，将成人动员的$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时，接着使用Neon用1μg含有T3或T9间隔区序列的Cas9/gRNA RNP(1:1.2的Cas9:gRNA比)进行电穿孔并用AAV供体模板#3008进行转导。在第5天通过流式细胞术评估GFP表达，并示于下表中。

[0479]

处理条件	用AAV供体模板＃3008转导后的$GFP^{高}$（HR）％
IDT Cas9/gRNA-T9 RNP	9.6 ± 5.6
SpyFi Cas9/gRNA-T9 RNP	13.2 ± 6.05
IDT Cas9/gRNA-T3 RNP	14.8 ± 4.6
SpyFi Cas9/gRNA-T3 RNP	22 ± 4.8

[0480] 此外，下表中示出了在使用来自两种不同来源的Cas9编辑的$CD34^+$细胞中的FOXP3基因处的NHEJ率(Inference of CRISPR edits(ICE)得分)的比较。将成人动员的$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时，接着使用Neon用1μg含有T3或T9间隔区序列的Cas9/gRNA RNP(1:1.2的Cas9:gRNA比)进行电穿孔。编辑后将细胞培养5天，接着进行基因组DNA提取。对切割位点周围的区域进行扩增、测序并通过ICE(Inference of CRISPR Edits)分析进行分析(Hsiau,T.等，Inference of CRISPR Edits from Sanger Trace Data.bioRxiv 251082)。基因座A是与FOXP3不同的X染色体上的基因座。

[0481]

RNP 间隔区序列	用含有所标明的 Cas9 的 RNP 处理后的 ICE 得分	
	IDT Cas9	SpyFi Cas9
T9	17 ± 9	28 ± 11
T3	10 ± 2	20.5 ± 2.5
基因座 A	18 ± 2	29.5 ± 3.5

[0482] 然后，如下表所示，为了在三种不同供体间比较包含T3或T9间隔区序列的RNP的切割效率，将成人动员的$CD34^+$细胞在SCGM中培养，并使用Neon电穿孔系统进行转染。编辑后将细胞培养5天，接着进行基因组DNA提取。对核酸酶切割位点周围的区域进行扩增、测序并通过ICE(Inference of CRISPR Edits)分析进行分析。

[0483]

供体	所标明的靶向 RNP 的切割%（ICE）	
	T3	T9
A	21 ± 1	12.5 ± 0.5
B	37 ± 1	22.5 ± 0.5
C	30.5 ± 0.5	17 ± 1

[0484] 如下表所示，还使用IDT Cas9在三种不同的供体间比较了包含T3或T9间隔区序列的RNP的切割效率。将成人动员的$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时，接着使用Neon用1μg含有T3或T9间隔区序列的Cas9/gRNA RNP(1:1.2的Cas9:间隔区比)进行电穿孔。编辑后将细胞培养5天，接着进行基因组DNA提取。对切割位点周围的区域进行扩增、测序并通过ICE(Inference of CRISPR Edits)分析进行分析。还对具有T3间隔区序列的RNP的脱靶切割位点(SLC2A6)周围的区域进行了扩增并进行了ICE分析。使用CCTop—CRISPR/Cas9靶标在线预测工具(Stemmer,M.等(2017)Plos One,12(4):e0176619)识别脱靶位点。

[0485]

供体	所标明的靶向 RNP 的切割%（ICE）	
	T3	
	中靶	脱靶
A	21 ± 1	2 ± 0
B	37 ± 1	3.5 ± 0.5
C	30.5 ± 0.5	2.5 ± 0.5

[0486] 此外，如下表所示，当使用IDT Cas9vs SpyFi Cas9时，比较了包含T3或T9间隔区序列的RNP在FOXP3基因处和脱靶基因座处的切割效率。如前所述地培养成人动员的$CD34^+$细胞，并使用Neon用1μg包含T3或T9间隔区序列的Cas9/gRNA RNP(1:1.2的Cas9:间隔区比)进行电穿孔。使用了来自IDT的Alt-R S.p.Cas9核酸酶V3或来自Aldevron的SpyFi Cas9。编辑后将细胞培养5天，接着进行基因组DNA提取。对切割位点周围的区域进行扩增、测序并通过ICE(Inference of CRISPR Edits)分析进行分析。还对IDT Cas9/gRNA-T3 RNP的首要(top)脱靶切割位点(SLC2A6)周围的区域进行了扩增并进行了ICE分析。其它RNP在SLC2A6处未显示脱靶切割。使用CCTop—CRISPR/Cas9靶标在线预测工具识别脱靶位点。

[0487]

所标明位点处的RNP	切割%(ICE)
IDT Cas9/gRNA-T3中靶	32
IDT Cas9/gRNA-T3脱靶	2

SpyFi Cas9/gRNA-T3中靶	63
IDT Cas9/gRNA-T9中靶	35
SpyFi Cas9/gRNA-T9中靶	50

[0488] 实施例4:CD34$^+$细胞转染方案的改良

[0489] 结果

[0490] 该实施例描述了使用Lonza核转染或Neon电穿孔用于提高CD34$^+$细胞的转染效率的改良的细胞转染方案。

[0491] 使用实施例3中所述的Neon电穿孔装置,用该改良的方案并行测试了各种程序。使用Lonza上的CM149程序获得了与Neon相当的细胞生存力、转染和HDR率,随后将该程序用于我们的体内研究。将AAV供体模板#3088与包含T3间隔区序列的SpyFi Cas9/gRNA RNP一起使用。与AAV供体模板#3008相比,作为DNA供体的AAV供体模板#3088(SEQ ID NO:33)在这些条件下产生了更高的HDR率。

[0492] 接下来,将先前的CD34$^+$培养方案(方案A)与替代方案(方案B)进行比较。方案B需要在细胞因子刺激期间以比方案A更低的密度培养细胞,并使用不同的培养基。与方案A相比,在使用方案B培养的细胞中获得了更高比例的休眠细胞,表明方案B培养物可维持更高比例的休眠长期再生(repopulating)HSC。然而,为了实现相当的HDR率,必须将更高剂量的AAV递送至使用方案B培养的细胞。

[0493] 方法

[0494] 首先,如下表所示,比较了用Lonza 4D-Nucleofector™系统(4个不同程序)对人CD34$^+$细胞进行核转染或用Neon转染系统(模型MPK5000)进行电穿孔时的细胞生存力。

[0495]

电穿孔/核转染	处理后的细胞生存力%		
	空白对照	GFP mRNA	T3 RNP
Neon	91.6	88.7	72.2
Lonza E0100	79	78.7	77.8
Lonza CM149	92.8	91.3	86.6
Lonza DZ-100	79.3	76.2	74.6
Lonza CA137	92	89.8	85.6

[0496] 将成人动员的CD34$^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时,接着使用Neon进行电穿孔或用Lonza进行核转染。将细胞用空白对照进行转染或各自用1μg GFP mRNA或1μg RNP进行转染,所述RNP包含SpyFi Cas9和含有T3间隔区序列的gRNA(1:1.2的Cas9:gRNA比)。通过前向散射和侧向散射评估细胞生存力。上表示出了来自单个CD34$^+$供体的数据。

[0497] 下表示出了对用Lonza对人CD34$^+$细胞进行核转染或用Neon进行电穿孔时的GFP mRNA表达的比较。

[0498]

电穿孔/核转染	处理后的 GFP⁺细胞%	
	第 1 天	第 4 天
Neon	97.3	91.1
Lonza E0100	46	11.6
Lonza CM149	90.1	58.6
Lonza DZ-100	79.3	43
Lonza CA137	85.7	61

[0499] 将成人动员的$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时,接着使用Neon进行电穿孔或用Lonza进行核转染。将细胞用1μg GFP mRNA进行转染,并在第1天和第4天评估GFP表达。上表中示出了来自单个$CD34^+$供体的数据。

[0500] 然后,如下表所示,我们比较了用Lonza进行核转染或用Neon对人$CD34^+$细胞进行电穿孔的NHEJ率。

[0501]

电穿孔/核转染	Cas9/gRNA-T3 RNP处理后由ddPCR得到的NHEJ%
Neon	86
Lonza E0100	21
Lonza CM149	74
Lonza DZ-100	56
Lonza CA137	73

[0502] 使用实施例3中描述的一般体外方案。将成人动员的$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)的SCGM培养基中培养48小时,接着使用Neon进行电穿孔或使用Lonza进行核转染。将细胞用1μg RNP进行转染,所述RNP包含SpyFi Cas9和含有T3间隔区序列的gRNA(1:1.2的Cas9:间隔区比)。在第5天收获细胞,并使用微滴式数字PCR确定NHEJ率。将引物设计为跨切割位点,其中NHEJ探针与T3间隔区序列切割位点结合。从FOXP3基因的另一区域产生相似大小的对照扩增子。每个样品一式两份进行分析。使用QX200液滴发生器(Bio-Rad)将PCR反应物分成液滴。使用无UTP的针对探针的ddPCR Supermix(Bio-Rad)、900nM引物、250nM探针、50ng基因组DNA和1%DMSO进行扩增。使用QX200微滴式数字PCR系统(Bio-Rad)分析液滴,并使用QuantaSoft软件(Bio-Rad)进行分析。条形图上示出了来自单个$CD34^+$供体的数据。使用以下公式计算NHEJ率:

[0503]
$$NHEJ\ 率 = \left(\left(\frac{来自NHEJ\ 探针的信号}{来自对照探针的信号}\right)_{空白对照样品} - \left(\frac{来自NHEJ\ 探针的信号}{来自对照探针的信号}\right)_{T3\ RNP处理的样品}\right) \times 100$$

[0504] 为了比较使用Lonza上的各种核转染程序相对于通过Neon进行电穿孔时的细胞生存力,将成人动员的$CD34^+$细胞在SCGM培养基中培养,接着使用Neon进行空白对照电穿孔或通过Lonza进行核转染。在第1天、第2天和第5天使用前向散射和侧向散射评估细胞生存力。下表中示出了来自单个$CD34^+$供体的数据。

[0505]

电穿孔/核转染	空白对照处理后的细胞生存力%		
	第 1 天	第 2 天	第 5 天
Neon	84.8	86.4	82.2
Lonza E0100	68	68.2	77.7
Lonza CM149	67.7	79.2	78.4
Lonza DZ-100	64.5	67.3	80
Lonza CA137	76	76.7	81.8

[0506] 然后,在引入RNP和AAV时,使用Lonza上的各种核转染程序相较于通过Neon进行电穿孔,进行细胞生存力的比较。使用实施例3的一般体外实验方案。将成人动员的$CD34^+$细胞在SCGM培养基中培养,接着将RNP(该RNP包含SpyFi Cas9和含有T3间隔区序列的gRNA(1:1.2的Cas9:间隔区比))(1μg)使用Neon进行电穿孔或通过Lonza进行核转染,接着用如图1示意性示出的AAV供体模板#3088进行转导。在第1天、第2天和第5天,使用前向散射和侧向散射评估细胞生存力。下表中示出了条形图上的来自单个$CD34^+$供体的数据。

[0507]

电穿孔/核转染	用 Cas9/gRNA-T3 RNP + AAV 供体模板#3088 处理后的细胞生存力%		
	第 1 天	第 2 天	第 5 天
Neon	69.8	54.4	55.7
Lonza E0100	66.9	48	49.4
Lonza CM149	59.2	61.5	51.8
Lonza DZ-100	57.6	43.2	37.9
Lonza CA137	68.8	62.1	64.1

[0508] 然后,我们比较了使用Lonza上的各种核转染程序相较于通过Neon进行电穿孔时的GFP表达百分比(HDR)。将AAV供体模板#3088用于此实验,其通过将T3间隔区序列切割位点置于3'同源臂起始处而设计用于T3间隔区序列。遵循实施例3中的一般体外方案。将成人动员的$CD34^+$细胞在SCGM培养基中培养,接着将RNP(1μg)使用Neon进行电穿孔或通过Lonza进行核转染。此后,用AAV供体模板(组A)进行转导。在第5天通过GFP表达来确定HDR率。下表中示出了来自单个$CD34^+$供体的数据。将程序CM149(Lonza)选择用于将来的实验,因为它在细胞中产生了最高的编辑率($GFP^{高}$),而细胞生存力没有明显下降。

[0509]

电穿孔/核转染	用 Cas9/gRNA-T3 RNP + AAV 供体模板#3088 或对照处理后的 $GFP^{高}$%
空白对照	0
仅 AAV #3088	0.63
Neon	36.8
Lonza E0100	14.4
Lonza CM149	43.4
Lonza DZ-100	40.4
Lonza CA137	26.1

[0510] 下表示出了两种不同的体外细胞基因组编辑方案(方案A和方案B)的详细信息。

[0511]

条件	方案 A	方案 B
培养基	SCGM	SFEMII
人细胞因子	TPO、FLT3L、SCF、IL6（100ng/ml）	
小分子	UM171 和 SR1	
预刺激：细胞浓度/ml	1.00E+06	2.50E+05
预刺激时间	48 小时	
RNP	1 μg（1.2:1 摩尔比）	
EP 期间的细胞浓度	100 万个/20 μl rxn，Neon 或 Lonza	100 万个/20 μl rxn，Lonza
AAV MOI	50	50、100、200
用于转导的细胞浓度	100 万个/0.8 ml	100 万个/1 ml
转导后 16 小时	添加培养基（病毒稀释）	细胞转为 25 万个细胞/ml 的浓度

[0512] 对于方案A，以1×10^6个细胞/ml的浓度将动员的人$CD34^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(100ng/ml)并附加有35nM UM171和1μM SR1的SCGM培养基中培养48小时，接着使用Lonza对1μg RNP进行核转染，所述RNP包含SpyFi Cas9和含有T3间隔区序列的gRNA(1:1.2的Cas9:间隔区比)。随后，用AAV供体模板以50的MOI转导细胞。转导后16小时后，通过添加更多培养基将AAV稀释。对于方案B，将$CD34^+$细胞在含有与上述相同的补充物的SFEMII培养基中培养。预刺激期间的细胞密度为2.50×10^5个/ml。预刺激48小时后，将细胞用Lonza进行核转染并以1×10^6个细胞/ml的密度铺板，然后以50、100和200的MOI进行AAV转导。转导后16小时后，将细胞以2.5×10^5个细胞/ml的密度重新铺板。通过前向散射和侧向散射评估在第1天、第2天和第5天的细胞生存力。下表中示出了来自单个$CD34^+$供体的使用方案A或方案B时的细胞生存力的比较数据。

[0513]

方案	用所标明的条件转导后的细胞生存力%				
	空白对照	仅 AAV #3088	AAV #3088 MOI 50 + RNP	AAV #3088 MOI 100 + RNP	AAV #3088 MOI 200 + RNP
A 第 1 天	59.3	54.3	54.7	N/A	N/A
A 第 2 天	86.1	79.2	76	N/A	N/A
A 第 5 天	76.6	72	53.8	N/A	N/A
B 第 1 天	84.3	82.6	79.7	80.4	78.6
B 第 2 天	85.5	82.1	68.1	48.9	72.3
B 第 5 天	79.1	77.2	61.9	62	61.2

[0514] 然后，使用流式细胞术对通过方案A或方案B培养的$CD34^+$细胞中的AAV供体模板的转导进行评估。下表中示出了第1天和第2天的GFP表达百分比。示出了来自单个$CD34^+$供体的数据。

[0515]

方案	用所标明的 AAV 供体载体转导后的 GFP+%				
	空白对照	仅 AAV #3088	AAV MOI 50 + RNP	AAV MOI 100 + RNP	AAV MOI 200 + RNP
A 第 1 天	3.07	16.1	47.7	N/A	N/A
A 第 2 天	0.56	10.3	34.7	N/A	N/A
B 第 1 天	0.31	5.02	24	26.9	28.6
B 第 2 天	0.028	7.22	25.4	36.6	37.4

[0516] 然后,在使用方案A或方案B培养的$CD34^+$细胞中,通过第5天的稳定GFP表达来确定HDR率。使用流式细胞术来评估GFP表达水平。下表中示出了来自单个$CD34^+$供体的数据。

[0517]

方案	用所标明的 AAV 供体载体转导后的 GFP+%				
	空白对照	仅 AAV #3088	AAV MOI 50 + RNP	AAV MOI 100 + RNP	AAV MOI 200 + RNP
A 第 5 天	0	0.7	47.7	N/A	N/A
B 第 5 天	0	0	31.9	38.1	48.9

[0518] 如下表所示,为了比较使用方案A或方案B培养48小时的细胞的细胞周期状态,如前所述,使用方案A或方案B培养成人动员的$CD34^+$,并在培养后48小时使用Muse™细胞周期检测试剂盒(Merck KGaA,Darmstadt,Germany)确定其细胞周期状态。条形图描述了采用任一培养方案时G0/G1期、S期或G2/M期的细胞百分比。DNA含量指数图(content index plots)示于各自的条形图下方。这表明在使用方案B的采用SFEMII培养基的$CD34^+$培养物中休眠细胞的比例高于SCGM(方案A)。

[0519]

细胞期	电穿孔前第 0 天的细胞%(所标明的培养基)	
	SFEM II(方案 B)	SCGM(方案 A)
G0/G1	32	15
S	13	7
G2/M	27	38

[0520] 实施例5:对来自健康受试者的$CD34^+$细胞的编辑的改良

[0521] 用AAV6供体对FOXP3基因进行编辑,该AAV6供体被设计为引入FOXP3 cDNA以在靶向整合后能够使用WPRE元件进行表达。对来自单个健康人受试者的$CD34^+$细胞进行编辑。

[0522] 图1示出了AAV供体模板#3232的示意图,该供体模板包含表达密码子优化的cDNA的FOXP3 cDNA载体、WPRE3元件和SV40聚腺苷酸化位点。下表示出了使用如前所述的方案B,在使用不同MOI的FOXP3 cDNA载体和SpyFi Cas9/T3-gRNA(1:1.2)RNP对来自健康人受试者的$CD34^+$细胞进行编辑时的HDR率。作为对照的无RNP或无AAV未显示出测量的HDR%。

[0523]

以所标明的 MOI（K）用 AAV 供体模板＃3232 和 RNP 处理	HDR%（通过 ddPCR）
0.1	11.41
0.2	21.3
0.5	34.17
1.1	40.13
2.2	47.35

[0524] 下表示出了以不同的MOI经如上所述处理的细胞的细胞生存力。这些数据表明，该基因组编辑方法可提供有效且持续的长期治愈，这是因为其可允许FOXP3的基因座特异性表达，而与下游突变无关。

[0525]

处理	AAV MOI（K）	第 1 天的细胞生存力%
空白对照	无	80
AAV 供体模板#3232	1.1	77.7
RNP + AAV 供体模板#3232	0.1	75.3
	0.2	73.4
	0.5	75.8
	1.1	74.5
	2.2	73.8

[0526] 实施例6:经HDR编辑的$CD34^+$细胞在小鼠中的植入(engraftment)

[0527] 结果

[0528] 在NSGW41受体小鼠中对经基因组编辑(GFP^+)的$CD34^+$细胞的长期植入进行评估，该细胞根据实施例4使用方案A或方案B进行培养，并用AAV供体模板#3088和包含SpyFi Cas9/T3 gRNA的RNP(1:1.2 Cas9:gRNA)使用Neon或Lonza转染进行转染。如下表所说明的，通过用RNP和AAV供体模板的组合进行处理实现了可接受的HDR。

[0529]

处理条件	活细胞%	GFP 高%
空白对照	78.6	0
仅 AAV #3088	75.0	0.7
AAV #3088 MOI 50 + SpyFi Cas9/T3 RNP (1:1.2 Cas9:gRNA)	61.2	25.2

[0530] 在经编辑的PBSC转移后12周-16周，分析实验小鼠中$hCD45^+$细胞在骨髓中的植入。如下表所总结的，在多次实验中，人细胞在骨髓中的平均植入率为约60％，并且这些细胞的约5％保持长期GFP。

[0531]

处理		$\%hCD45^+$（骨髓）	$\%hCD45^+CD19^+$（骨髓）
方案 A	空白对照	65.37 ± 12.46	51.73 ± 4.997
	经编辑的	61.8 ± 11.67	47.38 ± 4.515
方案 B	空白对照	69.08 ± 10.01	47.74 ± 3.949
	经编辑的	65.94 ± 5.685	57.97 ± 3.54

[0532]

处理		%hCD45$^+$CD33$^+$（骨髓）	%hCD45$^+$GFP$^+$（骨髓）
方案 A	空白对照	36.47 ± 4.055	0.29 ± 0.08
	经编辑的	35.76 ± 3.97	4.88 ± 2.26
方案 B	空白对照	39.27 ± 3.155	0.16 ± 0.035
	经编辑的	30.52 ± 2.93	8.2 ± 2.6

[0533] 这些数据正式地证明了,FOXP3基因经HDR编辑的HSC保留了长期植入的能力,并保留了供体基因表达盒的表达。所有受体在骨髓和B细胞群中都携带经编辑的细胞,并且这些谱系以与经空白对照编辑的人CD34$^+$细胞的受体相当的比例存在。这些数据与多能HSC的编辑是一致的,并且表明经HDR编辑的干细胞的分化能力并未因FOXP3基因编辑而削弱。我们没有观察到任何方案在总植入方面有任何显著差异。总之,受体小鼠在B细胞群中携带经编辑的细胞,并且该谱系以与经空白对照编辑的人CD34$^+$细胞的受体相当的比例存在,这表明分化能力并未因FOXP3基因编辑而削弱。

[0534]

处理		%hCD33$^+$GFP$^+$（骨髓）	%hCD19$^+$GFP$^+$（骨髓）
方案 A	空白对照	0.024 ± 0.095	0.09 ± 0.04
	经编辑的	3.76 ± 1.033	2.71 ± 1.498
方案 B	空白对照	0.31 ± 0.09916	0.12 ± 0.008
	经编辑的	10.55 ± 2.826**	7.1 ± 2.363*

[0535] *P值＝0.0332,相较于方案A中的空白对照

[0536] **P值＝0.0021,相较于方案A中的空白对照或方案B中的空白对照

[0537] 脾脏中人造血细胞的平均植入率略低于骨髓,但在用空白对照和经HDR编辑的细胞处理的受体动物之间相当。经HDR编辑的GFP$^+$细胞存在于所有细胞谱系(B、T、骨髓)中,并且其存在的比例与在空白对照处理中发现的比例相当。下表和图6-图8中反映了GFP$^+$细胞的成功植入。

[0538]

处理		%hCD45$^+$（脾脏）	%hCD45$^+$CD19$^+$（脾脏）
方案 A	空白对照	19.27 ± 4.66	73.56 ± 4.18
	经编辑的	16.18 ± 3.42	70.59 ± 2.84
方案 B	空白对照	18.58 ± 2.92	76.97 ± 3.28
	经编辑的	11.88 ± 2.25	70.96 ± 2.83

[0539]

处理		%hCD45$^+$CD33$^+$（脾脏）	%hCD45$^+$GFP$^+$（脾脏）
方案 A	空白对照	9.62 ± 1.6	0.26 ± 0.08
	经编辑的	9.16 ± 1.06	3.56 ± 0.65**
方案 B	空白对照	11.16 ± 1.97	0.51 ± 0.23
	经编辑的	12.77 ± 1.49	10.58 ± 2.09****

[0540] **P值＝0.0021(编辑方案B vs.编辑方案A)

[0541] ****P值<0.0001(编辑方案B vs.任一实验中的空白对照)

[0542]

处理		%hCD19$^+$GFP$^+$（脾脏）	%hCD33$^+$GFP$^+$（脾脏）
方案 A	空白对照	0.05 ± 0.01	0.33 ± 0.09
	经编辑的	1.84 ± 0.39***	3.51 ± 0.35**
方案 B	空白对照	0.28 ± 0.07	0.51 ± 0.11
	经编辑的	9.90 ± 2.01****	11.79 ± 2.35****

[0543] **P值＝0.0021(编辑方案B vs.编辑方案A)

[0544] ***P值＝0.002(编辑方案B vs.编辑方案A)

[0545] ****P值<0.0001(编辑方案B vs.任一实验中的空白对照)

[0546] 另外,如下表所示,如通过CD38^{低}CD34$^+$表达所定义的,在空白对照和经HDR编辑的受体之间,移植到骨髓中的人CD45$^+$造血干细胞的百分比是相似的。GFP$^+$细胞存在于该群中,与能够在体内长期持续的干细胞群的编辑一致。

[0547]

处理		%hCD45$^+$CD34$^+$CD38^{低}（骨髓）	%hCD45$^+$CD34$^+$CD38^{低}GFP$^+$（脾脏）
方案 A	空白对照	2.69 ± 0.68	0.12 ± 0.1
	经编辑的	2.58 ± 0.78	4.86 ± 2.27
方案 B	空白对照	5.28 ± 1.13	0.37 ± 0.05
	经编辑的	5.6 ± 1.1	13.89 ± 5.07*

[0548] *P值＝0.0332,相较于方案A中的空白对照

[0549] 方法

[0550] 对于方案A,以1×10^{6}个细胞/ml的浓度将动员的人CD34$^+$细胞在补充有TPO、SCF、FLT3L和IL6(各自100ng/ml)并附加有35nM UM171和1μM SR1的SCGM培养基中培养48小时,接着使用Neon或Lonza对1μg RNP进行核转染,所述RNP包含SpyFi Cas9/T3 gRNA(1:1.2的Cas9:gRNA摩尔比)。随后以50的MOI用AAV供体模板#3088转导细胞。将用上述方案培养的细胞(空白对照或经编辑的,每只小鼠1.5×10^{6}个-2×10^{6}个)注射到NSGW41受体小鼠中,该小鼠在24小时前注射有12.5mg/kg白消安。12周-16周后将移植小鼠处死,并分析骨髓和脾脏。

[0551] 对于方案B,将CD34$^+$细胞在含有与上述相同的补充物并具有相同浓度的SFEMII培养基中培养。预刺激期间的细胞密度为2.50×10^{5}个/ml。预刺激48小时后,将细胞用Lonza进行核转染,并以1×10^{6}个细胞/ml的密度铺板,然后以200的MOI用AAV供体模板转导。将用上述方案培养的细胞(空白对照或经编辑的,每只小鼠1.5×10^{6}个-2×10^{6}个)注射到NSGW41受体小鼠中,该小鼠在24小时前注射有12.5mg/kg白消安。12周-16周后将移植小鼠处死,并分析骨髓和脾脏。

[0552] 细胞移植后16周,用于分析从NSGW41小鼠的骨髓中收集的细胞的门控策略(gating strategy)描述如下。从移植有未处理的空白对照细胞的小鼠中收集骨髓。平行地,从移植有经AAV+RNP处理的细胞的小鼠中收集骨髓。在两种情况下,测定hCD45:mCD45嵌合程度,进行人CD45门控的CD33$^+$和CD19$^+$染色。测定hCD45$^+$细胞、CD33$^+$细胞和CD19$^+$细胞中的GFP表达。

[0553] 将这些分选的细胞用含有SpyFi Cas9/T3 gRNA(1:1.2的Cas9:gRNA比)的1μg RNP转染,并以范围为50-200的MOI用AAV供体模板#3088(SEQ ID NO:35)转导。第二天将细胞移植到NSGW41小鼠中。细胞移植前一天,向小鼠注射12.5mg/kg白消安。移植后12周-16周处死

小鼠，并分析人细胞的存在。以上示出的表格总结了分选细胞的植入结果。空白对照和经RNP编辑的细胞以相当的比率植入到受体小鼠体内。

[0554] 细胞移植后16周，用于分析从NSGW41小鼠的脾脏中收集的细胞的门控策略描述如下。从移植有未处理的空白对照细胞的小鼠中收集脾脏。平行地，从移植有经AAV+RNP处理的细胞的小鼠中收集脾脏。在各队列中，测定hCD45:mCD45嵌合程度，进行人CD45门控的$CD33^+$和$CD19^+$染色。测定$hCD45^+$细胞、$CD33^+$细胞和$CD19^+$细胞中的GFP表达。

[0555] 将这些分选的细胞用含有SpyFi Cas9/T3 gRNA(1:1.2的Cas9:gRNA比)的1μg RNP转染，并以范围为50-200k的MOI用AAV供体模板#3088(SEQ ID NO:35)转导。第二天将细胞移植到NSGW41小鼠中。细胞移植前1天-2天，向小鼠注射12.5mg/kg白消安。移植后12周-16周处死小鼠，并分析人细胞的存在。空白对照和经RNP编辑的细胞以相当的比率植入到受体小鼠体内。

[0556] 用于分析从NSGW41小鼠(该NSGW41小鼠植入有空白对照或经编辑的细胞)骨髓中回收的人$CD34^+CD38^{低}CD45^+$细胞中的GFP^+细胞的门控策略如下。测定hCD45:mCD45嵌合程度，进行人CD45门控的$CD38^{低}CD34^+$染色。分离出$CD38^{低}CD34^+$群中的GFP^+细胞。

[0557] 将这些细胞用含有SpyFi Cas9/T3 gRNA(1:1.2的Cas9:gRNA比)的1μg RNP转染，并以范围为50-200的MOI用AAV供体模板#3088(SEQ ID NO:35)转导。第二天将细胞移植到NSGW41小鼠中。细胞移植前1天-2天，向小鼠注射12.5mg/kg白消安。移植后12周-16周处死小鼠，并分析人细胞的存在。

[0558] 序列

[0559] 除了在本公开中其它地方公开的序列之外，还提供了以下序列，这是因为它们在本公开的各种示例性实施方式中被提及或使用，出于说明的目的而提供以下序列。

[0560]

SEQ ID NO	序列	说明
1	TTCCAGGGCCGAGATCTTCG	靶向人 FOXP3 的 T1 间隔区
2	CGCCTCGAAGATCTCGGCCC	靶向人 FOXP3 的 T3 间隔区
3	TCGAAGATCTCGGCCCTGGA	靶向人 FOXP3 的 T4 间隔区
4	GGCCCTGGAAGGTTCCCCCT	靶向人 FOXP3 的 T7 间隔区
5	TCCAGCTGGGCGAGGCTCCT	靶向人 FOXP3 的 T9 间隔区
6	TCAGACCTGCTGGGGGCCCG	靶向人 FOXP3 的 T18 间隔区
7	GAGCCCCGCCTCGAAGATCT	靶向人 FOXP3 的 R1 间隔区
8	AGG	PAM 序列
9	TGG	PAM 序列
10	AGG	PAM 序列
11	GGG	PAM 序列
12	GGG	PAM 序列
13	GGG	PAM 序列
14	CGG	PAM 序列
15	ATTCCCAGGGCCGGTTAATG	靶向人 AAVS1 的 P1 间隔区
16	GTCCCCTCCACCCCACAGTG	靶向人 AAVS1 的 P3 间隔区

[0561]

SEQ ID NO	序列	说明
17	ACCCCACAGTGGGGCCACTA	靶向人 AAVS1 的 P4 间隔区
18	CCTCTAAGGTTTGCTTACGA	靶向人 AAVS1 的 N1 间隔区
19	TATAAGGTGGTCCCAGCTCG	靶向人 AAVS1 的 N2 间隔区
20	CCATCGTAAGCAAACCTTAG	靶向人 AAVS1 的 N3 间隔区
21	TGG	PAM 序列
22	GGG	PAM 序列
23	GGG	PAM 序列
24	TGG	PAM 序列
25	GGG	PAM 序列
26	AGG	PAM 序列
27	GACTCCTGGGGATGGGCCAA	靶向鼠 FOXP3 的 mT20 间隔区
28	TTGGCCCTTGGCCCATCCCC	靶向鼠 FOXP3 的 mT22 间隔区
29	CCAGCTTGGCAAGACTCCTG	靶向鼠 FOXP3 的 mT23 间隔区
30	GGG	PAM 序列
31	AGG	PAM 序列
32	GGG	PAM 序列
33	GTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACT CTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTG CTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCAC ACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTAT GAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATA	#3008 pAAV_FoxP 3.0.6kb.MN D.GFP.WPR E3.pA

[0562]

SEQ ID NO	序列	说明
	GTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG GCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCG CCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTG AGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGAT TCATTAATGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGT CGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGC CAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACG TAGCGGCCGCTCAGAATCTACCCACTTCTCGCCTTCTCCACTGCCACCAGCCCATTCTGTG CCAGCATCATCACTTGCCAGGACTGTTACAATAGCCTCCTCACTAGCCCCACTCACAGCA GCCAGATGAATCTTTTGAGTCCATGCCTAGTCACTGGGGCAAAATAGGACTCCGAGGAG AAAGTCCGAGACCAGCTCCGGCAAGATGAGCAAACACAGCCTGTGCAGGGTGCAGGGA GGGCTAGAGGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGGAGGGGGAAACAACCATTGCCC TCATAGAGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTG GACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGT GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACAT GTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTAT CTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTG GACAAGGACCCGACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATAT CTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATAT GGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGA TGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGG GTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTC TCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAA CCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAG GCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGA GCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATG CCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCT GGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACC ACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGC ACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGG CGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACA TCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGAC AAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCA GCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTG CTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAA GCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGA CGAGCTGTACAAGTAAAAGCTTGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATT GACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCT TTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTT AGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCG GCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGGTCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTAT TGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCA TTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCACTAGTGTGAGGCC CTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTA CTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCA GGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGCAGGGCCAAGAAAATCCCCACCTGCCAGGCCT CAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCCCAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCCGT ATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTATGTGTCCCCATCCCCATGTGACAAGAGAAGAGGACT GGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACAGGGCTGAGGCCAGCTCTGCAACTTATTAGCTGTTTG ATCTTTAAAAAGTTACTCGATCTCCATGAGCCTCAGTTTCCATACGTGTAAAAGGGGGAT GATCATAGCATCTACCATGTGGGCTTGCAGTGCAGAGTATTTGAATTAGACACAGAACAG TGAGGATCAGGATGGCCTCTCACCCACCTGCCTTTCTGCCCAGCTGCCCACACTGCCCCT	

[0563]

SEQ ID NO	序列	说明
	AGTCATGGTGGCACCCTCCGGGGCACGGCTGGGCCCCTTGCCCCACTTACAGGCACCGCG GCGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGAT GGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGT CGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTGG CGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGG CGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGG CCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGTTATTACTAATCAAAGAAGTATTG CGACAACGGTTAATTTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATA AAAACACTTCTCAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCT GTTTAGCTCCCGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAAC CATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGC GTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCT CGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCG ATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAG TGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAAT AGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATT TATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAAT TTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTAAATATTTGCTTATACAATCTT CCTGTTTTTGGGGCTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTA CGATTACCGTTCATCGATTCTCTTGTTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCT TTGTAGAGACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGT TGAATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGAATCTTTA CCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTTTTATCCTT GCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAAGTATTACAGGGTCATAATGTTTTTGGTACAA CCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGCTAATTCTTTGCCTTGCCTG TATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGG TATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAG CCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGC ATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACC GTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAA TGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGG AACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAA CCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGT GTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCT GGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGG ATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGA GCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGC AACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAG AAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATG AGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAAC CGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCT GAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAA CGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAG ACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCT GGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCAC TGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCA ACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTG GTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAA TTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGT GAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCC	
34	GTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACT CTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG	#3037 pAAV_FoxP 3.0.6kb.FoxP

[0564]

SEQ ID NO	序列	说明
	TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTG CTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCAC ACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTAT GAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATA GTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG GCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCG CCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTG AGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGAT TCATTAATGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGT CGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGC CAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACG TAGCGGCCGCTCAGAATCTACCCACTTCTCGCCTTCTCCACTGCCACCAGCCCATTCTGTG CCAGCATCATCACTTGCCAGGACTGTTACAATAGCCTCCTCACTAGCCCCACTCACAGCA GCCAGATGAATCTTTTGAGTCCATGCCTAGTCACTGGGGCAAAATAGGACTCCGAGGAG AAAGTCCGAGACCAGCTCCGGCAAGATGAGCAAACACAGCCTGTGCAGGGTGCAGGGA GGGCTAGAGGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGGAGGGGGAAACAACCATTGCCC TCATAGAGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTG GACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGT GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACAT GTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTAT CTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTG GACAAGGACCCGATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTG GGACCTTCTCCTGGCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTG GGAGCTAGAGGACCTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGC TAGCTCCTCCAGCCTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTG GTTATGGTGGCTCCTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTG CAGGACAGACCCCACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACC TGTGCTGCAGGTTCACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAAC AGCCACCGGCGTGTTCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGC CAGCCTGGAATGGGTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGC TCCCAGAAAGGACAGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAA CGGCGTGTGCAAGTGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGA AGCACTGCCAGGCCGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAG CGCGAGATGGTGCAGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGC CATGCAGGCCCACCTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTT CTGATAAGGGCAGCTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTT GGAGCGGACCTAGAGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCT CTCACGGCAACTCTACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACA ACATGCGGCCTCCATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTG AGAAGCAGAGAACCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCC GGAATCACCCTGCCACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGC TTCGTGCGCGTGGAATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAG AAAGAAGAGAAGCCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTTGAAAGC TTGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGT TGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCC GTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACT CATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTC CGTGGGTCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTAT AAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGG GGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCACTAGTGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAG	3cDNA.WPRE3.pA

[0565]

SEQ ID NO	序列	说明
	GCAGGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGG GGGGCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCA GATGTTGCAGGGCCAAGAAAATCCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCC CGACCTCCCAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAG CTATGTGTCCCCATCCCCATGTGACAAGAGAAGAGGACTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTG ACAGGGCTGAGGCCAGCTCTGCAACTTATTAGCTGTTTGATCTTTAAAAAGTTACTCGAT CTCCATGAGCCTCAGTTTCCATACGTGTAAAAGGGGGATGATCATAGCATCTACCATGTG GGCTTGCAGTGCAGAGTATTTGAATTAGACACAGAACAGTGAGGATCAGGATGGCCTCT CACCCACCTGCCTTTCTGCCCAGCTGCCCACACTGCCCCTAGTCATGGTGGCACCCTCCG GGGCACGGCTGGGCCCCTTGCCCCACTTACAGGCACCGCGGCGCTACGTAGATAAGTAG CATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCT CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTT GCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCC GCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCA ATGGCTGGCGGTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCT ACTCAGGCAAGTGATGTTATTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGT GATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGGATTCT GGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCCCGCTCTGATT CTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAG CGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCA GCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTT CCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCAC CTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAG ACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAA CTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGAT TTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAA AATATTAACGTTTACAATTTAAATATTTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGGCTTTTCT GATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCATCGATTC TCTTGTTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCTCTCAAAA ATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATATTGATGGT GATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGAATCTTTACCTACACATTACTCAGGCA TTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTTTTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTC TCCCGCAAAAGTATTACAGGGTCATAATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCT GAGGCTTTATTGCTTAATTTTGCTAATTCTTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGG AATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGT GCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAA CACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTG TGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGA GACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTT CTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTT CTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATA ATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTT GCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCT GAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGAT CCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTA TGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACAC TATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGC ATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAA CTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGG GGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACG ACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACT GGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAA AGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCT	

[0566]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCC CTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATA GACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTT ACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAA GATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCG TCAGACCCC	
35	GTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACT CTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTG CTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCAC ACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTAT GAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATA GTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG GCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCG CCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTG AGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGAT TCATTAATGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGT CGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGC CAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACG TAGCGGCCGCCTTGCCCACTACATCCAAGCTGCTAGCACTGCTCCTGATCCAGCTTCAGA TTAAGTCTCAGAATCTACCCACTTCTCGCCTTCTCCACTGCCACCAGCCCATTCTGTGCCA GCATCATCACTTGCCAGGACTGTTACAATAGCCTCCTCACTAGCCCCACTCACAGCAGCC AGATGAATCTTTTGAGTCCATGCCTAGTCACTGGGGCAAAATAGGACTCCGAGGAGAAA GTCCGAGACCAGCTCCGGCAAGATGAGCAAACACAGCCTGTGCAGGGTGCAGGGAGGGC TAGAGGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGGAGGGGGAAACAACCATTGCCCTCAT AGAGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTGGACC TCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTGTGT GTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACATGTCC CAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATCTCA TACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTGGACA AGGACCCGATGCCCAACCCCAGGCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGGCCCTTGGCC CATCCCCAGGAGCCTCGCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTGGGG GCCCGGGGCCCAGGGGGAACCTTCCAACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGG GCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTG GAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCA GGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCA TCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAAC CAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAG AGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCA TAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGT GCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCG AGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGC AAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTC AGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGG CTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCG AGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTC AAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGT CTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACA ACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGC	# 3088 pAAV_FOX P3.08_MND. GFP 08_（用 于 T3）

[0567]

SEQ ID NO	序列	说明
	GACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAA AGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGA TCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAAAGCTTGATAATCAACCTCTGGATTACA AAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATA CGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCT TGTATAAATCCTGGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTG CTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGGTCGACTGCTTTATTTGTG AAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACA ACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAA GCACTAGTCGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTTGAACCCCATGC CACCATCGCAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTGGGGTAC CTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGGCTGGGG CACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGCAGGGCC AAGAAAATCCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCCCAATCCC TGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTATGTGTCCCCATC CCCATGTGACAAGAGAAGAGGACTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACAGGGCTGAGGCC AGCTCTGCAACTTATTAGCTGTTTGATCTTTAAAAAGTTACTCGATCTCCATGAGCCTCAG TTTCCATACGTGTAAAAGGGGGATGATCATAGCATCTACCATGTGGGCTTGCAGTGCAGA GTATTTGAATTAGACACAGAACAGTGAGGATCAGGATGGCCTCTCACCCACCTGCCTTTC TGCCCAGCTGCCCACACTGCCCCTAGTCATGGTGGCACCCTCCGGGGCACGGCTGGGCCC CTTGCCCCACTTACAGGCACTCCTCCAGGACAGGCCACATTTCATGCACCAGGTATGGAC GGTGAATGGGCAGGGAGGAGGGAGCAGGTGGGAGAACTGTGGGGAGGGGCCCCGAGTC AGGCTGAACCGGATCCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGG AACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCG GGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGA GCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGC GCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTCTGGAT ATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGTTATTACTAAT CAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGC CTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTT TAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCCCGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGC TCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGT GGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTT CTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTC CCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGT GATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAG TCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGG TCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCT GATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTAAATATT TGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGGCTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATATGATT GACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCATCGATTCTCTTGTTTGCTCCAGACTCTCAGGCA ATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTT ATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCAC CCGTTTGAATCTTTACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTA AAAATTTTTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAAGTATTACAGGGTCATA ATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGCTAAT TCTTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTT ACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGAT GCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGC TTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTG TCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCC TATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCG GGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCG	

[0568]

SEQ ID NO	序列	说明
	CTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAG TATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTG CTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTG GGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAA CGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTG ACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGT ACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGT GCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGG ACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCG TTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTG TAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCC GGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCG GCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGC GGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACG ACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTC ACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTA AAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCA AAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCC	
36	GTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACT CTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTG CTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCAC ACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTAT GAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATA GTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG GCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCG CCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTG AGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGAT TCATTAATGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGT CGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGC CAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACG TAGCGGCCGCATCTCAGGTAATGTCAGCTCGGTCCTTCCAGCTGCTCAAGCTAAAACCCA TGTCACTTTGACTCTCCCTCTTGCCCACTACATCCAAGCTGCTAGCACTGCTCCTGATCCA GCTTCAGATTAAGTCTCAGAATCTACCCACTTCTCGCCTTCTCCACTGCCACCAGCCCATT CTGTGCCAGCATCATCACTTGCCAGGACTGTTACAATAGCCTCCTCACTAGCCCCACTCA CAGCAGCCAGATGAATCTTTTGAGTCCATGCCTAGTCACTGGGGCAAAATAGGACTCCGA GGAGAAAGTCCGAGACCAGCTCCGGCAAGATGAGCAAACACAGCCTGTGCAGGGTGCA GGGAGGGCTAGAGGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGGAGGGGGAAACAACCATT GCCCTCATAGAGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGT GCTGGACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGT GTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGG ACATGTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGA GTATCTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCC CTTGGACAAGGACCCGATGCCCAACCCCAGGCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGGC CCTTGGCCCATCCCCACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGAT ATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAAT ATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACA GATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCA GGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCT	#3089 pAAV_FOXP3.08_MND..GFP08_（用于 T9）

[0569]

SEQ ID NO	序列	说明
	TCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTG AACCGTCAGATCGCCTGGAGACGCCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCG AGGCCACCATGGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCG ATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGC CCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCG ACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAG CGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGA GGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCA ACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCC GACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACG GCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTG CTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGA GAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCAT GGACGAGCTGTACAAGTAAAAGCTTGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAA GATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAAT GCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCT GGTTAGTTCTTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGG CTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGGTCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATG CTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCA TTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCACTAGTGCCTC GCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTGGGGGCCCGGGGCCCAGGGG GAACCTTCCAGGGCCGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTTGAACC CCATGCCACCATCGCAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTG GGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGG CTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGC AGGGCCAAGAAAATCCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCC CAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTATGTGT CCCCATCCCCATGTGACAAGAGAAGAGGACTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACAGGGCT GAGGCCAGCTCTGCAACTTATTAGCTGTTTGATCTTTAAAAAGTTACTCGATCTCCATGAG CCTCAGTTTCCATACGTGTAAAAGGGGGATGATCATAGCATCTACCATGTGGGCTTGCAG TGCAGAGTATTTGAATTAGACACAGAACAGTGAGGATCAGGATGGCCTCTCACCCACCT GCCTTTCTGCCCAGCTGCCCACACTGCCCCTAGTCATGGTGGCACCCTCCGGGGCACGGC TGGGCCCCTTGCCCCACTTACAGGCACTCCTCCAGGACAGGCCACATTTCATGCACCAGG TATGGACGGTGAATGGATCCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACA AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG CCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGT TGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGATTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTCTG GATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTTGAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGTTATTACT AATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGTTAATTTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGT GGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCTCAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATC CCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCCCGCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACG TGCTCGTCAAAGCAACCATAGTACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGT GGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGC TTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGG CTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAG GGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTG GAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATC TCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATG AGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTAAA TATTTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGGGCTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATAT GATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTCATCGATTCTCTTGTTTGCTCCAGACTCTCA	

[0570]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCTCTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGA ATTTATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATATTGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTC TCACCCGTTTGAATCTTTACCTACACATTACTCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGT TCTAAAAATTTTTATCCTTGCGTTGAAATAAAGGCTTCTCCCGCAAAAGTATTACAGGGT CATAATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTTATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGC TAATTCTTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGGATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCT CCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGCATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCT GATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACACCCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACG GGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGACAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCAT GTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAACGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATAC GCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTT TCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTAT CCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTAT GAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTT TTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGA GTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAA GAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTA TTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTG AGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGC AGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGA GGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGAT CGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCC TGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTC CCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCT CGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTC GCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACA CGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCC TCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATT TAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGAC CAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCC	
39	MEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISK	裸 FRB 野生型多肽
40	MEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISK	裸 FRB 突变多肽
41	GAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCG CCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATG ACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCT GCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGG TGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCA CGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTA AGCGGGGCCAGACCTGCGTTGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTT GACAGCTCCCGGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGAT CAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCA TCAGCCCAGACTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCC ACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGATCCAACACATCAAAAGA GAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATT ATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC	DISC 载体 DNA

[0571]

SEQ ID NO	序列	说明
	GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC TACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGG CACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTA TCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGC GAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAG AGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGG AGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAG GCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGGGCAAAGACACGATTCCG TGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGTGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTATC TCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACCC CCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAAT GGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTC ACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGT ACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCTTACGAGCTGCTTCACCAATCAGGG ATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATCGAAGCTTGTCAAGTTTACTTTACC TATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGAGTCGCCGGTGCGCCCACGGGTTC CTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGATGATGCTTATTGCACTTTTCCCAGT AGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGGGGGACCTTCCCCCCCTTCTACGG CACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCCGCCGTCCCTCCAGGAGCGAGTA CCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCACCCCCGGCGTACCTGACCTTGTC GATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGCTGGGGAGGAAGTTCCGGACGCT GGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGCCTCCAGGTCAAGGCGAGTTTAG GGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGCA AGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAA GCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGC GTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCT TCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTT ACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAA TGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAA GGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGAGGAGAACC CCGGCCCCGTGAGCAAGGGCGAGGAGGATAACATGGCCATCATCAAGGAGTTCATGCGC TTCAAGGTGCACATGGAGGGCTCCGTGAACGGCCACGAGTTCGAGATCGAGGGCGAGGG CGAGGGCCGCCCCTACGAGGGCACCCAGACCGCCAAGCTGAAGGTGACCAAGGGTGGCC CCCTGCCCTTCGCCTGGGACATCCTGTCCCCTCAGTTCATGTACGGCTCCAAGGCCTACGT GAAGCACCCCGCCGACATCCCCGACTACTTGAAGCTGTCCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTG GGAGCGCGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGCGTGGTGACCGTGACCCAGGACTCCTCTC TGCAGGACGGCGAGTTCATCTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCCTCCGAC GGCCCCGTAATGCAGAAGAAGACCATGGGCTGGGAGGCCTCCTCCGAGCGGATGTACCC CGAGGACGGCGCCCTGAAGGGCGAGATCAAGCAGAGGCTGAAGCTGAAGGACGGCGGC CACTACGACGCTGAGGTCAAGACCACCTACAAGGCCAAGAAGCCCGTGCAGCTGCCCGG CGCCTACAACGTCAACATCAAGTTGGACATCACCTCCCACAACGAGGACTACACCATCGT GGAACAGTACGAACGCGCCGAGGGCCGCCACTCCACCGGCGGCATGGACGAGCTGTACA AGTGAACTAGTGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTA TTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCAT GCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCT TTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGA CGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCT TTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACA GGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTT CCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCC CTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCT	

[0572]

SEQ ID NO	序列	说明
	TCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGA	
42	CCAGCAGCTCTCGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGCAA	μDISC DNA（仅胞质尾；密码子分化）
43	PAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSLNTDAYLSLQELQ	μDISC多肽（仅胞质尾）
44	GVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLGE	FKBP CISC结构域
45	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSLNTDAYLSLQELQ	整个μDISC多肽（FRB-截短的IL2Rβ）
46	GAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGGTGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTTGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGTGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGCAAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCC	μDISC载体 DNA

[0573]

SEQ ID NO	序列	说明
	CGGTCCGGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGC GCAATGTGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGAC CCCAGACCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCC CAGGAATGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTG GGACCTGTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAGGGCAGCGGCGCCACCAACTTCAG CCTGCTGAAGCAGGCCGGCGACGTGGAGGAGAACCCCGGCCCCGTGAGCAAGGGCGAG GAGGATAACATGGCCATCATCAAGGAGTTCATGCGCTTCAAGGTGCACATGGAGGGCTC CGTGAACGGCCACGAGTTCGAGATCGAGGGCGAGGGCGAGGGCCGCCCCTACGAGGGC ACCCAGACCGCCAAGCTGAAGGTGACCAAGGGTGGCCCCCTGCCCTTCGCCTGGGACAT CCTGTCCCCTCAGTTCATGTACGGCTCCAAGGCCTACGTGAAGCACCCCGCCGACATCCC CGACTACTTGAAGCTGTCCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGCGCGTGATGAACTTCGA GGACGGCGGCGTGGTGACCGTGACCCAGGACTCCTCTCTGCAGGACGGCGAGTTCATCT ACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCCTCCGACGGCCCCGTAATGCAGAAGAAG ACCATGGGCTGGGAGGCCTCCTCCGAGCGGATGTACCCCGAGGACGGCGCCCTGAAGGG CGAGATCAAGCAGAGGCTGAAGCTGAAGGACGGCGGCCACTACGACGCTGAGGTCAAG ACCACCTACAAGGCCAAGAAGCCCGTGCAGCTGCCCGGCGCCTACAACGTCAACATCAA GTTGGACATCACCTCCCACAACGAGGACTACACCATCGTGGAACAGTACGAACGCGCCG AGGGCCGCCACTCCACCGGCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTGAACTAGTGTCGACAAT CAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTT TTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGC TTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCG TTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGG GCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCAC GGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCAC TGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTT GCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCG GACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCC CTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGA	
47	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPE T	IL2Rγ-CISC 多肽
48	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLEGGGSQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQS VDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAV VISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYS ERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET	IL2Rγ-CISC 多肽
49	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLEGQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVDY RHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVISV GSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLC LVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET	IL2Rγ-CISC 多肽
50	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLEGGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPE T	IL2Rγ-CISC 多肽
51	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMER GPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKGKDTIPW	IL2Rß-CISC 多肽

[0574]

SEQ ID NO	序列	说明
	LGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSS PFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPD ALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLL GGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGE EVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV	
52	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMER GPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKGGSKPFE NLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQE WICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSG AFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGL APEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYF TYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPG GSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREG VSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV	IL2Rβ-CISC多肽
53	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMER GPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKKPFENLR LMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWIC LETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFG FIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPE ISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYD PYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSG AGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFP WSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV	IL2Rβ-CISC多肽
54	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMER GPQTLKETSWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEH GGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFT NQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPS RDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQ PPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTH LV	IL7Rα-CISC多肽
55	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMER GPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKGEINNSS GEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCKKPRKNLNVSFNP ESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESEKQRLGGDVQSPNCPSEDVVITPESFGRD SSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSLGTTNSTLPPPFSLQSGILTLN PVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ	IL7Rα-CISC多肽
56	GGGS	接头多肽
57	GGGSGGG	接头多肽
58	GGG	接头多肽
59	GGS	接头多肽
60	GGSP	接头多肽
61	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYH GNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK PET	IL2Rγ-CISC多肽

[0575]

SEQ ID NO	序列	说明
62	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSS EHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSC FTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTF PSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDF QPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPT HLV	IL2Rβ-CISC多肽
63	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGEINNSSGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCK KPRKNLNVSFNPESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESEKQRLGGDVQSPNCPS EDVVITPESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSLGTTNSTL PPPFSLQSGILTLNPVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ	IL2Rα-CISC多肽
64	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGEINNSSGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCK KPRKNLNVSFNPESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESEKQRLGGDVQSPNCPS EDVVITPESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSLGTTNSTL PPPFSLQSGILTLNPVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ	IL7Rα-CISC多肽
65	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLGEETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRWQFPAHYRRLRHALWPSLPDLHRVLGQYL RDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLGTMPLSVC PPMAESGSCCTTHIANHSYLPLSYWQQP	MPL-CISC多肽
66	AGCTTAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGTAGTCTTGCAACATGGTAACGATGAGTTAG CAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGCATGCCGATTGGTGGAAGTAAGGTG GTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGACATGGATTGGACGAACCA CTGAATTGCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCTAGCTCGATACAATAAACGGG TCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTG CTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTG ACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTG GCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGG ACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCC AAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTA AGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAA AAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTA ATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCA TCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTAT TGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGA AGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGA GGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAAT TGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAA AGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTAT GGGCGCAGCCTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGC AGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACA GTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGA TCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCC TTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGAT GGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAAT CGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGT TTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATA GTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTT	CISC载体DNA

[0576]

SEQ ID NO	序列	说明
	AGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGAC AGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGAT TAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGG TACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATT ACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCGAGAAGC TTGATATCGAATTCCCACGGGGTTGGACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGG CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGG AACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAG GGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCAT CAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACC AATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGA GCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGGTGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTG CTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGA GACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGC ACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAG CCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGC CCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAG CAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGC TGAAGCTGGGCGAGGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAG GCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCT GGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGAAGATCTCGTCACA GAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTC CAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACCAAAAGGCGGGGCT CTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCC TTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCA GGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGC TGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACG AGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTC GAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGAC ATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGT ACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGT TTCGGAGAATCTCCAAGGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGC TGAGTGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGG CCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCA GCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCA AGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGAC AAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCC AACCACTCTCTTACGAGCTGCTTCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATG CGCTGGAAATCGAAGCTTGTCAAGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATC CCGACGAAGGAGTCGCCGGTGCGCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCT CAGGAGAAGATGATGCTTATTGCACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCC ATCTCTTTTGGGGGGACCTTCCCCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGA GGAGCGGATGCCGCCGTCCCTCCAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCAC TTGGACCCCCCACCCCCGGCGTACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGT GCTGCGAGAGGCTGGGGAGGAAGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTC CATGGAGTAGGCCTCCAGGTCAAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTG AATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTA GGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCT GGTCCAGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCT GGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCA CCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGC CCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACA TGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACC	

[0577]

SEQ ID NO	序列	说明
	ATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGA CACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCC TGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAG CAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGT GCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGC CCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGC GATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAG CTGTACAAGTAAACTAGTGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTG ACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTT GTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGC TGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTT TGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGAC TTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGC TGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACG TCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCT ACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCG GCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCC CCGCCTGGAATTCGAGCTCGGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATC TTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAACGAAGA CAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGC TCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTC AAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTA GTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAA CTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGT TACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCT AGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCC CCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTAT GCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTT GGAGGCCTAGGCTTTTGCGTCGAGACGTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACG CGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAAC TTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCA CCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCGACGCGCCCTGTA GCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCC AGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTT TCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCAC CTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAG ACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAA CTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGAT TTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAA AATATTAACGTTTACAATTTCCCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCT ATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGAT AAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCC TTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAA GTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAA CAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTT TAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGG TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCA TCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAA CACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTT GCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAG CCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGC AAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATG GAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATT	

SEQ ID NO	序列	说明
	GCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCC AGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGG ATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGT CAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAG GATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCG TTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTC TGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGC CGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATAC CAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAC CGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGT CGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGC TGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAG ATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACA GGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG AAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTT TTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTT ACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATT CTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGA CCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCC TCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAA AGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGG CTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCA CACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCGCGCAATTAACCCTCACTAAAGGG AACAAAAGCTGGAGCTGCA	
67	AGCTTAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGTAGTCTTGCAACATGGTAACGATGAGTTAG CAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGCATGCCGATTGGTGGAAGTAAGGTG GTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGACATGGATTGGACGAACCA CTGAATTGCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCTAGCTCGATACAATAAACGGG TCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTG CTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTG ACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTG GCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGG ACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCC AAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTA AGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAA AAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTA ATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCA TCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTAT TGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGA AGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGA GGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAAT TGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAA AGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTAT GGGCGCAGCCTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGC AGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACA GTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGA TCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCC TTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGAT GGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAAT CGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGT TTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATA GTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTT AGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGAC	CISC 载体 DNA

[0578]

[0579]

SEQ ID NO	序列	说明
	AGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGAT TAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGG TACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATT ACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCGAGAAGC TTGATATCGAATTCCCACGGGGTTGGACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGG CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGG AACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAG GGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCAT CAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACC AATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGA GCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGGTGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTG CTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGA GACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGC ACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAG CCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGC CCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAG CAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGC TGAAGCTGGGCGAGGGCGGTAGTCAGAACCTTGTGATACCATGGGCCCCAGAAAATCTC ACACTTCATAAACTTTCCGAATCACAACTCGAACTCAACTGGAATAACCGGTTCCTGAAT CACTGTCTTGAACACCTGGTACAATATCGGACCGACTGGGATCACTCATGGACAGAACA ATCTGTGGACTATAGGCACAAATTCTCACTCCCAAGCGTAGACGGCCAAAAAAGATACA CTTTTCGCGTACGATCCCGCTTTAATCCTCTCTGCGGCTCTGCTCAGCACTGGAGTGAATG GTCCCATCCCATTCATTGGGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTCTGTTCGCATT GGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTTGTGTGTGTAC TTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGAAGATCTCGTC ACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCTGGCCGAATCC CTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACCAAAAGGCGGG GCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGTATTGGGCCCC TCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAA GCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGC TGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGC ACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATG TTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGA GACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAA AGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACG TGTTTCGGAGAATCTCCAAGGGAGGTTCAAAACCTTTTGAGAACCTTAGACTGATGGCGC CCATCTCTCTGCAGGTAGTTCACGTTGAGACCCATAGATGCAATATAAGCTGGGAAATCT CACAAGCCAGCCATTACTTTGAACGGCATTTGGAATTCGAGGCCCGAACACTTTCCCCCG GTCATACGTGGGAAGAAGCTCCTCTCTTGACGCTGAAGCAGAAGCAGGAGTGGATTTGTC TGGAGACTTTGACTCCTGATACTCAGTATGAGTTCCAAGTTCGGGTGAAACCACTCCAAG GCGAGTTCACGACGTGGTCTCCGTGGAGTCAACCGTTGGCGTTCCGCACGAAGCCCGCTG CCCTTGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGTGGTGCGT TTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAA AAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGA GCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCG GGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCA ACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCT TACGAGCTGCTTCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATC GAAGCTTGTCAAGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGA GTCGCCGGTGCGCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGAT GATGCTTATTGCACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGG GGGACCTTCCCCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCC GCCGTCCCTCCAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCAC	

[0580]

SEQ ID NO	序列	说明
	CCCCGGCGTACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGC TGGGGAGGAAGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGC CTCCAGGTCAAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTT ATCTCTCACTGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTA CTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCTGGTCCAGTGAGCA AGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTA AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACG ACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGG ACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAAC CGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCT GGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCA TCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGAC CACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTA CCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCC TGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA ACTAGTGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTT AACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTA TTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAT GAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCC CCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGG CTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCAT GGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTC GGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCG CGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGAA TTCGAGCTCGGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTT TTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCTGC TTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTA ACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTG TGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGG AAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGA AATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAA GCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTT GTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCTAACTCCGC CCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGA GGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGG CTTTTGCGTCGAGACGTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTG GCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTT GCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCT TCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATT AAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAG CGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAA GCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCC AAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTT CGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAA CACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTA TTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAAC GTTTACAATTTCCCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTAT TTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCA ATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTT TTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATG	

[0581]

SEQ ID NO	序列	说明
	CTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAG ATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGC TATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATAC ACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATG GCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCC AACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATG GGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAA CGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAA CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATA AAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAAT CTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAG CCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAAT AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTT TACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGA AGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGC GTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAAT CTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGA GCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGT CCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATA CCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGG TTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGC GTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTA AGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGT ATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTC GTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGG CCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAAC CGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGC GAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCG TTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTG AGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTA TGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACA GCTATGACCATGATTACGCCAAGCGCGCAATTAACCCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTG GAGCTGCA	
68	AGCTTAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGTAGTCTTGCAACATGGTAACGATGAGTTAG CAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGCATGCCGATTGGTGGAAGTAAGGTG GTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGACATGGATTGGACGAACCA CTGAATTGCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCTAGCTCGATACAATAAACGGG TCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTG CTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTG ACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTG GCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGG ACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCC AAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTA AGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAA AAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTA ATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCA TCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTAT TGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGA AGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGA GGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAAT TGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAA AGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTAT	CISC 载体 DNA

[0582]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGGCGCAGCCTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGC AGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACA GTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGA TCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCC TTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGAT GGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAAT CGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGT TTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATA GTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTT AGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGAC AGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGAT TAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGG TACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATT ACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCGAGAAGC TTGATATCGAATTCCCACGGGGTTGGACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGG CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGG AACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAG GGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCAT CAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACC AATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGA GCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGGTGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTG CTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGA GACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGC ACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAG CCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGC CCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAG CAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGC TGAAGCTGGGCGAGCAAAACTTGGTGATTCCTTGGGCCCCAGAAAATCTCACGCTTCACA AGTTGTCCGAATCCCAGCTCGAGCTCAACTGGAATAATAGATTTCTTAATCATTGTTTGG AACACCTGGTTCAATATAGAACGGATTGGGACCACTCATGGACCGAGCAGTCAGTTGAC TACCGCCACAAATTTTCACTTCCCAGCGTAGATGGGCAGAAGAGGTACACATTTAGGGTC AGATCCAGGTTTAATCCTCTGTGTGGTTCTGCTCAACACTGGTCTGAGTGGAGCCATCCG ATCCACTGGGGCTCAAATACCTCTAAAGAAAATCCGTTCCTCTTTGCGCTCGAAGCCGTT GTTATCAGCGTCGGAAGCATGGGACTTATCATTTCCCTTCTCTGCGTGTACTTCTGGCTGG AGCGGACGATGCCGCGGATTCCGACGCTCAAAAACCTGGAGGACCTTGTAACAGAATAT CACGGTAATTTCTCCGCTTGGAGTGGCGTATCAAAGGGGCTTGCTGAGTCCCTTCAACCG GATTACTCTGAGCGCCTCTGCTTGGTGTCCGAGATACCTCCCAAAGGAGGTGCACTTGGG GAGGGGCCAGGCGCGTCCCCTTGCAATCAGCATAGTCCGTATTGGGCGCCCCCCTGTTAT ACCCTCAAACCGGAAACGGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGG AGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCT GGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCT GGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGC TGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTT AACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGA AGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGA GAATCTCCAAGAAACCTTTTGAGAACCTTAGACTGATGGCGCCCATCTCTCTGCAGGTAG TTCACGTTGAGACCCATAGATGCAATATAAGCTGGGAAATCTCACAAGCCAGCCATTACT TTGAACGGCATTTGGAATTCGAGGCCCGAACACTTTCCCCCGGTCATACGTGGGAAGAAG CTCCTCTCTTGACGCTGAAGCAGAAGCAGGAGTGGATTTGTCTGGAGACTTTGACTCCTG ATACTCAGTATGAGTTCCAAGTTCGGGTGAAACCACTCCAAGGCGAGTTCACGACGTGGT CTCCGTGGAGTCAACCGTTGGCGTTCCGCACGAAGCCCGCTGCCCTTGGCAAAGACACGA TTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGTGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGT CTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAA	

[0583]

SEQ ID NO	序列	说明
	TACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCA GAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGA GATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGA TAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCTTACGAGCTGCTTCACCAA TCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATCGAAGCTTGTCAAGTTTAC TTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGAGTCGCCGGTGCGCCCAC GGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGATGATGCTTATTGCACTTTT CCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGGGGGACCTTCCCCCCCTT CTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCCGCCGTCCCTCCAGGAG CGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCACCCCCGGCGTACCTGAC CTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGCTGGGGAGGAAGTTCCG GACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGCCTCCAGGTCAAGGCGA GTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGA ACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTG AAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCTGGTCCAGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTT CACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCA GCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATC TGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGC GTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCC ATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAA GACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGG GCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAAC AGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAA GATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACA CCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCG CCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACC GCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAACTAGTGTCGACAATCA ACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTT ACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTT TCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTT GTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGC ATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGG CGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG ACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGC CACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGA CCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCT CAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGAATTCGAGCTCGGTACCTT TAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGG GGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGG TCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTG CTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTG ACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTA GTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGA GTGAGAGGAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAA ATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAA TGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATT CTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTC TGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCGTCGAGAC GTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAA CGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCT TTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGC AGCCTGAATGGCGAATGGCGCGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGT GGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGC	

[0584]

SEQ ID NO	序列	说明
	TTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGG CTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAG GGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTG GAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATC TCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATG AGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCC AGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACAT TCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAA AGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTT GCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGT TGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTT TTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGG TATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGA ATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAA GAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGA CAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTA ACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGA CACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACT TACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGAC CACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTG AGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCG TAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCT GAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATA CTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTG ATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCG TAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCA AACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCT TTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTA GCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCT AATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTC AAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACAC AGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGA GAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGG TCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGT CCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGC GGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGC CTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCC TTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAG CGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTC ATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCA ATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTC GTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATG ATTACGCCAAGCGCGCAATTAACCCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGGAGCTGCA	
69	PAAL	接头/间隔区多肽
70	GAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATGT GAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGA CCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAA TGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGACCCAAGCGTGGGACCT GTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAG	裸 FRB 结构域核酸序列
71	GAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCG	MND 启动子

[0585]

SEQ ID NO	序列	说明
	CCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATG ACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCT GCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGC	
72	GCCACCATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTT CTCCTGGCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTA GAGGACCTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCC TCCAGCCTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGG TGGCTCCTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACA GACCCCACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGC AGGTTCACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCG GCGTGTTCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGG AATGGGTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAA AGGACAGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGT GCAAGTGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGC CAGGCCGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGAT GGTGCAGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGG CCCACCTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAG GGCAGCTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGA CCTAGAGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGC AACTCTACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGG CCTCCATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAG AGAACCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCAC CCTGCCACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGC GTGGAATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGA GAAGCCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTGGAAGCGGAGCGACT AACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGGGGGC AGGTGCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGT GTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGT GCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAGACC GTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCC GTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTGGAGG CCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGC TGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGACAA GCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACCACG TGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGC ACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTCCAC ACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAG AACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCTCC CAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTG GCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGA	FOXP3cDNA-P2A-LNGFR（kozak-起始密码子-FOXP3cDNA-P2A-LNGFR-终止密码子）
73	GCCACCATGGGGGCAGGTGCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTT GCTGCTTCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACAC ACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTG GAGCCAACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTG AGCGCGACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGC GCCGTGCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATG AGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTC TCCTGCCAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGA CGAGGCCAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCC AGCTCCGCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGG ATTACACGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCC TGAGGCACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAG TGATGGGCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCT	LNGFR-P2A-FOXP3cDNA（kozak-起始密码子-LNGFR-P2A-FOXP3cDNA-终止密码子）

	SEQ ID NO	序列	说明
		ATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGG GAAGCGGAGCGACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCT GGACCGATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCT TCTCCTGGCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCT AGAGGACCTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTC CTCCAGCCTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATG GTGGCTCCTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGAC AGACCCCACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCT GCAGGTTCACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCAC CGGCGTGTTCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCT GGAATGGGTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAG AAAGGACAGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGT GTGCAAGTGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACT GCCAGGCCGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAG ATGGTGCAGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCA GGCCCACCTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATA AGGGCAGCTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCG GACCTAGAGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACG GCAACTCTACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGC GGCCTCCATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGC AGAGAACCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATC ACCCTGCCACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGC GCGTGGAATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAG AGAAGCCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTTGA	
[0586]	74	ATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTG GCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGAC CTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGC CTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTC CTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCC ACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTC ACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGT TCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGG GTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGAC AGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAG TGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGC CGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGC AGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCAC CTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAG CTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAG AGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTC TACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCC ATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAA CCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGC CACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGG AATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAG CCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTGGAAGCGGAGCGACTAACT TCAGCCTGCTTAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGCCTCTGGGC CTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTG GAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGT GCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACA AGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTG GCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGG AGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCT	FOXP3cDNA-μDISC 核苷酸序列（仅编码序列；密码子优化的；我们的 DISC 架构版本 6）

[0587]

SEQ ID NO	序列	说明
	GCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTC TGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTT GTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGA AGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCT GGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACC AAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGT ATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCA GCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTG ACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCAC GAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGT GAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGA CCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAG TGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCT GTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAAGACACGATTCC GTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTAT CTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACC CCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAA TGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTT CACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGG TACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGC AAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACC CCGGTCCGGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGC GCAATGTGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGAC CCCAGACCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCC CAGGAATGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTG GGACCTGTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAGTGA	
75	GAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCG CCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATG ACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCT GCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCCTGGAGACG CCATCCACGCTGTTTTGACTTCCATAGAAGGATCTCGAGGCCACCATGCCTAATCCTCGG CCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTGGCGCCTCTCCATCTT GGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGACCTGGCGGCACATTT CAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGCCTTAATCCTATGCCT CCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTCCTAGCGGAGCTAGA CTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCCACTTCATGCACCAG CTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTCACCCTCTGGAATCC CCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGTTCAGCCTGAAAGC CAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGGGTGTCCAGAGAAC CTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGACAGCACACTGTCTG CCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAGTGGCCTGGATGCG AGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGCCGATCATCTGCTG GACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGCAGTCTCTGGAACA GCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCACCTGGCCGGAAAAA TGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAGCTGCTGCATTGTGG CCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAGAGAGGCCCCTGATT CTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTCTACTTTCCCCGAGTT CCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCCATTCACCTACGCCAC ACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAACCCTGAACGAGATCT ACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGCCACCTGGAAGAACG CCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGGAATCTGAGAAAGGC	MND-FOXP3cDNA-μDISC-SV40 polyA 核苷酸序列(密码子优化的;这是我们的供体模板的表达盒部分;不包含同源臂(例如靶向FoxP3、AAVS1等)也不包含AAV载体序列)

[0588]

SEQ ID NO	序列	说明
	GCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAGCCAGCGGCCTAGCC GGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTGGAAGCGGAGCGACTAACTTCAGCCTGCTTAAG CAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGG CCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCC AGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCA TGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTT ATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGT GGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACC CAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCG AGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAG GCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCT GGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGAAGATCTCGTCACA GAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTC CAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACCAAAAGGCGGGGCT CTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCC TTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCA GGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGC TGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACG AGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTC GAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGAC ATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGT ACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGT TTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATC TGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTG CAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCA AGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCAC CTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGT ACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGC GAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGCAAGGATCTGGTGC TACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGAT GTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGG GCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGA AGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGC AGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTA TCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAGTGAGTCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCT ATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATT CATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGC	
76	MPNPRPGKPSAPSLALGPSPGASPSWRAAPKASDLLGARGPGGTFQGRDLRGGAHASSSSLN PMPPSQLQLPTLPLVMVAPSGARLGPLPHLQALLQDRPHFMHQLSTVDAHARTPVLQVHPLE SPAMISLTPPTTATGVFSLKARPGLPPGINVASLEWVSREPALLCTFPNPSAPRKDSTLSAVPQS SYPLLANGVCKWPGCEKVFEEPEDFLKHCQADHLLDEKGRAQCLLQREMVQSLEQQLVLEK EKLSAMQAHLAGKMALTKASSVASSDKGSCCIVAAGSQGPVVPAWSGPREAPDSLFAVRRH LWGSHGNSTFPEFLHNMDYFKFHNMRPPFTYATLIRWAILEAPEKQRTLNEIYHWFTRMFAF FRNHPATWKNAIRHNLSLHKCFVRVESEKGAVWTVDELEFRKKRSQRPSRCSNPTPGPGSGA TNFSLLKQAGDVEENPGPMPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCV VHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYG ATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFW LERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEG PGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLL HAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYG RDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGA FGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGL APEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSLNTDAYLSLQELQGSGATNFSLLKQAGDVEE	FOXP3cDNA-μDISC氨基酸序列

[0589]

SEQ ID NO	序列	说明
	NPGPEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLME AQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISK*	
77	ATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTG GCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGAC CTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGC CTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTC CTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCC ACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTC ACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGT TCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGG GTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGAC AGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAG TGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGC CGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGC AGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCAC CTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAG CTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAG AGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTC TACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCC ATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAA CCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGC CACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGG AATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAG CCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTGGAAGCGGAGCGACTAACT TCAGCCTGCTTAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGCCTCTGGGC CTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCATGGGGGCAGGT GCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCC CTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTG CAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAGACCGTGT GTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGC AAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTGGAGGCCGA CGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCG AGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGACAAGCAG AACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACCACGTGGA CCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCACAC GCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTCCACACCC CCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACA AGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCTCCCAGC CCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTG CTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGGGCGTGCAGGTGGAGACAA TCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGCACTATA CAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAGCCATTC AAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGCCCAGAT GTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAGCAACAG GCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGCTGAAGC TGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTCTGTTCGCA TTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTTGTGTGTGT ACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGAAGATCTCG TCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCTGGCCGAAT CCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACCAAAAGGCG GGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGTATTGGGCC CCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTG AAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCT	FOXP3cDNA-LNGFRe-μDISC 核苷酸序列（仅编码序列；密码子优化的；我们的DISC 架构版本 6）

[0590]

SEQ ID NO	序列	说明
	GCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTG GCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCA TGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAG GAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAG AAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCA CGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGG GCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATC AATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCC AAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTC TTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTT GAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGA ACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGCAAGGATC TGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCCGGTCC GGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATG TGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGA CCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAA TGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTGGGACCT GTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAG	
78	SEQ ID NO: 78: FOXP3cDNA-LNGFRe-μDISC 氨基酸序列: MPNPRPGKPSAPSLALGPSPGASPSWRAAPKASDLLGARGPGGTFQGRDLRGGAHASSSSLN PMPPSQLQLPTLPLVMVAPSGARLGPLPHLQALLQDRPHFMHQLSTVDAHARTPVLQVHPLE SPAMISLTPPTTATGVFSLKARPGLPPGINVASLEWVSREPALLCTFPNPSAPRKDSTLSAVPQS SYPLLANGVCKWPGCEKVFEEPEDFLKHCQADHLLDEKGRAQCLLQREMVQSLEQQLVLEK EKLSAMQAHLAGKMALTKASSVASSDKGSCCIVAAGSQGPVVPAWSGPREAPDSLFAVRRH LWGSHGNSTFPEFLHNMDYFKFHNMRPPFTYATLIRWAILEAPEKQRTLNEIYHWFTRMFAF FRNHPATWKNAIRHNLSLHKCFVRVESEKGAVWTVDELEFRKKRSQRPSRCSNPTPGPGSGA TNFSLLKQAGDVEENPGPMPLGLLWLGLALLGALHAQAMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLG VSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPC KPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQN TVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSD STAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYI AFKRGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIR GWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLGEGGSPGSNTSKE NPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKG LAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPETGSGATNFSLL KQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMF EVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHV FRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFS QLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSLNTD AYLSLQELQGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPL HAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISK	
79	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC	μDISC-FOXP3cDNA 核苷酸序列（仅编码序列；密码子优化的；我们的 DISC 架构版本 6）

[0591]

SEQ ID NO	序列	说明
	GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC TACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGG CACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTA TCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGC GAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAG AGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGG AGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAG GCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAA GACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATC ATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTC AAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGC GATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGG CGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTC AACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCAC TGCAGGAACTGCAAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATG TTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTG TACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATG ATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGA CCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACT TGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAGGGAAGCGGAG CGACTAACTTCAGCCTGCTTAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATG CCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTGGCG CCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGACCTG GCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGCCTTA ATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTCCTAG CGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCCACTT CATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTCACC CTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGTTCA GCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGGGTGT CCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGACAGC ACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAGTGG CCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGCCGA TCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGCAGT CTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCACCTG GCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAGCTG CTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAGAGA GGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTCTAC TTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCCATTC ACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAACCCT GAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGCCAC CTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGGAAT CTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAGCCA GCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCT	
80	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCY TLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEE ASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWL KKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLL QQDKVPEPASLSLNTDAYLSLQELQGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYF	μDISC-FOXP3cDNA 氨基酸序列

[0592]

SEQ ID NO	序列	说明
	GERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLL QAWDLYYHVFRRISKGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMPNPRPGKPSAPSLALGPSPGASPS WRAAPKASDLLGARGPGGTFQGRDLRGGAHASSSSLNPMPPSQLQLPTLPLVMVAPSGARL GPLPHLQALLQDRPHFMHQLSTVDAHARTPVLQVHPLESPAMISLTPPTTATGVFSLKARPGL PPGINVASLEWVSREPALLCTFPNPSAPRKDSTLSAVPQSSYPLLANGVCKWPGCEKVFEEPE DFLKHCQADHLLDEKGRAQCLLQREMVQSLEQQLVLEKEKLSAMQAHLAGKMALTKASSV ASSDKGSCCIVAAGSQGPVVPAWSGPREAPDSLFAVRRHLWGSHGNSTFPEFLHNMDYFKFH NMRPPFTYATLIRWAILEAPEKQRTLNEIYHWFTRMFAFFRNHPATWKNAIRHNLSLHKCFV RVESEKGAVWTVDELEFRKKRSQRPSRCSNPTPGP	
81	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC ATGGGGGCAGGTGCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCT TCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACA GCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCC AACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGC GACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGT GCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACG ACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGC CAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGC CAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCC GCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACA CGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGC ACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGG GCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCT CCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGGGCGTGC AGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGC GTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAG AAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGG GCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCC TATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTG GAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCC CTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCC CTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAAT CTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAG GGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATA CCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAG CCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAA CTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGC CCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGT GGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGC AACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCC ACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCAC AGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGG GATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAAGACACG ATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGG TCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTA ATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGC AGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCG AGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGG ATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGG AACTGCAAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAG AGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTT GGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAA CGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGAT	LNGFRe-μDISC-FOXP3c DNA 核苷酸序列(仅编码序列;密码子优化的;我们的 DISC 架构版本 6)

[0593]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCC AAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAGGGAAGCGGAGCGACT AACTTCAGCCTGCTTAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGCCTAA TCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTGGCGCCTCT CCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGACCTGGCGG CACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGCCTTAATCC TATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTCCTAGCGG AGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCCACTTCAT GCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTCACCCTCT GGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGTTCAGCCT GAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGGGTGTCCA GAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGACAGCACA CTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAGTGGCCT GGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGCCGATCA TCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGCAGTCTC TGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCACCTGGCC GGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAGCTGCTG CATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAGAGAGGC CCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTCTACTTTC CCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCCATTCACC TACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAACCCTGAA CGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGCCACCTGG AAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGGAATCTGA GAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAGCCAGCGG CCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTTGA	
82	MPLGLLWLGLALLGALHAQAMGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHS GECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVE ADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHV DPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIA STVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKRGVQVETISPGDGRT FPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRDRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKL TISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVELLKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLI ISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPP KGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTA LLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKE TSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGH LLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPS SSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSLNTDAYLSLQELQGSGATNFSLLK QAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQA YGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKGSGATNFSLLKQAGDVEENP GPMPNPRPGKPSAPSLALGPSPGASPSWRAAPKASDLLGARGPGGTFQGRDLRGGAHASSSS LNPMPPSQLQLPTLPLVMVAPSGARLGPLPHLQALLQDRPHFMHQLSTVDAHARTPVLQVHP LESPAMISLTPPTTATGVFSLKARPGLPPGINVASLEWVSREPALLCTFPNPSAPRKDSTLSAVP QSSYPLLANGVCKWPGCEKVFEEPEDFLKHCQADHLLDEKGRAQCLLQREMVQSLEQQLVL EKEKLSAMQAHLAGKMALTKASSVASSDKGSCCIVAAGSQGPVVPAWSGPREAPDSLFAVR RHLWGSHGNSTFPEFLHNMDYFKFHNMRPPFTYATLIRWAILEAPEKQRTLNEIYHWFTRMF AFFRNHPATWKNAIRHNLSLHKCFVRVESEKGAVWTVDELEFRKKRSQRPSRCSNPTPGP*	LNGFRe-μDISC-FOXP3cDNA 氨基酸序列
83	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT	DISC 核苷酸序列

[0594]

SEQ ID NO	序列	说明
	CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC TACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGG CACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTA TCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGC GAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAG AGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGG AGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAG GCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAA GACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATC ATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTC AAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGC GATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGG CGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTC AACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCTTACGAGCTGCT TCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATCGAAGCTTGTCA AGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGAGTCGCCGGTGC GCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGATGATGCTTATTG CACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGGGGGACCTTCC CCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCCGCCGTCCCTC CAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCACCCCCGGCGT ACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGCTGGGGAGGA AGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGCCTCCAGGTC AAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTTATCTCTCAC TGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTACTAATTTTT CTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCATGAG GGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTTGAA GTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGACAAG TTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAATACA TGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCTTTA GGCGCATTAGTAAG	（仅编码序列；密码子优化的；我们的 DISC 架构版本 6）
84	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCY TLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEE ASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWL KKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLL QQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPT GSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPR DWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNA RLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLVGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYF GERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLL QAWDLYYHVFRRISK	DISC 氨基酸序列
85	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC	μDISC 核苷酸序列

[0595]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC TACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGG CACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTA TCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGC GAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAG AGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGG AGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAG GCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAA GACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATC ATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTC AAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGC GATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGG CGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTC AACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCAC TGCAGGAACTGCAAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATG TTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTG TACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATG ATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGA CCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACT TGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAG	（仅编码序列；密码子优化的；我们的 DISC 架构版本 6）
86	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCY TLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEE ASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWL KKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLL QQDKVPEPASLSLNTDAYLSLQELQGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYF GERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLL QAWDLYYHVFRRISK	μDISC 氨基酸序列
87	ATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGG CCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTT TGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGG AGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTG ATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCT GCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGG CAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTT CATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGT GCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGG AGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGG GCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCT CCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCTTACGAG CTGCTTCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATCGAAGCT	CISCβ-DN 核苷酸序列（仅编码序列；密码子优化的；我们的 DISC 架构版本 6）

SEQ ID NO	序列	说明
	TGTCAAGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGAGTCGCC GGTGCGCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGATGATGCT TATTGCACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGGGGGAC CTTCCCCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCCGCCGT CCCTCCAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCACCCCCG GCGTACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGCTGGGG AGGAAGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGCCTCCA GGTCAAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTTATCTC TCACTGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTACTAAT TTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCAT GAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTT GAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGAC AAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAAT ACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCT TTAGGCGCATTAGTAAG	
88	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMER GPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKD TIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQK WLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFF HLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFS PSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLRE AGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLVGSGATN FSLLKQAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETS FNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISK	CISCβ-DN 氨基酸序列
89	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC GACTAACTTCAGCCTGCTTAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGC CTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTGGCGC CTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGACCTGG CGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGCCTTAA TCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTCCTAGC GGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCCACTTC ATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTCACCCT CTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGTTCAGC CTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGGGTGTCC AGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGACAGCAC ACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAGTGGCC TGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGCCGATC ATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGCAGTCT CTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCACCTGGC CGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAGCTGCT GCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAGAGAGG	CISCγ-FOXP3cDNA-LNGFR 核苷酸序列（仅编码序列；密码子优化的；我们的 DISC 架构版本 6）

[0596]

[0597]

SEQ ID NO	序列	说明
	CCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTCTACTTT CCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCCATTCAC CTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAACCCTGA ACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGCCACCTG GAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGGAATCTG AGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAGCCAGCG GCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTGGAAGCGGAGCGACTAACTTCAGCC TGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGGGGGCAGGTGCCACC GGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGGGGGTGTCCCTTGGA GGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGTGAGTGCTGCAAAGC CTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCAGACCGTGTGTGAGC CCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCGAGCCGTGCAAGCCG TGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTGGAGGCCGACGACGC CGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGGGCGCTGCGAGGCGT GCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGACAAGCAGAACACC GTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACCACGTGGACCCGTG CCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAGTGCACACGCTGGG CCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTCCACACCCCCAGAG GGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTCCAGAACAAGACCT CATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGCTCCCAGCCCGTGG TGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATCCTGGCTGCTGTGG TTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGA	
90	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCY TLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMPNPRPGKPSAPSLALGPSPGASPSWRAAPKASDL LGARGPGGTFQGRDLRGGAHASSSSLNPMPPSQLQLPTLPLVMVAPSGARLGPLPHLQALLQ DRPHFMHQLSTVDAHARTPVLQVHPLESPAMISLTPPTTATGVFSLKARPGLPPGINVASLEW VSREPALLCTFPNPSAPRKDSTLSAVPQSSYPLLANGVCKWPGCEKVFEEPEDFLKHCQADHL LDEKGRAQCLLQREMVQSLEQQLVLEKEKLSAMQAHLAGKMALTKASSVASSDKGSCCIVA AGSQGPVVPAWSGPREAPDSLFAVRRHLWGSHGNSTFPEFLHNMDYFKFHNMRPPFTYATLI RWAILEAPEKQRTLNEIYHWFTRMFAFFRNHPATWKNAIRHNLSLHKCFVRVESEKGAVWT VDELEFRKKRSQRPSRCSNPTPGPGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMGAGATGRAMDGPRLL LLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGANQTVCEPCLDSVTFSDVVS ATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGRCEACRVCEAGSGLVFSCQ DKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTRWADAECEEIPGRWITRSTP PEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTRGTTDNLIPVYCSILAAVVV GLVAYIAFKR*	CISCγ-FOXP3 cDNA-LNGFR 氨基酸序列
91	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC GACTAACTTCAGCCTGCTTAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGG	CISCγ-LNGFR-FOXP3 cDNA 核苷酸序列（仅编码序列；密码子优化的；我们的 DISC 架构版本 6）

[0598]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGGCAGGTGCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGG GGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGT GAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCA GACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCG AGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTG GAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGG GCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGA CAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACC ACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAG TGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTC CACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTC CAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGC TCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATC CTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGGGAAGCGGAGCG ACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGCC TAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTGGCGCC TCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGACCTGGC GGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGCCTTAAT CCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTCCTAGCG GAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCCACTTCA TGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTCACCCTC TGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGTTCAGCC TGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGGGTGTCCA GAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGACAGCACA CTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAGTGGCCT GGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGCCGATCA TCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGCAGTCTC TGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCACCTGGCC GGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAGCTGCTG CATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAGAGAGGC CCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTCTACTTTC CCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCCATTCACC TACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAACCCTGAA CGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGCCACCTGG AAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGGAATCTGA GAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAGCCAGCGG CCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTTGA	
92	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC GACTAACTTCAGCCTGCTTAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGG GGGCAGGTGCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCTTCTGG GGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACAGCGGT	CISCγ-LNGFR-FOXP3 cDNA

[0599]

SEQ ID NO	序列	说明
	GAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCCAACCA GACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGCGACCG AGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGTGCGTG GAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACGACTGG GCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGCCAGGA CAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGCCAACC ACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCCGCGAG TGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACACGGTC CACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGCACCTC CAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGGGCAGC TCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCTCCATC CTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGGGAAGCGGAGCG ACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCCTGGACCGATGCC TAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTGGCGCC TCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGACCTGGC GGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGCCTTAAT CCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTCCTAGCG GAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCCACTTCA TGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTCACCCTC TGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGTTCAGCC TGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGGGTGTCCA GAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGACAGCACA CTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAGTGGCCT GGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGCCGATCA TCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGCAGTCTC TGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCACCTGGCC GGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAGCTGCTG CATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAGAGAGGC CCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTCTACTTTC CCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCCATTCACC TACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAACCCTGAA CGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGCCACCTGG AAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGGAATCTGA GAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAGCCAGCGG CCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTTGA	
93	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHG NFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPE T	IL2Rγ-CISC 氨基酸序列
94	(MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMME RGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKGKDTIP WLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWL SSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLP DALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSL LGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAG EEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV	IL2Rβ-CISC
95	(MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGGGSQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQ SVDYRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEA VVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDY SERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET	IL2Rγ-CISC

[0600]

SEQ ID NO	序列	说明
96	(MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMME RGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKGGSKPF ENLRLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQ EWICLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLS GAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGG LAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVY FTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAP GGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPRE GVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV	IL2Rβ-CISC
97	(MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGQNLVIPWAPENLTLHKLSESQLELNWNNRFLNHCLEHLVQYRTDWDHSWTEQSVD YRHKFSLPSVDGQKRYTFRVRSRFNPLCGSAQHWSEWSHPIHWGSNTSKENPFLFALEAVVIS VGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERL CLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLKPET	IL2Rγ-CISC
98	(MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMME RGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKKPFENL RLMAPISLQVVHVETHRCNISWEISQASHYFERHLEFEARTLSPGHTWEEAPLLTLKQKQEWI CLETLTPDTQYEFQVRVKPLQGEFTTWSPWSQPLAFRTKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAF GFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLA PEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFT YDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGG SGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVS FPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV	IL2Rβ-CISC
99	(MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYH GNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK PET	IL2Rγ-CISC
100	(MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMME RGPQTLKETSWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEH GGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFT NQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPS RDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQ PPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTH LV	IL2Rβ-CISC
101	(MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMME RGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKGEINNS SGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCKKPRKNLNVSFN PESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESEKQRLGGDVQSPNCPSEDVVITPESFGR DSSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSLGTTNSTLPPPFSLQSGILTL NPVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ	IL7Rα-CISC
102	(MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSS EHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSC FTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTF PSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDF QPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPT HLV	IL2Rβ-CISC
103	(MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE	IL2Rγ-CISC

[0601]

SEQ ID NO	序列	说明
	LLKLEGGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVTEYH GNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCYTLK PET	
104	(MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGEINNSSGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCK KPRKNLNVSFNPESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESEKQRLGGDVQSPNCPS EDVVITPESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSLGTTNSTL PPPFSLQSGILTLNPVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ	IL2Rα-CISC
105	(MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLEGEINNSSGEMDPILLTISILSFFSVALLVILACVLWKKRIKPIVWPSLPDHKKTLEHLCK KPRKNLNVSFNPESFLDCQIHRVDDIQARDEVEGFLQDTFPQQLEESEKQRLGGDVQSPNCPS EDVVITPESFGRDSSLTCLAGNVSACDAPILSSSRSLDCRESGKNGPHVYQDLLLSLGTTNSTL PPPFSLQSGILTLNPVAQGQPILTSLGSNQEEAYVTMSSFYQNQ	IL7Rα-CISC
106	((MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKVDSSR DRNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVE LLKLGEETAWISLVTALHLVLGLSAVLGLLLLRWQFPAHYRRLRHALWPSLPDLHRVLGQYL RDTAALSPPKATVSDTCEEVEPSLLEILPKSSERTPLPLCSSQAQMDYRRLQPSCLGTMPLSVC PPMAESGSCCTTHIANHSYLPLSYWQQP	MPL-CISC
107	((AGCTTAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGTAGTCTTGCAACATGGTAACGATGAGTTA GCAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGCATGCCGATTGGTGGAAGTAAGGT GGTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGACATGGATTGGACGAACC ACTGAATTGCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCTAGCTCGATACAATAAACGG GTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACT GCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGT GACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGT GGCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAG GACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGC CAAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATT AAGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGA AAAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTT AATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACC ATCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTA TTGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGG AAGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGG AGGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAA TTGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAA AAGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTA TGGGCGCAGCCTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGC AGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACA GTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGA TCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCC TTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGAT GGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAAT CGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGT TTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATA GTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTT AGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGAC AGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGAT TAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGG	表达载体

[0602]

SEQ ID NO	序列	说明
	TACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATT ACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCGAGAAGC TTGATATCGAATTCCCACGGGGTTGGACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGG CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGG AACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAG GGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCAT CAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACC AATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGA GCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGGTGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTG CTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGA GACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGC ACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAG CCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGC CCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAG CAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGC TGAAGCTGGGCGAGGGCGGTAGTCAGAACCTTGTGATACCATGGGCCCCAGAAAATCTC ACACTTCATAAACTTTCCGAATCACAACTCGAACTCAACTGGAATAACCGGTTCCTGAAT CACTGTCTTGAACACCTGGTACAATATCGGACCGACTGGGATCACTCATGGACAGAACA ATCTGTGGACTATAGGCACAAATTCTCACTCCCAAGCGTAGACGGCCAAAAAAGATACA CTTTTCGCGTACGATCCCGCTTTAATCCTCTCTGCGGCTCTGCTCAGCACTGGAGTGAATG GTCCCATCCCATTCATTGGGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTCTGTTCGCATT GGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTTGTGTGTGTAC TTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGAAGATCTCGTC ACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCTGGCCGAATCC CTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACCAAAAGGCGGG GCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGTATTGGGCCCC TCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAA GCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGC TGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGC ACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATG TTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGA GACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAA AGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACG TGTTTCGGAGAATCTCCAAGGGAGGTTCAAAACCTTTTGAGAACCTTAGACTGATGGCGC CCATCTCTCTGCAGGTAGTTCACGTTGAGACCCATAGATGCAATATAAGCTGGGAAATCT CACAAGCCAGCCATTACTTTGAACGGCATTTGGAATTCGAGGCCCGAACACTTTCCCCCG GTCATACGTGGGAAGAAGCTCCTCTCTTGACGCTGAAGCAGAAGCAGGAGTGGATTTGTC TGGAGACTTTGACTCCTGATACTCAGTATGAGTTCCAAGTTCGGGTGAAACCACTCCAAG GCGAGTTCACGACGTGGTCTCCGTGGAGTCAACCGTTGGCGTTCCGCACGAAGCCCGCTG CCCTTGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGTGGTGCGT TTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAA AAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGA GCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCG GGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCA ACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCT TACGAGCTGCTTCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATC GAAGCTTGTCAAGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGA GTCGCCGGTGCGCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGAT GATGCTTATTGCACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGG GGGACCTTCCCCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCC GCCGTCCCTCCAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCAC CCCCGGCGTACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGC TGGGGAGGAAGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGC	

[0603]

SEQ ID NO	序列	说明
	CTCCAGGTCAAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTT ATCTCTCACTGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTA CTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCTGGTCCAGTGAGCA AGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTA AACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGAC CACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACG ACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGG ACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAAC CGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCT GGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCA TCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGAC CACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTA CCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCC TGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAA ACTAGTGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTT AACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTA TTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAT GAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCC CCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGG CTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCAT GGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTC GGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCG CGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGAA TTCGAGCTCGGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTT TTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCTGC TTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTA ACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTG TGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGG AAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGA AATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAA GCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTT GTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCTAACTCCGC CCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGA GGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGG CTTTTGCGTCGAGACGTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTG GCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTT GCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCT TCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATT AAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAG CGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAA GCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCC AAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTT CGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAA CACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTA TTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAAC GTTTACAATTTCCCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTAT TTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCA ATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTT TTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATG CTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAG ATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGC	

[0604]

SEQ ID NO	序列	说明
	TATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATAC ACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATG GCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCC AACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATG GGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAA CGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAA CTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATA AAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAAT CTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAG CCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAAT AGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTT TACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGA AGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGC GTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAAT CTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGA GCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGT CCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATA CCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACC GGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGG TTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGC GTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTA AGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGT ATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTC GTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGG CCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAAC CGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGC GAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCG TTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTG AGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTA TGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACA GCTATGACCATGATTACGCCAAGCGCGCAATTAACCCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTG GAGCTGCA	
108	(AGCTTAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGTAGTCTTGCAACATGGTAACGATGAGTTAG CAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGCATGCCGATTGGTGGAAGTAAGGTG GTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGACATGGATTGGACGAACCA CTGAATTGCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCTAGCTCGATACAATAAACGGG TCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTG CTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTG ACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTG GCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGG ACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCC AAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTA AGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAA AAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTA ATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCA TCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTAT TGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGA AGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGA GGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAAT TGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAA AGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTAT GGGCGCAGCCTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGC AGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACA	表达载体

[0605]

SEQ ID NO	序列	说明
	GTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGA TCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCC TTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGAT GGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAAT CGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGT TTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATA GTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTT AGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGAC AGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGAT TAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGG TACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATT ACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCGAGAAGC TTGATATCGAATTCCCACGGGGTTGGACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGG CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGG AACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAG GGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCAT CAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACC AATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGA GCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGGTGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTG CTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGA GACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGC ACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAG CCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGC CCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAG CAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGC TGAAGCTGGGCGAGCAAAACTTGGTGATTCCTTGGGCCCCAGAAAATCTCACGCTTCACA AGTTGTCCGAATCCCAGCTCGAGCTCAACTGGAATAATAGATTTCTTAATCATTGTTTGG AACACCTGGTTCAATATAGAACGGATTGGGACCACTCATGGACCGAGCAGTCAGTTGAC TACCGCCACAAATTTTCACTTCCCAGCGTAGATGGGCAGAAGAGGTACACATTTAGGGTC AGATCCAGGTTTAATCCTCTGTGTGGTTCTGCTCAACACTGGTCTGAGTGGAGCCATCCG ATCCACTGGGGCTCAAATACCTCTAAAGAAAATCCGTTCCTCTTTGCGCTCGAAGCCGTT GTTATCAGCGTCGGAAGCATGGGACTTATCATTTCCCTTCTCTGCGTGTACTTCTGGCTGG AGCGGACGATGCCGCGGATTCCGACGCTCAAAAACCTGGAGGACCTTGTAACAGAATAT CACGGTAATTTCTCCGCTTGGAGTGGCGTATCAAAGGGGCTTGCTGAGTCCCTTCAACCG GATTACTCTGAGCGCCTCTGCTTGGTGTCCGAGATACCTCCCAAAGGAGGTGCACTTGGG GAGGGGCCAGGCGCGTCCCCTTGCAATCAGCATAGTCCGTATTGGGCGCCCCCCTGTTAT ACCCTCAAACCGGAAACGGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGG AGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCT GGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCT GGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGC TGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTT AACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGA AGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGA GAATCTCCAAGAAACCTTTTGAGAACCTTAGACTGATGGCGCCCATCTCTCTGCAGGTAG TTCACGTTGAGACCCATAGATGCAATATAAGCTGGGAAATCTCACAAGCCAGCCATTACT TTGAACGGCATTTGGAATTCGAGGCCCGAACACTTTCCCCCGGTCATACGTGGGAAGAAG CTCCTCTCTTGACGCTGAAGCAGAAGCAGGAGTGGATTTGTCTGGAGACTTTGACTCCTG ATACTCAGTATGAGTTCCAAGTTCGGGTGAAACCACTCCAAGGCGAGTTCACGACGTGGT CTCCGTGGAGTCAACCGTTGGCGTTCCGCACGAAGCCCGCTGCCCTTGGCAAAGACACGA TTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGTGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGT CTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAA TACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCA GAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGA	

[0606]

SEQ ID NO	序列	说明
	GATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGA TAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCTTACGAGCTGCTTCACCAA TCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATCGAAGCTTGTCAAGTTTAC TTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGAGTCGCCGGTGCGCCCAC GGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGATGATGCTTATTGCACTTTT CCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGGGGGACCTTCCCCCCCTT CTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCCGCCGTCCCTCCAGGAG CGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCACCCCCGGCGTACCTGAC CTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGCTGGGGAGGAAGTTCCG GACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGCCTCCAGGTCAAGGCGA GTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGA ACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTG AAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCTGGTCCAGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTT CACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCA GCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATC TGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGC GTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCC ATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAA GACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGG GCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAAC AGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAA GATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACA CCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCG CCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACC GCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAACTAGTGTCGACAATCA ACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTT ACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTT TCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTT GTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGC ATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGG CGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTG ACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACGTCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGC CACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGA CCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCT CAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTGGAATTCGAGCTCGGTACCTT TAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATCTTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGG GGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAACGAAGACAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGG TCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTG CTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTG ACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTA GTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAACTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGA GTGAGAGGAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAA ATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAA TGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATT CTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTC TGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCGTCGAGAC GTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACGCGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAA CGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAACTTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCT TTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGC AGCCTGAATGGCGAATGGCGCGACGCGCCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGT GGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGC TTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGG CTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAG	

[0607]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTG GAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATC TCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATG AGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCC AGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAATACAT TCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAA AGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTT GCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGT TGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTT TTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGG TATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGA ATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAA GAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGA CAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTA ACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGA CACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACT TACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGAC CACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTG AGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCG TAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCT GAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATA CTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTG ATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCG TAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCA AACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCT TTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTGTA GCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCT AATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTC AAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACAC AGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGA GAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGG TCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGT CCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGC GGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGC CTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCC TTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAG CGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTC ATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAACGCA ATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTC GTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATG ATTACGCCAAGCGCGCAATTAACCCTCACTAAAGGGAACAAAAGCTGGAGCTGCA	
109	(AGCTTAATGTAGTCTTATGCAATACTCTTGTAGTCTTGCAACATGGTAACGATGAGTTAG CAACATGCCTTACAAGGAGAGAAAAAGCACCGTGCATGCCGATTGGTGGAAGTAAGGTG GTACGATCGTGCCTTATTAGGAAGGCAACAGACGGGTCTGACATGGATTGGACGAACCA CTGAATTGCCGCATTGCAGAGATATTGTATTTAAGTGCCTAGCTCGATACAATAAACGGG TCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGCTCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTG CTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTCAAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTG ACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTAGTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTG GCGCCCGAACAGGGACTTGAAAGCGAAAGGGAAACCAGAGGAGCTCTCTCGACGCAGG ACTCGGCTTGCTGAAGCGCGCACGGCAAGAGGCGAGGGGCGGCGACTGGTGAGTACGCC AAAAATTTTGACTAGCGGAGGCTAGAAGGAGAGAGATGGGTGCGAGAGCGTCAGTATTA AGCGGGGGAGAATTAGATCGCGATGGGAAAAAATTCGGTTAAGGCCAGGGGGAAAGAA AAAATATAAATTAAAACATATAGTATGGGCAAGCAGGGAGCTAGAACGATTCGCAGTTA	表达载体

[0608]

SEQ ID NO	序列	说明
	ATCCTGGCCTGTTAGAAACATCAGAAGGCTGTAGACAAATACTGGGACAGCTACAACCA TCCCTTCAGACAGGATCAGAAGAACTTAGATCATTATATAATACAGTAGCAACCCTCTAT TGTGTGCATCAAAGGATAGAGATAAAAGACACCAAGGAAGCTTTAGACAAGATAGAGGA AGAGCAAAACAAAAGTAAGACCACCGCACAGCAAGCGGCCGCTGATCTTCAGACCTGGA GGAGGAGATATGAGGGACAATTGGAGAAGTGAATTATATAAATATAAAGTAGTAAAAAT TGAACCATTAGGAGTAGCACCCACCAAGGCAAAGAGAAGAGTGGTGCAGAGAGAAAAA AGAGCAGTGGGAATAGGAGCTTTGTTCCTTGGGTTCTTGGGAGCAGCAGGAAGCACTAT GGGCGCAGCCTCAATGACGCTGACGGTACAGGCCAGACAATTATTGTCTGGTATAGTGC AGCAGCAGAACAATTTGCTGAGGGCTATTGAGGCGCAACAGCATCTGTTGCAACTCACA GTCTGGGGCATCAAGCAGCTCCAGGCAAGAATCCTGGCTGTGGAAAGATACCTAAAGGA TCAACAGCTCCTGGGGATTTGGGGTTGCTCTGGAAAACTCATTTGCACCACTGCTGTGCC TTGGAATGCTAGTTGGAGTAATAAATCTCTGGAACAGATTTGGAATCACACGACCTGGAT GGAGTGGGACAGAGAAATTAACAATTACACAAGCTTAATACACTCCTTAATTGAAGAAT CGCAAAACCAGCAAGAAAAGAATGAACAAGAATTATTGGAATTAGATAAATGGGCAAGT TTGTGGAATTGGTTTAACATAACAAATTGGCTGTGGTATATAAAATTATTCATAATGATA GTAGGAGGCTTGGTAGGTTTAAGAATAGTTTTTGCTGTACTTTCTATAGTGAATAGAGTT AGGCAGGGATATTCACCATTATCGTTTCAGACCCACCTCCCAACCCCGAGGGGACCCGAC AGGCCCGAAGGAATAGAAGAAGAAGGTGGAGAGAGAGACAGAGACAGATCCATTCGAT TAGTGAACGGATCTCGACGGTATCGGTTAACTTTTAAAAGAAAAGGGGGGATTGGGGGG TACAGTGCAGGGGAAAGAATAGTAGACATAATAGCAACAGACATACAAACTAAAGAATT ACAAAAACAAATTACAAAAATTCAAAATTTTATCGATCACGAGACTAGCCTCGAGAAGC TTGATATCGAATTCCCACGGGGTTGGACGCGTAGGAACAGAGAAACAGGAGAATATGGG CCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGG AACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAG GGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCGCCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCAT CAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATGACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACC AATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCTGCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGA GCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATCGCTAGCACCGGTGCCGCCACCATGCCTCTGGGCCTG CTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCCGGCGTGCAGGTGGA GACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCAGACCTGCGTGGTGC ACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCCGGGATAGAAACAAG CCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGGGAGGAGGGCGTGGC CCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGACTACGCCTATGGAG CAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTTCGATGTGGAGCTGC TGAAGCTGGGCGAGGGATCCAACACATCAAAAGAGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAG GCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTATTATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCT GGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTCAAGAATCTGGAAGATCTCGTCACA GAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGTCTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTC CAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCCGAAATACCACCAAAAGGCGGGGCT CTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCAACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCC TTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGCTACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCA GGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGC TGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACG AGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTC GAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGAC ATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGT ACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGT TTCGGAGAATCTCCAAGGGCAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGC TGAGTGGTGCGTTTGGTTTCATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGG CCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCA GCTTTCTTCAGAGCATGGAGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCA AGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGAC AAGGTTACCCAACTTCTCCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCC	

[0609]

SEQ ID NO	序列	说明
	AACCACTCTCTTACGAGCTGCTTCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATG CGCTGGAAATCGAAGCTTGTCAAGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATC CCGACGAAGGAGTCGCCGGTGCGCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCT CAGGAGAAGATGATGCTTATTGCACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCC ATCTCTTTTGGGGGGACCTTCCCCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGA GGAGCGGATGCCGCCGTCCCTCCAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCAC TTGGACCCCCCACCCCCGGCGTACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGT GCTGCGAGAGGCTGGGGAGGAAGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTC CATGGAGTAGGCCTCCAGGTCAAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTG AATACAGACGCTTATCTCTCACTGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTA GGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCT GGTCCAGTGAGCAAGGGCGAGGAGCTGTTCACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTCGAGCT GGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCA CCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCGTGCCCTGGC CCACCCTCGTGACCACCCTGACCTACGGCGTGCAGTGCTTCAGCCGCTACCCCGACCACA TGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACC ATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGA CACCCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGGCAACATCC TGGGGCACAAGCTGGAGTACAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAG CAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGT GCAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGC CCGACAACCACTACCTGAGCACCCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGC GATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAG CTGTACAAGTAAACTAGTGTCGACAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTG ACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTT GTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGC TGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTT TGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGAC TTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGC TGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTTGTCGGGGAAGCTGACG TCCTTTCCATGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCT ACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCG GCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCC CCGCCTGGAATTCGAGCTCGGTACCTTTAAGACCAATGACTTACAAGGCAGCTGTAGATC TTAGCCACTTTTTAAAAGAAAAGGGGGGACTGGAAGGGCTAATTCACTCCCAACGAAGA CAAGATCTGCTTTTTGCTTGTACTGGGTCTCTCTGGTTAGACCAGATCTGAGCCTGGGAGC TCTCTGGCTAACTAGGGAACCCACTGCTTAAGCCTCAATAAAGCTTGCCTTGAGTGCTTC AAGTAGTGTGTGCCCGTCTGTTGTGTGACTCTGGTAACTAGAGATCCCTCAGACCCTTTTA GTCAGTGTGGAAAATCTCTAGCAGTAGTAGTTCATGTCATCTTATTATTCAGTATTTATAA CTTGCAAAGAAATGAATATCAGAGAGTGAGAGGAACTTGTTTATTGCAGCTTATAATGGT TACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTCACAAATAAAGCATTTTTTTCACTGCATTCT AGTTGTGGTTTGTCCAAACTCATCAATGTATCTTATCATGTCTGGCTCTAGCTATCCCGCC CCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTAT GCAGAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTT GGAGGCCTAGGCTTTTGCGTCGAGACGTACCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACG CGCGCTCACTGGCCGTCGTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCCTGGCGTTACCCAAC TTAATCGCCTTGCAGCACATCCCCCTTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCCCGCA CCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGCGACGCGCCCTGTA GCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCC AGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCGCCGGCTT TCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCAC CTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAG ACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAA	

[0610]

SEQ ID NO	序列	说明
	CTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGAT TTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAA AATATTAACGTTTACAATTTCCCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCT ATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGAT AAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCC TTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAA GTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAA CAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTT TAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGG TCGCCGCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCA TCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAA CACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTT GCACAACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAG CCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGC AAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATG GAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATT GCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCC AGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGG ATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGT CAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAG GATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCG TTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTC TGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGC CGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATAC CAAATACTGTCCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCAC CGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGT CGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGC TGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAG ATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACA GGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGG AAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTT TTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTT ACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATT CTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGA CCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCC TCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAA AGCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGG CTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCA CACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCGCGCAATTAACCCTCACTAAAGGG AACAAAAGCTGGAGCTGCA	
110	(ATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCT GGCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGG ACCTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCA GCCTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGC TCCTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACC CCACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGT TCACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGT GTTCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATG GGTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGA CAGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAA GTGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGG CCGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTG CAGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCA	密码子优化的人 FOXP3 cDNA，无终止密码子

[0611]

SEQ ID NO	序列	说明
	CCTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCA GCTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTA GAGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACT CTACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTC CATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGA ACCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCT GCCACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGT GGAATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGA AGCCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCT)	
111	(ATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCTCCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCT GGCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAGCCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGG ACCTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGAGGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCA GCCTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTGCCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGC TCCTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCATCTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACC CCACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCCCACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGT TCACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTGACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGT GTTCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCTGGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATG GGTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTCCCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGA CAGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTATCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAA GTGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACCCGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGG CCGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCCAGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTG CAGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAAGAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCA CCTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAGCAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCA GCTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACCTGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTA GAGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAGACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACT CTACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTACTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTC CATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCATTCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGA ACCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGATGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCT GCCACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGAGCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGT GGAATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGACGAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGA AGCCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACCTGGACCTTGA)	密码子优化的人 FOXP3 cDNA，有终止密码子
112	MEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISK	裸 FRB 结构域
113	MEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISK	裸 FRB 结构域
114	ATGGCACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGG CCTATCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTT TGGCGAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGG AGAGAGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTG ATGGAGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCT GCAGGCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGG CAAAGACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTT CATCATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGT GCTCAAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGG AGGCGATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGG GCTGGCGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCT CCTTCAACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCTTACGAG CTGCTTCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATCGAAGCT TGTCAAGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGAGTCGCC GGTGCGCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGATGATGCT TATTGCACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGGGGGAC CTTCCCCCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCCGCCGT CCCTCCAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCACCCCCG	CISCβ: FRB-IL2Rβ; 核苷酸序列

[0612]

SEQ ID NO	序列	说明
	GCGTACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGCTGGGG AGGAAGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGCCTCCA GGTCAAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTTATCTC TCACTGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTA	
115	MALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMER GPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKD TIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWLKKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQK WLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLLQQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFF HLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPTGSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFS PSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPRDWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPEL VLRE AGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNARLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLV	CISCβ: FRB-IL2Rβ 氨基酸序列
116	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACT	CISCγ: FKBP-IL2Rγ; 核苷酸序列
117	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCY TLKPET	CISCγ: FKBP-IL2Rγ 氨基酸序列
118	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC TACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGG CACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTA TCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGC GAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAG AGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGG AGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAG GCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAA GACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATC ATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTC AAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGC	DISC: CISC-FRB; μDISC: μCISC-FRB DISC: CISC-FRB; 核苷酸序列

[0613]

SEQ ID NO	序列	说明
	GATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGG CGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTC AACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTCCAACCACTCTCTTACGAGCTGCT TCACCAATCAGGGATACTTCTTTTTCCACCTTCCCGATGCGCTGGAAATCGAAGCTTGTCA AGTTTACTTTACCTATGATCCATATAGCGAGGAAGATCCCGACGAAGGAGTCGCCGGTGC GCCCACGGGTTCCTCACCCCAACCTCTCCAGCCTCTCTCAGGAGAAGATGATGCTTATTG CACTTTTCCCAGTAGAGACGATCTCCTCCTCTTTTCTCCATCTCTTTTGGGGGGACCTTCC CCCCCTTCTACGGCACCTGGCGGGTCTGGTGCTGGCGAGGAGCGGATGCCGCCGTCCCTC CAGGAGCGAGTACCACGAGATTGGGATCCCCAGCCACTTGGACCCCCCACCCCCGGCGT ACCTGACCTTGTCGATTTTCAACCTCCCCCTGAATTGGTGCTGCGAGAGGCTGGGGAGGA AGTTCCGGACGCTGGGCCGAGGGAGGGCGTGTCCTTTCCATGGAGTAGGCCTCCAGGTC AAGGCGAGTTTAGGGCTCTCAACGCGCGGCTGCCGTTGAATACAGACGCTTATCTCTCAC TGCAGGAACTGCAAGGTCAGGACCCAACACATCTTGTAGGATCTGGTGCTACTAATTTTT CTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATGTTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCATGAG GGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTTGAA GTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGACAAG TTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAATACA TGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCTTTA GGCGCATTAGTAAG	
119	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCY TLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEE ASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWL KKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLL QQDKVPEPASLSSNHSLTSCFTNQGYFFFHLPDALEIEACQVYFTYDPYSEEDPDEGVAGAPT GSSPQPLQPLSGEDDAYCTFPSRDDLLLFSPSLLGGPSPPSTAPGGSGAGEERMPPSLQERVPR DWDPQPLGPPTPGVPDLVDFQPPPELVLREAGEEVPDAGPREGVSFPWSRPPGQGEFRALNA RLPLNTDAYLSLQELQGQDPTHLVGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYF GERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLL QAWDLYYHVFRRISK	DISC: CISC-FRB; μDISC 氨基酸序列
120	GAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTGTACTTTGGTGAGCGCAATGT GAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATGATGGAACGCGGACCCCAGA CCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGACCTGATGGAAGCCCAGGAA TGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACTTGACCCAAGCGTGGGACCT GTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAG	FRB：在细胞内表达以充当雷帕霉素的诱饵：FRB；核苷酸序列
121	EMWHEGLEEASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQE WCRKYMKSGNVKDLTQAWDLYYHVFRRISK	FRB 氨基酸序列
122	ATGGGGGCAGGTGCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCT TCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACA GCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCC AACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGC GACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGT GCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACG ACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGC CAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGC	LNGFR 编码序列，有终止密码子

[0614]

SEQ ID NO	序列	说明
	CAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCC GCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACA CGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGC ACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGG GCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCT CCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGGTGA	
123	GGAAGCGGAGCGACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCCGGAGATGTGGAGGAAAACCC TGGACCG	LNGFRe ：LNGFR 表位编码序列 2A：P2A 自切割肽
124	TGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTGGACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTA TGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGC TGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACATGTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAG GAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATCTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTC CTTTCCCCTATTGTCTAC	设计用于 TALEN 和 Cas9 方法两者的 0.25kb 人 FOXP3 5’HA
125	CATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTG TGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACATGTCCCAGCCAATGCCTG CTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATCTCATACCGCCCTAGCA CACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTGGACAAGGACCCGATGC CCAACCCCAGGCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGGCCCTTGGCCCATCCCC	用于 Cas9-T9 的 0.3kb 人 FOXP3 5’HA
126	AGCCTGTGCAGGGTGCAGGGAGGGCTAGAGGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGG AGGGGGAAACAACCATTGCCCTCATAGAGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGT GGGCAGGCAAGCCAGGTGCTGGACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGT ACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCA ACTATGGGGCCCCTCGGGACATGTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCA CGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATCTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCT ATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTGGACAAGGACCCGATGCCCAACCCCAGGCCTGGCAAGC CCTCGGCCCCTTCCTTGGCCCTTGGCCCATCCCC	用于 Cas9-T9 的 0.45kb 人 FOXP3 5’HA
127	ATCACTTGCCAGGACTGTTACAATAGCCTCCTCACTAGCCCCACTCACAGCAGCCAGATG AATCTTTTGAGTCCATGCCTAGTCACTGGGGCAAAATAGGACTCCGAGGAGAAAGTCCG AGACCAGCTCCGGCAAGATGAGCAAACACAGCCTGTGCAGGGTGCAGGGAGGGCTAGA GGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGGAGGGGGAAACAACCATTGCCCTCATAGAG GACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTGGACCTCTG CACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTGTGTGTGT GTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACATGTCCCAGC CAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATCTCATACC GCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTGGACAAGG ACCCGATGCCCAACCCCAGGCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGGCCCTTGGCCCAT CCCC	用于 Cas9-T9 的 0.6kb 人 FOXP3 5’HA
128	ATCTCAGGTAATGTCAGCTCGGTCCTTCCAGCTGCTCAAGCTAAAACCCATGTCACTTTG ACTCTCCCTCTTGCCCACTACATCCAAGCTGCTAGCACTGCTCCTGATCCAGCTTCAGATT AAGTCTCAGAATCTACCCACTTCTCGCCTTCTCCACTGCCACCAGCCCATTCTGTGCCAGC ATCATCACTTGCCAGGACTGTTACAATAGCCTCCTCACTAGCCCCACTCACAGCAGCCAG ATGAATCTTTTGAGTCCATGCCTAGTCACTGGGGCAAAATAGGACTCCGAGGAGAAAGTC CGAGACCAGCTCCGGCAAGATGAGCAAACACAGCCTGTGCAGGGTGCAGGGAGGGCTA	用于 Cas9-T9 的 0.8kb 人 FOXP3 5’HA

[0615]

SEQ ID NO	序列	说明
	GAGGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGGAGGGGGAAACAACCATTGCCCTCATAG AGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTGGACCTC TGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTGTGTGT GTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACATGTCCCA GCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATCTCATA CCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTGGACAAG GACCCGATGCCCAACCCCAGGCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGGCCCTTGGCCCA TCCCC	
129	GACATGTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCG AGTATCTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGC CCTTGGACAAGGACCCGATGCCCAACCCCAGGCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGG CCCTTGGCCCATCCCCAGGAGCCTCGCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACC TGCTGGGGGCCCGGGGCCCAGGGGGAACCTTCCA	用于 Cas9-T3 的 0.3kb 人 FOXP3 5'HA
130	CATAGAGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTGG ACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTG TGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACATG TCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATC TCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTGG ACAAGGACCCGATGCCCAACCCCAGGCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGGCCCTTG GCCCATCCCCAGGAGCCTCGCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTG GGGGCCCGGGGCCCAGGGGGAACCTTCCA	用于 Cas9-T3 的 0.45kb 人 FOXP3 5'HA
131	CTAGTCACTGGGGCAAAATAGGACTCCGAGGAGAAAGTCCGAGACCAGCTCCGGCAAGA TGAGCAAACACAGCCTGTGCAGGGTGCAGGGAGGGCTAGAGGCCTGAGGCTTGAAACAG CTCTCAAGTGGAGGGGGAAACAACCATTGCCCTCATAGAGGACACATCCACACCAGGGC TGTGCTAGCGTGGGCAGGCAAGCCAGGTGCTGGACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGG TATGTACATGTACCTGTGTTCTTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGA GCTGGGGTGCAACTATGGGGCCCCTCGGGACATGTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAG AGGAGTGTCCACGTGGCTCAGGTGGTCGAGTATCTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGAC TCCTTTCCCCTATTGTCTACGCAGCCTGCCCTTGGACAAGGACCCGATGCCCAACCCCAG GCCTGGCAAGCCCTCGGCCCCTTCCTTGGCCCTTGGCCCATCCCCAGGAGCCTCGCCCAG CTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTGGGGGCCCGGGGCCCAGGGGGAACCT TCCA	用于 Cas9-T3 的 0.6kb 人 FOXP3 5'HA
132	GTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCC GACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCT GGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGCAGGGCCAAGAAAATCCCCACCT GCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCCCAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAG GAGGCCGT	设计用于 TALEN 和 Cas9 方法两者的 0.25kb 人 FOXP3 3'HA
133	GCCTCGCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTGGGGGCCCGGGGCCC AGGGGGAACCTTCCAGGGCCGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTT GAACCCCATGCCACCATCGCAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCA GGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGG GCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGAT GTT	用于 Cas9-T9 的 0.3kb 人 FOXP3 3'HA
134	GCCTCGCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTGGGGGCCCGGGGCCC AGGGGGAACCTTCCAGGGCCGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTT GAACCCCATGCCACCATCGCAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCA GGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGG GCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGAT	用于 Cas9-T9 的 0.45kb 人 FOXP3 3'HA

[0616]

SEQ ID NO	序列	说明
	GTTGCAGGGCCAAGAAAATCCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGA CCTCCCAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTA TGTGTCCCCATCCCCATGTGACAAGAGAAGAGGA	
135	GCCTCGCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTGGGGGCCCGGGGCCC AGGGGGAACCTTCCAGGGCCGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTT GAACCCCATGCCACCATCGCAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCA GGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGG GCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGAT GTTGCAGGGCCAAGAAAATCCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGA CCTCCCAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTA TGTGTCCCCATCCCCATGTGACAAGAGAAGAGGACTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACA GGGCTGAGGCCAGCTCTGCAACTTATTAGCTGTTTGATCTTTAAAAAGTTACTCGATCTCC ATGAGCCTCAGTTTCCATACGTGTAAAAGGGGGATGATCATAGCATCTACCATGTGGGCT TGCA	用于 Cas9-T9 的 0.6kb 人 FOXP3 3'HA
136	GCCTCGCCCAGCTGGAGGGCTGCACCCAAAGCCTCAGACCTGCTGGGGGCCCGGGGCCC AGGGGGAACCTTCCAGGGCCGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTT GAACCCCATGCCACCATCGCAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCA GGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGG GCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGAT GTTGCAGGGCCAAGAAAATCCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGA CCTCCCAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTA TGTGTCCCCATCCCCATGTGACAAGAGAAGAGGACTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACA GGGCTGAGGCCAGCTCTGCAACTTATTAGCTGTTTGATCTTTAAAAAGTTACTCGATCTCC ATGAGCCTCAGTTTCCATACGTGTAAAAGGGGGATGATCATAGCATCTACCATGTGGGCT TGCAGTGCAGAGTATTTGAATTAGACACAGAACAGTGAGGATCAGGATGGCCTCTCACC CACCTGCCTTTCTGCCCAGCTGCCCACACTGCCCCTAGTCATGGTGGCACCCTCCGGGGC ACGGCTGGGCCCCTTGCCCCACTTACAGGCACTCCTCCAGGACAGGCCACATTTCATGCA CCAGGTATGGACGGTGAAT	用于 Cas9-T9 的 0.8kb 人 FOXP3 3'HA
137	CGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTTGAACCCCATGCCACCATCG CAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTGGGGTACCTGGACCT ACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGGCTGGGGCACAGGAA GTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGCAGGGCCAAGAAAAT CCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCCCAATCCCTGTCTCAG GA	用于 Cas9-T3 的 0.3kb 人 FOXP3 3'HA
138	CGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTTGAACCCCATGCCACCATCG CAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTGGGGTACCTGGACCT ACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGGCTGGGGCACAGGAA GTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGCAGGGCCAAGAAAAT CCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCCCAATCCCTGTCTCAG GAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTATGTGTCCCCATCCCCATGTG ACAAGAGAAGAGGACTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACAGGGCTGAGGCCAGCTCTGC AACTTATTAGCTGTTTGATCTTTAAAAAGTTACTC	用于 Cas9-T3 的 0.45kb 人 FOXP3 3'HA
139	CGAGATCTTCGAGGCGGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTTGAACCCCATGCCACCATCG CAGCTGCAGGTGAGGCCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTGGGGTACCTGGACCT ACAGGTGCCGACCTTTACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGGCTGGGGCACAGGAA GTGGTTTCTGGGTCCCAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGCAGGGCCAAGAAAAT CCCCACCTGCCAGGCCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCCCAATCCCTGTCTCAG GAGAGGAGGAGGCCGTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTATGTGTCCCCATCCCCATGTG ACAAGAGAAGAGGACTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACAGGGCTGAGGCCAGCTCTGC AACTTATTAGCTGTTTGATCTTTAAAAAGTTACTCGATCTCCATGAGCCTCAGTTTCCATA CGTGTAAAAGGGGGATGATCATAGCATCTACCATGTGGGCTTGCAGTGCAGAGTATTTGA ATTAGACACAGAACAGTGAGGATCAGGATGGCCTCTCACCCACCTGCCTTTCTGCCCAGC TGC	用于 Cas9-T3 的 0.6kb 人 FOXP3 3'HA

[0617]

SEQ ID NO	序列	说明
140	TAGCCACCTCTCCATCCTCTTGCTTTCTTTGCCTGGACACCCCGTTCTCCTGTGGATTCGG GTCACCTCTCACTCCTTTCATTTGGGCAGCTCCCCTACCCCCCTTACCTCTCTAGTCTGTGC TAGCTCTTCCAGCCCCCTGTCATGGCATCTTCCAGGGGTCCGAGAGCTCAGCTAGTCTTCT TCCTCCAACCCGGGCCCCTATGTCCACTTCAGGACAGCATGTTTGCTGCCTCCAGGGATC CTGTGT	用于 Cas9-P1 和 Cas9-N2 的 0.25kb AAVS1 5'HA
141	AGGTTCCGTCTTCCTCCACTCCCTCTTCCCCTTGCTCTCTGCTGTGTTGCTGCCCAAGGAT GCTCTTTCCGGAGCACTTCCTTCTCGGCGCTGCACCACGTGATGTCCTCTGAGCGGATCCT CCCCGTGTCTGGGTCCTCTCCGGGCATCTCTCCTCCCTCACCCAACCCCATGCCGTCTTCA CTCGCTGGGTTCCCTTTTCCTTCTCCTTCTGGGGCCTGTGCCATCTCTCGTTTCTTAGGATG GCCTTCTCCGACGGATGTCTCCCTTGCGTCCCGCCTCCCCTTCTTGTAGGCCTGCATCATC ACCGTTTTTCTGGACAACCCCAAAGTACCCCGTCTCCCTGGCTTTAGCCACCTCTCCATCC TCTTGCTTTCTTTGCCTGGACACCCCGTTCTCCTGTGGATTCGGGTCACCTCTCACTCCTTT CATTTGGGCAGCTCCCCTACCCCCCTTACCTCTCTAGTCTGTGCTAGCTCTTCCAGCCCCC TGTCATGGCATCTTCCAGGGGTCCGAGAGCTCAGCTAGTCTTCTTCCTCCAACCCGGGCC CCTATGTCCACTTCAGGACAGCATGTTTGCTGCCTCCAGGGATCCTGTGT	用于 Cas9-P1 和 Cas9-N2 的 0.6kb AAVS1 5'HA
142	CTCTGGTTCTGGGTACTTTTATCTGTCCCCTCCACCCCACAGTGGGGCCACTAGGGACAG GATTGGTGACAGAAAAGCCCCATCCTTAGGCCTCCTCCTTCCTAGTCTCCTGATATTGGGT CTAACCCCCACCTCCTGTTAGGCAGATTCCTTATCTGGTGACACACCCCCATTTCCTGGAG CCATCTCTCTCCTTGCCAGAACCTCTAAGGTTTGCTTACGATGGAGCCAGAGAGGATCCT GGGAGGGA	用于 Cas9-P1 和 Cas9-N2 的 0.25kb AAVS1 3'HA
143	CTCTGGTTCTGGGTACTTTTATCTGTCCCCTCCACCCCACAGTGGGGCCACTAGGGACAG GATTGGTGACAGAAAAGCCCCATCCTTAGGCCTCCTCCTTCCTAGTCTCCTGATATTGGGT CTAACCCCCACCTCCTGTTAGGCAGATTCCTTATCTGGTGACACACCCCCATTTCCTGGAG CCATCTCTCTCCTTGCCAGAACCTCTAAGGTTTGCTTACGATGGAGCCAGAGAGGATCCT GGGAGGGAGAGCTTGGCAGGGGGTGGGAGGGAAGGGGGGGATGCGTGACCTGCCCGGT TCTCAGTGGCCACCCTGCGCTACCCTCTCCCAGAACCTGAGCTGCTCTGACGCGGCCGTC TGGTGCGTTTCACTGATCCTGGTGCTGCAGCTTCCTTACACTTCCCAAGAGGAGAAGCAG TTTGGAAAAACAAAATCAGAATAAGTTGGTCCTGAGTTCTAACTTTGGCTCTTCACCTTTC TAGTCCCCAATTTATATTGTTCCTCCGTGCGTCAGTTTTACCTGTGAGATAAGGCCAGTAG CCAGCCCCGTCCTGGCAGGGCTGTGGTGAGGAGGGGGGTGTCCGTGTGGAAAACTCCC	用于 Cas9-P1 和 Cas9-N2 的 0.6kb AAVS1 3'HA
144	MGAGATGRAMDGPRLLLLLLLGVSLGGAKEACPTGLYTHSGECCKACNLGEGVAQPCGAN QTVCEPCLDSVTFSDVVSATEPCKPCTECVGLQSMSAPCVEADDAVCRCAYGYYQDETTGR CEACRVCEAGSGLVFSCQDKQNTVCEECPDGTYSDEANHVDPCLPCTVCEDTERQLRECTR WADAECEEIPGRWITRSTPPEGSDSTAPSTQEPEAPPEQDLIASTVAGVVTTVMGSSQPVVTR GTTDNLIPVYCSILAAVVVGLVAYIAFKR	LNGFRt 蛋白序列
145	MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACP YSNPSLCSGGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV	RQR8 蛋白序列
146	MLLLVTSLLLCELPHPAFLLIPRKVCNGIGIGEFKDSLSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFR GDSFTHTPPLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFENLEIIRGRTKQHGQFSLAVVS LNITSLGLRSLKEISDGDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNRGENSCKATGQVC HALCSPEGCWGPEPRDCVSCRNVSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLPQAMNI TCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGVMGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCT GPGLEGCPTNGPKIPSIATGMVGALLLLLVVALGIGLFM	具有 GM-CSFR 信号肽的 EGFRt
147	GAACAGAGAAACAGGAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTGGTAAGCAGTTCCTGCC CCGGCTCAGGGCCAAGAACAGTTGGAACAGCAGAATATGGGCCAAACAGGATATCTGTG GTAAGCAGTTCCTGCCCCGGCTCAGGGCCAAGAACAGATGGTCCCCAGATGCGGTCCCG CCCTCAGCAGTTTCTAGAGAACCATCAGATGTTTCCAGGGTGCCCCAAGGACCTGAAATG ACCCTGTGCCTTATTTGAACTAACCAATCAGTTCGCTTCTCGCTTCTGTTCGCGCGCTTCT GCTCCCCGAGCTCTATATAAGCAGAGCTCGTTTAGTGAACCGTCAGATC	MND 启动子
148	CCACGGGGTTGGGGTTGCGCCTTTTCCAAGGCAGCCCTGGGTTTGCGCAGGGACGCGGCT GCTCTGGGCGTGGTTCCGGGAAACGCAGCGGCGCCGACCCTGGGTCTCGCACATTCTTCA	PGK 启动子

[0618]

SEQ ID NO	序列	说明
	CGTCCGTTCGCAGCGTCACCCGGATCTTCGCCGCTACCCTTGTGGGCCCCCCGGCGACGC TTCCTGCTCCGCCCCTAAGTCGGGAAGGTTCCTTGCGGTTCGCGGCGTGCCGGACGTGAC AAACGGAAGCCGCACGTCTCACTAGTACCCTCGCAGACGGACAGCGCCAGGGAGCAATG GCAGCGCGCCGACCGCGATGGGCTGTGGCCAATAGCGGCTGCTCAGCGGGGCGCGCCGA GAGCAGCGGCCGGGAAGGGGCGGTGCGGGAGGCGGGGTGTGGGGCGGTAGTGTGGGCC CTGTTCCTGCCCGCGCGGTGTTCCGCATTCTGCAAGCCTCCGGAGCGCACGTCGGCAGTC GGCTCCCTCGTTGACCGAATCACCGACCTCTCTCCCCAGGGGGATCC	
149	AGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGG GGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGA AAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAG TGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACA	EF1 启动子
150	TGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATA AACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGG AGGTTTTTTAAAGC	SV40 polyA
151	CCTCAAGATCAAGGAAAGGAGGATGGACGAACAGGGGCCAAACTGGTGGGAGGCAGAG GTGGTGGGGGCAGGGATGATAGGCCCTGGATGTGCCCACAGGGACCAAGAAGTGAGGTT TCCACTGTCTTGCCTGCCAGGGCCCCTGTTCCCCCGCTGGCAGCCACCCCCTCCCCCATCA TATCCTTTGCCCCAAGGCTGCTCAGAGGGGCCCCGGTCCTGGCCCCAGCCCCCACCTCCG CCCCAGACACACCCCCCAGTCGAGCCCTGCAGCCAAACAGAGCCTTCACAACCAGCCAC ACAGAGCCTGCCTCAGCTGCTCGCACAGATTACTTCAGGGCTGGAAAAGTCACACAGAC ACACAAAATGTCACAATCCTGTCCCTCACTCAACACAAACCCCAAAACACAGAGAGCCT GCCTCAGTACACTCAAACAACCTCAAAGCTGCATCATCACACAATCACACACAAGCACA GCCCTGACAACCCACACACCCCAAGGCACGCACCCACAGCCAGCCTCAGGGCCCACAGG GGCACTGTCAACACAGGGGTGTGCCCAGAGGCCTACACAGAAGCAGCGTCAGTACCCTC AGGATCTGAGGTCCCAACACGTGCTCGCTCACACACACGGCCTGTTAGAATTCACCTGTG TATCTCACGCATATGCACACGCACAGCCCCCCAGTGGGTCTCTTGAGTCCCGTGCAGACA CACACAGCCACACACACTGCCTTGCCAAAAATACCCCGTGTCTCCCCTGCCACTCACCTC ACTCCCATTCCCTGAGCCCTGATCCATGCCTCAGCTTAGACTGCAGAGGAACTACTCATT TATTTGGGATCCAAGGCCCCCAACCCACAGTACCGTCCCCAATAAACTGCAGCCGAGCTC CCCACA	FOXP3 的 3'UTR
152	ATGGGGGCAGGTGCCACCGGACGAGCCATGGACGGGCCGCGCCTGCTGCTGTTGCTGCT TCTGGGGGTGTCCCTTGGAGGTGCCAAGGAGGCATGCCCCACAGGCCTGTACACACACA GCGGTGAGTGCTGCAAAGCCTGCAACCTGGGCGAGGGTGTGGCCCAGCCTTGTGGAGCC AACCAGACCGTGTGTGAGCCCTGCCTGGACAGCGTGACGTTCTCCGACGTGGTGAGCGC GACCGAGCCGTGCAAGCCGTGCACCGAGTGCGTGGGGCTCCAGAGCATGTCGGCGCCGT GCGTGGAGGCCGACGACGCCGTGTGCCGCTGCGCCTACGGCTACTACCAGGATGAGACG ACTGGGCGCTGCGAGGCGTGCCGCGTGTGCGAGGCGGGCTCGGGCCTCGTGTTCTCCTGC CAGGACAAGCAGAACACCGTGTGCGAGGAGTGCCCCGACGGCACGTATTCCGACGAGGC CAACCACGTGGACCCGTGCCTGCCCTGCACCGTGTGCGAGGACACCGAGCGCCAGCTCC GCGAGTGCACACGCTGGGCCGACGCCGAGTGCGAGGAGATCCCTGGCCGTTGGATTACA CGGTCCACACCCCCAGAGGGCTCGGACAGCACAGCCCCCAGCACCCAGGAGCCTGAGGC ACCTCCAGAACAAGACCTCATAGCCAGCACGGTGGCAGGTGTGGTGACCACAGTGATGG GCAGCTCCCAGCCCGTGGTGACCCGAGGCACCACCGACAACCTCATCCCTGTCTATTGCT CCATCCTGGCTGCTGTGGTTGTGGGTCTTGTGGCCTACATAGCCTTCAAGAGG	LNGFR 编码 序列，无终止 密码子
153	ATGCCTCTGGGCCTGCTGTGGCTGGGCCTGGCCCTGCTGGGCGCCCTGCACGCCCAGGCC GGCGTGCAGGTGGAGACAATCTCCCCAGGCGACGGACGCACATTCCCTAAGCGGGGCCA GACCTGCGTGGTGCACTATACAGGCATGCTGGAGGATGGCAAGAAGTTTGACAGCTCCC GGGATAGAAACAAGCCATTCAAGTTTATGCTGGGCAAGCAGGAAGTGATCAGAGGCTGG GAGGAGGGCGTGGCCCAGATGTCTGTGGGCCAGAGGGCCAAGCTGACCATCAGCCCAGA CTACGCCTATGGAGCAACAGGCCACCCAGGAATCATCCCACCTCACGCCACCCTGGTGTT CGATGTGGAGCTGCTGAAGCTGGGCGAGGGAGGGTCACCTGGATCCAACACATCAAAAG AGAACCCCTTTCTGTTCGCATTGGAGGCCGTAGTCATATCTGTTGGATCCATGGGACTTAT TATCTCCCTGTTGTGTGTGTACTTCTGGCTGGAACGGACTATGCCCAGGATCCCCACGCTC	μDISC: μCISC-FRB; 核苷酸序列

[0619]

SEQ ID NO	序列	说明
	AAGAATCTGGAAGATCTCGTCACAGAATACCATGGTAATTTCAGCGCCTGGAGCGGAGT CTCTAAGGGTCTGGCCGAATCCCTCCAACCCGATTATTCTGAACGGTTGTGCCTCGTATCC GAAATACCACCAAAAGGCGGGGCTCTGGGTGAGGGCCCAGGGGCGAGTCCGTGCAATCA ACACAGCCCGTATTGGGCCCCTCCTTGTTATACGTTGAAGCCCGAAACTGGAAGCGGAGC TACTAACTTCAGCCTGCTGAAGCAGGCTGGAGACGTGGAGGAGAACCCTGGACCTATGG CACTGCCCGTGACCGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCCCTGCTGCTGCACGCAGCCCGGCCTA TCCTGTGGCACGAGATGTGGCACGAGGGCCTGGAGGAGGCCAGCAGGCTGTATTTTGGC GAGCGCAACGTGAAGGGCATGTTCGAGGTGCTGGAGCCTCTGCACGCCATGATGGAGAG AGGCCCACAGACCCTGAAGGAGACATCCTTTAACCAGGCCTATGGACGGGACCTGATGG AGGCACAGGAGTGGTGCAGAAAGTACATGAAGTCTGGCAATGTGAAGGACCTGCTGCAG GCCTGGGATCTGTACTATCACGTGTTTCGGAGAATCTCCAAGCCAGCAGCTCTCGGCAAA GACACGATTCCGTGGCTTGGGCATCTGCTCGTTGGGCTGAGCGGTGCGTTTGGTTTCATC ATCTTGGTCTATCTCTTGATCAATTGCAGAAATACAGGCCCTTGGCTGAAAAAAGTGCTC AAGTGTAATACCCCCGACCCAAGCAAGTTCTTCTCCCAGCTTTCTTCAGAGCATGGAGGC GATGTGCAGAAATGGCTCTCTTCACCTTTTCCCTCCTCAAGCTTCTCCCCGGGAGGGCTGG CGCCCGAGATTTCACCTCTTGAGGTACTTGAACGAGACAAGGTTACCCAACTTCTCCTTC AACAGGATAAGGTACCCGAACCTGCGAGCCTTAGCTTGAATACAGACGCTTATCTCTCAC TGCAGGAACTGCAAGGATCTGGTGCTACTAATTTTTCTCTTTTGAAGCAAGCTGGAGATG TTGAAGAGAACCCCGGTCCGGAGATGTGGCATGAGGGTCTGGAAGAAGCGTCTCGACTG TACTTTGGTGAGCGCAATGTGAAGGGCATGTTTGAAGTCCTCGAACCCCTTCATGCCATG ATGGAACGCGGACCCCAGACCTTGAAGGAGACAAGTTTTAACCAAGCTTACGGAAGAGA CCTGATGGAAGCCCAGGAATGGTGCAGGAAATACATGAAAAGCGGGAATGTGAAGGACT TGCTCCAAGCGTGGGACCTGTACTATCATGTCTTTAGGCGCATTAGTAAG	
154	MPLGLLWLGLALLGALHAQAGVQVETISPGDGRTFPKRGQTCVVHYTGMLEDGKKFDSSRD RNKPFKFMLGKQEVIRGWEEGVAQMSVGQRAKLTISPDYAYGATGHPGIIPPHATLVFDVEL LKLGEGGSPGSNTSKENPFLFALEAVVISVGSMGLIISLLCVYFWLERTMPRIPTLKNLEDLVT EYHGNFSAWSGVSKGLAESLQPDYSERLCLVSEIPPKGGALGEGPGASPCNQHSPYWAPPCY TLKPETGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPMALPVTALLLPLALLLHAARPILWHEMWHEGLEE ASRLYFGERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSG NVKDLLQAWDLYYHVFRRISKPAALGKDTIPWLGHLLVGLSGAFGFIILVYLLINCRNTGPWL KKVLKCNTPDPSKFFSQLSSEHGGDVQKWLSSPFPSSSFSPGGLAPEISPLEVLERDKVTQLLL QQDKVPEPASLSLNTDAYLSLQELQGSGATNFSLLKQAGDVEENPGPEMWHEGLEEASRLYF GERNVKGMFEVLEPLHAMMERGPQTLKETSFNQAYGRDLMEAQEWCRKYMKSGNVKDLL QAWDLYYHVFRRISK	μDISC: μCISC-FRB 氨基酸序列
155	CACGTGTGACTCCTTTCCC	NHEJ_F
156	CCCAGTGCCACAGTAAAGGT	NHEJ_R
157	AGGGCCGAGATCTTCGAGGC	FAM_NHEJ 探针
158	CGACACTTCACCCCTTTTCT	对照_F
159	CTCCCCAATGTGCCTATGAG	对照_R
160	GTGGCGGTGACTGGGATGGC	HEX 对照探针
161	GTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGC AAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACT CTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTCCTTCTAGTG TAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTG CTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGAC TCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCAC ACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTAT GAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAG GGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATA GTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGG	3232_pAAV. FOXP3.0.8H A.ATG.FOX P3cDNA.WP RE3.pA_T3 特异性

[0620]

SEQ ID NO	序列	说明
	GCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTG GCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCGTATTACCG CCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTG AGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGAT TCATTAATGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGT CGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGC CAACTCCATCACTAGGGGTTCCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCCATGCTACTTATCTACG TAGCGGCCGCATTTAATGCCAGACTCTTCATGTCTATCTACACCTGCACTTTTGCACCCAA TCCAACTCCCCGCCATGTCCCCCATCTCAGGTAATGTCAGCTCGGTCCTTCCAGCTGCTCA AGCTAAAACCCATGTCACTTTGACTCTCCCTCTTGCCCACTACATCCAAGCTGCTAGCACT GCTCCTGATCCAGCTTCAGATTAAGTCTCAGAATCTACCCACTTCTCGCCTTCTCCACTGC CACCAGCCCATTCTGTGCCAGCATCATCACTTGCCAGGACTGTTACAATAGCCTCCTCAC TAGCCCCACTCACAGCAGCCAGATGAATCTTTTGAGTCCATGCCTAGTCACTGGGGCAAA ATAGGACTCCGAGGAGAAAGTCCGAGACCAGCTCCGGCAAGATGAGCAAACACAGCCTG TGCAGGGTGCAGGGAGGGCTAGAGGCCTGAGGCTTGAAACAGCTCTCAAGTGGAGGGGG AAACAACCATTGCCCTCATAGAGGACACATCCACACCAGGGCTGTGCTAGCGTGGGCAG GCAAGCCAGGTGCTGGACCTCTGCACGTGGGGCATGTGTGGGTATGTACATGTACCTGTG TTCTTGGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTGTCTAGAGCTGGGGTGCAACTATGG GGCCCCTCGGGACATGTCCCAGCCAATGCCTGCTTTGACCAGAGGAGTGTCCACGTGGCT CAGGTGGTCGAGTATCTCATACCGCCCTAGCACACGTGTGACTCCTTTCCCCTATTGTCTA CGCAGCCTGCCCTTGGACAAGGACCCGATGCCTAATCCTCGGCCTGGAAAGCCTAGCGCT CCTTCTCTTGCTCTGGGACCTTCTCCTGGCGCCTCTCCATCTTGGAGAGCCGCTCCTAAAG CCAGCGATCTGCTGGGAGCTAGAGGACCTGGCGGCACATTTCAGGGCAGAGATCTTAGA GGCGGAGCCCACGCTAGCTCCTCCAGCCTTAATCCTATGCCTCCTAGCCAGCTCCAGCTG CCTACACTGCCTCTGGTTATGGTGGCTCCTAGCGGAGCTAGACTGGGCCCTCTGCCTCAT CTGCAAGCTCTGCTGCAGGACAGACCCCACTTCATGCACCAGCTGAGCACCGTGGATGCC CACGCAAGAACACCTGTGCTGCAGGTTCACCCTCTGGAATCCCCAGCCATGATCAGCCTG ACACCTCCAACAACAGCCACCGGCGTGTTCAGCCTGAAAGCCAGACCTGGACTGCCTCCT GGCATCAATGTGGCCAGCCTGGAATGGGTGTCCAGAGAACCTGCTCTGCTGTGCACATTC CCCAATCCAAGCGCTCCCAGAAAGGACAGCACACTGTCTGCCGTGCCTCAGAGCAGCTA TCCCCTGCTTGCTAACGGCGTGTGCAAGTGGCCTGGATGCGAGAAGGTGTTCGAGGAACC CGAGGACTTCCTGAAGCACTGCCAGGCCGATCATCTGCTGGACGAGAAAGGCAGAGCCC AGTGTCTGCTCCAGCGCGAGATGGTGCAGTCTCTGGAACAGCAGCTGGTCCTGGAAAAA GAAAAGCTGAGCGCCATGCAGGCCCACCTGGCCGGAAAAATGGCCCTGACAAAGGCCAG CAGCGTGGCCTCTTCTGATAAGGGCAGCTGCTGCATTGTGGCCGCTGGATCTCAGGGACC TGTGGTTCCTGCTTGGAGCGGACCTAGAGAGGCCCCTGATTCTCTGTTTGCCGTGCGGAG ACACCTGTGGGGCTCTCACGGCAACTCTACTTTCCCCGAGTTCCTGCACAACATGGACTA CTTCAAGTTCCACAACATGCGGCCTCCATTCACCTACGCCACACTGATCAGATGGGCCAT TCTGGAAGCCCCTGAGAAGCAGAGAACCCTGAACGAGATCTACCACTGGTTTACCCGGA TGTTCGCCTTCTTCCGGAATCACCCTGCCACCTGGAAGAACGCCATCCGGCACAATCTGA GCCTGCACAAGTGCTTCGTGCGCGTGGAATCTGAGAAAGGCGCCGTGTGGACAGTGGAC GAGCTGGAATTCAGAAAGAAGAGAAGCCAGCGGCCTAGCCGGTGCAGCAATCCTACACC TGGACCTTGAAAGCTTGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGG TATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATC ATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTAGTTCTT GCCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTG GGCACTGACAATTCCGTGGGTCGACTGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTTTA TTTGTAACCATTATAAGCTGCAATAAACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATG TTTCAGGTTCAGGGGGAGATGTGGGAGGTTTTTTAAAGCACTAGTCGAGATCTTCGAGGC GGGGCCCATGCCTCCTCTTCTTCCTTGAACCCCATGCCACCATCGCAGCTGCAGGTGAGG CCCTGGGCCCAGGATGGGGCAGGCAGGGTGGGGTACCTGGACCTACAGGTGCCGACCTT TACTGTGGCACTGGGCGGGAGGGGGGCTGGCTGGGGCACAGGAAGTGGTTTCTGGGTCC CAGGCAAGTCTGTGACTTATGCAGATGTTGCAGGGCCAAGAAAATCCCCACCTGCCAGG	

[0621]

SEQ ID NO	序列	说明
	CCTCAGAGATTGGAGGCTCTCCCCGACCTCCCAATCCCTGTCTCAGGAGAGGAGGAGGCC GTATTGTAGTCCCATGAGCATAGCTATGTGTCCCCATCCCCATGTGACAAGAGAAGAGGA CTGGGGCCAAGTAGGTGAGGTGACAGGGCTGAGGCCAGCTCTGCAACTTATTAGCTGTTT GATCTTTAAAAAGTTACTCGATCTCCATGAGCCTCAGTTTCCATACGTGTAAAAGGGGGA TGATCATAGCATCTACCATGTGGGCTTGCAGTGCAGAGTATTTGAATTAGACACAGAACA GTGAGGATCAGGATGGCCTCTCACCCACCTGCCTTTCTGCCCAGCTGCCCACACTGCCCC TAGTCATGGTGGCACCCTCCGGGGCACGGCTGGGCCCCTTGCCCCACTTACAGGCACTCC TCCAGGACAGGCCACATTTCATGCACCAGGTATGGACGGTGAATGGGCAGGGAGGAGGG AGCAGGTGGGAGAACTGTGGGGAGGGGCCCCGAGTCAGGCTGAACCGGATCCTACGTAG ATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACTACAAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCC ACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGC CCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCCAGCTGGCGTAATAGCG AAGAGGCCCGCACCGATCGCCCTTCCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGCGA TTCCGTTGCAATGGCTGGCGGTAATATTGTTCTGGATATTACCAGCAAGGCCGATAGTTT GAGTTCTTCTACTCAGGCAAGTGATGTTATTACTAATCAAAGAAGTATTGCGACAACGGT TAATTTGCGTGATGGACAGACTCTTTTACTCGGTGGCCTCACTGATTATAAAAACACTTCT CAGGATTCTGGCGTACCGTTCCTGTCTAAAATCCCTTTAATCGGCCTCCTGTTTAGCTCCC GCTCTGATTCTAACGAGGAAAGCACGTTATACGTGCTCGTCAAAGCAACCATAGTACGCG CCCTGTAGCGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTAC ACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCCGCTCCTTTCGCTTTCTTCCCTTCCTTTCTCGCCACGTTCG CCGGCTTTCCCCGTCAAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTT ACGGCACCTCGACCCCAAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCC CTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTG TTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTT TGCCGATTTCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATT TTAACAAAATATTAACGTTTACAATTTAAATATTTGCTTATACAATCTTCCTGTTTTTGGG GCTTTTCTGATTATCAACCGGGGTACATATGATTGACATGCTAGTTTTACGATTACCGTTC ATCGATTCTCTTGTTTGCTCCAGACTCTCAGGCAATGACCTGATAGCCTTTGTAGAGACCT CTCAAAAATAGCTACCCTCTCCGGCATGAATTTATCAGCTAGAACGGTTGAATATCATAT TGATGGTGATTTGACTGTCTCCGGCCTTTCTCACCCGTTTGAATCTTTACCTACACATTAC TCAGGCATTGCATTTAAAATATATGAGGGTTCTAAAAATTTTTATCCTTGCGTTGAAATAA AGGCTTCTCCCGCAAAAGTATTACAGGGTCATAATGTTTTTGGTACAACCGATTTAGCTTT ATGCTCTGAGGCTTTATTGCTTAATTTTGCTAATTCTTTGCCTTGCCTGTATGATTTATTGG ATGTTGGAATCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTCACACCGC ATATGGTGCACTCTCAGTACAATCTGCTCTGATGCCGCATAGTTAAGCCAGCCCCGACAC CCGCCAACACCCGCTGACGCGCCCTGACGGGCTTGTCTGCTCCCGGCATCCGCTTACAGA CAAGCTGTGACCGTCTCCGGGAGCTGCATGTGTCAGAGGTTTTCACCGTCATCACCGAAA CGCGCGAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATA ATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGT TTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGC TTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTC CCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAA AGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCG GTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAG TTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCC GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTA CGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACT GCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCAC AACATGGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCAT ACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAAC TATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGG CGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTG ATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGAT	

[0622]

SEQ ID NO	序列	说明
	GGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGA ACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAG ACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGAT CTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTC CACTGAGCGTCAGACCCC	

序列表

<110> Rawlings, David J.

Khan, Iram F.

Honaker, Yuchi Chiang

Singh, Swati

Sommer, Karen

Scharenberg, Andrew M.

<120> FOXP3在经编辑的CD34+细胞中的表达

<130> SCRI188WO

<140> 62/663,545

<141> 2018-04-27

<160> 161

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> T1向导序列

<400> 1

ttccagggcc gagatcttcg 20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> T3向导序列

<400> 2

cgcctcgaag atctcggccc 20

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T4向导序列
<400> 3
tcgaagatct cggccctgga 20
<210> 4
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T7向导序列
<400> 4
ggccctggaa ggttcccct 20
<210> 5
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T9向导序列
<400> 5
tccagctggg cgaggctcct 20
<210> 6
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T18向导序列

<400> 6
tcagacctgc tgggggcccg 20
<210> 7
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> R1向导序列
<400> 7
gagccccgcc tcgaagatct 20
<210> 8
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T1 PAM序列
<400> 8
agg 3
<210> 9
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T3 PAM序列
<400> 9
tgg 3
<210> 10
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T4 PAM序列
<400> 10
agg 3
<210> 11
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T7 PAM序列
<400> 11
ggg 3
<210> 12
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T9 PAM序列
<400> 12
ggg 3
<210> 13
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> T18 PAM序列
<400> 13

ggg 3
<210> 14
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> R1 PAM序列
<400> 14
cgg 3
<210> 15
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> P1向导序列
<400> 15
attcccaggg ccggttaatg 20
<210> 16
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> P3向导序列
<400> 16
gtcccctcca ccccacagtg 20
<210> 17
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> P4向导序列
<400> 17
accccacagt ggggccacta 20
<210> 18
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> N1向导序列
<400> 18
cctctaaggt ttgcttacga 20
<210> 19
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> N2向导序列
<400> 19
tataaggtgg tcccagctcg 20
<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> N3向导序列
<400> 20
ccatcgtaag caaaccttag 20

<210> 21
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> P1 PAM序列
<400> 21
tgg 3
<210> 22
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> P3 PAM序列
<400> 22
ggg 3
<210> 23
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> P4 PAM序列
<400> 23
ggg 3
<210> 24
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<223> N1 PAM序列
<400> 24
tgg 3
<210> 25
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> N2 PAM序列
<400> 25
ggg 3
<210> 26
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> N3 PAM序列
<400> 26
agg 3
<210> 27
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> m T20向导序列
<400> 27
gactcctggg gatgggccaa 20
<210> 28

<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> m T22向导序列
<400> 28
ttggcccttg gcccatcccc 20
<210> 29
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> m T23向导序列
<400> 29
ccagcttggc aagactcctg 20
<210> 30
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> m T20 PAM序列
<400> 30
ggg 3
<210> 31
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>

<221> misc_feature
<223> m T22 PAM序列
<400> 31
agg 3
<210> 32
<211> 3
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> m T23 PAM序列
<400> 32
ggg 3
<210> 33
<211> 6679
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 3008 pAAV_FoxP3_0_6kb_MND_GFP_WPRE3_pA
<400> 33
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 60
caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 120
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg 180
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 240
ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 300
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 360
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 420
gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 480
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 540
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg 600
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 660
tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 720
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 780
gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 840

taatgcagct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg 900
cgacctttgg tcgcccggcc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaact 960
ccatcactag gggttccttg tagttaatga ttaacccgcc atgctactta tctacgtagc 1020
ggccgctcag aatctaccca cttctcgcct tctccactgc caccagccca ttctgtgcca 1080
gcatcatcac ttgccaggac tgttacaata gcctcctcac tagccccact cacagcagcc 1140
agatgaatct tttgagtcca tgcctagtca ctggggcaaa ataggactcc gaggagaaag 1200
tccgagacca gctccggcaa gatgagcaaa cacagcctgt gcagggtgca gggagggcta 1260
gaggcctgag gcttgaaaca gctctcaagt ggagggggaa acaaccattg ccctcataga 1320
ggacacatcc acaccagggc tgtgctagcg tgggcaggca agccaggtgc tggacctctg 1380
cacgtggggc atgtgtgggt atgtacatgt acctgtgttc ttggtgtgtg tgtgtgtgtg 1440
tgtgtgtgtg tgtgtctaga gctggggtgc aactatgggg cccctcggga catgtcccag 1500
ccaatgcctg ctttgaccag aggagtgtcc acgtggctca ggtggtcgag tatctcatac 1560
cgccctagca cacgtgtgac tcctttcccc tattgtctac gcagcctgcc cttggacaag 1620
gacccgacgc gtaggaacag agaaacagga gaatatgggc caaacaggat atctgtggta 1680
agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagttggaa cagcagaata tgggccaaac 1740
aggatatctg tggtaagcag ttcctgcccc ggctcagggc caagaacaga tggtccccag 1800
atgcggtccc gccctcagca gtttctagag aaccatcaga tgtttccagg gtgccccaag 1860
gacctgaaat gaccctgtgc cttatttgaa ctaaccaatc agttcgcttc tcgcttctgt 1920
tcgcgcgctt ctgctccccg agctctatat aagcagagct cgtttagtga accgtcagat 1980
cgcctggaga cgccatccac gctgttttga cttccataga aggatctcga ggccaccatg 2040
gtgagcaagg gcgaggagct gttcaccggg gtggtgccca tcctggtcga gctggacggc 2100
gacgtaaacg gccacaagtt cagcgtgtcc ggcgagggcg agggcgatgc cacctacggc 2160
aagctgaccc tgaagttcat ctgcaccacc ggcaagctgc ccgtgccctg gcccaccctc 2220
gtgaccaccc tgacctacgg cgtgcagtgc ttcagccgct accccgacca catgaagcag 2280
cacgacttct tcaagtccgc catgcccgaa ggctacgtcc aggagcgcac catcttcttc 2340
aaggacgacg gcaactacaa gacccgcgcc gaggtgaagt tcgagggcga caccctggtg 2400
aaccgcatcg agctgaaggg catcgacttc aaggaggacg gcaacatcct ggggcacaag 2460
ctggagtaca actacaacag ccacaacgtc tatatcatgg ccgacaagca gaagaacggc 2520
atcaaggtga acttcaagat ccgccacaac atcgaggacg gcagcgtgca gctcgccgac 2580
cactaccagc agaacacccc catcggcgac ggccccgtgc tgctgcccga caaccactac 2640
ctgagcaccc agtccgccct gagcaaagac cccaacgaga agcgcgatca catggtcctg 2700
ctggagttcg tgaccgccgc cgggatcact ctcggcatgg acgagctgta caagtaaaag 2760
cttgataatc aacctctgga ttacaaaatt tgtgaaagat tgactggtat tcttaactat 2820
gttgctcctt ttacgctatg tggatacgct gctttaatgc ctttgtatca tgctattgct 2880
tcccgtatgg ctttcatttt ctcctccttg tataaatcct ggttagttct tgccacggcg 2940
gaactcatcg ccgcctgcct tgcccgctgc tggacagggg ctcggctgtt gggcactgac 3000
aattccgtgg gtcgactgct ttatttgtga aatttgtgat gctattgctt tatttgtaac 3060
cattataagc tgcaataaac aagttaacaa caacaattgc attcatttta tgtttcaggt 3120
tcaggggga atgtgggagg ttttttaaag cactagtgtg aggccctggg cccaggatgg 3180

ggcaggcagg gtggggtacc tggacctaca ggtgccgacc tttactgtgg cactgggcgg 3240
gagggggget ggctggggca caggaagtgg tttctgggtc ccaggcaagt ctgtgactta 3300
tgcagatgtt gcagggccaa gaaaatcccc acctgccagg cctcagagat tggaggctct 3360
ccccgacctc ccaatccctg tctcaggaga ggaggaggcc gtattgtagt cccatgagca 3420
tagctatgtg tccccatccc catgtgacaa gagaagagga ctggggccaa gtaggtgagg 3480
tgacagggct gaggccagct ctgcaactta ttagctgttt gatctttaaa aagttactcg 3540
atctccatga gcctcagttt ccatacgtgt aaaaggggga tgatcatagc atctaccatg 3600
tgggcttgca gtgcagagta tttgaattag acacagaaca gtgaggatca ggatggcctc 3660
tcacccacct gcctttctgc ccagctgccc acactgcccc tagtcatggt ggcaccctcc 3720
ggggcacggc tgggcccctt gccccactta caggcaccgc ggcgctacgt agataagtag 3780
catggcgggt taatcattaa ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct 3840
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt 3900
gcccgggcgg cctcagtgag cgagcgagcg cgccagctgg cgtaatagcg aagaggcccg 3960
caccgatcgc ccttcccaac agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgat tccgttgcaa 4020
tggctggcgg taatattgtt ctggatatta ccagcaaggc cgatagtttg agttcttcta 4080
ctcaggcaag tgatgttatt actaatcaaa gaagtattgc gacaacggtt aatttgcgtg 4140
atggacagac tcttttactc ggtggcctca ctgattataa aaacacttct caggattctg 4200
gcgtaccgtt cctgtctaaa atccctttaa tcggcctcct gtttagctcc cgctctgatt 4260
ctaacgagga aagcacgtta tacgtgctcg tcaaagcaac catagtacgc gccctgtagc 4320
ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc 4380
gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt 4440
ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac 4500
ctcgacccca aaaaacttga ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag 4560
acggtttttc gcccctttgac gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa 4620
actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg 4680
atttcggcct attggttaaa aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac 4740
aaaatattaa cgtttacaat ttaaatattt gcttatacaa tcttcctgtt tttggggctt 4800
ttctgattat caaccggggt acatatgatt gacatgctag ttttacgatt accgttcatc 4860
gattctcttg tttgctccag actctcaggc aatgacctga tagcctttgt agagacctct 4920
caaaaatagc taccctctcc ggcatgaatt tatcagctag aacggttgaa tatcatattg 4980
atggtgattt gactgtctcc ggcctttctc acccgtttga atctttacct acacattact 5040
caggcattgc atttaaaata tatgagggtt ctaaaaattt ttatccttgc gttgaaataa 5100
aggcttctcc cgcaaaagta ttacagggtc ataatgtttt tggtacaacc gatttagctt 5160
tatgctctga ggctttattg cttaattttg ctaattcttt gccttgcctg tatgatttat 5220
tggatgttgg aatcgcctga tgcggtattt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca 5280
ccgcatatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagccccg 5340
acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccgg catccgctta 5400
cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc 5460
gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta atgtcatgat 5520

aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga atgtgcgcg gaacccctat 5580
ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata 5640
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct 5700
tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct cacccagaaa cgctggtgaa 5760
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa 5820
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt 5880
taaagttctg ctatgtggcg cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg 5940
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca 6000
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtgataa 6060
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgctttttt 6120
gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc 6180
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa 6240
actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga 6300
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc 6360
tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga 6420
tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga 6480
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga 6540
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt catttttaat ttaaaaggat 6600
ctaggtgaag atccttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt 6660
ccactgagcg tcagacccc 6679

<210> 34
<211> 6844
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 3037 pAAV_FoxP3_0_6kb_FoxP3cDNA_WPRE3_pA
<400> 34
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 60
caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 120
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg 180
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 240
ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 300
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 360
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 420
gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 480
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 540

gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg 600
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 660
tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 720
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 780
gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 840
taatgcagct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg 900
cgacctttgg tcgcccggcc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaact 960
ccatcactag gggttccttg tagttaatga ttaacccgcc atgctactta tctacgtagc 1020
ggccgctcag aatctaccca cttctcgcct tctccactgc caccagccca ttctgtgcca 1080
gcatcatcac ttgccaggac tgttacaata gcctcctcac tagccccact cacagcagcc 1140
agatgaatct tttgagtcca tgcctagtca ctggggcaaa ataggactcc gaggagaaag 1200
tccgagacca gctccggcaa gatgagcaaa cacagcctgt gcagggtgca gggagggcta 1260
gaggcctgag gcttgaaaca gctctcaagt ggaggggggaa acaaccattg ccctcataga 1320
ggacacatcc acaccagggc tgtgctagcg tgggcaggca agccaggtgc tggacctctg 1380
cacgtggggc atgtgtgggt atgtacatgt acctgtgttc ttggtgtgtg tgtgtgtgtg 1440
tgtgtgtgtg tgtgtctaga gctggggtgc aactatgggg cccctcggga catgtcccag 1500
ccaatgcctg ctttgaccag aggagtgtcc acgtggctca ggtggtcgag tatctcatac 1560
cgccctagca cacgtgtgac tcctttcccc tattgtctac gcagcctgcc cttggacaag 1620
gacccgatgc ctaatcctcg gcctggaaag cctagcgctc cttctcttgc tctgggacct 1680
tctcctggcg cctctccatc ttggagagcc gctcctaaag ccagcgatct gctgggagct 1740
agaggacctg gcggcacatt tcagggcaga gatcttagag gcggagccca cgctagctcc 1800
tccagcctta atcctatgcc tcctagccag ctccagctgc ctacactgcc tctggttatg 1860
gtggctccta gcggagctag actgggccct ctgcctcatc tgcaagctct gctgcaggac 1920
agaccccact tcatgcacca gctgagcacc gtggatgccc acgcaagaac acctgtgctg 1980
caggttcacc ctctggaatc cccagccatg atcagcctga cacctccaac aacagccacc 2040
ggcgtgttca gcctgaaagc cagacctgga ctgcctcctg gcatcaatgt ggccagcctg 2100
gaatgggtgt ccagagaacc tgctctgctg tgcacattcc ccaatccaag cgctcccaga 2160
aaggacagca cactgtctgc cgtgcctcag agcagctatc ccctgcttgc taacggcgtg 2220
tgcaagtggc ctggatgcga gaaggtgttc gaggaacccg aggacttcct gaagcactgc 2280
caggccgatc atctgctgga cgagaaaggc agagcccagt gtctgctcca gcgcgagatg 2340
gtgcagtctc tggaacagca gctggtcctg gaaaaagaaa agctgagcgc catgcaggcc 2400
cacctggccg gaaaaatggc cctgacaaag gccagcagcg tggcctcttc tgataagggc 2460
agctgctgca ttgtggccgc tggatctcag ggacctgtgg ttcctgcttg gagcggacct 2520
agagaggccc ctgattctct gtttgccgtg cggagacacc tgtggggctc tcacggcaac 2580
tctactttcc ccgagttcct gcacaacatg gactacttca agttccacaa catgcggcct 2640
ccattcacct acgccacact gatcagatgg gccattctgg aagcccctga gaagcagaga 2700
accctgaacg agatctacca ctggtttacc cggatgttcg ccttcttccg gaatcaccct 2760
gccacctgga agaacgccat ccggcacaat ctgagcctgc acaagtgctt cgtgcgcgtg 2820
gaatctgaga aaggcgccgt gtggacagtg gacgagctgg aattcagaaa gaagagaagc 2880

cagcggccta gccggtgcag caatcctaca cctggacctt gaaagcttga taatcaacct 2940
ctggattaca aaatttgtga aagattgact ggtattctta actatgttgc tccttttacg 3000
ctatgtggat acgctgcttt aatgcctttg tatcatgcta ttgcttcccg tatggctttc 3060
attttctcct ccttgtataa atcctggtta gttcttgcca cggcggaact catcgccgcc 3120
tgccttgccc gctgctggac aggggctcgg ctgttgggca ctgacaattc cgtgggtcga 3180
ctgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt gtaaccatta taagctgcaa 3240
taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt caggttcagg gggagatgtg 3300
ggaggttttt taaagcacta gtgtgaggcc ctgggcccag gatggggcag gcagggtggg 3360
gtacctggac ctacaggtgc cgacctttac tgtggcactg ggcgggaggg gggctggctg 3420
gggcacagga agtggtttct gggtcccagg caagtctgtg acttatgcag atgttgcagg 3480
gccaagaaaa tccccacctg ccaggcctca gagattggag gctctccccg acctcccaat 3540
ccctgtctca ggagaggagg aggccgtatt gtagtcccat gagcatagct atgtgtcccc 3600
atccccatgt gacaagagaa gaggactggg gccaagtagg tgaggtgaca gggctgaggc 3660
cagctctgca acttattagc tgtttgatct ttaaaaagtt actcgatctc catgagcctc 3720
agtttccata cgtgtaaaag ggggatgatc atagcatcta ccatgtgggc ttgcagtgca 3780
gagtatttga attagacaca gaacagtgag gatcaggatg gcctctcacc cacctgcctt 3840
tctgcccagc tgcccacact gcccctagtc atggtggcac cctccggggc acggctgggc 3900
cccttgcccc acttacaggc accgcggcgc tacgtagata agtagcatgg cgggttaatc 3960
attaactaca aggaacccct agtgatggag ttggccactc cctctctgcg cgctcgctcg 4020
ctcactgagg ccgggcgacc aaaggtcgcc cgacgcccgg gctttgcccg ggcggcctca 4080
gtgagcgagc gagcgcgcca gctggcgtaa tagcgaagag gcccgcaccg atcgcccttc 4140
ccaacagttg cgcagcctga atggcgaatg gcgattccgt tgcaatggct ggcggtaata 4200
ttgttctgga tattaccagc aaggccgata gtttgagttc ttctactcag gcaagtgatg 4260
ttattactaa tcaaagaagt attgcgacaa cggttaattt gcgtgatgga cagactcttt 4320
tactcggtgg cctcactgat tataaaaaca cttctcagga ttctggcgta ccgttcctgt 4380
ctaaaatccc tttaatcggc ctcctgttta gctcccgctc tgattctaac gaggaaagca 4440
cgttatacgt gctcgtcaaa gcaaccatag tacgcgccct gtagcggcgc attaagcgcg 4500
gcgggtgtgg tggttacgcg cagcgtgacc gctacacttg ccagcgccct agcgcccgct 4560
cctttcgctt tcttcccttc ctttctcgcc acgttcgccg gctttccccg tcaagctcta 4620
aatcgggggc tccctttagg gttccgattt agtgctttac ggcacctcga ccccaaaaaa 4680
cttgattagg gtgatggttc acgtagtggg ccatcgccct gatagacggt ttttcgccct 4740
ttgacgttgg agtccacgtt ctttaatagt ggactcttgt tccaaactgg aacaacactc 4800
aaccctatct cggtctattc ttttgattta taagggattt gccgatttc ggcctattgg 4860
ttaaaaaatg agctgattta acaaaaattt aacgcgaatt ttaacaaaat attaacgttt 4920
acaatttaaa tatttgctta tacaatcttc ctgtttttgg ggcttttctg attatcaacc 4980
ggggtacata tgattgacat gctagtttta cgattaccgt tcatcgattc tcttgtttgc 5040
tccagactct caggcaatga cctgatagcc tttgtagaga cctctcaaaa atagctaccc 5100
tctccggcat gaatttatca gctagaacgg ttgaatatca tattgatggt gatttgactg 5160
tctccggcct ttctcacccg tttgaatctt tacctacaca ttactcaggc attgcattta 5220

aaatatatga gggttctaaa aatttttatc cttgcgttga ataaaggct tctcccgcaa 5280
aagtattaca gggtcataat gtttttggta caaccgattt agctttatgc tctgaggctt 5340
tattgcttaa ttttgctaat tctttgcctt gcctgtatga tttattggat gttggaatcg 5400
cctgatgcgg tattttctcc ttacgcatct gtgcggtatt tcacaccgca tatggtgcac 5460
tctcagtaca atctgctctg atgccgcata gttaagccag ccccgacacc cgccaacacc 5520
cgctgacgcg ccctgacggg cttgtctgct cccggcatcc gcttacagac aagctgtgac 5580
cgtctccggg agctgcatgt gtcagaggtt ttcaccgtca tcaccgaaac gcgcgagacg 5640
aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata ggttaatgtc atgataataa tggtttctta 5700
gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta 5760
aatacattca aatatgtatc cgctcatgag acaataaccc tgataaatgc ttcaataata 5820
ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca tttccgtgtc gcccttattc cctttttgc 5880
ggcattttgc cttcctgttt ttgctcaccc agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga 5940
agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct 6000
tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc aatgatgagc acttttaaag ttctgctatg 6060
tggcgcggta ttatcccgta ttgacgccgg gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta 6120
ttctcagaat gacttggttg agtactcacc agtcacagaa aagcatctta cggatggcat 6180
gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat aaccatgagt gataacactg cggccaactt 6240
acttctgaca acgatcggag gaccgaagga gctaaccgct tttttgcaca acatggggga 6300
tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc ggagctgaat gaagccatac caaacgacga 6360
gcgtgacacc acgatgcctg tagcaatggc aacaacgttg cgcaaactat taactggcga 6420
actacttact ctagcttccc ggcaacaatt aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc 6480
aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc tggctggttt attgctgata aatctggagc 6540
cggtgagcgt gggtctcgcg gtatcattgc agcactgggg ccagatggta agccctcccg 6600
tatcgtagtt atctacacga cggggagtca ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat 6660
cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca ttggtaactg tcagaccaag tttactcata 6720
tatactttag attgatttaa aacttcattt ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct 6780
ttttgataat ctcatgacca aaatccctta acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga 6840
cccc 6844

<210> 35
<211> 7048
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 3088 pAAV_FOXP3_08_MND_GFP 08_用于T3
<400> 35
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 60

caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 120
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg 180
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 240
ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 300
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 360
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 420
gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 480
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 540
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg 600
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 660
tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 720
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 780
gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 840
taatgcagct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg 900
cgacctttgg tcgcccggcc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaact 960
ccatcactag gggttccttg tagttaatga ttaacccgcc atgctactta tctacgtagc 1020
ggccgccttg cccactacat ccaagctgct agcactgctc ctgatccagc ttcagattaa 1080
gtctcagaat ctacccactt ctcgccttct ccactgccac cagcccattc tgtgccagca 1140
tcatcacttg ccaggactgt tacaatagcc tcctcactag ccccactcac agcagccaga 1200
tgaatctttt gagtccatgc ctagtcactg gggcaaaata ggactccgag gagaaagtcc 1260
gagaccagct ccggcaagat gagcaaacac agcctgtgca gggtgcaggg agggctagag 1320
gcctgaggct tgaaacagct ctcaagtgga gggggaaaca accattgccc tcatagagga 1380
cacatccaca ccagggctgt gctagcgtgg gcaggcaagc caggtgctgg acctctgcac 1440
gtggggcatg tgtgggtatg tacatgtacc tgtgttcttg gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 1500
gtgtgtgtgt gtctagagct ggggtgcaac tatggggccc ctcgggacat gtcccagcca 1560
atgcctgctt tgaccagagg agtgtccacg tggctcaggt ggtcgagtat ctcataccgc 1620
cctagcacac gtgtgactcc tttcccctat tgtctacgca gcctgccctt ggacaaggac 1680
ccgatgccca accccaggcc tggcaagccc tcggcccctt ccttggccct tggcccatcc 1740
ccaggagcct cgcccagctg gagggctgca cccaaagcct cagacctgct gggggcccgg 1800
ggcccagggg gaaccttcca acgcgtagga acagagaaac aggagaatat gggccaaaca 1860
ggatatctgt ggtaagcagt tcctgccccg gctcagggcc aagaacagtt ggaacagcag 1920
aatatgggcc aaacaggata tctgtggtaa gcagttcctg ccccggctca gggccaagaa 1980
cagatggtcc ccagatgcgg tcccgccctc agcagtttct agagaaccat cagatgtttc 2040
cagggtgccc caaggacctg aaatgaccct gtgccttatt tgaactaacc aatcagttcg 2100
cttctcgctt ctgttcgcgc gcttctgctc cccgagctct atataagcag agctcgttta 2160
gtgaaccgtc agatcgcctg gagacgccat ccacgctgtt ttgacttcca tagaaggatc 2220
tcgaggccac catggtgagc aagggcgagg agctgttcac cggggtggtg cccatcctgg 2280
tcgagctgga cggcgacgta aacggccaca agttcagcgt gtccggcgag ggcgagggcg 2340
atgccaccta cggcaagctg accctgaagt tcatctgcac caccggcaag ctgcccgtgc 2400

cctggcccac cctcgtgacc accctgacct acggcgtgca gtgcttcagc cgctaccccg 2460
accacatgaa gcagcacgac ttcttcaagt ccgccatgcc cgaaggctac gtccaggagc 2520
gcaccatctt cttcaaggac gacggcaact acaagacccg cgccgaggtg aagttcgagg 2580
gcgacaccct ggtgaaccgc atcgagctga agggcatcga cttcaaggag gacggcaaca 2640
tcctggggca caagctggag tacaactaca acagccacaa cgtctatatc atggccgaca 2700
agcagaagaa cggcatcaag gtgaacttca agatccgcca caacatcgag gacggcagcg 2760
tgcagctcgc cgaccactac cagcagaaca cccccatcgg cgacggcccc gtgctgctgc 2820
ccgacaacca ctacctgagc acccagtccg ccctgagcaa agaccccaac gagaagcgcg 2880
atcacatggt cctgctggag ttcgtgaccg ccgccgggat cactctcggc atggacgagc 2940
tgtacaagta aaagcttgat aatcaacctc tggattacaa aatttgtgaa agattgactg 3000
gtattcttaa ctatgttgct ccttttacgc tatgtggata cgctgcttta atgcctttgt 3060
atcatgctat tgcttcccgt atggctttca ttttctcctc cttgtataaa tcctggttag 3120
ttcttgccac ggcggaactc atcgccgcct gccttgcccg ctgctggaca ggggctcggc 3180
tgttgggcac tgacaattcc gtgggtcgac tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt 3240
gctttatttg taaccattat aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa ttgcattcat 3300
tttatgtttc aggttcaggg ggagatgtgg gaggtttttt aaagcactag tcgagatctt 3360
cgaggcgggg cccatgcctc ctcttcttcc ttgaacccca tgccaccatc gcagctgcag 3420
gtgaggccct gggcccagga tggggcaggc agggtggggt acctggacct acaggtgccg 3480
acctttactg tggcactggg cgggaggggg gctggctggg gcacaggaag tggtttctgg 3540
gtcccaggca agtctgtgac ttatgcagat gttgcagggc caagaaaatc cccacctgcc 3600
aggcctcaga gattggaggc tctccccgac ctcccaatcc ctgtctcagg agaggaggag 3660
gccgtattgt agtcccatga gcatagctat gtgtccccat ccccatgtga caagagaaga 3720
ggactggggc caagtaggtg aggtgacagg gctgaggcca gctctgcaac ttattagctg 3780
tttgatcttt aaaaagttac tcgatctcca tgagcctcag tttccatacg tgtaaaaggg 3840
ggatgatcat agcatctacc atgtgggctt gcagtgcaga gtatttgaat tagacacaga 3900
acagtgagga tcaggatggc ctctcaccca cctgcctttc tgcccagctg cccacactgc 3960
ccctagtcat ggtggcaccc tccggggcac ggctgggccc cttgccccac ttacaggcac 4020
tcctccagga caggccacat ttcatgcacc aggtatggac ggtgaatggg cagggaggag 4080
ggagcaggtg ggagaactgt ggggaggggc cccgagtcag gctgaaccgg atcctacgta 4140
gataagtagc atggcgggtt aatcattaac tacaaggaac ccctagtgat ggagttggcc 4200
actccctctc tgcgcgctcg ctcgctcact gaggccgggc gaccaaaggt cgcccgacgc 4260
ccgggctttg cccgggcggc ctcagtgagc gagcgagcgc gccagctggc gtaatagcga 4320
agaggcccgc accgatcgcc cttcccaaca gttgcgcagc ctgaatggcg aatggcgatt 4380
ccgttgcaat ggctggcggt aatattgttc tggatattac cagcaaggcc gatagtttga 4440
gttcttctac tcaggcaagt gatgttatta ctaatcaaag aagtattgcg acaacggtta 4500
atttgcgtga tggacagact cttttactcg gtggcctcac tgattataaa aacacttctc 4560
aggattctgg cgtaccgttc ctgtctaaaa tccctttaat cggcctcctg tttagctccc 4620
gctctgattc taacgaggaa agcacgttat acgtgctcgt caaagcaacc atagtacgcg 4680
ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca 4740

cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc 4800
gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct 4860
ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag tgggccatcg 4920
ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc 4980
ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga tttataaggg 5040
attttgccga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg 5100
aattttaaca aaatattaac gtttacaatt taaatatttg cttatacaat cttcctgttt 5160
ttggggcttt tctgattatc aaccggggta catatgattg acatgctagt tttacgatta 5220
ccgttcatcg attctcttgt ttgctccaga ctctcaggca atgacctgat agcctttgta 5280
gagacctctc aaaaatagct accctctccg gcatgaattt atcagctaga acggttgaat 5340
atcatattga tggtgatttg actgtctccg gcctttctca cccgtttgaa tctttaccta 5400
cacattactc aggcattgca tttaaaatat atgagggttc taaaaatttt tatccttgcg 5460
ttgaaataaa ggcttctccc gcaaaagtat tacagggtca taatgttttt ggtacaaccg 5520
atttagcttt atgctctgag gctttattgc ttaattttgc taattctttg ccttgcctgt 5580
atgatttatt ggatgttgga atcgcctgat gcggtatttt ctccttacgc atctgtgcgg 5640
tatttcacac cgcatatggt gcactctcag tacaatctgc tctgatgccg catagttaag 5700
ccagccccga cacccgccaa cacccgctga cgcgccctga cgggcttgtc tgctcccggc 5760
atccgcttac agacaagctg tgaccgtctc cgggagctgc atgtgtcaga ggttttcacc 5820
gtcatcaccg aaacgcgcga gacgaaaggg cctcgtgata cgcctatttt tataggttaa 5880
tgtcatgata ataatggttt cttagacgtc aggtggcact tttcggggaa atgtgcgcgg 5940
aacccctatt tgtttatttt tctaaataca ttcaaatatg tatccgctca tgagacaata 6000
accctgataa atgcttcaat aatattgaaa aaggaagagt atgagtattc aacatttccg 6060
tgtcgccctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttcct gtttttgctc acccagaaac 6120
gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca cgagtgggtt acatcgaact 6180
ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc gaagaacgtt ttccaatgat 6240
gagcactttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc cgtattgacg ccgggcaaga 6300
gcaactcggt cgccgcatac actattctca gaatgacttg gttgagtact caccagtcac 6360
agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta tgcagtgctg ccataaccat 6420
gagtgataac actgcggcca acttacttct gacaacgatc ggaggaccga aggagctaac 6480
cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt gatcgttggg aaccggagct 6540
gaatgaagcc ataccaaacg acgagcgtga caccacgatg cctgtagcaa tggcaacaac 6600
gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct tcccggcaac aattaataga 6660
ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc tcggcccttc cggctggctg 6720
gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct cgcggtatca ttgcagcact 6780
ggggccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac acgacgggga gtcaggcaac 6840
tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc tcactgatta agcattggta 6900
actgtcagac caagtttact catatatact ttagattgat ttaaaacttc atttttaatt 6960
taaaaggatc taggtgaaga tccttttga taatctcatg accaaaatcc cttaacgtga 7020
gttttcgttc actgagcgt cagacccc 7048

<210> 36
<211> 7056
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 3089 pAAV_FOXP3_08_MND_GFP08_用于T9
<400> 36
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 60
caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 120
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg 180
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 240
ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 300
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 360
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 420
gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 480
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 540
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg 600
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 660
tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 720
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 780
gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 840
taatgcagct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg 900
cgacctttgg tcgcccggcc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaact 960
ccatcactag gggttccttg tagttaatga ttaacccgcc atgctactta tctacgtagc 1020
ggccgcatct caggtaatgt cagctcggtc cttccagctg ctcaagctaa aacccatgtc 1080
actttgactc tccctcttgc ccactacatc caagctgcta gcactgctcc tgatccagct 1140
tcagattaag tctcagaatc tacccacttc tcgccttctc cactgccacc agcccattct 1200
gtgccagcat catcacttgc caggactgtt acaatagcct cctcactagc cccactcaca 1260
gcagccagat gaatcttttg agtccatgcc tagtcactgg ggcaaaatag gactccgagg 1320
agaaagtccg agaccagctc cggcaagatg agcaaacaca gcctgtgcag ggtgcaggga 1380
gggctagagg cctgaggctt gaaacagctc tcaagtggag ggggaaacaa ccattgccct 1440
catagaggac acatccacac cagggctgtg ctagcgtggg caggcaagcc aggtgctgga 1500
cctctgcacg tggggcatgt gtgggtatgt acatgtacct gtgttcttgg tgtgtgtgtg 1560
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tctagagctg gggtgcaact atggggcccc tcgggacatg 1620
tcccagccaa tgcctgcttt gaccagagga gtgtccacgt ggctcaggtg gtcgagtatc 1680
tcataccgcc ctagcacacg tgtgactcct ttcccctatt gtctacgcag cctgcccttg 1740

gacaaggacc cgatgcccaa ccccaggcct ggcaagccct cggccccttc cttggccctt 1800
ggcccatccc cacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg 1860
tggtaagcag ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc 1920
caaacaggat atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc 1980
cccagatgcg gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc 2040
ccaaggacct gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct 2100
tctgttcgcg cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt 2160
cagatcgcct ggagacgcca tccacgctgt tttgacttcc atagaaggat ctcgaggcca 2220
ccatggtgag caagggcgag gagctgttca ccggggtggt gcccatcctg gtcgagctgg 2280
acggcgacgt aaacggccac aagttcagcg tgtccggcga gggcgagggc gatgccacct 2340
acggcaagct gaccctgaag ttcatctgca ccaccggcaa gctgcccgtg ccctggccca 2400
ccctcgtgac caccctgacc tacggcgtgc agtgcttcag ccgctacccc gaccacatga 2460
agcagcacga cttcttcaag tccgccatgc ccgaaggcta cgtccaggag cgcaccatct 2520
tcttcaagga cgacggcaac tacaagaccc gcgccgaggt gaagttcgag ggcgacaccc 2580
tggtgaaccg catcgagctg aagggcatcg acttcaagga ggacggcaac atcctggggc 2640
acaagctgga gtacaactac aacagccaca acgtctatat catggccgac aagcagaaga 2700
acggcatcaa ggtgaacttc aagatccgcc acaacatcga ggacggcagc gtgcagctcg 2760
ccgaccacta ccagcagaac accccccatcg gcgacggccc cgtgctgctg cccgacaacc 2820
actacctgag cacccagtcc gccctgagca aagaccccaa cgagaagcgc gatcacatgg 2880
tcctgctgga gttcgtgacc gccgccggga tcactctcgg catggacgag ctgtacaagt 2940
aaaagcttga taatcaacct ctggattaca aaatttgtga aagattgact ggtattctta 3000
actatgttgc tccttttacg ctatgtggat acgctgcttt aatgcctttg tatcatgcta 3060
ttgcttcccg tatggctttc attttctcct ccttgtataa atcctggtta gttcttgcca 3120
cggcggaact catcgccgcc tgccttgccc gctgctggac aggggctcgg ctgttgggca 3180
ctgacaattc cgtgggtcga ctgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt 3240
gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt 3300
caggttcagg gggagatgtg ggaggttttt taaagcacta gtgcctcgcc cagctggagg 3360
gctgcaccca aagcctcaga cctgctgggg gcccggggcc caggggggaac cttccagggc 3420
cgagatcttc gaggcggggc ccatgcctcc tcttcttcct tgaaccccat gccaccatcg 3480
cagctgcagg tgaggccctg ggcccaggat ggggcaggca gggtggggta cctggaccta 3540
caggtgccga cctttactgt ggcactgggc gggaggggggg ctggctgggg cacaggaagt 3600
ggtttctggg tcccaggcaa gtctgtgact tatgcagatg ttgcagggcc aagaaaatcc 3660
ccacctgcca ggcctcagag attggaggct ctccccgacc tcccaatccc tgtctcagga 3720
gaggaggagg ccgtattgta gtcccatgag catagctatg tgtccccatc cccatgtgac 3780
aagagaagag gactggggcc aagtaggtga ggtgacaggg ctgaggccag ctctgcaact 3840
tattagctgt ttgatcttta aaaagttact cgatctccat gagcctcagt ttccatacgt 3900
gtaaaagggg gatgatcata gcatctacca tgtgggcttg cagtgcagag tatttgaatt 3960
agacacagaa cagtgaggat caggatggcc tctcacccac ctgcctttct gcccagctgc 4020
ccacactgcc cctagtcatg gtggcaccct ccggggcacg gctgggcccc ttgccccact 4080

tacaggcact cctccaggac aggccacatt tcatgcacca ggtatggacg gtgaatggat 4140
cctacgtaga taagtagcat ggcgggttaa tcattaacta caaggaaccc ctagtgatgg 4200
agttggccac tccctctctg cgcgctcgct cgctcactga ggccgggcga ccaaaggtcg 4260
cccgacgccc gggctttgcc cgggcggcct cagtgagcga gcgagcgcgc cagctggcgt 4320
aatagcgaag aggcccgcac cgatcgccct tcccaacagt tgcgcagcct gaatggcgaa 4380
tggcgattcc gttgcaatgg ctggcggtaa tattgttctg gatattacca gcaaggccga 4440
tagtttgagt tcttctactc aggcaagtga tgttattact aatcaaagaa gtattgcgac 4500
aacggttaat ttgcgtgatg gacagactct tttactcggt ggcctcactg attataaaaa 4560
cacttctcag gattctggcg taccgttcct gtctaaaatc cctttaatcg gcctcctgtt 4620
tagctcccgc tctgattcta acgaggaaag cacgttatac gtgctcgtca aagcaaccat 4680
agtacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga 4740
ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct tcctttctcg 4800
ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat 4860
ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggtgatggt tcacgtagtg 4920
ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttctttaata 4980
gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt 5040
tataagggat tttgccgatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat 5100
ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaattta aatatttgct tatacaatct 5160
tcctgttttt ggggcttttc tgattatcaa ccggggtaca tatgattgac atgctagttt 5220
tacgattacc gttcatcgat tctcttgttt gctccagact ctcaggcaat gacctgatag 5280
cctttgtaga gacctctcaa aaatagctac cctctccggc atgaatttat cagctagaac 5340
ggttgaatat catattgatg gtgatttgac tgtctccggc ctttctcacc cgtttgaatc 5400
tttacctaca cattactcag gcattgcatt taaaatatat gagggttcta aaaattttta 5460
tccttgcgtt gaaataaagg cttctcccgc aaaagtatta cagggtcata atgtttttgg 5520
tacaaccgat ttagctttat gctctgaggc tttattgctt aattttgcta attctttgcc 5580
ttgcctgtat gatttattgg atgttggaat cgcctgatgc ggtattttct ccttacgcat 5640
ctgtgcggta tttcacaccg catatggtgc actctcagta caatctgctc tgatgccgca 5700
tagttaagcc agccccgaca cccgccaaca cccgctgacg cgccctgacg ggcttgtctg 5760
ctcccggcat ccgcttacag acaagctgtg accgtctccg ggagctgcat gtgtcagagg 5820
ttttcaccgt catcaccgaa acgcgcgaga cgaaagggcc tcgtgatacg cctattttta 5880
taggttaatg tcatgataat aatggtttct tagacgtcag gtggcacttt tcggggaaat 5940
gtgcgcggaa cccctatttg tttatttttc taaatacatt caaatatgta tccgctcatg 6000
agacaataac cctgataaat gcttcaataa tattgaaaaa ggaagagtat gagtattcaa 6060
catttccgtg tcgcccttat tccctttttt gcggcatttt gccttcctgt ttttgctcac 6120
ccagaaacgc tggtgaaagt aaaagatgct gaagatcagt tgggtgcacg agtgggttac 6180
atcgaactgg atctcaacag cggtaagatc cttgagagtt ttcgccccga agaacgtttt 6240
ccaatgatga gcacttttaa agttctgcta tgtggcgcgg tattatcccg tattgacgcc 6300
gggcaagagc aactcggtcg ccgcatacac tattctcaga atgacttggt tgagtactca 6360
ccagtcacag aaaagcatct tacggatggc atgacagtaa gagaattatg cagtgctgcc 6420

ataaccatga gtgataacac tgcggccaac ttacttctga caacgatcgg aggaccgaag 6480
gagctaaccg ctttttttgca caacatgggg gatcatgtaa ctcgccttga tcgttgggaa 6540
ccggagctga atgaagccat accaaacgac gagcgtgaca ccacgatgcc tgtagcaatg 6600
gcaacaacgt tgcgcaaact attaactggc gaactactta ctctagcttc ccggcaacaa 6660
ttaatagact ggatggaggc ggataaagtt gcaggaccac ttctgcgctc ggcccttccg 6720
gctggctggt ttattgctga taaatctgga gccggtgagc gtgggtctcg cggtatcatt 6780
gcagcactgg ggccagatgg taagccctcc cgtatcgtag ttatctacac gacggggagt 6840
caggcaacta tggatgaacg aaatagacag atcgctgaga taggtgcctc actgattaag 6900
cattggtaac tgtcagacca agtttactca tatatacttt agattgattt aaaacttcat 6960
ttttaattta aaaggatcta ggtgaagatc ctttttgata atctcatgac caaaatccct 7020
taacgtgagt tttcgttcca ctgagcgtca gacccc 7056

<210> 37
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 37

Met Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe
1 5 10 15
Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His
20 25 30
Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn
35 40 45
Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys
50 55 60
Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu
65 70 75 80
Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
85 90

<210> 38
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<400> 38

Met Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe
1 5 10 15

Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His
20 25 30
Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn
35 40 45
Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys
50 55 60
Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu
65 70 75 80
Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
85 90

<210> 39
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 裸FRB野生型多肽
<400> 39
Met Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe
1 5 10 15
Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His
20 25 30
Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn
35 40 45
Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys
50 55 60
Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu
65 70 75 80
Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
85 90

<210> 40
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>

<221> misc_feature
<223> 裸FRB突变多肽
<400> 40

```
Met Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe
1               5                  10                  15
Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His
            20                  25                  30
Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn
        35                  40                  45
Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys
    50                  55                  60
Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu
65                  70                  75                  80
Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
                85                  90
```

<210> 41
<211> 4187
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> DISC载体DNA
<400> 41

```
gaacagagaa acaggagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc 60
cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 120
aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc ggtcccgccc 180
tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc tgaaatgacc 240
ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc 300
tccccgagct ctatataagc agagctcgtt tagtgaaccg tcagatcgct agcaccggtg 360
ccgccaccat gcctctgggc ctgctgtggc tgggcctggc cctgctgggc gccctgcacg 420
cccaggccgg cgtgcaggtg gagacaatct ccccaggcga cggacgcaca ttccctaagc 480
ggggccagac ctgcgttgtg cactatacag gcatgctgga ggatggcaag aagtttgaca 540
gctcccggga tagaaacaag ccattcaagt ttatgctggg caagcaggaa gtgatcagag 600
gctgggagga gggcgtggcc cagatgtctg tgggccagag ggccaagctg accatcagcc 660
cagactacgc ctatggagca acaggccacc caggaatcat cccacctcac gccaccctgg 720
tgttcgatgt ggagctgctg aagctgggcg agggatccaa cacatcaaaa gagaacccct 780
ttctgttcgc attggaggcc gtagtcatat ctgttggatc catgggactt attatctccc 840
```

tgttgtgtgt gtacttctgg ctggaacgga ctatgcccag gatccccacg ctcaagaatc 900
tggaagatct cgtcacagaa taccatggta atttcagcgc ctggagcgga gtctctaagg 960
gtctggccga atccctccaa cccgattatt ctgaacggtt gtgcctcgta tccgaaatac 1020
caccaaaagg cggggctctg ggtgagggcc caggggcgag tccgtgcaat caacacagcc 1080
cgtattgggc ccctccttgt tatacgttga agcccgaaac tggaagcgga gctactaact 1140
tcagcctgct gaagcaggct ggagacgtgg aggagaaccc tggacctatg gcactgcccg 1200
tgaccgccct gctgctgcct ctggccctgc tgctgcacgc agcccggcct atcctgtggc 1260
acgagatgtg gcacgagggc ctggaggagg ccagcaggct gtattttggc gagcgcaacg 1320
tgaagggcat gttcgaggtg ctggagcctc tgcacgccat gatggagaga ggcccacaga 1380
ccctgaagga gacatccttt aaccaggcct atggacggga cctgatggag gcacaggagt 1440
ggtgcagaaa gtacatgaag tctggcaatg tgaaggacct gctgcaggcc tgggatctgt 1500
actatcacgt gtttcggaga atctccaagg gcaaagacac gattccgtgg cttgggcatc 1560
tgctcgttgg gctgagtggt gcgtttggtt tcatcatctt ggtctatctc ttgatcaatt 1620
gcagaaatac aggcccttgg ctgaaaaaag tgctcaagtg taataccccc gacccaagca 1680
agttcttctc ccagctttct tcagagcatg gaggcgatgt gcagaaatgg ctctcttcac 1740
cttttccctc ctcaagcttc tccccgggag ggctggcgcc cgagatttca cctcttgagg 1800
tacttgaacg agacaaggtt acccaacttc tccttcaaca ggataaggta cccgaacctg 1860
cgagccttag ctccaaccac tctcttacga gctgcttcac caatcaggga tacttctttt 1920
tccaccttcc cgatgcgctg gaaatcgaag cttgtcaagt ttactttacc tatgatccat 1980
atagcgagga agatcccgac gaaggagtcg ccggtgcgcc cacgggttcc tcaccccaac 2040
ctctccagcc tctctcagga gaagatgatg cttattgcac ttttcccagt agagacgatc 2100
tcctcctctt ttctccatct cttttggggg gaccttcccc cccttctacg gcacctggcg 2160
ggtctggtgc tggcgaggag cggatgccgc cgtccctcca ggagcgagta ccacgagatt 2220
gggatcccca gccacttgga ccccccaccc ccggcgtacc tgaccttgtc gattttcaac 2280
ctccccctga attggtgctg cgagaggctg gggaggaagt tccggacgct gggccgaggg 2340
agggcgtgtc ctttccatgg agtaggcctc caggtcaagg cgagtttagg gctctcaacg 2400
cgcggctgcc gttgaataca gacgcttatc tctcactgca ggaactgcaa ggtcaggacc 2460
caacacatct tgtaggatct ggtgctacta atttttctct tttgaagcaa gctggagatg 2520
ttgaagagaa ccccggtccg gagatgtggc atgagggtct ggaagaagcg tctcgactgt 2580
actttggtga gcgcaatgtg aagggcatgt ttgaagtcct cgaacccctt catgccatga 2640
tggaacgcgg accccagacc ttgaaggaga caagttttaa ccaagcttac ggaagagacc 2700
tgatggaagc ccaggaatgg tgcaggaaat acatgaaaag cgggaatgtg aaggacttgc 2760
tccaagcgtg ggacctgtac tatcatgtct ttaggcgcat tagtaagggc agcggcgcca 2820
ccaacttcag cctgctgaag caggccggcg acgtggagga gaaccccggc cccgtgagca 2880
agggcgagga ggataacatg gccatcatca aggagttcat gcgcttcaag gtgcacatgg 2940
agggctccgt gaacggccac gagttcgaga tcgagggcga gggcgagggc cgcccctacg 3000
agggcaccca gaccgccaag ctgaaggtga ccaagggtgg ccccctgccc ttcgcctggg 3060
acatcctgtc ccctcagttc atgtacggct ccaaggccta cgtgaagcac cccgccgaca 3120
tccccgacta cttgaagctg tccttccccg agggcttcaa gtgggagcgc gtgatgaact 3180

tcgaggacgg cggcgtggtg accgtgaccc aggactcctc tctgcaggac ggcgagttca 3240
tctacaaggt gaagctgcgc ggcaccaact tcccctccga cggccccgta atgcagaaga 3300
agaccatggg ctgggaggcc tcctccgagc ggatgtaccc cgaggacggc gccctgaagg 3360
gcgagatcaa gcagaggctg aagctgaagg acggcggcca ctacgacgct gaggtcaaga 3420
ccacctacaa ggccaagaag cccgtgcagc tgcccggcgc ctacaacgtc aacatcaagt 3480
tggacatcac ctcccacaac gaggactaca ccatcgtgga acagtacgaa cgcgccgagg 3540
gccgccactc caccggcggc atggacgagc tgtacaagtg aactagtgtc gacaatcaac 3600
ctctggatta caaaatttgt gaaagattga ctggtattct taactatgtt gctcctttta 3660
cgctatgtgg atacgctgct ttaatgcctt tgtatcatgc tattgcttcc cgtatggctt 3720
tcattttctc ctccttgtat aaatcctggt tgctgtctct ttatgaggag ttgtggcccg 3780
ttgtcaggca acgtggcgtg gtgtgcactg tgtttgctga cgcaaccccc actggttggg 3840
gcattgccac cacctgtcag ctcctttccg ggactttcgc tttccccctc cctattgcca 3900
cggcggaact catcgccgcc tgccttgccc gctgctggac aggggctcgg ctgttgggca 3960
ctgacaattc cgtggtgttg tcggggaagc tgacgtcctt tccatggctg ctcgcctgtg 4020
ttgccacctg gattctgcgc gggacgtcct tctgctacgt cccttcggcc ctcaatccag 4080
cggaccttcc ttcccgcggc ctgctgccgg ctctgcggcc tcttccgcgt cttcgccttc 4140
gccctcagac gagtcggatc tccctttggg ccgcctcccc gcctgga 4187

<210> 42
<211> 393
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC DNA,仅胞质尾,密码子分化
<400> 42

ccagcagctc tcggcaaaga cacgattccg tggcttgggc atctgctcgt tgggctgagc 60
ggtgcgtttg gtttcatcat cttggtctat ctcttgatca attgcagaaa tacaggccct 120
tggctgaaaa aagtgctcaa gtgtaatacc cccgacccaa gcaagttctt ctcccagctt 180
tcttcagagc atggaggcga tgtgcagaaa tggctctctt caccttttcc ctcctcaagc 240
ttctccccgg gagggctggc gcccgagatt tcacctcttg aggtacttga acgagacaag 300
gttacccaac ttctccttca acaggataag gtacccgaac ctgcgagcct tagcttgaat 360
acagacgctt atctctcact gcaggaactg caa 393

<210> 43
<211> 131
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC多肽,仅胞质尾
<400> 43

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

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> FKBP CISC结构域
<400> 44

```
Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro
1               5                  10                  15
Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp
            20                  25                  30
Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe
        35                  40                  45
```

Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala
50 55 60
Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr
65 70 75 80
Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr
85 90 95
Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Gly Glu
100 105

<210> 45
<211> 245
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 整个uDISC多肽FRB截短的IL2Rbeta
<400> 45
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu
20 25 30
Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met
35 40 45
Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln
50 55 60
Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met
65 70 75 80
Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys
85 90 95
Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile
100 105 110
Ser Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His
115 120 125
Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr
130 135 140
Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu
145 150 155 160
Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser

165 170 175
Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu
195 200 205
Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys
210 215 220
Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser
225 230 235 240
Leu Gln Glu Leu Gln
245

<210> 46
<211> 3623
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC载体DNA
<400> 46

gaacagagaa acaggagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc 60
cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 120
aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc ggtcccgccc 180
tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc tgaaatgacc 240
ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc 300
tccccgagct ctatataagc agagctcgtt tagtgaaccg tcagatcgct agcaccggtg 360
ccgccaccat gcctctgggc ctgctgtggc tgggcctggc cctgctgggc gccctgcacg 420
cccaggccgg cgtgcaggtg gagacaatct ccccaggcga cggacgcaca ttccctaagc 480
ggggccagac ctgcgttgtg cactatacag gcatgctgga ggatggcaag aagtttgaca 540
gctcccggga tagaaacaag ccattcaagt ttatgctggg caagcaggaa gtgatcagag 600
gctgggagga gggcgtggcc cagatgtctg tgggccagag ggccaagctg accatcagcc 660
cagactacgc ctatggagca acaggccacc caggaatcat cccacctcac gccaccctgg 720
tgttcgatgt ggagctgctg aagctgggcg agggatccaa cacatcaaaa gagaacccct 780
ttctgttcgc attggaggcc gtagtcatat ctgttggatc catgggactt attatctccc 840
tgttgtgtgt gtacttctgg ctggaacgga ctatgcccag gatccccacg ctcaagaatc 900
tggaagatct cgtcacagaa taccatggta atttcagcgc ctggagcgga gtctctaagg 960
gtctggccga atccctccaa cccgattatt ctgaacggtt gtgcctcgta tccgaaatac 1020
caccaaaagg cggggctctg ggtgagggcc caggggcgag tccgtgcaat caacacagcc 1080

cgtattgggc ccctccttgt tatacgttga agcccgaaac tggaagcgga gctactaact 1140
tcagcctgct gaagcaggct ggagacgtgg aggagaaccc tggacctatg gcactgcccg 1200
tgaccgccct gctgctgcct ctggccctgc tgctgcacgc agcccggcct atcctgtggc 1260
acgagatgtg gcacgagggc ctggaggagg ccagcaggct gtattttggc gagcgcaacg 1320
tgaagggcat gttcgaggtg ctggagcctc tgcacgccat gatggagaga ggcccacaga 1380
ccctgaagga gacatccttt aaccaggcct atggacggga cctgatggag gcacaggagt 1440
ggtgcagaaa gtacatgaag tctggcaatg tgaaggacct gctgcaggcc tgggatctgt 1500
actatcacgt gtttcggaga atctccaagg gcaaagacac gattccgtgg cttgggcatc 1560
tgctcgttgg gctgagtggt gcgtttggtt tcatcatctt ggtctatctc ttgatcaatt 1620
gcagaaatac aggcccttgg ctgaaaaaag tgctcaagtg taataccccc gacccaagca 1680
agttcttctc ccagctttct tcagagcatg gaggcgatgt gcagaaatgg ctctcttcac 1740
cttttccctc ctcaagcttc tccccgggag ggctggcgcc cgagatttca cctcttgagg 1800
tacttgaacg agacaaggtt acccaacttc tccttcaaca ggataaggta cccgaacctg 1860
cgagccttag cttgaataca gacgcttatc tctcactgca ggaactgcaa ggatctggtg 1920
ctactaattt ttctcttttg aagcaagctg gagatgttga agagaacccc ggtccggaga 1980
tgtggcatga gggtctggaa gaagcgtctc gactgtactt tggtgagcgc aatgtgaagg 2040
gcatgtttga agtcctcgaa ccccttcatg ccatgatgga acgcggaccc cagaccttga 2100
aggagacaag ttttaaccaa gcttacggaa gagacctgat ggaagcccag gaatggtgca 2160
ggaaatacat gaaaagcggg aatgtgaagg acttgctcca agcgtgggac ctgtactatc 2220
atgtctttag gcgcattagt aagggcagcg gcgccaccaa cttcagcctg ctgaagcagg 2280
ccggcgacgt ggaggagaac cccggccccg tgagcaaggg cgaggaggat aacatggcca 2340
tcatcaagga gttcatgcgc ttcaaggtgc acatggaggg ctccgtgaac ggccacgagt 2400
tcgagatcga gggcgagggc gagggccgcc cctacgaggg cacccagacc gccaagctga 2460
aggtgaccaa gggtggcccc ctgcccttcg cctgggacat cctgtccct cagttcatgt 2520
acggctccaa ggcctacgtg aagcaccccg ccgacatccc cgactacttg aagctgtcct 2580
tccccgaggg cttcaagtgg gagcgcgtga tgaacttcga ggacggcggc gtggtgaccg 2640
tgacccagga ctcctctctg caggacggcg agttcatcta caaggtgaag ctgcgcggca 2700
ccaacttccc ctccgacggc cccgtaatgc agaagaagac catgggctgg gaggcctcct 2760
ccgagcggat gtaccccgag gacggcgccc tgaagggcga gatcaagcag aggctgaagc 2820
tgaaggacgg cggccactac gacgctgagg tcaagaccac ctacaaggcc aagaagcccg 2880
tgcagctgcc cggcgcctac aacgtcaaca tcaagttgga catcacctcc cacaacgagg 2940
actacaccat cgtggaacag tacgaacgcg ccgagggccg ccactccacc ggcggcatgg 3000
acgagctgta caagtgaact agtgtcgaca atcaacctct ggattacaaa atttgtgaaa 3060
gattgactgg tattcttaac tatgttgctc cttttacgct atgtggatac gctgctttaa 3120
tgcctttgta tcatgctatt gcttcccgta tggctttcat tttctcctcc ttgtataaat 3180
cctggttgct gtctctttat gaggagttgt ggcccgttgt caggcaacgt ggcgtggtgt 3240
gcactgtgtt tgctgacgca acccccactg gttggggcat tgccaccacc tgtcagctcc 3300
tttccgggac tttcgctttc cccctcccta ttgccacggc ggaactcatc gccgcctgcc 3360
ttgcccgctg ctggacaggg gctcggctgt tgggcactga caattccgtg gtgttgtcgg 3420

ggaagctgac gtcctttcca tggctgctcg cctgtgttgc cacctggatt ctgcgcggga 3480
cgtccttctg ctacgtccct tcggccctca atccagcgga ccttccttcc cgcggcctgc 3540
tgccggctct gcggcctctt ccgcgtcttc gccttcgccc tcagacgagt cggatctccc 3600
tttgggccgc ctccccgcct gga 3623

<210> 47
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC多肽
<400> 47

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

195 200 205

Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
210 215 220

Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
225 230 235 240

Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
245 250

<210> 48
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC多肽
<400> 48

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15

His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30

Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45

Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60

Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80

Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110

Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr
130 135 140

Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg
145 150 155 160

Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp
165 170 175

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

<210> 49
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC多肽
<400> 49

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30
Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45
Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys

50 55 60

Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80

Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110

Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly
115 120 125

Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys
130 135 140

Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn
145 150 155 160

His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser
165 170 175

Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser
180 185 190

Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn
195 200 205

Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile
210 215 220

His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu
225 230 235 240

Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu
245 250 255

Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr
260 265 270

Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser
275 280 285

Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp
290 295 300

Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly
305 310 315 320

Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro
325 330 335

Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
340 345

<210> 50

<211> 251

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC多肽
<400> 50

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

245 250

<210> 51
<211> 429
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC多肽
<400> 51

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

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

<210> 52
<211> 543
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC多肽
<400> 52
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu

20 25 30

Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met

35 40 45

Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln

50 55 60

Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met

65 70 75 80

Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys

85 90 95

Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile

100 105 110

Ser Lys Gly Gly Ser Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro

115 120 125

Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser

130 135 140

Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe

145 150 155 160

Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu

165 170 175

Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr

180 185 190

Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly

195 200 205

Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr

210 215 220

Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu

225 230 235 240

Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu

245 250 255

Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys

260 265 270

Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Gln Leu Ser Ser Glu His

275 280 285

Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser

290 295 300

Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu

305 310 315 320

Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro

325 330 335

Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr
340 345 350
Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu
355 360 365
Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro
370 375 380
Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu
385 390 395 400
Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg
405 410 415
Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro
420 425 430
Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro
435 440 445
Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu
450 455 460
Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro
465 470 475 480
Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly
485 490 495
Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly
500 505 510
Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr
515 520 525
Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
530 535 540

<210> 53
<211> 541
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC多肽
<400> 53

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu

20 25 30

Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met

35 40 45

Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln

50 55 60

Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met

65 70 75 80

Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys

85 90 95

Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile

100 105 110

Ser Lys Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu

115 120 125

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile

130 135 140

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg

145 150 155 160

Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu

165 170 175

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr

180 185 190

Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr

195 200 205

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala

210 215 220

Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly

225 230 235 240

Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn

245 250 255

Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr

260 265 270

Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly

275 280 285

Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser

290 295 300

Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg

305 310 315 320

Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro

325 330 335

Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln
340 345 350
Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys
355 360 365
Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu
370 375 380
Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro
385 390 395 400
Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp
405 410 415
Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser
420 425 430
Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser
435 440 445
Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro
450 455 460
Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu
465 470 475 480
Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg
485 490 495
Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe
500 505 510
Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser
515 520 525
Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
530 535 540

<210> 54
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL7Ralpha_CISC多肽
<400> 54

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu

20 25 30

Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met

35 40 45

Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln

50 55 60

Thr Leu Lys Glu Thr Ser Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser

65 70 75 80

Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg

85 90 95

Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp

100 105 110

Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val

115 120 125

Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly

130 135 140

Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys

145 150 155 160

Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser

165 170 175

Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr

180 185 190

Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val

195 200 205

Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val

210 215 220

Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser

225 230 235 240

Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu

245 250 255

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

260 265 270

Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln

275 280 285

Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr

290 295 300

Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val

305 310 315 320

Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly

325 330 335

Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala
340 345 350
Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln
355 360 365
Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
370 375
<210> 55
<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL7Ralpha_CISC多肽
<400> 55
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu
20 25 30
Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met
35 40 45
Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln
50 55 60
Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met
65 70 75 80
Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys
85 90 95
Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile
100 105 110
Ser Lys Gly Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp Pro Ile Leu
115 120 125
Leu Thr Ile Ser Ile Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu Val Ile
130 135 140
Leu Ala Cys Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val Trp Pro
145 150 155 160
Ser Leu Pro Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys Lys Pro
165 170 175
Arg Lys Asn Leu Asn Val Ser Phe Asn Pro Glu Ser Phe Leu Asp Cys

180 185 190

Gln Ile His Arg Val Asp Asp Ile Gln Ala Arg Asp Glu Val Glu Gly

195 200 205

Phe Leu Gln Asp Thr Phe Pro Gln Gln Leu Glu Glu Ser Glu Lys Gln

210 215 220

Arg Leu Gly Gly Asp Val Gln Ser Pro Asn Cys Pro Ser Glu Asp Val

225 230 235 240

Val Ile Thr Pro Glu Ser Phe Gly Arg Asp Ser Ser Leu Thr Cys Leu

245 250 255

Ala Gly Asn Val Ser Ala Cys Asp Ala Pro Ile Leu Ser Ser Ser Arg

260 265 270

Ser Leu Asp Cys Arg Glu Ser Gly Lys Asn Gly Pro His Val Tyr Gln

275 280 285

Asp Leu Leu Leu Ser Leu Gly Thr Thr Asn Ser Thr Leu Pro Pro Pro

290 295 300

Phe Ser Leu Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala Gln Gly

305 310 315 320

Gln Pro Ile Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala Tyr Val

325 330 335

Thr Met Ser Ser Phe Tyr Gln Asn Gln

340 345

<210> 56

<211> 4

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>

<221> misc_feature

<223> 接头多肽

<400> 56

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 57

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>
<221> misc_feature
<223> 接头多肽
<400> 57
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
1 5
<210> 58
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 接头多肽
<400> 58
Gly Gly Gly
1
<210> 59
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 接头多肽
<400> 59
Gly Gly Ser
1
<210> 60
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 接头多肽

<400> 60
Gly Gly Ser Pro
1
<210> 61
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC多肽
<400> 61

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

Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu
210 215 220
Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
225 230 235 240
Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
245 250

<210> 62
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC多肽
<400> 62

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

180 185 190

Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly
195 200 205

Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys
210 215 220

Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser
225 230 235 240

Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr
245 250 255

Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val
260 265 270

Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val
275 280 285

Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser
290 295 300

Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu
305 310 315 320

Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala
325 330 335

Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln
340 345 350

Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr
355 360 365

Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val
370 375 380

Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly
385 390 395 400

Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala
405 410 415

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

Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
435 440

<210> 63
<211> 358
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽

<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Ralpha_CISC多肽
<400> 63

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

275 280 285
Cys Arg Glu Ser Gly Lys Asn Gly Pro His Val Tyr Gln Asp Leu Leu
290 295 300
Leu Ser Leu Gly Thr Thr Asn Ser Thr Leu Pro Pro Pro Phe Ser Leu
305 310 315 320
Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala Gln Gly Gln Pro Ile
325 330 335
Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala Tyr Val Thr Met Ser
340 345 350
Ser Phe Tyr Gln Asn Gln
355

<210> 64
<211> 358
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL7Ralpha_CISC多肽
<400> 64
Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30
Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45
Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60
Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80
Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110
Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly
115 120 125
Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp Pro Ile Leu Leu Thr Ile
130 135 140

Ser Ile Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu Val Ile Leu Ala Cys
145 150 155 160
Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val Trp Pro Ser Leu Pro
165 170 175
Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys Lys Pro Arg Lys Asn
180 185 190
Leu Asn Val Ser Phe Asn Pro Glu Ser Phe Leu Asp Cys Gln Ile His
195 200 205
Arg Val Asp Asp Ile Gln Ala Arg Asp Glu Val Glu Gly Phe Leu Gln
210 215 220
Asp Thr Phe Pro Gln Gln Leu Glu Glu Ser Glu Lys Gln Arg Leu Gly
225 230 235 240
Gly Asp Val Gln Ser Pro Asn Cys Pro Ser Glu Asp Val Val Ile Thr
245 250 255
Pro Glu Ser Phe Gly Arg Asp Ser Ser Leu Thr Cys Leu Ala Gly Asn
260 265 270
Val Ser Ala Cys Asp Ala Pro Ile Leu Ser Ser Ser Arg Ser Leu Asp
275 280 285
Cys Arg Glu Ser Gly Lys Asn Gly Pro His Val Tyr Gln Asp Leu Leu
290 295 300
Leu Ser Leu Gly Thr Thr Asn Ser Thr Leu Pro Pro Pro Phe Ser Leu
305 310 315 320
Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala Gln Gly Gln Pro Ile
325 330 335
Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala Tyr Val Thr Met Ser
340 345 350
Ser Phe Tyr Gln Asn Gln
355

<210> 65
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> MPL_CISC多肽
<400> 65
Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu

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

<210> 66
<211> 9405
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> CISC载体DNA

<400> 66

agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60
caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 120
tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180
gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240
tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc caggggaaa gaaaaaatat 660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac 900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020
agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080
aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140
gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt 1200
gctgagggct attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260
gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320
ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380
taataaatct ctggaacaga tttggaatca cacgacctgg atggagtggg acagagaaat 1440
taacaattac acaagcttaa tacactcctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa 1500
gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat 1560
aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtaggttt 1620
aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt 1680
atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga 1740
agaaggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta 1800
tcggttaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt 1860
agacataata gcaacagaca tacaaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaaattca 1920
aaattttatc gatcacgaga ctagcctcga gaagcttgat atcgaattcc cacggggttg 1980

gacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 2040
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc caaacaggat 2100
atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg 2160
gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct 2220
gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct tctgttcgcg 2280
cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcta 2340
gcaccggtgc cgccaccatg cctctgggcc tgctgtggct gggcctggcc ctgctgggcg 2400
ccctgcacgc ccaggccggc gtgcaggtgg agacaatctc cccaggcgac ggacgcacat 2460
tccctaagcg gggccagacc tgcgtggtgc actatacagg catgctggag gatggcaaga 2520
agtttgacag ctcccgggat agaaacaagc cattcaagtt tatgctgggc aagcaggaag 2580
tgatcagagg ctgggaggag ggcgtggccc agatgtctgt gggccagagg gccaagctga 2640
ccatcagccc agactacgcc tatggagcaa caggccaccc aggaatcatc ccacctcacg 2700
ccaccctggt gttcgatgtg gagctgctga agctgggcga gggatccaac acatcaaaag 2760
agaacccctt tctgttcgca ttggaggccg tagtcatatc tgttggatcc atgggactta 2820
ttatctccct gttgtgtgtg tacttctggc tggaacggac tatgcccagg atccccacgc 2880
tcaagaatct ggaagatctc gtcacagaat accatggtaa tttcagcgcc tggagcggag 2940
tctctaaggg tctggccgaa tccctccaac ccgattattc tgaacggttg tgcctcgtat 3000
ccgaaatacc accaaaaggc ggggctctgg gtgagggccc aggggcgagt ccgtgcaatc 3060
aacacagccc gtattgggcc cctccttgtt atacgttgaa gcccgaaact ggaagcggag 3120
ctactaactt cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct ggacctatgg 3180
cactgcccgt gaccgccctg ctgctgcctc tggccctgct gctgcacgca gcccggccta 3240
tcctgtggca cgagatgtgg cacgagggcc tggaggaggc cagcaggctg tattttggcg 3300
agcgcaacgt gaagggcatg ttcgaggtgc tggagcctct gcacgccatg atggagagag 3360
gcccacagac cctgaaggag acatccttta accaggccta tggacgggac ctgatggagg 3420
cacaggagtg gtgcagaaag tacatgaagt ctggcaatgt gaaggacctg ctgcaggcct 3480
gggatctgta ctatcacgtg tttcggagaa tctccaaggg caaagacacg attccgtggc 3540
ttgggcatct gctcgttggg ctgagtggtg cgtttggttt catcatcttg gtctatctct 3600
tgatcaattg cagaaataca ggcccttggc tgaaaaaagt gctcaagtgt aataccccg 3660
acccaagcaa gttcttctcc cagctttctt cagagcatgg aggcgatgtg cagaaatggc 3720
tctcttcacc ttttccctcc tcaagcttct ccccgggagg gctggcgccc gagatttcac 3780
ctcttgaggt acttgaacga gacaaggtta cccaacttct ccttcaacag gataaggtac 3840
ccgaacctgc gagccttagc tccaaccact ctcttacgag ctgcttcacc aatcagggat 3900
acttcttttt ccaccttccc gatgcgctgg aaatcgaagc ttgtcaagtt tactttacct 3960
atgatccata tagcgaggaa gatcccgacg aaggagtcgc cggtgcgccc acgggttcct 4020
caccccaacc tctccagcct ctctcaggag aagatgatgc ttattgcact tttcccagta 4080
gagacgatct cctcctcttt tctccatctc ttttgggggg accttccccc ccttctacgg 4140
cacctggcgg gtctggtgct ggcgaggagc ggatgccgcc gtccctccag gagcgagtac 4200
cacgagattg ggatccccag ccacttggac cccccacccc cggcgtacct gaccttgtcg 4260
attttcaacc tccccctgaa ttggtgctgc gagaggctgg ggaggaagtt ccggacgctg 4320

ggccgaggga gggcgtgtcc tttccatgga gtaggcctcc aggtcaaggc gagtttaggg 4380
ctctcaacgc gcggctgccg ttgaatacag acgcttatct ctcactgcag gaactgcaag 4440
gtcaggaccc aacacatctt gtaggatctg gtgctactaa tttttctctt ttgaagcaag 4500
ctggagatgt tgaagagaac cctggtccag tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg 4560
tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg 4620
gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg 4680
gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgct 4740
tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag 4800
gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcgccg 4860
aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc atcgacttca 4920
aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct 4980
atatcatggc cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca 5040
tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc actaccagca gaacaccccc atcggcgacg 5100
gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc 5160
ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc tggagttcgt gaccgccgcc gggatcactc 5220
tcggcatgga cgagctgtac aagtaaacta gtgtcgacaa tcaacctctg gattacaaaa 5280
tttgtgaaag attgactggt attcttaact atgttgctcc ttttacgcta tgtggatacg 5340
ctgctttaat gcctttgtat catgctattg cttcccgtat ggctttcatt ttctcctcct 5400
tgtataaatc ctggttgctg tctctttatg aggagttgtg gcccgttgtc aggcaacgtg 5460
gcgtggtgtg cactgtgttt gctgacgcaa cccccactgg ttggggcatt gccaccacct 5520
gtcagctcct ttccgggact ttcgctttcc ccctccctat tgccacggcg gaactcatcg 5580
ccgcctgcct tgcccgctgc tggacagggg ctcggctgtt gggcactgac aattccgtgg 5640
tgttgtcggg gaagctgacg tcctttccat ggctgctcgc ctgtgttgcc acctggattc 5700
tgcgcgggac gtccttctgc tacgtccctt cggccctcaa tccagcggac cttccttccc 5760
gcggcctgct gccggctctg cggcctcttc cgcgtcttcg ccttcgccct cagacgagtc 5820
ggatctccct ttgggccgcc tccccgcctg gaattcgagc tcggtacctt taagaccaat 5880
gacttacaag gcagctgtag atcttagcca ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg 5940
gctaattcac tcccaacgaa gacaagatct gctttttgct tgtactgggt ctctctggtt 6000
agaccagatc tgagcctggg agctctctgg ctaactaggg aacccactgc ttaagcctca 6060
ataaagcttg ccttgagtgc ttcaagtagt gtgtgcccgt ctgttgtgtg actctggtaa 6120
ctagagatcc ctcagaccct tttagtcagt gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg 6180
tcatcttatt attcagtatt tataacttgc aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa 6240
cttgtttatt gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa 6300
taaagcattt ttttcactgc attctagttg tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta 6360
tcatgtctgg ctctagctat cccgccccta actccgccca gttccgccca ttctccgccc 6420
catggctgac taatttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta 6480
ttccagaagt agtgaggagg ctttttttgga ggcctaggct tttgcgtcga gacgtaccca 6540
attcgcccta tagtgagtcg tattacgcgc gctcactggc cgtcgtttta caacgtcgtg 6600
actgggaaaa ccctggcgtt acccaactta atcgccttgc agcacatccc cctttcgcca 6660

gctggcgtaa tagcgaagag gcccgcaccg atcgcccttc ccaacagttg cgcagcctga 6720
atggcgaatg gcgcgacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta 6780
cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc 6840
cttcctttct cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt 6900
tagggttccg atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg 6960
gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca 7020
cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct 7080
attcttttga tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga 7140
tttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gtttacaatt tcccaggtgg 7200
cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta ttttctaaa tacattcaaa 7260
tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa 7320
gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct 7380
tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg 7440
tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct caacagcggt aagatccttg agagttttcg 7500
ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt 7560
atcccgtatt gacgccgggc aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga 7620
cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga 7680
attatgcagt gctgccataa ccatgagtga taacactgcg gccaacttac ttctgacaac 7740
gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg 7800
ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac 7860
gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg caaactatta actggcgaac tacttactct 7920
agcttcccgg caacaattaa tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct 7980
gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg 8040
gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat 8100
ctacacgacg gggagtcagg caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg 8160
tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat 8220
tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct 8280
catgaccaaa atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa 8340
gatcaaagga tcttcttgag atccttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa 8400
aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttcc 8460
gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta 8520
gttaggccac cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct 8580
gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg 8640
atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag 8700
cttggagcga acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc 8760
cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg 8820
agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt 8880
tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg 8940
gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca 9000

catgttcttt cctgcgttat cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg 9060
agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc 9120
ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag 9180
ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag 9240
ttagctcact cattaggcac cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg 9300
tggaattgtg agcggataac aatttcacac aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa 9360
gcgcgcaatt aaccctcact aaagggaaca aaagctggag ctgca 9405

<210> 67
<211> 10053
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> CISC载体DNA
<400> 67
agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60
caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 120
tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180
gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240
tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc caggggaaa gaaaaaatat 660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac 900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020
agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080
aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140
gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt 1200
gctgagggct attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260
gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320

ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380
taataaatct ctggaacaga tttggaatca cacgacctgg atggagtggg acagagaaat 1440
taacaattac acaagcttaa tacactcctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa 1500
gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat 1560
aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtaggttt 1620
aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt 1680
atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga 1740
agaaggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta 1800
tcggttaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt 1860
agacataata gcaacagaca tacaaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaaattca 1920
aaattttatc gatcacgaga ctagcctcga gaagcttgat atcgaattcc cacggggttg 1980
gacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 2040
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc caaacaggat 2100
atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg 2160
gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct 2220
gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct tctgttcgcg 2280
cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcta 2340
gcaccggtgc cgccaccatg cctctgggcc tgctgtggct gggcctggcc ctgctgggcg 2400
ccctgcacgc ccaggccggc gtgcaggtgg agacaatctc cccaggcgac ggacgcacat 2460
tccctaagcg gggccagacc tgcgtggtgc actatacagg catgctggag gatggcaaga 2520
agtttgacag ctcccgggat agaaacaagc cattcaagtt tatgctgggc aagcaggaag 2580
tgatcagagg ctgggaggag ggcgtggccc agatgtctgt gggccagagg gccaagctga 2640
ccatcagccc agactacgcc tatggagcaa caggccaccc aggaatcatc ccacctcacg 2700
ccaccctggt gttcgatgtg gagctgctga agctgggcga gggcggtagt cagaaccttg 2760
tgataccatg ggccccagaa aatctcacac ttcataaact ttccgaatca caactcgaac 2820
tcaactggaa taaccggttc ctgaatcact gtcttgaaca cctggtacaa tatcggaccg 2880
actgggatca ctcatggaca gaacaatctg tggactatag gcacaaattc tcactcccaa 2940
gcgtagacgg ccaaaaaaga tacacttttc gcgtacgatc ccgctttaat cctctctgcg 3000
gctctgctca gcactggagt gaatggtccc atcccattca ttggggatcc aacacatcaa 3060
aagagaaccc ctttctgttc gcattggagg ccgtagtcat atctgttgga tccatgggac 3120
ttattatctc cctgttgtgt gtgtacttct ggctggaacg gactatgccc aggatcccca 3180
cgctcaagaa tctggaagat ctcgtcacag aataccatgg taatttcagc gcctggagcg 3240
gagtctctaa gggtctggcc gaatccctcc aacccgatta ttctgaacgg ttgtgcctcg 3300
tatccgaaat accaccaaaa ggcggggctc tgggtgaggg cccaggggcg agtccgtgca 3360
atcaacacag cccgtattgg gcccctcctt gttatacgtt gaagcccgaa actggaagcg 3420
gagctactaa cttcagcctg ctgaagcagg ctggagacgt ggaggagaac cctggaccta 3480
tggcactgcc cgtgaccgcc ctgctgctgc ctctggccct gctgctgcac gcagcccggc 3540
ctatcctgtg gcacgagatg tggcacgagg gcctggagga ggccagcagg ctgtattttg 3600
gcgagcgcaa cgtgaagggc atgttcgagg tgctggagcc tctgcacgcc atgatggaga 3660

gaggcccaca gaccctgaag gagacatcct ttaaccaggc ctatggacgg gacctgatgg 3720
aggcacagga gtggtgcaga aagtacatga agtctggcaa tgtgaaggac ctgctgcagg 3780
cctgggatct gtactatcac gtgtttcgga gaatctccaa gggaggttca aaacctttg 3840
agaaccttag actgatggcg cccatctctc tgcaggtagt tcacgttgag acccatagat 3900
gcaatataag ctgggaaatc tcacaagcca gccattactt tgaacggcat ttggaattcg 3960
aggcccgaac actttccccc ggtcatacgt gggaagaagc tcctctcttg acgctgaagc 4020
agaagcagga gtggatttgt ctggagactt tgactcctga tactcagtat gagttccaag 4080
ttcgggtgaa accactccaa ggcgagttca cgacgtggtc tccgtggagt caaccgttgg 4140
cgttccgcac gaagcccgct gcccttggca aagacacgat tccgtggctt gggcatctgc 4200
tcgttgggct gagtggtgcg tttggtttca tcatcttggt ctatctcttg atcaattgca 4260
gaaatacagg cccttggctg aaaaaagtgc tcaagtgtaa tacccccgac ccaagcaagt 4320
tcttctccca gctttcttca gagcatggag gcgatgtgca gaaatggctc tcttcacctt 4380
ttccctcctc aagcttctcc ccgggagggc tggcgcccga gatttcacct cttgaggtac 4440
ttgaacgaga caaggttacc caacttctcc ttcaacagga taaggtaccc gaacctgcga 4500
gccttagctc caaccactct cttacgagct gcttcaccaa tcagggatac ttctttttcc 4560
accttcccga tgcgctggaa atcgaagctt gtcaagttta ctttacctat gatccatata 4620
gcgaggaaga tcccgacgaa ggagtcgccg gtgcgcccac gggttcctca ccccaacctc 4680
tccagcctct ctcaggagaa gatgatgctt attgcacttt tcccagtaga gacgatctcc 4740
tcctcttttc tccatctctt ttgggggggac cttccccccc ttctacggca cctggcgggt 4800
ctggtgctgg cgaggagcgg atgccgccgt ccctccagga gcgagtacca cgagattggg 4860
atccccagcc acttggaccc cccacccccg gcgtacctga ccttgtcgat tttcaacctc 4920
cccctgaatt ggtgctgcga gaggctgggg aggaagttcc ggacgctggg ccgagggagg 4980
gcgtgtcctt tccatggagt aggcctccag gtcaaggcga gtttagggct ctcaacgcgc 5040
ggctgccgtt gaatacagac gcttatctct cactgcagga actgcaaggt caggacccaa 5100
cacatcttgt aggatctggt gctactaatt tttctctttt gaagcaagct ggagatgttg 5160
aagagaaccc tggtccagtg agcaagggcg aggagctgtt caccggggtg gtgcccatcc 5220
tggtcgagct ggacggcgac gtaaacggcc acaagttcag cgtgtccggc gagggcgagg 5280
gcgatgccac ctacggcaag ctgaccctga agttcatctg caccaccggc aagctgcccg 5340
tgccctggcc caccctcgtg accaccctga cctacggcgt gcagtgcttc agccgctacc 5400
ccgaccacat gaagcagcac gacttcttca agtccgccat gcccgaaggc tacgtccagg 5460
agcgcaccat cttcttcaag gacgacggca actacaagac ccgcgccgag gtgaagttcg 5520
agggcgacac cctggtgaac cgcatcgagc tgaagggcat cgacttcaag gaggacggca 5580
acatcctggg gcacaagctg gagtacaact acaacagcca caacgtctat atcatggccg 5640
acaagcagaa gaacggcatc aaggtgaact tcaagatccg ccacaacatc gaggacggca 5700
gcgtgcagct cgccgaccac taccagcaga acaccccat cggcgacggc cccgtgctgc 5760
tgcccgacaa ccactacctg agcacccagt ccgccctgag caaagacccc aacgagaagc 5820
gcgatcacat ggtcctgctg gagttcgtga ccgccgccgg gatcactctc ggcatggacg 5880
agctgtacaa gtaaactagt gtcgacaatc aacctctgga ttacaaaatt tgtgaaagat 5940
tgactggtat tcttaactat gttgctcctt ttacgctatg tggatacgct gctttaatgc 6000

ctttgtatca tgctattgct tcccgtatgg ctttcatttt ctcctccttg tataaatcct 6060
ggttgctgtc tctttatgag gagttgtggc ccgttgtcag gcaacgtggc gtggtgtgca 6120
ctgtgtttgc tgacgcaacc cccactggtt ggggcattgc caccacctgt cagctccttt 6180
ccgggacttt cgctttcccc ctccctattg ccacggcgga actcatcgcc gcctgccttg 6240
cccgctgctg gacaggggct cggctgttgg gcactgacaa ttccgtggtg ttgtcgggga 6300
agctgacgtc ctttccatgg ctgctcgcct gtgttgccac ctggattctg cgcgggacgt 6360
ccttctgcta cgtcccttcg gccctcaatc cagcggacct tccttcccgc ggcctgctgc 6420
cggctctgcg gcctcttccg cgtcttcgcc ttcgccctca gacgagtcgg atctcccttt 6480
gggccgcctc cccgcctgga attcgagctc ggtaccttta agaccaatga cttacaaggc 6540
agctgtagat cttagccact ttttaaaaga aaaggggga ctggaagggc taattcactc 6600
ccaacgaaga caagatctgc tttttgcttg tactgggtct ctctggttag accagatctg 6660
agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctcaat aaagcttgcc 6720
ttgagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggtaact agagatccct 6780
cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtagt agttcatgtc atcttattat 6840
tcagtattta taacttgcaa agaaatgaat atcagagagt gagaggaact tgtttattgc 6900
agcttataat ggttacaaat aaagcaatag catcacaaat ttcacaaata aagcattttt 6960
ttcactgcat tctagttgtg gtttgtccaa actcatcaat gtatcttatc atgtctggct 7020
ctagctatcc cgcccctaac tccgcccagt tccgcccatt ctccgcccca tggctgacta 7080
atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag 7140
tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcgtcgaga cgtacccaat tcgccctata 7200
gtgagtcgta ttacgcgcgc tcactggccg tcgttttaca acgtcgtgac tgggaaaacc 7260
ctggcgttac ccaacttaat cgccttgcag cacatccccc tttcgccagc tggcgtaata 7320
gcgaagaggc ccgcaccgat cgcccttccc aacagttgcg cagcctgaat ggcgaatggc 7380
gcgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga 7440
ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct tcctttctcg 7500
ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat 7560
ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggtgatggt tcacgtagtg 7620
ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttctttaata 7680
gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt 7740
tataagggat tttgccgatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat 7800
ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttc ccaggtggca cttttcgggg 7860
aaatgtgcgc ggaacccctа tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct 7920
catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatattga aaaaggaaga gtatgagtat 7980
tcaacatttc cgtgtcgccc ttattcccct ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc 8040
tcacccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg 8100
ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg 8160
ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga 8220
cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgcat acactattct cagaatgact tggttgagta 8280
ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc 8340

tgccataacc atgagtgata acactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc 8400
gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg 8460
ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc 8520
aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca 8580
acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct 8640
tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat 8700
cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg 8760
gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat 8820
taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact 8880
tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgaccaaaat 8940
cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc 9000
ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct 9060
accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg 9120
cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca 9180
cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc 9240
tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga 9300
taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac 9360
gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga 9420
agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag 9480
ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg 9540
acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg agcctatgga aaaacgccag 9600
caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc 9660
tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc tttgagtgag ctgataccgc 9720
tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc gaggaagcgg aagagcgccc 9780
aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct ggcacgacag 9840
gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgagcg caacgcaatt aatgtgagtt agctcactca 9900
ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg gaattgtgag 9960
cggataacaa tttcacacag gaaacagcta tgaccatgat tacgccaagc gcgcaattaa 10020
ccctcactaa agggaacaaa agctggagct gca 10053

<210> 68
<211> 10035
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> CISC载体DNA
<400> 68

agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60
caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 120
tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180
gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240
tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc caggggaaa gaaaaaatat 660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac 900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020
agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080
aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140
gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt 1200
gctgagggct attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260
gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320
ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380
taataaatct ctggaacaga tttggaatca cacgacctgg atggagtggg acagagaaat 1440
taacaattac acaagcttaa tacactcctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa 1500
gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat 1560
aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtaggttt 1620
aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt 1680
atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga 1740
agaaggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta 1800
tcggttaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt 1860
agacataata gcaacagaca tacaaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaaattca 1920
aaattttatc gatcacgaga ctagcctcga gaagcttgat atcgaattcc cacggggttg 1980
gacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 2040
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc caaacaggat 2100
atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg 2160
gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct 2220
gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct tctgttcgcg 2280
cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcta 2340

gcaccggtgc cgccaccatg cctctgggcc tgctgtggct gggcctggcc ctgctgggcg 2400
ccctgcacgc ccaggccggc gtgcaggtgg agacaatctc ccaggcgac ggacgcacat 2460
tccctaagcg gggccagacc tgcgtggtgc actatacagg catgctggag gatggcaaga 2520
agtttgacag ctcccgggat agaaacaagc cattcaagtt tatgctgggc aagcaggaag 2580
tgatcagagg ctgggaggag ggcgtggccc agatgtctgt gggccagagg gccaagctga 2640
ccatcagccc agactacgcc tatggagcaa caggccaccc aggaatcatc ccacctcacg 2700
ccaccctggt gttcgatgtg gagctgctga agctgggcga gcaaaacttg gtgattcctt 2760
gggccccaga aaatctcacg cttcacaagt tgtccgaatc ccagctcgag ctcaactgga 2820
ataatagatt tcttaatcat tgtttggaac acctggttca atatagaacg gattgggacc 2880
actcatggac cgagcagtca gttgactacc gccacaaatt ttcacttccc agcgtagatg 2940
ggcagaagag gtacacattt agggtcagat ccaggtttaa tcctctgtgt ggttctgctc 3000
aacactggtc tgagtggagc catccgatcc actggggctc aaatacctct aaagaaaatc 3060
cgttcctctt tgcgctcgaa gccgttgtta tcagcgtcgg aagcatggga cttatcattt 3120
cccttctctg cgtgtacttc tggctggagc ggacgatgcc gcggattccg acgctcaaaa 3180
acctggagga ccttgtaaca gaatatcacg gtaatttctc cgcttggagt ggcgtatcaa 3240
aggggcttgc tgagtccctt caaccggatt actctgagcg cctctgcttg gtgtccgaga 3300
tacctcccaa aggaggtgca cttggggagg ggccaggcgc gtccccttgc aatcagcata 3360
gtccgtattg ggcgcccccc tgttataccc tcaaaccgga aacgggaagc ggagctacta 3420
acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa ccctggacct atggcactgc 3480
ccgtgaccgc cctgctgctg cctctggccc tgctgctgca cgcagcccgg cctatcctgt 3540
ggcacgagat gtggcacgag ggcctggagg aggccagcag gctgtatttt ggcgagcgca 3600
acgtgaaggg catgttcgag gtgctggagc ctctgcacgc catgatggag agaggcccac 3660
agaccctgaa ggagacatcc tttaaccagg cctatggacg ggacctgatg gaggcacagg 3720
agtggtgcag aaagtacatg aagtctggca atgtgaagga cctgctgcag gcctgggatc 3780
tgtactatca cgtgtttcgg agaatctcca agaaaccttt tgagaacctt agactgatgg 3840
cgcccatctc tctgcaggta gttcacgttg agacccatag atgcaatata agctgggaaa 3900
tctcacaagc cagccattac tttgaacggc atttggaatt cgaggcccga acactttccc 3960
ccggtcatac gtgggaagaa gctcctctct tgacgctgaa gcagaagcag gagtggattt 4020
gtctggagac tttgactcct gatactcagt atgagttcca agttcgggtg aaaccactcc 4080
aaggcgagtt cacgacgtgg tctccgtgga gtcaaccgtt ggcgttccgc acgaagcccg 4140
ctgcccttgg caaagacacg attccgtggc ttgggcatct gctcgttggg ctgagtggtg 4200
cgtttggttt catcatcttg gtctatctct tgatcaattg cagaaataca ggcccttggc 4260
tgaaaaaagt gctcaagtgt aataccccg acccaagcaa gttcttctcc cagctttctt 4320
cagagcatgg aggcgatgtg cagaaatggc tctcttcacc ttttccctcc tcaagcttct 4380
ccccgggagg gctggcgccc gagatttcac ctcttgaggt acttgaacga gacaaggtta 4440
cccaacttct ccttcaacag gataaggtac ccgaacctgc gagccttagc tccaaccact 4500
ctcttacgag ctgcttcacc aatcagggat acttcttttt ccaccttccc gatgcgctgg 4560
aaatcgaagc ttgtcaagtt tactttacct atgatccata tagcgaggaa gatcccgacg 4620
aaggagtcgc cggtgcgccc acgggttcct caccccaacc tctccagcct ctctcaggag 4680

aagatgatgc ttattgcact tttcccagta gagacgatct cctcctcttt tctccatctc 4740
ttttgggggg accttccccc ccttctacgg cacctggcgg gtctggtgct ggcgaggagc 4800
ggatgccgcc gtccctccag gagcgagtac cacgagattg ggatccccag ccacttggac 4860
cccccacccc cggcgtacct gaccttgtcg attttcaacc tccccctgaa ttggtgctgc 4920
gagaggctgg ggaggaagtt ccggacgctg ggccgaggga gggcgtgtcc tttccatgga 4980
gtaggcctcc aggtcaaggc gagtttaggg ctctcaacgc gcggctgccg ttgaatacag 5040
acgcttatct ctcactgcag gaactgcaag gtcaggaccc aacacatctt gtaggatctg 5100
gtgctactaa tttttctctt ttgaagcaag ctggagatgt tgaagagaac cctggtccag 5160
tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg 5220
acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca 5280
agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg 5340
tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgct tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc 5400
acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca 5460
aggacgacgg caactacaag acccgcgccg aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga 5520
accgcatcga gctgaagggc atcgacttca aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc 5580
tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct atatcatggc cgacaagcag aagaacggca 5640
tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc 5700
actaccagca gaacaccccc atcggcgacg gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc 5760
tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc 5820
tggagttcgt gaccgccgcc gggatcactc tcggcatgga cgagctgtac aagtaaacta 5880
gtgtcgacaa tcaacctctg gattacaaaa tttgtgaaag attgactggt attcttaact 5940
atgttgctcc ttttacgcta tgtggatacg ctgctttaat gcctttgtat catgctattg 6000
cttcccgtat ggctttcatt ttctcctcct tgtataaatc ctggttgctg tctctttatg 6060
aggagttgtg gcccgttgtc aggcaacgtg gcgtggtgtg cactgtgttt gctgacgcaa 6120
cccccactgg ttggggcatt gccaccacct gtcagctcct ttccgggact ttcgctttcc 6180
ccctccctat tgccacggcg gaactcatcg ccgcctgcct tgcccgctgc tggacagggg 6240
ctcggctgtt gggcactgac aattccgtgg tgttgtcggg gaagctgacg tcctttccat 6300
ggctgctcgc ctgtgttgcc acctggattc tgcgcgggac gtccttctgc tacgtccctt 6360
cggccctcaa tccagcggac cttccttccc gcggcctgct gccggctctg cggcctcttc 6420
cgcgtcttcg ccttcgccct cagacgagtc ggatctccct ttgggccgcc tccccgcctg 6480
gaattcgagc tcggtacctt taagaccaat gacttacaag gcagctgtag atcttagcca 6540
ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg gctaattcac tcccaacgaa gacaagatct 6600
gctttttgct tgtactgggt ctctctggtt agaccagatc tgagcctggg agctctctgg 6660
ctaactaggg aacccactgc ttaagcctca ataaagcttg ccttgagtgc ttcaagtagt 6720
gtgtgcccgt ctgttgtgtg actctggtaa ctagagatcc ctcagaccct tttagtcagt 6780
gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg tcatcttatt attcagtatt tataacttgc 6840
aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa cttgtttatt gcagcttata atggttacaa 6900
ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt ttttcactgc attctagttg 6960
tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgg ctctagctat cccgccccta 7020

actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac taatttttt tatttatgca 7080
gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg ctttttgga 7140
ggcctaggct tttgcgtcga gacgtaccca attcgcccta tagtgagtcg tattacgcgc 7200
gctcactggc cgtcgtttta caacgtcgtg actgggaaaa ccctggcgtt acccaactta 7260
atcgccttgc agcacatccc cctttcgcca gctggcgtaa tagcgaagag gcccgcaccg 7320
atcgcccttc ccaacagttg cgcagcctga atggcgaatg gcgcgacgcg ccctgtagcg 7380
gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg 7440
ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc gccggctttc 7500
cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct ttacggcacc 7560
tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga 7620
cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa 7680
ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga tttataaggg attttgccga 7740
tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca 7800
aaatattaac gtttacaatt tcccaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 7860
tatttgttta ttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 7920
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 7980
ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt 8040
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct 8100
caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac 8160
ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc aagagcaact 8220
cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 8280
gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 8340
taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 8400
tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 8460
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg 8520
caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 8580
ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 8640
tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 8700
agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 8760
tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 8820
agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag 8880
gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagtttc 8940
gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atccttttt 9000
tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 9060
gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 9120
accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 9180
accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 9240
gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 9300
ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 9360

atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag 9420
gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 9480
cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 9540
gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg 9600
gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 9660
tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac 9720
cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 9780
ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 9840
gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt 9900
acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 9960
aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gcgcgcaatt aaccctcact aaagggaaca 10020
aaagctggag ctgca 10035

<210> 69
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 接头间隔区多肽
<400> 69
Pro Ala Ala Leu
1

<210> 70
<211> 267
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 裸FRB结构域核酸序列
<400> 70
gagatgtggc atgagggtct ggaagaagcg tctcgactgt actttggtga gcgcaatgtg 60
aagggcatgt ttgaagtcct cgaacccctt catgccatga tggaacgcgg accccagacc 120
ttgaaggaga caagttttaa ccaagcttac ggaagagacc tgatggaagc ccaggaatgg 180
tgcaggaaat acatgaaaag cgggaatgtg aaggacttga cccaagcgtg ggacctgtac 240
tatcatgtct ttaggcgcat tagtaag 267

<210> 71
<211> 353
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> MND启动子
<400> 71
gaacagagaa acaggagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc 60
cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 120
aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc ggtcccgccc 180
tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc tgaaatgacc 240
ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc 300
tccccgagct ctatataagc agagctcgtt tagtgaaccg tcagatcgct agc 353
<210> 72
<211> 2190
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> FOXP3cDNA_P2A_LNGFR kozak_起始密码子_FOXP3cDNA_P2A_LNGFR_终止密码子
<400> 72
gccaccatgc ctaatcctcg gcctggaaag cctagcgctc cttctcttgc tctgggacct 60
tctcctggcg cctctccatc ttggagagcc gctcctaaag ccagcgatct gctgggagct 120
agaggacctg gcggcacatt tcagggcaga gatcttagag gcggagccca cgctagctcc 180
tccagcctta atcctatgcc tcctagccag ctccagctgc ctacactgcc tctggttatg 240
gtggctccta gcggagctag actgggccct ctgcctcatc tgcaagctct gctgcaggac 300
agaccccact tcatgcacca gctgagcacc gtggatgccc acgcaagaac acctgtgctg 360
caggttcacc ctctggaatc cccagccatg atcagcctga cacctccaac aacagccacc 420
ggcgtgttca gcctgaaagc cagacctgga ctgcctcctg gcatcaatgt ggccagcctg 480
gaatgggtgt ccagagaacc tgctctgctg tgcacattcc ccaatccaag cgctcccaga 540
aaggacagca cactgtctgc cgtgcctcag agcagctatc ccctgcttgc taacggcgtg 600
tgcaagtggc ctggatgcga gaaggtgttc gaggaacccg aggacttcct gaagcactgc 660
caggccgatc atctgctgga cgagaaaggc agagcccagt gtctgctcca gcgcgagatg 720
gtgcagtctc tggaacagca gctggtcctg gaaaaagaaa agctgagcgc catgcaggcc 780

cacctggccg gaaaaatggc cctgacaaag gccagcagcg tggcctcttc tgataagggc 840
agctgctgca ttgtggccgc tggatctcag ggacctgtgg ttcctgcttg gagcggacct 900
agagaggccc ctgattctct gtttgccgtg cggagacacc tgtggggctc tcacggcaac 960
tctactttcc ccgagttcct gcacaacatg gactacttca agttccacaa catgcggcct 1020
ccattcacct acgccacact gatcagatgg gccattctgg aagcccctga gaagcagaga 1080
accctgaacg agatctacca ctggtttacc cggatgttcg ccttcttccg gaatcaccct 1140
gccacctgga agaacgccat ccggcacaat ctgagcctgc acaagtgctt cgtgcgcgtg 1200
gaatctgaga aaggcgccgt gtggacagtg gacgagctgg aattcagaaa gaagagaagc 1260
cagcggccta gccggtgcag caatcctaca cctggacctg gaagcggagc gactaacttc 1320
agcctgctga agcaggccgg agatgtggag gaaaaccctg gaccgatggg ggcaggtgcc 1380
accggacgag ccatggacgg gccgcgcctg ctgctgttgc tgcttctggg ggtgtccctt 1440
ggaggtgcca aggaggcatg ccccacaggc ctgtacacac acagcggtga gtgctgcaaa 1500
gcctgcaacc tgggcgaggg tgtggcccag ccttgtggag ccaaccagac cgtgtgtgag 1560
ccctgcctgg acagcgtgac gttctccgac gtggtgagcg cgaccgagcc gtgcaagccg 1620
tgcaccgagt gcgtggggct ccagagcatg tcggcgccgt gcgtggaggc cgacgacgcc 1680
gtgtgccgct gcgcctacgg ctactaccag gatgagacga ctgggcgctg cgaggcgtgc 1740
cgcgtgtgcg aggcgggctc gggcctcgtg ttctcctgcc aggacaagca gaacaccgtg 1800
tgcgaggagt gccccgacgg cacgtattcc gacgaggcca accacgtgga cccgtgcctg 1860
ccctgcaccg tgtgcgagga caccgagcgc cagctccgcg agtgcacacg ctgggccgac 1920
gccgagtgcg aggagatccc tggccgttgg attacacggt ccacaccccc agagggctcg 1980
gacagcacag cccccagcac ccaggagcct gaggcacctc cagaacaaga cctcatagcc 2040
agcacggtgg caggtgtggt gaccacagtg atgggcagct cccagcccgt ggtgacccga 2100
ggcaccaccg acaacctcat ccctgtctat tgctccatcc tggctgctgt ggttgtgggt 2160
cttgtggcct acatagcctt caagaggtga 2190

<210> 73
<211> 2190
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> LNGFR_P2A_FOXP3cDNA kozak_起始密码子_LNGFR_P2A_FOXP3cDNA_终止密码子
<400> 73
gccaccatgg gggcaggtgc caccggacga gccatggacg ggccgcgcct gctgctgttg 60
ctgcttctgg gggtgtccct tggaggtgcc aaggaggcat gccccacagg cctgtacaca 120
cacagcggtg agtgctgcaa agcctgcaac ctgggcgagg gtgtggccca gccttgtgga 180
gccaaccaga ccgtgtgtga gccctgcctg gacagcgtga cgttctccga cgtggtgagc 240
gcgaccgagc cgtgcaagcc gtgcaccgag tgcgtggggc tccagagcat gtcggcgccg 300

tgcgtggagg ccgacgacgc cgtgtgccgc tgcgcctacg gctactacca ggatgagacg 360
actgggcgct gcgaggcgtg ccgcgtgtgc gaggcgggct cgggcctcgt gttctcctgc 420
caggacaagc agaacaccgt gtgcgaggag tgccccgacg gcacgtattc cgacgaggcc 480
aaccacgtgg acccgtgcct gccctgcacc gtgtgcgagg acaccgagcg ccagctccgc 540
gagtgcacac gctgggccga cgccgagtgc gaggagatcc ctggccgttg gattacacgg 600
tccacacccc cagagggctc ggacagcaca gcccccagca cccaggagcc tgaggcacct 660
ccagaacaag acctcatagc cagcacggtg gcaggtgtgg tgaccacagt gatgggcagc 720
tcccagcccg tggtgacccg aggcaccacc gacaacctca tccctgtcta ttgctccatc 780
ctggctgctg tggttgtggg tcttgtggcc tacatagcct tcaagagggg aagcggagcg 840
actaacttca gcctgctgaa gcaggccgga gatgtggagg aaaaccctgg accgatgcct 900
aatcctcggc ctggaaagcc tagcgctcct tctcttgctc tgggaccttc tcctggcgcc 960
tctccatctt ggagagccgc tcctaaagcc agcgatctgc tgggagctag aggacctggc 1020
ggcacatttc agggcagaga tcttagaggc ggagcccacg ctagctcctc cagccttaat 1080
cctatgcctc ctagccagct ccagctgcct acactgcctc tggttatggt ggctcctagc 1140
ggagctagac tgggccctct gcctcatctg caagctctgc tgcaggacag accccacttc 1200
atgcaccagc tgagcaccgt ggatgcccac gcaagaacac ctgtgctgca ggttcaccct 1260
ctggaatccc cagccatgat cagcctgaca cctccaacaa cagccaccgg cgtgttcagc 1320
ctgaaagcca gacctggact gcctcctggc atcaatgtgg ccagcctgga atgggtgtcc 1380
agagaacctg ctctgctgtg cacattcccc aatccaagcg ctcccagaaa ggacagcaca 1440
ctgtctgccg tgcctcagag cagctatccc ctgcttgcta acggcgtgtg caagtggcct 1500
ggatgcgaga aggtgttcga ggaacccgag gacttcctga agcactgcca ggccgatcat 1560
ctgctggacg agaaaggcag agcccagtgt ctgctccagc gcgagatggt gcagtctctg 1620
gaacagcagc tggtcctgga aaaagaaaag ctgagcgcca tgcaggccca cctggccgga 1680
aaaatggccc tgacaaaggc cagcagcgtg gcctcttctg ataagggcag ctgctgcatt 1740
gtggccgctg gatctcaggg acctgtggtt cctgcttgga gcggacctag agaggcccct 1800
gattctctgt ttgccgtgcg gagacacctg tggggctctc acggcaactc tactttcccc 1860
gagttcctgc acaacatgga ctacttcaag ttccacaaca tgcggcctcc attcacctac 1920
gccacactga tcagatgggc cattctggaa gcccctgaga agcagagaac cctgaacgag 1980
atctaccact ggtttacccg gatgttcgcc ttcttccgga atcaccctgc cacctggaag 2040
aacgccatcc ggcacaatct gagcctgcac aagtgcttcg tgcgcgtgga atctgagaaa 2100
ggcgccgtgt ggacagtgga cgagctggaa ttcagaaaga agagaagcca gcggcctagc 2160
cggtgcagca atcctacacc tggaccttga 2190

<210> 74
<211> 3261
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>

<221> misc_feature

<223> FOXP3cDNA_uDISC核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的,我们的DISC架构版本6

<400> 74

atgcctaatc ctcggcctgg aaagcctagc gctccttctc ttgctctggg accttctcct 60
ggcgcctctc catcttggag agccgctcct aaagccagcg atctgctggg agctagagga 120
cctggcggca catttcaggg cagagatctt agaggcggag cccacgctag ctcctccagc 180
cttaatccta tgcctcctag ccagctccag ctgcctacac tgcctctggt tatggtggct 240
cctagcggag ctagactggg ccctctgcct catctgcaag ctctgctgca ggacagaccc 300
cacttcatgc accagctgag caccgtggat gcccacgcaa gaacacctgt gctgcaggtt 360
caccctctgg aatccccagc catgatcagc ctgacacctc caacaacagc caccggcgtg 420
ttcagcctga aagccagacc tggactgcct cctggcatca atgtggccag cctggaatgg 480
gtgtccagag aacctgctct gctgtgcaca ttccccaatc caagcgctcc cagaaaggac 540
agcacactgt ctgccgtgcc tcagagcagc tatcccctgc ttgctaacgg cgtgtgcaag 600
tggcctggat gcgagaaggt gttcgaggaa cccgaggact tcctgaagca ctgccaggcc 660
gatcatctgc tggacgagaa aggcagagcc cagtgtctgc tccagcgcga gatggtgcag 720
tctctggaac agcagctggt cctggaaaaa gaaaagctga gcgccatgca ggcccacctg 780
gccggaaaaa tggccctgac aaaggccagc agcgtggcct cttctgataa gggcagctgc 840
tgcattgtgg ccgctggatc tcagggacct gtggttcctg cttggagcgg acctagagag 900
gcccctgatt ctctgtttgc cgtgcggaga cacctgtggg gctctcacgg caactctact 960
ttccccgagt tcctgcacaa catggactac ttcaagttcc acaacatgcg gcctccattc 1020
acctacgcca cactgatcag atgggccatt ctggaagccc ctgagaagca gagaaccctg 1080
aacgagatct accactggtt tacccggatg ttcgccttct tccggaatca ccctgccacc 1140
tggaagaacg ccatccggca caatctgagc ctgcacaagt gcttcgtgcg cgtggaatct 1200
gagaaaggcg ccgtgtggac agtggacgag ctggaattca gaaagaagag aagccagcgg 1260
cctagccggt gcagcaatcc tacacctgga cctggaagcg gagcgactaa cttcagcctg 1320
cttaagcagg ccggagatgt ggaggaaaac cctggaccga tgcctctggg cctgctgtgg 1380
ctgggcctgg ccctgctggg cgccctgcac gcccaggccg gcgtgcaggt ggagacaatc 1440
tccccaggcg acggacgcac attccctaag cggggccaga cctgcgtggt gcactataca 1500
ggcatgctgg aggatggcaa gaagtttgac agctcccggg atagaaacaa gccattcaag 1560
tttatgctgg gcaagcagga agtgatcaga ggctgggagg agggcgtggc ccagatgtct 1620
gtgggccaga gggccaagct gaccatcagc ccagactacg cctatggagc aacaggccac 1680
ccaggaatca tcccacctca cgccaccctg gtgttcgatg tggagctgct gaagctgggc 1740
gagggagggt cacctggatc caacacatca aaagagaacc cctttctgtt cgcattggag 1800
gccgtagtca tatctgttgg atccatggga cttattatct ccctgttgtg tgtgtacttc 1860
tggctggaac ggactatgcc caggatcccc acgctcaaga atctggaaga tctcgtcaca 1920
gaataccatg gtaatttcag cgcctggagc ggagtctcta agggtctggc cgaatccctc 1980
caacccgatt attctgaacg gttgtgcctc gtatccgaaa taccaccaaa aggcggggct 2040
ctgggtgagg gcccaggggc gagtccgtgc aatcaacaca gcccgtattg ggcccctcct 2100

tgttatacgt tgaagcccga aactggaagc ggagctacta acttcagcct gctgaagcag 2160
gctggagacg tggaggagaa ccctggacct atggcactgc ccgtgaccgc cctgctgctg 2220
cctctggccc tgctgctgca cgcagcccgg cctatcctgt ggcacgagat gtggcacgag 2280
ggcctggagg aggccagcag gctgtatttt ggcgagcgca acgtgaaggg catgttcgag 2340
gtgctggagc ctctgcacgc catgatggag agaggcccac agaccctgaa ggagacatcc 2400
tttaaccagg cctatggacg ggacctgatg gaggcacagg agtggtgcag aaagtacatg 2460
aagtctggca atgtgaagga cctgctgcag gcctgggatc tgtactatca cgtgtttcgg 2520
agaatctcca agccagcagc tctcggcaaa gacacgattc cgtggcttgg gcatctgctc 2580
gttgggctga gcggtgcgtt tggtttcatc atcttggtct atctcttgat caattgcaga 2640
aatacaggcc cttggctgaa aaaagtgctc aagtgtaata cccccgaccc aagcaagttc 2700
ttctcccagc tttcttcaga gcatggaggc gatgtgcaga aatggctctc ttcacctttt 2760
ccctcctcaa gcttctcccc gggagggctg gcgcccgaga tttcacctct tgaggtactt 2820
gaacgagaca aggttaccca acttctcctt caacaggata aggtacccga acctgcgagc 2880
cttagcttga atacagacgc ttatctctca ctgcaggaac tgcaaggatc tggtgctact 2940
aatttttctc ttttgaagca agctggagat gttgaagaga accccggtcc ggagatgtgg 3000
catgagggtc tggaagaagc gtctcgactg tactttggtg agcgcaatgt gaagggcatg 3060
tttgaagtcc tcgaacccct tcatgccatg atggaacgcg gaccccagac cttgaaggag 3120
acaagtttta accaagctta cggaagagac ctgatggaag cccaggaatg gtgcaggaaa 3180
tacatgaaaa gcgggaatgt gaaggacttg ctccaagcgt gggacctgta ctatcatgtc 3240
tttaggcgca ttagtaagtg a 3261

<210> 75
<211> 3805
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> MND_FOXP3cDNA_uDISC_SV40 polyA核苷酸序列,密码子优化的
<400> 75

gaacagagaa acaggagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc 60
cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 120
aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc ggtcccgccc 180
tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc tgaaatgacc 240
ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc 300
tccccgagct ctatataagc agagctcgtt tagtgaaccg tcagatcgcc tggagacgcc 360
atccacgctg ttttgacttc catagaagga tctcgaggcc accatgccta atcctcggcc 420
tggaaagcct agcgctcctt ctcttgctct gggaccttct cctggcgcct ctccatcttg 480
gagagccgct cctaaagcca gcgatctgct gggagctaga ggacctggcg gcacatttca 540

gggcagagat cttagaggcg gagcccacgc tagctcctcc agccttaatc ctatgcctcc 600
tagccagctc cagctgccta cactgcctct ggttatggtg gctcctagcg gagctagact 660
gggccctctg cctcatctgc aagctctgct gcaggacaga ccccacttca tgcaccagct 720
gagcaccgtg gatgcccacg caagaacacc tgtgctgcag gttcaccctc tggaatcccc 780
agccatgatc agcctgacac ctccaacaac agccaccggc gtgttcagcc tgaaagccag 840
acctggactg cctcctggca tcaatgtggc cagcctggaa tgggtgtcca gagaacctgc 900
tctgctgtgc acattcccca atccaagcgc tcccagaaag gacagcacac tgtctgccgt 960
gcctcagagc agctatcccc tgcttgctaa cggcgtgtgc aagtggcctg gatgcgagaa 1020
ggtgttcgag gaacccgagg acttcctgaa gcactgccag gccgatcatc tgctggacga 1080
gaaaggcaga gcccagtgtc tgctccagcg cgagatggtg cagtctctgg aacagcagct 1140
ggtcctggaa aaagaaaagc tgagcgccat gcaggcccac ctggccggaa aaatggccct 1200
gacaaaggcc agcagcgtgg cctcttctga taagggcagc tgctgcattg tggccgctgg 1260
atctcaggga cctgtggttc ctgcttggag cggacctaga gaggcccctg attctctgtt 1320
tgccgtgcgg agacacctgt ggggctctca cggcaactct actttccccg agttcctgca 1380
caacatggac tacttcaagt tccacaacat gcggcctcca ttcacctacg ccacactgat 1440
cagatgggcc attctggaag cccctgagaa gcagagaacc ctgaacgaga tctaccactg 1500
gtttacccgg atgttcgcct tcttccggaa tcaccctgcc acctggaaga acgccatccg 1560
gcacaatctg agcctgcaca agtgcttcgt gcgcgtggaa tctgagaaag gcgccgtgtg 1620
gacagtggac gagctggaat tcagaaagaa gagaagccag cggcctagcc ggtgcagcaa 1680
tcctacacct ggacctggaa gcggagcgac taacttcagc ctgcttaagc aggccggaga 1740
tgtggaggaa aaccctggac cgatgcctct gggcctgctg tggctgggcc tggccctgct 1800
gggcgccctg cacgcccagg ccggcgtgca ggtggagaca atctccccag gcgacggacg 1860
cacattccct aagcggggcc agacctgcgt ggtgcactat acaggcatgc tggaggatgg 1920
caagaagttt gacagctccc gggatagaaa caagccattc aagtttatgc tgggcaagca 1980
ggaagtgatc agaggctggg aggagggcgt ggcccagatg tctgtgggcc agagggccaa 2040
gctgaccatc agcccagact acgcctatgg agcaacaggc cacccaggaa tcatcccacc 2100
tcacgccacc ctggtgttcg atgtggagct gctgaagctg ggcgagggag ggtcacctgg 2160
atccaacaca tcaaaagaga acccctttct gttcgcattg gaggccgtag tcatatctgt 2220
tggatccatg ggacttatta tctccctgtt gtgtgtgtac ttctggctgg aacggactat 2280
gcccaggatc cccacgctca agaatctgga agatctcgtc acagaatacc atggtaattt 2340
cagcgcctgg agcggagtct ctaagggtct ggccgaatcc ctccaacccg attattctga 2400
acggttgtgc ctcgtatccg aaataccacc aaaaggcggg gctctgggtg agggcccagg 2460
ggcgagtccg tgcaatcaac acagcccgta ttgggccccc ccttgttata cgttgaagcc 2520
cgaaactgga agcggagcta ctaacttcag cctgctgaag caggctggag acgtggagga 2580
gaaccctgga cctatggcac tgcccgtgac cgccctgctg ctgcctctgg ccctgctgct 2640
gcacgcagcc cggcctatcc tgtggcacga gatgtggcac gagggcctgg aggaggccag 2700
caggctgtat tttggcgagc gcaacgtgaa gggcatgttc gaggtgctgg agcctctgca 2760
cgccatgatg gagagaggcc cacagaccct gaaggagaca tcctttaacc aggcctatgg 2820
acgggacctg atggaggcac aggagtggtg cagaaagtac atgaagtctg gcaatgtgaa 2880

ggacctgctg caggcctggg atctgtacta tcacgtgttt cggagaatct ccaagccagc 2940
agctctcggc aaagacacga ttccgtggct tgggcatctg ctcgttgggc tgagcggtgc 3000
gtttggtttc atcatcttgg tctatctctt gatcaattgc agaaatacag gcccttggct 3060
gaaaaaagtg ctcaagtgta ataccccga cccaagcaag ttcttctccc agctttcttc 3120
agagcatgga ggcgatgtgc agaaatggct ctcttcacct tttccctcct caagcttctc 3180
cccgggaggg ctggcgcccg agatttcacc tcttgaggta cttgaacgag acaaggttac 3240
ccaacttctc cttcaacagg ataaggtacc cgaacctgcg agccttagct tgaatacaga 3300
cgcttatctc tcactgcagg aactgcaagg atctggtgct actaattttt ctcttttgaa 3360
gcaagctgga gatgttgaag agaaccccgg tccggagatg tggcatgagg gtctggaaga 3420
agcgtctcga ctgtactttg gtgagcgcaa tgtgaagggc atgtttgaag tcctcgaacc 3480
ccttcatgcc atgatggaac gcggacccca gaccttgaag gagacaagtt ttaaccaagc 3540
ttacggaaga gacctgatgg aagcccagga atggtgcagg aaatacatga aaagcgggaa 3600
tgtgaaggac ttgctccaag cgtgggacct gtactatcat gtctttaggc gcattagtaa 3660
gtgagtcgac tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg taaccattat 3720
aagctgcaat aaacaagtta acaacaacaa ttgcattcat tttatgtttc aggttcaggg 3780
ggagatgtgg gaggtttttt aaagc 3805

<210> 76
<211> 1086
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> FOXP3cDNA_uDISC氨基酸序列
<400> 76

Met Pro Asn Pro Arg Pro Gly Lys Pro Ser Ala Pro Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15
Gly Pro Ser Pro Gly Ala Ser Pro Ser Trp Arg Ala Ala Pro Lys Ala
20 25 30
Ser Asp Leu Leu Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly Thr Phe Gln Gly Arg
35 40 45
Asp Leu Arg Gly Gly Ala His Ala Ser Ser Ser Ser Leu Asn Pro Met
50 55 60
Pro Pro Ser Gln Leu Gln Leu Pro Thr Leu Pro Leu Val Met Val Ala
65 70 75 80
Pro Ser Gly Ala Arg Leu Gly Pro Leu Pro His Leu Gln Ala Leu Leu
85 90 95
Gln Asp Arg Pro His Phe Met His Gln Leu Ser Thr Val Asp Ala His

100 105 110

Ala Arg Thr Pro Val Leu Gln Val His Pro Leu Glu Ser Pro Ala Met

115 120 125

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

130 135 140

Ala Arg Pro Gly Leu Pro Pro Gly Ile Asn Val Ala Ser Leu Glu Trp

145 150 155 160

Val Ser Arg Glu Pro Ala Leu Leu Cys Thr Phe Pro Asn Pro Ser Ala

165 170 175

Pro Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ala Val Pro Gln Ser Ser Tyr Pro

180 185 190

Leu Leu Ala Asn Gly Val Cys Lys Trp Pro Gly Cys Glu Lys Val Phe

195 200 205

Glu Glu Pro Glu Asp Phe Leu Lys His Cys Gln Ala Asp His Leu Leu

210 215 220

Asp Glu Lys Gly Arg Ala Gln Cys Leu Leu Gln Arg Glu Met Val Gln

225 230 235 240

Ser Leu Glu Gln Gln Leu Val Leu Glu Lys Glu Lys Leu Ser Ala Met

245 250 255

Gln Ala His Leu Ala Gly Lys Met Ala Leu Thr Lys Ala Ser Ser Val

260 265 270

Ala Ser Ser Asp Lys Gly Ser Cys Cys Ile Val Ala Ala Gly Ser Gln

275 280 285

Gly Pro Val Val Pro Ala Trp Ser Gly Pro Arg Glu Ala Pro Asp Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Phe Pro Glu Phe Leu His Asn Met Asp Tyr Phe Lys Phe His Asn Met

325 330 335

Arg Pro Pro Phe Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg Trp Ala Ile Leu Glu

340 345 350

Ala Pro Glu Lys Gln Arg Thr Leu Asn Glu Ile Tyr His Trp Phe Thr

355 360 365

Arg Met Phe Ala Phe Phe Arg Asn His Pro Ala Thr Trp Lys Asn Ala

370 375 380

Ile Arg His Asn Leu Ser Leu His Lys Cys Phe Val Arg Val Glu Ser

385 390 395 400

Glu Lys Gly Ala Val Trp Thr Val Asp Glu Leu Glu Phe Arg Lys Lys

405 410 415

Arg Ser Gln Arg Pro Ser Arg Cys Ser Asn Pro Thr Pro Gly Pro Gly
420 425 430
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
435 440 445
Glu Asn Pro Gly Pro Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala
450 455 460
Leu Leu Gly Ala Leu His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile
465 470 475 480
Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val
485 490 495
Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser
500 505 510
Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val
515 520 525
Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg
530 535 540
Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His
545 550 555 560
Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu
565 570 575
Leu Lys Leu Gly Glu Gly Gly Ser Pro Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu
580 585 590
Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser
595 600 605
Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg
610 615 620
Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr
625 630 635 640
Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu
645 650 655
Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser
660 665 670
Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser
675 680 685
Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu
690 695 700
Lys Pro Glu Thr Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln
705 710 715 720
Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr

725 730 735
Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ile
740 745 750
Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu
755 760 765
Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro
770 775 780
Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser
785 790 795 800
Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys
805 810 815
Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp
820 825 830
Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Pro Ala Ala Leu
835 840 845
Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser
850 855 860
Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg
865 870 875 880
Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp
885 890 895
Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val
900 905 910
Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly
915 920 925
Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys
930 935 940
Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser
945 950 955 960
Leu Ser Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly
965 970 975
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
980 985 990
Glu Asn Pro Gly Pro Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser
995 1000 1005
Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val
1010 1015 1020
Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu
1025 1030 1035

Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu
1040 1045 1050
Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys
1055 1060 1065
Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg
1070 1075 1080
Ile Ser Lys
1085

<210> 77
<211> 4080
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> FOXP3cDNA_LNGFRe_uDISC核苷酸序列,仅编码序列
<400> 77

atgcctaatc ctcggcctgg aaagcctagc gctccttctc ttgctctggg accttctcct 60
ggcgcctctc catcttggag agccgctcct aaagccagcg atctgctggg agctagagga 120
cctggcggca catttcaggg cagagatctt agaggcggag cccacgctag ctcctccagc 180
cttaatccta tgcctcctag ccagctccag ctgcctacac tgcctctggt tatggtggct 240
cctagcggag ctagactggg ccctctgcct catctgcaag ctctgctgca ggacagaccc 300
cacttcatgc accagctgag caccgtggat gcccacgcaa gaacacctgt gctgcaggtt 360
caccctctgg aatccccagc catgatcagc ctgacacctc caacaacagc caccggcgtg 420
ttcagcctga aagccagacc tggactgcct cctggcatca atgtggccag cctggaatgg 480
gtgtccagag aacctgctct gctgtgcaca ttccccaatc caagcgctcc cagaaaggac 540
agcacactgt ctgccgtgcc tcagagcagc tatcccctgc ttgctaacgg cgtgtgcaag 600
tggcctggat gcgagaaggt gttcgaggaa cccgaggact tcctgaagca ctgccaggcc 660
gatcatctgc tggacgagaa aggcagagcc cagtgtctgc tccagcgcga gatggtgcag 720
tctctggaac agcagctggt cctggaaaaa gaaaagctga gcgccatgca ggcccacctg 780
gccggaaaaa tggccctgac aaaggccagc agcgtggcct cttctgataa gggcagctgc 840
tgcattgtgg ccgctggatc tcagggacct gtggttcctg cttggagcgg acctagagag 900
gcccctgatt ctctgtttgc cgtgcggaga cacctgtggg gctctcacgg caactctact 960
ttccccgagt tcctgcacaa catggactac ttcaagttcc acaacatgcg gcctccattc 1020
acctacgcca cactgatcag atgggccatt ctggaagccc ctgagaagca gagaaccctg 1080
aacgagatct accactggtt tacccggatg ttcgccttct tccggaatca ccctgccacc 1140
tggaagaacg ccatccggca caatctgagc ctgcacaagt gcttcgtgcg cgtggaatct 1200
gagaaaggcg ccgtgtggac agtggacgag ctggaattca gaaagaagag aagccagcgg 1260

cctagccggt gcagcaatcc tacacctgga cctggaagcg gagcgactaa cttcagcctg 1320
cttaagcagg ccggagatgt ggaggaaaac cctggaccga tgcctctggg cctgctgtgg 1380
ctgggcctgg ccctgctggg cgccctgcac gcccaggcca tgggggcagg tgccaccgga 1440
cgagccatgg acgggccgcg cctgctgctg ttgctgcttc tgggggtgtc ccttggaggt 1500
gccaaggagg catgccccac aggcctgtac acacacagcg gtgagtgctg caaagcctgc 1560
aacctgggcg agggtgtggc ccagccttgt ggagccaacc agaccgtgtg tgagccctgc 1620
ctggacagcg tgacgttctc cgacgtggtg agcgcgaccg agccgtgcaa gccgtgcacc 1680
gagtgcgtgg ggctccagag catgtcggcg ccgtgcgtgg aggccgacga cgccgtgtgc 1740
cgctgcgcct acggctacta ccaggatgag acgactgggc gctgcgaggc gtgccgcgtg 1800
tgcgaggcgg gctcgggcct cgtgttctcc tgccaggaca agcagaacac cgtgtgcgag 1860
gagtgccccg acggcacgta ttccgacgag gccaaccacg tggacccgtg cctgccctgc 1920
accgtgtgcg aggacaccga gcgccagctc cgcgagtgca cacgctgggc cgacgccgag 1980
tgcgaggaga tccctggccg ttggattaca cggtccacac ccccagaggg ctcggacagc 2040
acagccccca gcacccagga gcctgaggca cctccagaac aagacctcat agccagcacg 2100
gtggcaggtg tggtgaccac agtgatgggc agctcccagc ccgtggtgac ccgaggcacc 2160
accgacaacc tcatccctgt ctattgctcc atcctggctg ctgtggttgt gggtcttgtg 2220
gcctacatag ccttcaagag gggcgtgcag gtggagacaa tctccccagg cgacggacgc 2280
acattcccta agcggggcca gacctgcgtg gtgcactata caggcatgct ggaggatggc 2340
aagaagtttg acagctcccg ggatagaaac aagccattca agtttatgct gggcaagcag 2400
gaagtgatca gaggctggga ggagggcgtg gcccagatgt ctgtgggcca gagggccaag 2460
ctgaccatca gcccagacta cgcctatgga gcaacaggcc acccaggaat catcccacct 2520
cacgccaccc tggtgttcga tgtggagctg ctgaagctgg gcgagggagg gtcacctgga 2580
tccaacacat caaaagagaa ccccttctg ttcgcattgg aggccgtagt catatctgtt 2640
ggatccatgg gacttattat ctccctgttg tgtgtgtact tctggctgga acggactatg 2700
cccaggatcc ccacgctcaa gaatctggaa gatctcgtca cagaatacca tggtaatttc 2760
agcgcctgga gcggagtctc taagggtctg gccgaatccc tccaacccga ttattctgaa 2820
cggttgtgcc tcgtatccga aataccacca aaaggcgggg ctctgggtga gggcccaggg 2880
gcgagtccgt gcaatcaaca cagcccgtat tgggcccctc cttgttatac gttgaagccc 2940
gaaactggaa gcggagctac taacttcagc ctgctgaagc aggctggaga cgtggaggag 3000
aaccctggac ctatggcact gcccgtgacc gccctgctgc tgcctctggc cctgctgctg 3060
cacgcagccc ggcctatcct gtggcacgag atgtggcacg agggcctgga ggaggccagc 3120
aggctgtatt ttggcgagcg caacgtgaag ggcatgttcg aggtgctgga gcctctgcac 3180
gccatgatgg agagaggccc acagaccctg aaggagacat cctttaacca ggcctatgga 3240
cgggacctga tggaggcaca ggagtggtgc agaaagtaca tgaagtctgg caatgtgaag 3300
gacctgctgc aggcctggga tctgtactat cacgtgtttc ggagaatctc caagccagca 3360
gctctcggca aagacacgat tccgtggctt gggcatctgc tcgttgggct gagcggtgcg 3420
tttggtttca tcatcttggt ctatctcttg atcaattgca gaaatacagg cccttggctg 3480
aaaaaagtgc tcaagtgtaa taccccgac ccaagcaagt tcttctccca gctttcttca 3540
gagcatggag gcgatgtgca gaaatggctc tcttcacctt ttccctcctc aagcttctcc 3600

ccgggagggc tggcgcccga gatttcacct cttgaggtac ttgaacgaga caaggttacc 3660
caacttctcc ttcaacagga taaggtaccc gaacctgcga gccttagctt gaatacagac 3720
gcttatctct cactgcagga actgcaagga tctggtgcta ctaatttttc tcttttgaag 3780
caagctggag atgttgaaga gaaccccggt ccggagatgt ggcatgaggg tctggaagaa 3840
gcgtctcgac tgtactttgg tgagcgcaat gtgaagggca tgtttgaagt cctcgaaccc 3900
cttcatgcca tgatggaacg cggaccccag accttgaagg agacaagttt taaccaagct 3960
tacggaagag acctgatgga agcccaggaa tggtgcagga aatacatgaa aagcgggaat 4020
gtgaaggact tgctccaagc gtgggacctg tactatcatg tctttaggcg cattagtaag 4080

<210> 78
<211> 1360
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> FOXP3cDNA_LNGFRe_uDISC氨基酸序列
<400> 78

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

165 170 175
Pro Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ala Val Pro Gln Ser Ser Tyr Pro
180 185 190
Leu Leu Ala Asn Gly Val Cys Lys Trp Pro Gly Cys Glu Lys Val Phe
195 200 205
Glu Glu Pro Glu Asp Phe Leu Lys His Cys Gln Ala Asp His Leu Leu
210 215 220
Asp Glu Lys Gly Arg Ala Gln Cys Leu Leu Gln Arg Glu Met Val Gln
225 230 235 240
Ser Leu Glu Gln Gln Leu Val Leu Glu Lys Glu Lys Leu Ser Ala Met
245 250 255
Gln Ala His Leu Ala Gly Lys Met Ala Leu Thr Lys Ala Ser Ser Val
260 265 270
Ala Ser Ser Asp Lys Gly Ser Cys Cys Ile Val Ala Ala Gly Ser Gln
275 280 285
Gly Pro Val Val Pro Ala Trp Ser Gly Pro Arg Glu Ala Pro Asp Ser
290 295 300
Leu Phe Ala Val Arg Arg His Leu Trp Gly Ser His Gly Asn Ser Thr
305 310 315 320
Phe Pro Glu Phe Leu His Asn Met Asp Tyr Phe Lys Phe His Asn Met
325 330 335
Arg Pro Pro Phe Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg Trp Ala Ile Leu Glu
340 345 350
Ala Pro Glu Lys Gln Arg Thr Leu Asn Glu Ile Tyr His Trp Phe Thr
355 360 365
Arg Met Phe Ala Phe Phe Arg Asn His Pro Ala Thr Trp Lys Asn Ala
370 375 380
Ile Arg His Asn Leu Ser Leu His Lys Cys Phe Val Arg Val Glu Ser
385 390 395 400
Glu Lys Gly Ala Val Trp Thr Val Asp Glu Leu Glu Phe Arg Lys Lys
405 410 415
Arg Ser Gln Arg Pro Ser Arg Cys Ser Asn Pro Thr Pro Gly Pro Gly
420 425 430
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
435 440 445
Glu Asn Pro Gly Pro Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala
450 455 460
Leu Leu Gly Ala Leu His Ala Gln Ala Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly
465 470 475 480

Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val
485 490 495
Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His
500 505 510
Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln
515 520 525
Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val
530 535 540
Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr
545 550 555 560
Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp
565 570 575
Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr
580 585 590
Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu Val
595 600 605
Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp
610 615 620
Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys
625 630 635 640
Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp
645 650 655
Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser
660 665 670
Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro
675 680 685
Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly Val
690 695 700
Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr
705 710 715 720
Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu Ala Ala Val Val
725 730 735
Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe Lys Arg Gly Val Gln Val Glu
740 745 750
Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr
755 760 765
Cys Val Val His Tyr Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp
770 775 780
Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln

785 790 795 800
Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly
805 810 815
Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr
820 825 830
Gly His Pro Gly Ile Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val
835 840 845
Glu Leu Leu Lys Leu Gly Glu Gly Gly Ser Pro Gly Ser Asn Thr Ser
850 855 860
Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val
865 870 875 880
Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu
885 890 895
Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu
900 905 910
Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys
915 920 925
Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu
930 935 940
Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly
945 950 955 960
Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr
965 970 975
Thr Leu Lys Pro Glu Thr Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu
980 985 990
Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro
995 1000 1005
Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala
1010 1015 1020
Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu
1025 1030 1035
Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe
1040 1045 1050
Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln
1055 1060 1065
Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu
1070 1075 1080
Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn
1085 1090 1095

Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe
1100 1105 1110
Arg Arg Ile Ser Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro
1115 1120 1125
Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe
1130 1135 1140
Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro
1145 1150 1155
Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys
1160 1165 1170
Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys
1175 1180 1185
Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly
1190 1195 1200
Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys
1205 1210 1215
Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala
1220 1225 1230
Ser Leu Ser Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu
1235 1240 1245
Gln Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly
1250 1255 1260
Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Glu Met Trp His Glu Gly Leu
1265 1270 1275
Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly
1280 1285 1290
Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly
1295 1300 1305
Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg
1310 1315 1320
Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser
1325 1330 1335
Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His
1340 1345 1350
Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
1355 1360

<210> 79

<211> 3258

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> uDISC_FOXP3cDNA核苷酸序列,仅编码序列

<400> 79

atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540
aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagctact 780
aacttcagcc tgctgaagca ggctggagac gtggaggaga accctggacc tatggcactg 840
cccgtgaccg ccctgctgct gcctctggcc ctgctgctgc acgcagcccg gcctatcctg 900
tggcacgaga tgtggcacga gggcctggag gaggccagca ggctgtattt tggcgagcgc 960
aacgtgaagg gcatgttcga ggtgctggag cctctgcacg ccatgatgga gagaggccca 1020
cagaccctga aggagacatc ctttaaccag gcctatggac gggacctgat ggaggcacag 1080
gagtggtgca gaaagtacat gaagtctggc aatgtgaagg acctgctgca ggcctgggat 1140
ctgtactatc acgtgtttcg gagaatctcc aagccagcag ctctcggcaa agacacgatt 1200
ccgtggcttg ggcatctgct cgttgggctg agcggtgcgt ttggtttcat catcttggtc 1260
tatctcttga tcaattgcag aaatacaggc ccttggctga aaaaagtgct caagtgtaat 1320
acccccgacc caagcaagtt cttctcccag ctttcttcag agcatggagg cgatgtgcag 1380
aaatggctct cttcaccttt tccctcctca agcttctccc cgggagggct ggcgcccgag 1440
atttcacctc ttgaggtact tgaacgagac aaggttaccc aacttctcct tcaacaggat 1500
aaggtacccg aacctgcgag ccttagcttg aatacagacg cttatctctc actgcaggaa 1560
ctgcaaggat ctggtgctac taatttttct cttttgaagc aagctggaga tgttgaagag 1620
aaccccggtc cggagatgtg gcatgagggt ctggaagaag cgtctcgact gtactttggt 1680
gagcgcaatg tgaagggcat gtttgaagtc ctcgaacccc ttcatgccat gatggaacgc 1740
ggaccccaga ccttgaagga gacaagtttt aaccaagctt acggaagaga cctgatggaa 1800
gcccaggaat ggtgcaggaa atacatgaaa agcgggaatg tgaaggactt gctccaagcg 1860
tgggacctgt actatcatgt ctttaggcgc attagtaagg gaagcggagc gactaacttc 1920

agcctgctta agcaggccgg agatgtggag gaaaaccctg gaccgatgcc taatcctcgg 1980
cctggaaagc ctagcgctcc ttctcttgct ctgggacctt ctcctggcgc ctctccatct 2040
tggagagccg ctcctaaagc cagcgatctg ctgggagcta gaggacctgg cggcacattt 2100
cagggcagag atcttagagg cggagcccac gctagctcct ccagccttaa tcctatgcct 2160
cctagccagc tccagctgcc tacactgcct ctggttatgg tggctcctag cggagctaga 2220
ctgggccctc tgcctcatct gcaagctctg ctgcaggaca gaccccactt catgcaccag 2280
ctgagcaccg tggatgccca cgcaagaaca cctgtgctgc aggttcaccc tctggaatcc 2340
ccagccatga tcagcctgac acctccaaca acagccaccg gcgtgttcag cctgaaagcc 2400
agacctggac tgcctcctgg catcaatgtg gccagcctgg aatgggtgtc cagagaacct 2460
gctctgctgt gcacattccc caatccaagc gctcccagaa aggacagcac actgtctgcc 2520
gtgcctcaga gcagctatcc cctgcttgct aacggcgtgt gcaagtggcc tggatgcgag 2580
aaggtgttcg aggaacccga ggacttcctg aagcactgcc aggccgatca tctgctggac 2640
gagaaaggca gagcccagtg tctgctccag cgcgagatgg tgcagtctct ggaacagcag 2700
ctggtcctgg aaaaagaaaa gctgagcgcc atgcaggccc acctggccgg aaaaatggcc 2760
ctgacaaagg ccagcagcgt ggcctcttct gataagggca gctgctgcat tgtggccgct 2820
ggatctcagg gacctgtggt tcctgcttgg agcggaccta gagaggcccc tgattctctg 2880
tttgccgtgc ggagacacct gtggggctct cacggcaact ctactttccc cgagttcctg 2940
cacaacatgg actacttcaa gttccacaac atgcggcctc cattcaccta cgccacactg 3000
atcagatggg ccattctgga agcccctgag aagcagagaa ccctgaacga gatctaccac 3060
tggtttaccc ggatgttcgc cttcttccgg aatcaccctg ccacctggaa gaacgccatc 3120
cggcacaatc tgagcctgca caagtgcttc gtgcgcgtgg aatctgagaa aggcgccgtg 3180
tggacagtgg acgagctgga attcagaaag aagagaagcc agcggcctag ccggtgcagc 3240
aatcctacac ctggacct 3258

<210> 80
<211> 1086
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC_FOXP3cDNA氨基酸序列
<400> 80

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30
Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45

Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60
Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80
Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110
Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Gly Glu
115 120 125
Gly Gly Ser Pro Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe
130 135 140
Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile
145 150 155 160
Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile
165 170 175
Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn
180 185 190
Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln
195 200 205
Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys
210 215 220
Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His
225 230 235 240
Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr Gly
245 250 255
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
260 265 270
Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met
290 295 300
Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg
305 310 315 320
Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
325 330 335
Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr
340 345 350
Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys

355 360 365

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp

420 425 430

Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe

435 440 445

Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser

450 455 460

Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu

465 470 475 480

Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu

485 490 495

Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Leu Asn Thr

500 505 510

Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Ser Gly Ala Thr Asn

515 520 525

Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro

530 535 540

Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly

545 550 555 560

Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala

565 570 575

Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln

580 585 590

Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr

595 600 605

Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr

610 615 620

Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe

625 630 635 640

Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met

645 650 655

Pro Asn Pro Arg Pro Gly Lys Pro Ser Ala Pro Ser Leu Ala Leu Gly

660 665 670

Pro Ser Pro Gly Ala Ser Pro Ser Trp Arg Ala Ala Pro Lys Ala Ser
675 680 685
Asp Leu Leu Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly Thr Phe Gln Gly Arg Asp
690 695 700
Leu Arg Gly Gly Ala His Ala Ser Ser Ser Ser Leu Asn Pro Met Pro
705 710 715 720
Pro Ser Gln Leu Gln Leu Pro Thr Leu Pro Leu Val Met Val Ala Pro
725 730 735
Ser Gly Ala Arg Leu Gly Pro Leu Pro His Leu Gln Ala Leu Leu Gln
740 745 750
Asp Arg Pro His Phe Met His Gln Leu Ser Thr Val Asp Ala His Ala
755 760 765
Arg Thr Pro Val Leu Gln Val His Pro Leu Glu Ser Pro Ala Met Ile
770 775 780
Ser Leu Thr Pro Pro Thr Thr Ala Thr Gly Val Phe Ser Leu Lys Ala
785 790 795 800
Arg Pro Gly Leu Pro Pro Gly Ile Asn Val Ala Ser Leu Glu Trp Val
805 810 815
Ser Arg Glu Pro Ala Leu Leu Cys Thr Phe Pro Asn Pro Ser Ala Pro
820 825 830
Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ala Val Pro Gln Ser Ser Tyr Pro Leu
835 840 845
Leu Ala Asn Gly Val Cys Lys Trp Pro Gly Cys Glu Lys Val Phe Glu
850 855 860
Glu Pro Glu Asp Phe Leu Lys His Cys Gln Ala Asp His Leu Leu Asp
865 870 875 880
Glu Lys Gly Arg Ala Gln Cys Leu Leu Gln Arg Glu Met Val Gln Ser
885 890 895
Leu Glu Gln Gln Leu Val Leu Glu Lys Glu Lys Leu Ser Ala Met Gln
900 905 910
Ala His Leu Ala Gly Lys Met Ala Leu Thr Lys Ala Ser Ser Val Ala
915 920 925
Ser Ser Asp Lys Gly Ser Cys Cys Ile Val Ala Ala Gly Ser Gln Gly
930 935 940
Pro Val Val Pro Ala Trp Ser Gly Pro Arg Glu Ala Pro Asp Ser Leu
945 950 955 960
Phe Ala Val Arg Arg His Leu Trp Gly Ser His Gly Asn Ser Thr Phe
965 970 975
Pro Glu Phe Leu His Asn Met Asp Tyr Phe Lys Phe His Asn Met Arg

980 985 990
Pro Pro Phe Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg Trp Ala Ile Leu Glu Ala
995 1000 1005
Pro Glu Lys Gln Arg Thr Leu Asn Glu Ile Tyr His Trp Phe Thr
1010 1015 1020
Arg Met Phe Ala Phe Phe Arg Asn His Pro Ala Thr Trp Lys Asn
1025 1030 1035
Ala Ile Arg His Asn Leu Ser Leu His Lys Cys Phe Val Arg Val
1040 1045 1050
Glu Ser Glu Lys Gly Ala Val Trp Thr Val Asp Glu Leu Glu Phe
1055 1060 1065
Arg Lys Lys Arg Ser Gln Arg Pro Ser Arg Cys Ser Asn Pro Thr
1070 1075 1080
Pro Gly Pro
1085

<210> 81
<211> 4083
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> LNGFRe_uDISC _FOXP3cDNA核苷酸序列,仅编码序列
<400> 81
atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
atgggggcag gtgccaccgg acgagccatg gacgggccgc gcctgctgct gttgctgctt 120
ctgggggtgt cccttggagg tgccaaggag gcatgcccca caggcctgta cacacacagc 180
ggtgagtgct gcaaagcctg caacctgggc gagggtgtgg cccagccttg tggagccaac 240
cagaccgtgt gtgagccctg cctggacagc gtgacgttct ccgacgtggt gagcgcgacc 300
gagccgtgca agccgtgcac cgagtgcgtg gggctccaga gcatgtcggc gccgtgcgtg 360
gaggccgacg acgccgtgtg ccgctgcgcc tacggctact accaggatga gacgactggg 420
cgctgcgagg cgtgccgcgt gtgcgaggcg ggctcgggcc tcgtgttctc ctgccaggac 480
aagcagaaca ccgtgtgcga ggagtgcccc gacggcacgt attccgacga ggccaaccac 540
gtggacccgt gcctgccctg caccgtgtgc gaggacaccg agcgccagct ccgcgagtgc 600
acacgctggg ccgacgccga gtgcgaggag atccctggcc gttggattac acggtccaca 660
cccccagagg gctcggacag cacagccccc agcacccagg agcctgaggc acctccagaa 720
caagacctca tagccagcac ggtggcaggt gtggtgacca cagtgatggg cagctcccag 780
cccgtggtga cccgaggcac caccgacaac ctcatccctg tctattgctc catcctggct 840

gctgtggttg tgggtcttgt ggcctacata gccttcaaga ggggcgtgca ggtggagaca 900
atctccccag gcgacggacg cacattccct aagcggggcc agacctgcgt ggtgcactat 960
acaggcatgc tggaggatgg caagaagttt gacagctccc gggatagaaa caagccattc 1020
aagtttatgc tgggcaagca ggaagtgatc agaggctggg aggagggcgt ggcccagatg 1080
tctgtgggcc agagggccaa gctgaccatc agcccagact acgcctatgg agcaacaggc 1140
cacccaggaa tcatcccacc tcacgccacc ctggtgttcg atgtggagct gctgaagctg 1200
ggcgagggag ggtcacctgg atccaacaca tcaaaagaga acccctttct gttcgcattg 1260
gaggccgtag tcatatctgt tggatccatg ggacttatta tctccctgtt gtgtgtgtac 1320
ttctggctgg aacggactat gcccaggatc cccacgctca agaatctgga agatctcgtc 1380
acagaatacc atggtaattt cagcgcctgg agcggagtct ctaagggtct ggccgaatcc 1440
ctccaacccg attattctga acggttgtgc ctcgtatccg aaataccacc aaaaggcggg 1500
gctctgggtg agggcccagg ggcgagtccg tgcaatcaac acagcccgta ttgggcccct 1560
ccttgttata cgttgaagcc cgaaactgga agcggagcta ctaacttcag cctgctgaag 1620
caggctggag acgtggagga gaaccctgga cctatggcac tgcccgtgac cgccctgctg 1680
ctgcctctgg ccctgctgct gcacgcagcc cggcctatcc tgtggcacga gatgtggcac 1740
gagggcctgg aggaggccag caggctgtat tttggcgagc gcaacgtgaa gggcatgttc 1800
gaggtgctgg agcctctgca cgccatgatg gagagaggcc cacagaccct gaaggagaca 1860
tcctttaacc aggcctatgg acgggacctg atggaggcac aggagtggtg cagaaagtac 1920
atgaagtctg gcaatgtgaa ggacctgctg caggcctggg atctgtacta tcacgtgttt 1980
cggagaatct ccaagccagc agctctcggc aaagacacga ttccgtggct tgggcatctg 2040
ctcgttgggc tgagcggtgc gtttggtttc atcatcttgg tctatctctt gatcaattgc 2100
agaaatacag gcccttggct gaaaaaagtg ctcaagtgta ataccccga cccaagcaag 2160
ttcttctccc agctttcttc agagcatgga ggcgatgtgc agaaatggct ctcttcacct 2220
tttccctcct caagcttctc cccgggaggg ctggcgcccg agatttcacc tcttgaggta 2280
cttgaacgag acaaggttac ccaacttctc cttcaacagg ataaggtacc cgaacctgcg 2340
agccttagct tgaatacaga cgcttatctc tcactgcagg aactgcaagg atctggtgct 2400
actaattttt ctcttttgaa gcaagctgga gatgttgaag agaaccccgg tccggagatg 2460
tggcatgagg gtctggaaga agcgtctcga ctgtactttg gtgagcgcaa tgtgaagggc 2520
atgtttgaag tcctcgaacc ccttcatgcc atgatggaac gcggacccca gaccttgaag 2580
gagacaagtt ttaaccaagc ttacggaaga gacctgatgg aagcccagga atggtgcagg 2640
aaatacatga aaagcgggaa tgtgaaggac ttgctccaag cgtgggacct gtactatcat 2700
gtctttaggc gcattagtaa gggaagcgga gcgactaact tcagcctgct taagcaggcc 2760
ggagatgtgg aggaaaaccc tggaccgatg cctaatcctc ggcctggaaa gcctagcgct 2820
ccttctcttg ctctgggacc ttctcctggc gcctctccat cttggagagc cgctcctaaa 2880
gccagcgatc tgctgggagc tagaggacct ggcggcacat ttcagggcag agatcttaga 2940
ggcggagccc acgctagctc ctccagcctt aatcctatgc ctcctagcca gctccagctg 3000
cctacactgc ctctggttat ggtggctcct agcggagcta gactgggccc tctgcctcat 3060
ctgcaagctc tgctgcagga cagaccccac ttcatgcacc agctgagcac cgtggatgcc 3120
cacgcaagaa cacctgtgct gcaggttcac cctctggaat ccccagccat gatcagcctg 3180

acacctccaa caacagccac cggcgtgttc agcctgaaag ccagacctgg actgcctcct 3240
ggcatcaatg tggccagcct ggaatgggtg tccagagaac ctgctctgct gtgcacattc 3300
cccaatccaa gcgctcccag aaaggacagc acactgtctg ccgtgcctca gagcagctat 3360
cccctgcttg ctaacggcgt gtgcaagtgg cctggatgcg agaaggtgtt cgaggaaccc 3420
gaggacttcc tgaagcactg ccaggccgat catctgctgg acgagaaagg cagagcccag 3480
tgtctgctcc agcgcgagat ggtgcagtct ctggaacagc agctggtcct ggaaaaagaa 3540
aagctgagcg ccatgcaggc ccacctggcc ggaaaaatgg ccctgacaaa ggccagcagc 3600
gtggcctctt ctgataaggg cagctgctgc attgtggccg ctggatctca gggacctgtg 3660
gttcctgctt ggagcggacc tagagaggcc cctgattctc tgtttgccgt gcggagacac 3720
ctgtggggct ctcacggcaa ctctactttc cccgagttcc tgcacaacat ggactacttc 3780
aagttccaca acatgcggcc tccattcacc tacgccacac tgatcagatg ggccattctg 3840
gaagcccctg agaagcagag aaccctgaac gagatctacc actggtttac ccggatgttc 3900
gccttcttcc ggaatcaccc tgccacctgg aagaacgcca tccggcacaa tctgagcctg 3960
cacaagtgct tcgtgcgcgt ggaatctgag aaaggcgccg tgtggacagt ggacgagctg 4020
gaattcagaa agaagagaag ccagcggcct agccggtgca gcaatcctac acctggacct 4080
tga 4083

<210> 82
<211> 1360
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> LNGFRe_uDISC_FOXP3cDNA氨基酸序列
<400> 82

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Met Gly Ala Gly Ala Thr Gly Arg Ala Met Asp Gly
20 25 30
Pro Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Ser Leu Gly Gly Ala
35 40 45
Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr His Ser Gly Glu Cys Cys
50 55 60
Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala Gln Pro Cys Gly Ala Asn
65 70 75 80
Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser Val Thr Phe Ser Asp Val
85 90 95
Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys Thr Glu Cys Val Gly Leu

100 105 110

Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala Asp Asp Ala Val Cys Arg

115 120 125

Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr Thr Gly Arg Cys Glu Ala

130 135 140

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

145 150 155 160

Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro Asp Gly Thr Tyr Ser Asp

165 170 175

Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro Cys Thr Val Cys Glu Asp

180 185 190

Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg Trp Ala Asp Ala Glu Cys

195 200 205

Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg Ser Thr Pro Pro Glu Gly

210 215 220

Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu Pro Glu Ala Pro Pro Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly Thr Thr Asp Asn Leu Ile

260 265 270

Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu Ala Ala Val Val Val Gly Leu Val Ala

275 280 285

Tyr Ile Ala Phe Lys Arg Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly

290 295 300

Asp Gly Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr

305 310 315 320

Thr Gly Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg

325 330 335

Asn Lys Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly

340 345 350

Trp Glu Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu

355 360 365

Thr Ile Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile

370 375 380

Ile Pro Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu

385 390 395 400

Gly Glu Gly Gly Ser Pro Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe

405 410 415

Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu
420 425 430
Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
435 440 445
Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
450 455 460
Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
465 470 475 480
Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro
485 490 495
Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn
500 505 510
Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu
515 520 525
Thr Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp
530 535 540
Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu
545 550 555 560
Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His
565 570 575
Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly
580 585 590
Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala
595 600 605
Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln
610 615 620
Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr
625 630 635 640
Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr
645 650 655
Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp
660 665 670
Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe
675 680 685
Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly
690 695 700
Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys
705 710 715 720
Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp

725 730 735
Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala
740 745 750
Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln
755 760 765
Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Leu
770 775 780
Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Ser Gly Ala
785 790 795 800
Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro
805 810 815
Gly Pro Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr
820 825 830
Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu
835 840 845
His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe
850 855 860
Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg
865 870 875 880
Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp
885 890 895
Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Gly Ser Gly Ala Thr
900 905 910
Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly
915 920 925
Pro Met Pro Asn Pro Arg Pro Gly Lys Pro Ser Ala Pro Ser Leu Ala
930 935 940
Leu Gly Pro Ser Pro Gly Ala Ser Pro Ser Trp Arg Ala Ala Pro Lys
945 950 955 960
Ala Ser Asp Leu Leu Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly Thr Phe Gln Gly
965 970 975
Arg Asp Leu Arg Gly Gly Ala His Ala Ser Ser Ser Ser Leu Asn Pro
980 985 990
Met Pro Pro Ser Gln Leu Gln Leu Pro Thr Leu Pro Leu Val Met Val
995 1000 1005
Ala Pro Ser Gly Ala Arg Leu Gly Pro Leu Pro His Leu Gln Ala
1010 1015 1020
Leu Leu Gln Asp Arg Pro His Phe Met His Gln Leu Ser Thr Val
1025 1030 1035

Asp Ala His Ala Arg Thr Pro Val Leu Gln Val His Pro Leu Glu
1040 1045 1050
Ser Pro Ala Met Ile Ser Leu Thr Pro Pro Thr Thr Ala Thr Gly
1055 1060 1065
Val Phe Ser Leu Lys Ala Arg Pro Gly Leu Pro Pro Gly Ile Asn
1070 1075 1080
Val Ala Ser Leu Glu Trp Val Ser Arg Glu Pro Ala Leu Leu Cys
1085 1090 1095
Thr Phe Pro Asn Pro Ser Ala Pro Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser
1100 1105 1110
Ala Val Pro Gln Ser Ser Tyr Pro Leu Leu Ala Asn Gly Val Cys
1115 1120 1125
Lys Trp Pro Gly Cys Glu Lys Val Phe Glu Glu Pro Glu Asp Phe
1130 1135 1140
Leu Lys His Cys Gln Ala Asp His Leu Leu Asp Glu Lys Gly Arg
1145 1150 1155
Ala Gln Cys Leu Leu Gln Arg Glu Met Val Gln Ser Leu Glu Gln
1160 1165 1170
Gln Leu Val Leu Glu Lys Glu Lys Leu Ser Ala Met Gln Ala His
1175 1180 1185
Leu Ala Gly Lys Met Ala Leu Thr Lys Ala Ser Ser Val Ala Ser
1190 1195 1200
Ser Asp Lys Gly Ser Cys Cys Ile Val Ala Ala Gly Ser Gln Gly
1205 1210 1215
Pro Val Val Pro Ala Trp Ser Gly Pro Arg Glu Ala Pro Asp Ser
1220 1225 1230
Leu Phe Ala Val Arg Arg His Leu Trp Gly Ser His Gly Asn Ser
1235 1240 1245
Thr Phe Pro Glu Phe Leu His Asn Met Asp Tyr Phe Lys Phe His
1250 1255 1260
Asn Met Arg Pro Pro Phe Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg Trp Ala
1265 1270 1275
Ile Leu Glu Ala Pro Glu Lys Gln Arg Thr Leu Asn Glu Ile Tyr
1280 1285 1290
His Trp Phe Thr Arg Met Phe Ala Phe Phe Arg Asn His Pro Ala
1295 1300 1305
Thr Trp Lys Asn Ala Ile Arg His Asn Leu Ser Leu His Lys Cys
1310 1315 1320
Phe Val Arg Val Glu Ser Glu Lys Gly Ala Val Trp Thr Val Asp

1325 1330 1335

Glu Leu Glu Phe Arg Lys Lys Arg Ser Gln Arg Pro Ser Arg Cys

1340 1345 1350

Ser Asn Pro Thr Pro Gly Pro

1355 1360

<210> 83

<211> 2463

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> DISC核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的

<400> 83

atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60

ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120

acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180

gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240

gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300

gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360

gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420

ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480

tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540

aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600

aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660

ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720

agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagctact 780

aacttcagcc tgctgaagca ggctggagac gtggaggaga accctggacc tatggcactg 840

cccgtgaccg ccctgctgct gcctctggcc ctgctgctgc acgcagcccg gcctatcctg 900

tggcacgaga tgtggcacga gggcctggag gaggccagca ggctgtattt tggcgagcgc 960

aacgtgaagg gcatgttcga ggtgctggag cctctgcacg ccatgatgga gagaggccca 1020

cagaccctga aggagacatc ctttaaccag gcctatggac gggacctgat ggaggcacag 1080

gagtggtgca gaaagtacat gaagtctggc aatgtgaagg acctgctgca ggcctgggat 1140

ctgtactatc acgtgtttcg gagaatctcc aagccagcag ctctcggcaa agacacgatt 1200

ccgtggcttg ggcatctgct cgttgggctg agcggtgcgt ttggtttcat catcttggtc 1260

tatctcttga tcaattgcag aaatacaggc ccttggctga aaaaagtgct caagtgtaat 1320

acccccgacc caagcaagtt cttctcccag ctttcttcag agcatggagg cgatgtgcag 1380

aaatggctct cttcaccttt tccctcctca agcttctccc cgggagggct ggcgcccgag 1440

atttcacctc ttgaggtact tgaacgagac aaggttaccc aacttctcct tcaacaggat 1500
aaggtacccg aacctgcgag ccttagctcc aaccactctc ttacgagctg cttcaccaat 1560
cagggatact tctttttcca ccttcccgat gcgctggaaa tcgaagcttg tcaagtttac 1620
tttacctatg atccatatag cgaggaagat cccgacgaag gagtcgccgg tgcgcccacg 1680
ggttcctcac cccaacctct ccagcctctc tcaggagaag atgatgctta ttgcactttt 1740
cccagtagag acgatctcct cctcttttct ccatctcttt tgggggggacc ttccccccct 1800
tctacggcac ctggcgggtc tggtgctggc gaggagcgga tgccgccgtc cctccaggag 1860
cgagtaccac gagattggga tccccagcca cttggacccc ccacccccgg cgtacctgac 1920
cttgtcgatt ttcaacctcc ccctgaattg gtgctgcgag aggctgggga ggaagttccg 1980
gacgctgggc cgagggaggg cgtgtccttt ccatggagta ggcctccagg tcaaggcgag 2040
tttagggctc tcaacgcgcg gctgccgttg aatacagacg cttatctctc actgcaggaa 2100
ctgcaaggtc aggacccaac acatcttgta ggatctggtg ctactaattt ttctcttttg 2160
aagcaagctg gagatgttga agagaacccc ggtccggaga tgtggcatga gggtctggaa 2220
gaagcgtctc gactgtactt tggtgagcgc aatgtgaagg gcatgtttga agtcctcgaa 2280
ccccttcatg ccatgatgga acgcggaccc cagaccttga aggagacaag ttttaaccaa 2340
gcttacggaa gagacctgat ggaagcccag gaatggtgca ggaaatacat gaaaagcggg 2400
aatgtgaagg acttgctcca agcgtgggac ctgtactatc atgtctttag gcgcattagt 2460
aag 2463

<210> 84
<211> 821
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> DISC氨基酸序列
<400> 84

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30
Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45
Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60
Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80
Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile

85 90 95

Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110

Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Gly Glu
115 120 125

Gly Gly Ser Pro Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe
130 135 140

Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile
145 150 155 160

Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile
165 170 175

Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn
180 185 190

Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln
195 200 205

Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys
210 215 220

Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His
225 230 235 240

Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr Gly
245 250 255

Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
260 265 270

Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
275 280 285

Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met
290 295 300

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg
305 310 315 320

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
325 330 335

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr
340 345 350

Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys
355 360 365

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His
370 375 380

Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile
385 390 395 400

Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe
405 410 415
Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp
420 425 430
Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe
435 440 445
Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser
450 455 460
Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu
465 470 475 480
Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu
485 490 495
Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn His
500 505 510
Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu
515 520 525
Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp
530 535 540
Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr
545 550 555 560
Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala
565 570 575
Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser
580 585 590
Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly
595 600 605
Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg
610 615 620
Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp
625 630 635 640
Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly
645 650 655
Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp
660 665 670
Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu
675 680 685
Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln
690 695 700
Asp Pro Thr His Leu Val Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu

705 710 715 720
Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Glu Met Trp His
725 730 735
Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val
740 745 750
Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg
755 760 765
Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg
770 775 780
Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly
785 790 795 800
Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe
805 810 815
Arg Arg Ile Ser Lys
820

<210> 85
<211> 1899
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的
<400> 85
atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540
aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagctact 780
aacttcagcc tgctgaagca ggctggagac gtggaggaga accctggacc tatggcactg 840

cccgtgaccg ccctgctgct gcctctggcc ctgctgctgc acgcagcccg gcctatcctg 900
tggcacgaga tgtggcacga gggcctggag gaggccagca ggctgtattt tggcgagcgc 960
aacgtgaagg gcatgttcga ggtgctggag cctctgcacg ccatgatgga gagaggccca 1020
cagaccctga aggagacatc ctttaaccag gcctatggac gggacctgat ggaggcacag 1080
gagtggtgca gaaagtacat gaagtctggc aatgtgaagg acctgctgca ggcctgggat 1140
ctgtactatc acgtgtttcg gagaatctcc aagccagcag ctctcggcaa agacacgatt 1200
ccgtggcttg ggcatctgct cgttgggctg agcggtgcgt ttggtttcat catcttggtc 1260
tatctcttga tcaattgcag aaatacaggc ccttggctga aaaaagtgct caagtgtaat 1320
acccccgacc caagcaagtt cttctcccag ctttcttcag agcatggagg cgatgtgcag 1380
aaatggctct cttcaccttt tccctcctca agcttctccc cgggagggct ggcgcccgag 1440
atttcacctc ttgaggtact tgaacgagac aaggttaccc aacttctcct tcaacaggat 1500
aaggtacccg aacctgcgag ccttagcttg aatacagacg cttatctctc actgcaggaa 1560
ctgcaaggat ctggtgctac taatttttct cttttgaagc aagctggaga tgttgaagag 1620
aaccccggtc cggagatgtg gcatgagggt ctggaagaag cgtctcgact gtactttggt 1680
gagcgcaatg tgaagggcat gtttgaagtc ctcgaacccc ttcatgccat gatggaacgc 1740
ggaccccaga ccttgaagga gacaagtttt aaccaagctt acggaagaga cctgatggaa 1800
gcccaggaat ggtgcaggaa atacatgaaa agcgggaatg tgaaggactt gctccaagcg 1860
tgggacctgt actatcatgt ctttaggcgc attagtaag 1899

<210> 86
<211> 633
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC氨基酸序列
<400> 86

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30
Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45
Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60
Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80
Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile

85 90 95
Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110
Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Gly Glu
115 120 125
Gly Gly Ser Pro Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe
130 135 140
Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile
145 150 155 160
Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile
165 170 175
Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn
180 185 190
Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln
195 200 205
Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys
210 215 220
Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His
225 230 235 240
Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr Gly
245 250 255
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
260 265 270
Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met
290 295 300
Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg
305 310 315 320
Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
325 330 335
Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr
340 345 350
Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys
355 360 365
Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His
370 375 380
Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile
385 390 395 400

Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe
405 410 415
Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp
420 425 430
Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe
435 440 445
Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser
450 455 460
Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu
465 470 475 480
Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu
485 490 495
Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Leu Asn Thr
500 505 510
Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Ser Gly Ala Thr Asn
515 520 525
Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
530 535 540
Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly
545 550 555 560
Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala
565 570 575
Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln
580 585 590
Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr
595 600 605
Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr
610 615 620
Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
625 630

<210> 87
<211> 1632
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> CISCbeta_DN核苷酸序列,仅编码序列

<400> 87

atggcactgc ccgtgaccgc cctgctgctg cctctggccc tgctgctgca cgcagcccgg 60
cctatcctgt ggcacgagat gtggcacgag ggcctggagg aggccagcag gctgtatttt 120
ggcgagcgca acgtgaaggg catgttcgag gtgctggagc ctctgcacgc catgatggag 180
agaggcccac agaccctgaa ggagacatcc tttaaccagg cctatggacg ggacctgatg 240
gaggcacagg agtggtgcag aaagtacatg aagtctggca atgtgaagga cctgctgcag 300
gcctgggatc tgtactatca cgtgtttcgg agaatctcca agccagcagc tctcggcaaa 360
gacacgattc cgtggcttgg gcatctgctc gttgggctga gcggtgcgtt tggtttcatc 420
atcttggtct atctcttgat caattgcaga aatacaggcc cttggctgaa aaaagtgctc 480
aagtgtaata cccccgaccc aagcaagttc ttctcccagc tttcttcaga gcatggaggc 540
gatgtgcaga aatggctctc ttcacctttt ccctcctcaa gcttctcccc gggagggctg 600
gcgcccgaga tttcacctct tgaggtactt gaacgagaca aggttaccca acttctcctt 660
caacaggata aggtacccga acctgcgagc cttagctcca accactctct tacgagctgc 720
ttcaccaatc agggatactt ctttttccac cttcccgatg cgctggaaat cgaagcttgt 780
caagtttact ttacctatga tccatatagc gaggaagatc ccgacgaagg agtcgccggt 840
gcgcccacgg gttcctcacc ccaacctctc cagcctctct caggagaaga tgatgcttat 900
tgcacttttc ccagtagaga cgatctcctc ctcttttctc catctctttt ggggggacct 960
tccccccctt ctacggcacc tggcgggtct ggtgctggcg aggagcggat gccgccgtcc 1020
ctccaggagc gagtaccacg agattgggat ccccagccac ttggaccccc caccccggc 1080
gtacctgacc ttgtcgattt tcaacctccc cctgaattgg tgctgcgaga ggctggggag 1140
gaagttccgg acgctgggcc gagggagggc gtgtcctttc catggagtag gcctccaggt 1200
caaggcgagt ttagggctct caacgcgcgg ctgccgttga atacagacgc ttatctctca 1260
ctgcaggaac tgcaaggtca ggacccaaca catcttgtag gatctggtgc tactaatttt 1320
tctcttttga agcaagctgg agatgttgaa gagaaccccg gtccggagat gtggcatgag 1380
ggtctggaag aagcgtctcg actgtacttt ggtgagcgca atgtgaaggg catgtttgaa 1440
gtcctcgaac cccttcatgc catgatggaa cgcggacccc agaccttgaa ggagacaagt 1500
tttaaccaag cttacggaag agacctgatg gaagcccagg aatggtgcag gaaatacatg 1560
aaaagcggga atgtgaagga cttgctccaa gcgtgggacc tgtactatca tgtctttagg 1620
cgcattagta ag 1632

<210> 88
<211> 544
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> CISCbeta_DN氨基酸序列
<400> 88

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu
20 25 30
Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met
35 40 45
Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln
50 55 60
Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met
65 70 75 80
Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys
85 90 95
Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile
100 105 110
Ser Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His
115 120 125
Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr
130 135 140
Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu
145 150 155 160
Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser
165 170 175
Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu
195 200 205
Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys
210 215 220
Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys
225 230 235 240
Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu
245 250 255
Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu
260 265 270
Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln
275 280 285
Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro
290 295 300
Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro

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

<210> 89
<211> 3015
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> CISCgamma_FOXP3cDNA_LNGFR核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的
<400> 89

atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540
aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagcgact 780
aacttcagcc tgcttaagca ggccggagat gtggaggaaa accctggacc gatgcctaat 840
cctcggcctg gaaagcctag cgctccttct cttgctctgg gaccttctcc tggcgcctct 900
ccatcttgga gagccgctcc taaagccagc gatctgctgg gagctagagg acctggcggc 960
acatttcagg gcagagatct tagaggcgga gcccacgcta gctcctccag ccttaatcct 1020
atgcctccta gccagctcca gctgcctaca ctgcctctgg ttatggtggc tcctagcgga 1080
gctagactgg gccctctgcc tcatctgcaa gctctgctgc aggacagacc ccacttcatg 1140
caccagctga gcaccgtgga tgcccacgca agaacacctg tgctgcaggt tcaccctctg 1200
gaatccccag ccatgatcag cctgacacct ccaacaacag ccaccggcgt gttcagcctg 1260
aaagccagac ctggactgcc tcctggcatc aatgtggcca gcctggaatg ggtgtccaga 1320
gaacctgctc tgctgtgcac attccccaat ccaagcgctc ccagaaagga cagcacactg 1380
tctgccgtgc ctcagagcag ctatcccctg cttgctaacg gcgtgtgcaa gtggcctgga 1440
tgcgagaagg tgttcgagga acccgaggac ttcctgaagc actgccaggc cgatcatctg 1500
ctggacgaga aaggcagagc ccagtgtctg ctccagcgcg agatggtgca gtctctggaa 1560
cagcagctgg tcctggaaaa agaaaagctg agcgccatgc aggcccacct ggccggaaaa 1620
atggccctga caaaggccag cagcgtggcc tcttctgata agggcagctg ctgcattgtg 1680
gccgctggat ctcagggacc tgtggttcct gcttggagcg gacctagaga ggcccctgat 1740
tctctgtttg ccgtgcggag acacctgtgg ggctctcacg gcaactctac tttccccgag 1800
ttcctgcaca acatggacta cttcaagttc cacaacatgc ggcctccatt cacctacgcc 1860
acactgatca gatgggccat tctggaagcc cctgagaagc agagaaccct gaacgagatc 1920
taccactggt ttacccggat gttcgccttc ttccggaatc accctgccac ctggaagaac 1980
gccatccggc acaatctgag cctgcacaag tgcttcgtgc gcgtggaatc tgagaaaggc 2040
gccgtgtgga cagtggacga gctggaattc agaaagaaga gaagccagcg gcctagccgg 2100
tgcagcaatc ctacacctgg acctggaagc ggagcgacta acttcagcct gctgaagcag 2160
gccggagatg tggaggaaaa ccctggaccg atgggggcag gtgccaccgg acgagccatg 2220
gacgggccgc gcctgctgct gttgctgctt ctgggggtgt cccttggagg tgccaaggag 2280
gcatgcccca caggcctgta cacacacagc ggtgagtgct gcaaagcctg caacctgggc 2340

gagggtgtgg cccagccttg tggagccaac cagaccgtgt gtgagccctg cctggacagc 2400
gtgacgttct ccgacgtggt gagcgcgacc gagccgtgca agccgtgcac cgagtgcgtg 2460
gggctccaga gcatgtcggc gccgtgcgtg gaggccgacg acgccgtgtg ccgctgcgcc 2520
tacggctact accaggatga gacgactggg cgctgcgagg cgtgccgcgt gtgcgaggcg 2580
ggctcgggcc tcgtgttctc ctgccaggac aagcagaaca ccgtgtgcga ggagtgcccc 2640
gacggcacgt attccgacga ggccaaccac gtggacccgt gcctgccctg caccgtgtgc 2700
gaggacaccg agcgccagct ccgcgagtgc acacgctggg ccgacgccga gtgcgaggag 2760
atccctggcc gttggattac acggtccaca cccccagagg gctcggacag cacagccccc 2820
agcacccagg agcctgaggc acctccagaa caagacctca tagccagcac ggtggcaggt 2880
gtggtgacca cagtgatggg cagctcccag cccgtggtga cccgaggcac caccgacaac 2940
ctcatccctg tctattgctc catcctggct gctgtggttg tgggtcttgt ggcctacata 3000
gccttcaaga ggtga 3015

<210> 90
<211> 1004
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> CISCgamma_FOXP3cDNA_LNGFR氨基酸序列
<400> 90

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

130 135 140

Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile
145 150 155 160
Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile
165 170 175
Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn
180 185 190
Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln
195 200 205
Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys
210 215 220
Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His
225 230 235 240
Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr Gly
245 250 255
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
260 265 270
Glu Asn Pro Gly Pro Met Pro Asn Pro Arg Pro Gly Lys Pro Ser Ala
275 280 285
Pro Ser Leu Ala Leu Gly Pro Ser Pro Gly Ala Ser Pro Ser Trp Arg
290 295 300
Ala Ala Pro Lys Ala Ser Asp Leu Leu Gly Ala Arg Gly Pro Gly Gly
305 310 315 320
Thr Phe Gln Gly Arg Asp Leu Arg Gly Gly Ala His Ala Ser Ser Ser
325 330 335
Ser Leu Asn Pro Met Pro Pro Ser Gln Leu Gln Leu Pro Thr Leu Pro
340 345 350
Leu Val Met Val Ala Pro Ser Gly Ala Arg Leu Gly Pro Leu Pro His
355 360 365
Leu Gln Ala Leu Leu Gln Asp Arg Pro His Phe Met His Gln Leu Ser
370 375 380
Thr Val Asp Ala His Ala Arg Thr Pro Val Leu Gln Val His Pro Leu
385 390 395 400
Glu Ser Pro Ala Met Ile Ser Leu Thr Pro Pro Thr Thr Ala Thr Gly
405 410 415
Val Phe Ser Leu Lys Ala Arg Pro Gly Leu Pro Pro Gly Ile Asn Val
420 425 430
Ala Ser Leu Glu Trp Val Ser Arg Glu Pro Ala Leu Leu Cys Thr Phe
435 440 445

Pro Asn Pro Ser Ala Pro Arg Lys Asp Ser Thr Leu Ser Ala Val Pro
450 455 460
Gln Ser Ser Tyr Pro Leu Leu Ala Asn Gly Val Cys Lys Trp Pro Gly
465 470 475 480
Cys Glu Lys Val Phe Glu Glu Pro Glu Asp Phe Leu Lys His Cys Gln
485 490 495
Ala Asp His Leu Leu Asp Glu Lys Gly Arg Ala Gln Cys Leu Leu Gln
500 505 510
Arg Glu Met Val Gln Ser Leu Glu Gln Gln Leu Val Leu Glu Lys Glu
515 520 525
Lys Leu Ser Ala Met Gln Ala His Leu Ala Gly Lys Met Ala Leu Thr
530 535 540
Lys Ala Ser Ser Val Ala Ser Ser Asp Lys Gly Ser Cys Cys Ile Val
545 550 555 560
Ala Ala Gly Ser Gln Gly Pro Val Val Pro Ala Trp Ser Gly Pro Arg
565 570 575
Glu Ala Pro Asp Ser Leu Phe Ala Val Arg Arg His Leu Trp Gly Ser
580 585 590
His Gly Asn Ser Thr Phe Pro Glu Phe Leu His Asn Met Asp Tyr Phe
595 600 605
Lys Phe His Asn Met Arg Pro Pro Phe Thr Tyr Ala Thr Leu Ile Arg
610 615 620
Trp Ala Ile Leu Glu Ala Pro Glu Lys Gln Arg Thr Leu Asn Glu Ile
625 630 635 640
Tyr His Trp Phe Thr Arg Met Phe Ala Phe Phe Arg Asn His Pro Ala
645 650 655
Thr Trp Lys Asn Ala Ile Arg His Asn Leu Ser Leu His Lys Cys Phe
660 665 670
Val Arg Val Glu Ser Glu Lys Gly Ala Val Trp Thr Val Asp Glu Leu
675 680 685
Glu Phe Arg Lys Lys Arg Ser Gln Arg Pro Ser Arg Cys Ser Asn Pro
690 695 700
Thr Pro Gly Pro Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln
705 710 715 720
Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro Met Gly Ala Gly Ala Thr
725 730 735
Gly Arg Ala Met Asp Gly Pro Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly
740 745 750
Val Ser Leu Gly Gly Ala Lys Glu Ala Cys Pro Thr Gly Leu Tyr Thr

755 760 765

His Ser Gly Glu Cys Cys Lys Ala Cys Asn Leu Gly Glu Gly Val Ala
770 775 780

Gln Pro Cys Gly Ala Asn Gln Thr Val Cys Glu Pro Cys Leu Asp Ser
785 790 795 800

Val Thr Phe Ser Asp Val Val Ser Ala Thr Glu Pro Cys Lys Pro Cys
805 810 815

Thr Glu Cys Val Gly Leu Gln Ser Met Ser Ala Pro Cys Val Glu Ala
820 825 830

Asp Asp Ala Val Cys Arg Cys Ala Tyr Gly Tyr Tyr Gln Asp Glu Thr
835 840 845

Thr Gly Arg Cys Glu Ala Cys Arg Val Cys Glu Ala Gly Ser Gly Leu
850 855 860

Val Phe Ser Cys Gln Asp Lys Gln Asn Thr Val Cys Glu Glu Cys Pro
865 870 875 880

Asp Gly Thr Tyr Ser Asp Glu Ala Asn His Val Asp Pro Cys Leu Pro
885 890 895

Cys Thr Val Cys Glu Asp Thr Glu Arg Gln Leu Arg Glu Cys Thr Arg
900 905 910

Trp Ala Asp Ala Glu Cys Glu Glu Ile Pro Gly Arg Trp Ile Thr Arg
915 920 925

Ser Thr Pro Pro Glu Gly Ser Asp Ser Thr Ala Pro Ser Thr Gln Glu
930 935 940

Pro Glu Ala Pro Pro Glu Gln Asp Leu Ile Ala Ser Thr Val Ala Gly
945 950 955 960

Val Val Thr Thr Val Met Gly Ser Ser Gln Pro Val Val Thr Arg Gly
965 970 975

Thr Thr Asp Asn Leu Ile Pro Val Tyr Cys Ser Ile Leu Ala Ala Val
980 985 990

Val Val Gly Leu Val Ala Tyr Ile Ala Phe Lys Arg
995 1000

<210> 91

<211> 3015

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> CISCgamma_LNGFR_FOXP3cDNA核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的

<400> 91

atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540
aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagcgact 780
aacttcagcc tgcttaagca ggccggagat gtggaggaaa accctggacc gatgggggca 840
ggtgccaccg gacgagccat ggacgggccg cgcctgctgc tgttgctgct tctgggggtg 900
tcccttggag gtgccaagga ggcatgcccc acaggcctgt acacacacag cggtgagtgc 960
tgcaaagcct gcaacctggg cgagggtgtg gcccagcctt gtggagccaa ccagaccgtg 1020
tgtgagccct gcctggacag cgtgacgttc tccgacgtgg tgagcgcgac cgagccgtgc 1080
aagccgtgca ccgagtgcgt ggggctccag agcatgtcgg cgccgtgcgt ggaggccgac 1140
gacgccgtgt gccgctgcgc ctacggctac taccaggatg agacgactgg gcgctgcgag 1200
gcgtgccgcg tgtgcgaggc gggctcgggc ctcgtgttct cctgccagga caagcagaac 1260
accgtgtgcg aggagtgccc cgacggcacg tattccgacg aggccaacca cgtggacccg 1320
tgcctgccct gcaccgtgtg cgaggacacc gagcgccagc tccgcgagtg cacacgctgg 1380
gccgacgccg agtgcgagga gatccctggc cgttggatta cacggtccac acccccagag 1440
ggctcggaca gcacagcccc cagcacccag gagcctgagg cacctccaga acaagacctc 1500
atagccagca cggtggcagg tgtggtgacc acagtgatgg gcagctccca gcccgtggtg 1560
acccgaggca ccaccgacaa cctcatccct gtctattgct ccatcctggc tgctgtggtt 1620
gtgggtcttg tggcctacat agccttcaag aggggaagcg gagcgactaa cttcagcctg 1680
ctgaagcagg ccggagatgt ggaggaaaac cctggaccga tgcctaatcc tcggcctgga 1740
aagcctagcg ctccttctct tgctctggga ccttctcctg gcgcctctcc atcttggaga 1800
gccgctccta aagccagcga tctgctggga gctagaggac ctggcggcac atttcagggc 1860
agagatctta gaggcggagc ccacgctagc tcctccagcc ttaatcctat gcctcctagc 1920
cagctccagc tgcctacact gcctctggtt atggtggctc ctagcggagc tagactgggc 1980
cctctgcctc atctgcaagc tctgctgcag gacagacccc acttcatgca ccagctgagc 2040
accgtggatg cccacgcaag aacacctgtg ctgcaggttc accctctgga atccccagcc 2100
atgatcagcc tgacacctcc aacaacagcc accggcgtgt tcagcctgaa agccagacct 2160
ggactgcctc ctggcatcaa tgtggccagc ctggaatggg tgtccagaga acctgctctg 2220

ctgtgcacat tccccaatcc aagcgctccc agaaaggaca gcacactgtc tgccgtgcct 2280
cagagcagct atcccctgct tgctaacggc gtgtgcaagt ggcctggatg cgagaaggtg 2340
ttcgaggaac ccgaggactt cctgaagcac tgccaggccg atcatctgct ggacgagaaa 2400
ggcagagccc agtgtctgct ccagcgcgag atggtgcagt ctctggaaca gcagctggtc 2460
ctggaaaaag aaaagctgag cgccatgcag gcccacctgg ccggaaaaat ggccctgaca 2520
aaggccagca gcgtggcctc ttctgataag ggcagctgct gcattgtggc cgctggatct 2580
cagggacctg tggttcctgc ttggagcgga cctagagagg cccctgattc tctgtttgcc 2640
gtgcggagac acctgtgggg ctctcacggc aactctactt tccccgagtt cctgcacaac 2700
atggactact tcaagttcca caacatgcgg cctccattca cctacgccac actgatcaga 2760
tgggccattc tggaagcccc tgagaagcag agaaccctga acgagatcta ccactggttt 2820
acccggatgt tcgccttctt ccggaatcac cctgccacct ggaagaacgc catccggcac 2880
aatctgagcc tgcacaagtg cttcgtgcgc gtggaatctg agaaaggcgc cgtgtggaca 2940
gtggacgagc tggaattcag aaagaagaga agccagcggc ctagccggtg cagcaatcct 3000
acacctggac cttga 3015

<210> 92
<211> 3015
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> CISCgamma_LNGFR_FOXP3cDNA氨基酸序列
<400> 92

atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540
aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagcgact 780
aacttcagcc tgcttaagca ggccggagat gtggaggaaa accctggacc gatgggggca 840
ggtgccaccg gacgagccat ggacgggccg cgcctgctgc tgttgctgct tctgggggtg 900

tcccttggag gtgccaagga ggcatgcccc acaggcctgt acacacacag cggtgagtgc 960
tgcaaagcct gcaacctggg cgagggtgtg gcccagcctt gtggagccaa ccagaccgtg 1020
tgtgagccct gcctggacag cgtgacgttc tccgacgtgg tgagcgcgac cgagccgtgc 1080
aagccgtgca ccgagtgcgt ggggctccag agcatgtcgg cgccgtgcgt ggaggccgac 1140
gacgccgtgt gccgctgcgc ctacggctac taccaggatg agacgactgg gcgctgcgag 1200
gcgtgccgcg tgtgcgaggc gggctcgggc ctcgtgttct cctgccagga caagcagaac 1260
accgtgtgcg aggagtgccc cgacggcacg tattccgacg aggccaacca cgtggacccg 1320
tgcctgccct gcaccgtgtg cgaggacacc gagcgccagc tccgcgagtg cacacgctgg 1380
gccgacgccg agtgcgagga gatccctggc cgttggatta cacggtccac acccccagag 1440
ggctcggaca gcacagcccc cagcacccag gagcctgagg cacctccaga acaagacctc 1500
atagccagca cggtggcagg tgtggtgacc acagtgatgg gcagctccca gcccgtggtg 1560
acccgaggca ccaccgacaa cctcatccct gtctattgct ccatcctggc tgctgtggtt 1620
gtgggtcttg tggcctacat agccttcaag aggggaagcg gagcgactaa cttcagcctg 1680
ctgaagcagg ccggagatgt ggaggaaaac cctggaccga tgcctaatcc tcggcctgga 1740
aagcctagcg ctccttctct tgctctggga ccttctcctg gcgcctctcc atcttggaga 1800
gccgctccta aagccagcga tctgctggga gctagaggac ctggcggcac atttcagggc 1860
agagatctta gaggcggagc ccacgctagc tcctccagcc ttaatcctat gcctcctagc 1920
cagctccagc tgcctacact gcctctggtt atggtggctc ctagcggagc tagactgggc 1980
cctctgcctc atctgcaagc tctgctgcag gacagacccc acttcatgca ccagctgagc 2040
accgtggatg cccacgcaag aacacctgtg ctgcaggttc accctctgga atccccagcc 2100
atgatcagcc tgacacctcc aacaacagcc accggcgtgt tcagcctgaa agccagacct 2160
ggactgcctc ctggcatcaa tgtggccagc ctggaatggg tgtccagaga acctgctctg 2220
ctgtgcacat tccccaatcc aagcgctccc agaaaggaca gcacactgtc tgccgtgcct 2280
cagagcagct atcccctgct tgctaacggc gtgtgcaagt ggcctggatg cgagaaggtg 2340
ttcgaggaac ccgaggactt cctgaagcac tgccaggccg atcatctgct ggacgagaaa 2400
ggcagagccc agtgtctgct ccagcgcgag atggtgcagt ctctggaaca gcagctggtc 2460
ctggaaaaag aaaagctgag cgccatgcag gcccacctgg ccggaaaaat ggccctgaca 2520
aaggccagca gcgtggcctc ttctgataag ggcagctgct gcattgtggc cgctggatct 2580
cagggacctg tggttcctgc ttggagcgga cctagagagg cccctgattc tctgtttgcc 2640
gtgcggagac acctgtgggg ctctcacggc aactctactt tccccgagtt cctgcacaac 2700
atggactact tcaagttcca caacatgcgg cctccattca cctacgccac actgatcaga 2760
tgggccattc tggaagcccc tgagaagcag agaaccctga acgagatcta ccactggttt 2820
acccggatgt tcgccttctt ccggaatcac cctgccacct ggaagaacgc catccggcac 2880
aatctgagcc tgcacaagtg cttcgtgcgc gtggaatctg agaaaggcgc cgtgtggaca 2940
gtggacgagc tggaattcag aaagaagaga agccagcggc ctagccggtg cagcaatcct 3000
acacctggac cttga 3015

<210> 93
<211> 251
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC氨基酸序列
<400> 93

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

<210> 94
<211> 429
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC
<400> 94

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

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

<210> 95
<211> 352
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC
<400> 95
Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30

Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45
Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60
Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80
Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95
Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110
Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr
130 135 140
Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg
145 150 155 160
Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp
165 170 175
Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser
180 185 190
Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser
195 200 205
Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser
210 215 220
His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu
225 230 235 240
Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile
245 250 255
Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg
260 265 270
Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly
275 280 285
Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu
290 295 300
Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro
305 310 315 320
Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln
325 330 335
His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr

340 345 350

<210> 96
<211> 543
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC
<400> 96

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

Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu
225 230 235 240
Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu
245 250 255
Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys
260 265 270
Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Gln Leu Ser Ser Glu His
275 280 285
Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser
290 295 300
Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu
305 310 315 320
Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro
325 330 335
Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr
340 345 350
Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu
355 360 365
Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro
370 375 380
Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu
385 390 395 400
Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg
405 410 415
Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro
420 425 430
Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro
435 440 445
Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu
450 455 460
Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro
465 470 475 480
Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly
485 490 495
Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly
500 505 510
Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr
515 520 525
Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val

530 535 540

<210> 97
<211> 349
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC
<400> 97

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

His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu
225 230 235 240
Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu
245 250 255
Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr
260 265 270
Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser
275 280 285
Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp
290 295 300
Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly
305 310 315 320
Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro
325 330 335
Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
340 345

<210> 98
<211> 541
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC
<400> 98
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu
20 25 30
Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met
35 40 45
Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln
50 55 60
Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met
65 70 75 80
Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys
85 90 95
Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile

100 105 110

Ser Lys Lys Pro Phe Glu Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu

115 120 125

Gln Val Val His Val Glu Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile

130 135 140

Ser Gln Ala Ser His Tyr Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg

145 150 155 160

Thr Leu Ser Pro Gly His Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu

165 170 175

Lys Gln Lys Gln Glu Trp Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr

180 185 190

Gln Tyr Glu Phe Gln Val Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr

195 200 205

Thr Trp Ser Pro Trp Ser Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala

210 215 220

Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly

225 230 235 240

Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn

245 250 255

Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr

260 265 270

Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly

275 280 285

Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser

290 295 300

Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg

305 310 315 320

Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro

325 330 335

Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln

340 345 350

Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys

355 360 365

Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp

405 410 415

Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser
420 425 430
Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser
435 440 445
Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro
450 455 460
Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu
465 470 475 480
Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg
485 490 495
Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe
500 505 510
Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser
515 520 525
Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
530 535 540

<210> 99
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC
<400> 99

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

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

<210> 100
<211> 379
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC
<400> 100
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met Trp His Glu Gly Leu
20 25 30
Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met
35 40 45
Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln
50 55 60
Thr Leu Lys Glu Thr Ser Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser
65 70 75 80

Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg
85 90 95
Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp
100 105 110
Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val
115 120 125
Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly
130 135 140
Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys
145 150 155 160
Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser
165 170 175
Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr
180 185 190
Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val
195 200 205
Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val
210 215 220
Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser
225 230 235 240
Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu
245 250 255
Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala
260 265 270
Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln
275 280 285
Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr
290 295 300
Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val
305 310 315 320
Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly
325 330 335
Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala
340 345 350
Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln
355 360 365
Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
370 375

<210> 101

<211> 345
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL7Ralpha_CISC
<400> 101

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

Val Ile Thr Pro Glu Ser Phe Gly Arg Asp Ser Ser Leu Thr Cys Leu
245 250 255
Ala Gly Asn Val Ser Ala Cys Asp Ala Pro Ile Leu Ser Ser Ser Arg
260 265 270
Ser Leu Asp Cys Arg Glu Ser Gly Lys Asn Gly Pro His Val Tyr Gln
275 280 285
Asp Leu Leu Leu Ser Leu Gly Thr Thr Asn Ser Thr Leu Pro Pro Pro
290 295 300
Phe Ser Leu Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala Gln Gly
305 310 315 320
Gln Pro Ile Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala Tyr Val
325 330 335
Thr Met Ser Ser Phe Tyr Gln Asn Gln
340 345

<210> 102
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rbeta_CISC
<400> 102

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

115 120 125

Gly Lys Asp Thr Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser
130 135 140

Gly Ala Phe Gly Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg
145 150 155 160

Asn Thr Gly Pro Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp
165 170 175

Pro Ser Lys Phe Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val
180 185 190

Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly
195 200 205

Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys
210 215 220

Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser
225 230 235 240

Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr
245 250 255

Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val
260 265 270

Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val
275 280 285

Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser
290 295 300

Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu
305 310 315 320

Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala
325 330 335

Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln
340 345 350

Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr
355 360 365

Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val
370 375 380

Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly
385 390 395 400

Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala
405 410 415

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

Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu Val
435 440

<210> 103
<211> 251
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Rgamma_CISC
<400> 103

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

210 215 220

Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp
225 230 235 240

Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr
245 250

<210> 104
<211> 358
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL2Ralpha_CISC
<400> 104

Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15

His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30

Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45

Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60

Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80

Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110

Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly
115 120 125

Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp Pro Ile Leu Leu Thr Ile
130 135 140

Ser Ile Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu Val Ile Leu Ala Cys
145 150 155 160

Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val Trp Pro Ser Leu Pro
165 170 175

Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys Lys Pro Arg Lys Asn
180 185 190

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

<210> 105
<211> 358
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> IL7Ralpha_CISC
<400> 105
Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30
Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45
Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Val Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys

50 55 60

Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80

Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Pro Asp Tyr Ala Tyr Gly Ala Thr Gly His Pro Gly Ile Ile Pro
100 105 110

Pro His Ala Thr Leu Val Phe Asp Val Glu Leu Leu Lys Leu Glu Gly
115 120 125

Glu Ile Asn Asn Ser Ser Gly Glu Met Asp Pro Ile Leu Leu Thr Ile
130 135 140

Ser Ile Leu Ser Phe Phe Ser Val Ala Leu Leu Val Ile Leu Ala Cys
145 150 155 160

Val Leu Trp Lys Lys Arg Ile Lys Pro Ile Val Trp Pro Ser Leu Pro
165 170 175

Asp His Lys Lys Thr Leu Glu His Leu Cys Lys Lys Pro Arg Lys Asn
180 185 190

Leu Asn Val Ser Phe Asn Pro Glu Ser Phe Leu Asp Cys Gln Ile His
195 200 205

Arg Val Asp Asp Ile Gln Ala Arg Asp Glu Val Glu Gly Phe Leu Gln
210 215 220

Asp Thr Phe Pro Gln Gln Leu Glu Glu Ser Glu Lys Gln Arg Leu Gly
225 230 235 240

Gly Asp Val Gln Ser Pro Asn Cys Pro Ser Glu Asp Val Val Ile Thr
245 250 255

Pro Glu Ser Phe Gly Arg Asp Ser Ser Leu Thr Cys Leu Ala Gly Asn
260 265 270

Val Ser Ala Cys Asp Ala Pro Ile Leu Ser Ser Ser Arg Ser Leu Asp
275 280 285

Cys Arg Glu Ser Gly Lys Asn Gly Pro His Val Tyr Gln Asp Leu Leu
290 295 300

Leu Ser Leu Gly Thr Thr Asn Ser Thr Leu Pro Pro Pro Phe Ser Leu
305 310 315 320

Gln Ser Gly Ile Leu Thr Leu Asn Pro Val Ala Gln Gly Gln Pro Ile
325 330 335

Leu Thr Ser Leu Gly Ser Asn Gln Glu Glu Ala Tyr Val Thr Met Ser
340 345 350

Ser Phe Tyr Gln Asn Gln
355

<210> 106
<211> 276
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> MPL_CISC
<400> 106

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

225 230 235 240
Gly Thr Met Pro Leu Ser Val Cys Pro Pro Met Ala Glu Ser Gly Ser
245 250 255
Cys Cys Thr Thr His Ile Ala Asn His Ser Tyr Leu Pro Leu Ser Tyr
260 265 270
Trp Gln Gln Pro
275

<210> 107
<211> 10053
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 表达载体
<400> 107

agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60
caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 120
tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180
gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240
tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc caggggaaa gaaaaaatat 660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac 900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020
agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080
aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140
gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt 1200
gctgagggct attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260
gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320

ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380
taataaatct ctggaacaga tttggaatca cacgacctgg atggagtggg acagagaaat 1440
taacaattac acaagcttaa tacactcctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa 1500
gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat 1560
aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtaggttt 1620
aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt 1680
atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga 1740
agaaggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta 1800
tcggttaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt 1860
agacataata gcaacagaca tacaaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaaattca 1920
aaattttatc gatcacgaga ctagcctcga gaagcttgat atcgaattcc cacggggttg 1980
gacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 2040
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc caaacaggat 2100
atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg 2160
gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct 2220
gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct tctgttcgcg 2280
cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcta 2340
gcaccggtgc cgccaccatg cctctgggcc tgctgtggct gggcctggcc ctgctgggcg 2400
ccctgcacgc ccaggccggc gtgcaggtgg agacaatctc cccaggcgac ggacgcacat 2460
tccctaagcg gggccagacc tgcgtggtgc actatacagg catgctggag gatggcaaga 2520
agtttgacag ctcccgggat agaaacaagc cattcaagtt tatgctgggc aagcaggaag 2580
tgatcagagg ctgggaggag ggcgtggccc agatgtctgt gggccagagg gccaagctga 2640
ccatcagccc agactacgcc tatggagcaa caggccaccc aggaatcatc ccacctcacg 2700
ccaccctggt gttcgatgtg gagctgctga agctgggcga gggcggtagt cagaaccttg 2760
tgataccatg ggccccagaa aatctcacac ttcataaact ttccgaatca caactcgaac 2820
tcaactggaa taaccggttc ctgaatcact gtcttgaaca cctggtacaa tatcggaccg 2880
actgggatca ctcatggaca gaacaatctg tggactatag gcacaaattc tcactcccaa 2940
gcgtagacgg ccaaaaaaga tacacttttc gcgtacgatc ccgctttaat cctctctgcg 3000
gctctgctca gcactggagt gaatggtccc atcccattca ttggggatcc aacacatcaa 3060
aagagaaccc ctttctgttc gcattggagg ccgtagtcat atctgttgga tccatgggac 3120
ttattatctc cctgttgtgt gtgtacttct ggctggaacg gactatgccc aggatcccca 3180
cgctcaagaa tctggaagat ctcgtcacag aataccatgg taatttcagc gcctggagcg 3240
gagtctctaa gggtctggcc gaatccctcc aacccgatta ttctgaacgg ttgtgcctcg 3300
tatccgaaat accaccaaaa ggcggggctc tgggtgaggg cccaggggcg agtccgtgca 3360
atcaacacag cccgtattgg gcccctcctt gttatacgtt gaagcccgaa actggaagcg 3420
gagctactaa cttcagcctg ctgaagcagg ctggagacgt ggaggagaac cctggaccta 3480
tggcactgcc cgtgaccgcc ctgctgctgc ctctggccct gctgctgcac gcagcccggc 3540
ctatcctgtg gcacgagatg tggcacgagg gcctggagga ggccagcagg ctgtattttg 3600
gcgagcgcaa cgtgaagggc atgttcgagg tgctggagcc tctgcacgcc atgatggaga 3660

gaggcccaca gaccctgaag gagacatcct ttaaccaggc ctatggacgg gacctgatgg 3720
aggcacagga gtggtgcaga aagtacatga agtctggcaa tgtgaaggac ctgctgcagg 3780
cctgggatct gtactatcac gtgtttcgga gaatctccaa gggaggttca aaacctttg 3840
agaaccttag actgatggcg cccatctctc tgcaggtagt tcacgttgag acccatagat 3900
gcaatataag ctgggaaatc tcacaagcca gccattactt tgaacggcat ttggaattcg 3960
aggcccgaac actttccccc ggtcatacgt gggaagaagc tcctctcttg acgctgaagc 4020
agaagcagga gtggatttgt ctggagactt tgactcctga tactcagtat gagttccaag 4080
ttcgggtgaa accactccaa ggcgagttca cgacgtggtc tccgtggagt caaccgttgg 4140
cgttccgcac gaagcccgct gcccttggca aagacacgat tccgtggctt gggcatctgc 4200
tcgttgggct gagtggtgcg tttggtttca tcatcttggt ctatctcttg atcaattgca 4260
gaaatacagg cccttggctg aaaaaagtgc tcaagtgtaa tacccccgac ccaagcaagt 4320
tcttctccca gctttcttca gagcatggag gcgatgtgca gaaatggctc tcttcacctt 4380
ttccctcctc aagcttctcc ccgggagggc tggcgcccga gatttcacct cttgaggtac 4440
ttgaacgaga caaggttacc caacttctcc ttcaacagga taaggtaccc gaacctgcga 4500
gccttagctc caaccactct cttacgagct gcttcaccaa tcagggatac ttctttttcc 4560
accttcccga tgcgctggaa atcgaagctt gtcaagttta ctttacctat gatccatata 4620
gcgaggaaga tcccgacgaa ggagtcgccg gtgcgcccac gggttcctca ccccaacctc 4680
tccagcctct ctcaggagaa gatgatgctt attgcacttt tcccagtaga gacgatctcc 4740
tcctcttttc tccatctctt ttgggggggac cttccccccc ttctacggca cctggcgggt 4800
ctggtgctgg cgaggagcgg atgccgccgt ccctccagga gcgagtacca cgagattggg 4860
atccccagcc acttggaccc cccacccccg gcgtacctga ccttgtcgat tttcaacctc 4920
cccctgaatt ggtgctgcga gaggctgggg aggaagttcc ggacgctggg ccgagggagg 4980
gcgtgtcctt tccatggagt aggcctccag gtcaaggcga gtttagggct ctcaacgcgc 5040
ggctgccgtt gaatacagac gcttatctct cactgcagga actgcaaggt caggacccaa 5100
cacatcttgt aggatctggt gctactaatt tttctctttt gaagcaagct ggagatgttg 5160
aagagaaccc tggtccagtg agcaagggcg aggagctgtt caccggggtg gtgcccatcc 5220
tggtcgagct ggacggcgac gtaaacggcc acaagttcag cgtgtccggc gagggcgagg 5280
gcgatgccac ctacggcaag ctgaccctga agttcatctg caccaccggc aagctgcccg 5340
tgccctggcc caccctcgtg accaccctga cctacggcgt gcagtgcttc agccgctacc 5400
ccgaccacat gaagcagcac gacttcttca agtccgccat gcccgaaggc tacgtccagg 5460
agcgcaccat cttcttcaag gacgacggca actacaagac ccgcgccgag gtgaagttcg 5520
agggcgacac cctggtgaac cgcatcgagc tgaagggcat cgacttcaag gaggacggca 5580
acatcctggg gcacaagctg gagtacaact acaacagcca caacgtctat atcatggccg 5640
acaagcagaa gaacggcatc aaggtgaact tcaagatccg ccacaacatc gaggacggca 5700
gcgtgcagct cgccgaccac taccagcaga acaccccat cggcgacggc cccgtgctgc 5760
tgcccgacaa ccactacctg agcacccagt ccgccctgag caaagacccc aacgagaagc 5820
gcgatcacat ggtcctgctg gagttcgtga ccgccgccgg gatcactctc ggcatggacg 5880
agctgtacaa gtaaactagt gtcgacaatc aacctctgga ttacaaaatt tgtgaaagat 5940
tgactggtat tcttaactat gttgctcctt ttacgctatg tggatacgct gctttaatgc 6000

ctttgtatca tgctattgct tcccgtatgg ctttcatttt ctcctccttg tataaatcct 6060
ggttgctgtc tctttatgag gagttgtggc ccgttgtcag gcaacgtggc gtggtgtgca 6120
ctgtgtttgc tgacgcaacc cccactggtt ggggcattgc caccacctgt cagctccttt 6180
ccgggacttt cgctttcccc ctccctattg ccacggcgga actcatcgcc gcctgccttg 6240
cccgctgctg gacaggggct cggctgttgg gcactgacaa ttccgtggtg ttgtcgggga 6300
agctgacgtc ctttccatgg ctgctcgcct gtgttgccac ctggattctg cgcgggacgt 6360
ccttctgcta cgtcccttcg gccctcaatc cagcggacct tccttcccgc ggcctgctgc 6420
cggctctgcg gcctcttccg cgtcttcgcc ttcgccctca gacgagtcgg atctcccttt 6480
gggccgcctc cccgcctgga attcgagctc ggtaccttta agaccaatga cttacaaggc 6540
agctgtagat cttagccact ttttaaaaga aaaggggga ctggaagggc taattcactc 6600
ccaacgaaga caagatctgc tttttgcttg tactgggtct ctctggttag accagatctg 6660
agcctgggag ctctctggct aactagggaa cccactgctt aagcctcaat aaagcttgcc 6720
ttgagtgctt caagtagtgt gtgcccgtct gttgtgtgac tctggtaact agagatccct 6780
cagacccttt tagtcagtgt ggaaaatctc tagcagtagt agttcatgtc atcttattat 6840
tcagtattta taacttgcaa agaaatgaat atcagagagt gagaggaact tgtttattgc 6900
agcttataat ggttacaaat aaagcaatag catcacaaat ttcacaaata aagcattttt 6960
ttcactgcat tctagttgtg gtttgtccaa actcatcaat gtatcttatc atgtctggct 7020
ctagctatcc cgcccctaac tccgcccagt tccgcccatt ctccgcccca tggctgacta 7080
atttttttta tttatgcaga ggccgaggcc gcctcggcct ctgagctatt ccagaagtag 7140
tgaggaggct tttttggagg cctaggcttt tgcgtcgaga cgtacccaat tcgccctata 7200
gtgagtcgta ttacgcgcgc tcactggccg tcgttttaca acgtcgtgac tgggaaaacc 7260
ctggcgttac ccaacttaat cgccttgcag cacatccccc tttcgccagc tggcgtaata 7320
gcgaagaggc ccgcaccgat cgcccttccc aacagttgcg cagcctgaat ggcgaatggc 7380
gcgacgcgcc ctgtagcggc gcattaagcg cggcgggtgt ggtggttacg cgcagcgtga 7440
ccgctacact tgccagcgcc ctagcgcccg ctcctttcgc tttcttccct tcctttctcg 7500
ccacgttcgc cggctttccc cgtcaagctc taaatcgggg gctcccttta gggttccgat 7560
ttagtgcttt acggcacctc gaccccaaaa aacttgatta gggtgatggt tcacgtagtg 7620
ggccatcgcc ctgatagacg gtttttcgcc ctttgacgtt ggagtccacg ttctttaata 7680
gtggactctt gttccaaact ggaacaacac tcaaccctat ctcggtctat tcttttgatt 7740
tataagggat tttgccgatt tcggcctatt ggttaaaaaa tgagctgatt taacaaaaat 7800
ttaacgcgaa ttttaacaaa atattaacgt ttacaatttc ccaggtggca cttttcgggg 7860
aaatgtgcgc ggaacccctа tttgtttatt tttctaaata cattcaaata tgtatccgct 7920
catgagacaa taaccctgat aaatgcttca ataatattga aaaaggaaga gtatgagtat 7980
tcaacatttc cgtgtcgccc ttattcccct ttttgcggca ttttgccttc ctgtttttgc 8040
tcacccagaa acgctggtga aagtaaaaga tgctgaagat cagttgggtg cacgagtggg 8100
ttacatcgaa ctggatctca acagcggtaa gatccttgag agttttcgcc ccgaagaacg 8160
ttttccaatg atgagcactt ttaaagttct gctatgtggc gcggtattat cccgtattga 8220
cgccgggcaa gagcaactcg gtcgccgcat acactattct cagaatgact tggttgagta 8280
ctcaccagtc acagaaaagc atcttacgga tggcatgaca gtaagagaat tatgcagtgc 8340

tgccataacc atgagtgata acactgcggc caacttactt ctgacaacga tcggaggacc 8400
gaaggagcta accgcttttt tgcacaacat gggggatcat gtaactcgcc ttgatcgttg 8460
ggaaccggag ctgaatgaag ccataccaaa cgacgagcgt gacaccacga tgcctgtagc 8520
aatggcaaca acgttgcgca aactattaac tggcgaacta cttactctag cttcccggca 8580
acaattaata gactggatgg aggcggataa agttgcagga ccacttctgc gctcggccct 8640
tccggctggc tggtttattg ctgataaatc tggagccggt gagcgtgggt ctcgcggtat 8700
cattgcagca ctggggccag atggtaagcc ctcccgtatc gtagttatct acacgacggg 8760
gagtcaggca actatggatg aacgaaatag acagatcgct gagataggtg cctcactgat 8820
taagcattgg taactgtcag accaagttta ctcatatata ctttagattg atttaaaact 8880
tcatttttaa tttaaaagga tctaggtgaa gatccttttt gataatctca tgaccaaaat 8940
cccttaacgt gagttttcgt tccactgagc gtcagacccc gtagaaaaga tcaaaggatc 9000
ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg caaacaaaaa aaccaccgct 9060
accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact ctttttccga aggtaactgg 9120
cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg tagccgtagt taggccacca 9180
cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg ctaatcctgt taccagtggc 9240
tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac tcaagacgat agttaccgga 9300
taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca cagcccagct tggagcgaac 9360
gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga gaaagcgcca cgcttcccga 9420
agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc ggaacaggag agcgcacgag 9480
ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct gtcgggtttc gccacctctg 9540
acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg agcctatgga aaaacgccag 9600
caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct tttgctcaca tgttctttcc 9660
tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc tttgagtgag ctgataccgc 9720
tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc gaggaagcgg aagagcgccc 9780
aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat taatgcagct ggcacgacag 9840
gtttcccgac tggaaagcgg gcagtgagcg caacgcaatt aatgtgagtt agctcactca 9900
ttaggcaccc caggctttac actttatgct tccggctcgt atgttgtgtg gaattgtgag 9960
cggataacaa tttcacacag gaaacagcta tgaccatgat tacgccaagc gcgcaattaa 10020
ccctcactaa agggaacaaa agctggagct gca 10053

<210> 108
<211> 10035
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 表达载体
<400> 108

agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60
caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 120
tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180
gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240
tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc caggggaaa gaaaaaatat 660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac 900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020
agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080
aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140
gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt 1200
gctgagggct attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260
gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320
ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380
taataaatct ctggaacaga tttggaatca cacgacctgg atggagtggg acagagaaat 1440
taacaattac acaagcttaa tacactcctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa 1500
gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat 1560
aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtaggttt 1620
aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt 1680
atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga 1740
agaaggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta 1800
tcggttaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt 1860
agacataata gcaacagaca tacaaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaaattca 1920
aaattttatc gatcacgaga ctagcctcga gaagcttgat atcgaattcc cacggggttg 1980
gacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 2040
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc caaacaggat 2100
atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg 2160
gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct 2220
gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct tctgttcgcg 2280
cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcta 2340

gcaccggtgc cgccaccatg cctctgggcc tgctgtggct gggcctggcc ctgctgggcg 2400
ccctgcacgc ccaggccggc gtgcaggtgg agacaatctc cccaggcgac ggacgcacat 2460
tccctaagcg gggccagacc tgcgtggtgc actatacagg catgctggag gatggcaaga 2520
agtttgacag ctcccgggat agaaacaagc cattcaagtt tatgctgggc aagcaggaag 2580
tgatcagagg ctgggaggag ggcgtggccc agatgtctgt gggccagagg gccaagctga 2640
ccatcagccc agactacgcc tatggagcaa caggccaccc aggaatcatc ccacctcacg 2700
ccaccctggt gttcgatgtg gagctgctga agctgggcga gcaaaacttg gtgattcctt 2760
gggccccaga aaatctcacg cttcacaagt tgtccgaatc ccagctcgag ctcaactgga 2820
ataatagatt tcttaatcat tgtttggaac acctggttca atatagaacg gattgggacc 2880
actcatggac cgagcagtca gttgactacc gccacaaatt ttcacttccc agcgtagatg 2940
ggcagaagag gtacacattt agggtcagat ccaggtttaa tcctctgtgt ggttctgctc 3000
aacactggtc tgagtggagc catccgatcc actggggctc aaatacctct aaagaaaatc 3060
cgttcctctt tgcgctcgaa gccgttgtta tcagcgtcgg aagcatggga cttatcattt 3120
cccttctctg cgtgtacttc tggctggagc ggacgatgcc gcggattccg acgctcaaaa 3180
acctggagga ccttgtaaca gaatatcacg gtaatttctc cgcttggagt ggcgtatcaa 3240
aggggcttgc tgagtccctt caaccggatt actctgagcg cctctgcttg gtgtccgaga 3300
tacctcccaa aggaggtgca cttggggagg ggccaggcgc gtccccttgc aatcagcata 3360
gtccgtattg ggcgcccccc tgttataccc tcaaaccgga aacgggaagc ggagctacta 3420
acttcagcct gctgaagcag gctggagacg tggaggagaa ccctggacct atggcactgc 3480
ccgtgaccgc cctgctgctg cctctggccc tgctgctgca cgcagcccgg cctatcctgt 3540
ggcacgagat gtggcacgag ggcctggagg aggccagcag gctgtatttt ggcgagcgca 3600
acgtgaaggg catgttcgag gtgctggagc ctctgcacgc catgatggag agaggcccac 3660
agaccctgaa ggagacatcc tttaaccagg cctatggacg ggacctgatg gaggcacagg 3720
agtggtgcag aaagtacatg aagtctggca atgtgaagga cctgctgcag gcctgggatc 3780
tgtactatca cgtgtttcgg agaatctcca agaaaccttt tgagaacctt agactgatgg 3840
cgcccatctc tctgcaggta gttcacgttg agacccatag atgcaatata agctgggaaa 3900
tctcacaagc cagccattac tttgaacggc atttggaatt cgaggcccga acactttccc 3960
ccggtcatac gtgggaagaa gctcctctct tgacgctgaa gcagaagcag gagtggattt 4020
gtctggagac tttgactcct gatactcagt atgagttcca agttcgggtg aaaccactcc 4080
aaggcgagtt cacgacgtgg tctccgtgga gtcaaccgtt ggcgttccgc acgaagcccg 4140
ctgcccttgg caaagacacg attccgtggc ttgggcatct gctcgttggg ctgagtggtg 4200
cgtttggttt catcatcttg gtctatctct tgatcaattg cagaaataca ggcccttggc 4260
tgaaaaaagt gctcaagtgt aataccccg acccaagcaa gttcttctcc cagctttctt 4320
cagagcatgg aggcgatgtg cagaaatggc tctcttcacc ttttccctcc tcaagcttct 4380
ccccgggagg gctggcgccc gagatttcac ctcttgaggt acttgaacga gacaaggtta 4440
cccaacttct ccttcaacag gataaggtac ccgaacctgc gagccttagc tccaaccact 4500
ctcttacgag ctgcttcacc aatcagggat acttcttttt ccaccttccc gatgcgctgg 4560
aaatcgaagc ttgtcaagtt tactttacct atgatccata tagcgaggaa gatcccgacg 4620
aaggagtcgc cggtgcgccc acgggttcct caccccaacc tctccagcct ctctcaggag 4680

aagatgatgc ttattgcact tttcccagta gagacgatct cctcctcttt tctccatctc 4740
ttttgggggg accttccccc ccttctacgg cacctggcgg gtctggtgct ggcgaggagc 4800
ggatgccgcc gtccctccag gagcgagtac cacgagattg ggatccccag ccacttggac 4860
cccccacccc cggcgtacct gaccttgtcg attttcaacc tccccctgaa ttggtgctgc 4920
gagaggctgg ggaggaagtt ccggacgctg ggccgaggga gggcgtgtcc tttccatgga 4980
gtaggcctcc aggtcaaggc gagtttaggg ctctcaacgc gcggctgccg ttgaatacag 5040
acgcttatct ctcactgcag gaactgcaag gtcaggaccc aacacatctt gtaggatctg 5100
gtgctactaa tttttctctt ttgaagcaag ctggagatgt tgaagagaac cctggtccag 5160
tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg 5220
acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca 5280
agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg 5340
tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgct tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc 5400
acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca 5460
aggacgacgg caactacaag acccgcgccg aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga 5520
accgcatcga gctgaagggc atcgacttca aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc 5580
tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct atatcatggc cgacaagcag aagaacggca 5640
tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc 5700
actaccagca gaacaccccc atcggcgacg gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc 5760
tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc 5820
tggagttcgt gaccgccgcc gggatcactc tcggcatgga cgagctgtac aagtaaacta 5880
gtgtcgacaa tcaacctctg gattacaaaa tttgtgaaag attgactggt attcttaact 5940
atgttgctcc ttttacgcta tgtggatacg ctgctttaat gcctttgtat catgctattg 6000
cttcccgtat ggctttcatt ttctcctcct tgtataaatc ctggttgctg tctctttatg 6060
aggagttgtg gcccgttgtc aggcaacgtg gcgtggtgtg cactgtgttt gctgacgcaa 6120
cccccactgg ttggggcatt gccaccacct gtcagctcct ttccgggact ttcgctttcc 6180
ccctccctat tgccacggcg gaactcatcg ccgcctgcct tgcccgctgc tggacagggg 6240
ctcggctgtt gggcactgac aattccgtgg tgttgtcggg gaagctgacg tcctttccat 6300
ggctgctcgc ctgtgttgcc acctggattc tgcgcgggac gtccttctgc tacgtccctt 6360
cggccctcaa tccagcggac cttccttccc gcggcctgct gccggctctg cggcctcttc 6420
cgcgtcttcg ccttcgccct cagacgagtc ggatctccct ttgggccgcc tccccgcctg 6480
gaattcgagc tcggtacctt taagaccaat gacttacaag gcagctgtag atcttagcca 6540
ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg gctaattcac tcccaacgaa gacaagatct 6600
gctttttgct tgtactgggt ctctctggtt agaccagatc tgagcctggg agctctctgg 6660
ctaactaggg aacccactgc ttaagcctca ataaagcttg ccttgagtgc ttcaagtagt 6720
gtgtgcccgt ctgttgtgtg actctggtaa ctagagatcc ctcagaccct tttagtcagt 6780
gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg tcatcttatt attcagtatt tataacttgc 6840
aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa cttgtttatt gcagcttata atggttacaa 6900
ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa taaagcattt ttttcactgc attctagttg 6960
tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta tcatgtctgg ctctagctat cccgccccta 7020

actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac taatttttt tatttatgca 7080
gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt agtgaggagg ctttttgga 7140
ggcctaggct tttgcgtcga gacgtaccca attcgcccta tagtgagtcg tattacgcgc 7200
gctcactggc cgtcgtttta caacgtcgtg actgggaaaa ccctggcgtt acccaactta 7260
atcgccttgc agcacatccc cctttcgcca gctggcgtaa tagcgaagag gcccgcaccg 7320
atcgcccttc ccaacagttg cgcagcctga atggcgaatg gcgcgacgcg ccctgtagcg 7380
gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg 7440
ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc cttcctttct cgccacgttc gccggctttc 7500
cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt tagggttccg atttagtgct ttacggcacc 7560
tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga 7620
cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa 7680
ctggaacaac actcaaccct atctcggtct attcttttga tttataaggg attttgccga 7740
tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga tttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca 7800
aaatattaac gtttacaatt tcccaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 7860
tatttgttta ttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 7920
ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 7980
ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt 8040
gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct 8100
caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac 8160
ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtatt gacgccgggc aagagcaact 8220
cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 8280
gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 8340
taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 8400
tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 8460
agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg 8520
caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 8580
ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 8640
tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 8700
agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 8760
tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 8820
agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag 8880
gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagtttc 8940
gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atccttttt 9000
tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 9060
gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 9120
accaaatact gtccttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 9180
accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 9240
gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 9300
ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 9360

atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag 9420
gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 9480
cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 9540
gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg 9600
gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 9660
tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac 9720
cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 9780
ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 9840
gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt 9900
acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 9960
aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gcgcgcaatt aaccctcact aaagggaaca 10020
aaagctggag ctgca 10035

<210> 109
<211> 9405
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 表达载体
<400> 109

agcttaatgt agtcttatgc aatactcttg tagtcttgca acatggtaac gatgagttag 60
caacatgcct tacaaggaga gaaaaagcac cgtgcatgcc gattggtgga agtaaggtgg 120
tacgatcgtg ccttattagg aaggcaacag acgggtctga catggattgg acgaaccact 180
gaattgccgc attgcagaga tattgtattt aagtgcctag ctcgatacaa taaacgggtc 240
tctctggtta gaccagatct gagcctggga gctctctggc taactaggga acccactgct 300
taagcctcaa taaagcttgc cttgagtgct tcaagtagtg tgtgcccgtc tgttgtgtga 360
ctctggtaac tagagatccc tcagaccctt ttagtcagtg tggaaaatct ctagcagtgg 420
cgcccgaaca gggacttgaa agcgaaaggg aaaccagagg agctctctcg acgcaggact 480
cggcttgctg aagcgcgcac ggcaagaggc gaggggcggc gactggtgag tacgccaaaa 540
attttgacta gcggaggcta gaaggagaga gatgggtgcg agagcgtcag tattaagcgg 600
gggagaatta gatcgcgatg ggaaaaaatt cggttaaggc caggggaaa gaaaaaatat 660
aaattaaaac atatagtatg ggcaagcagg gagctagaac gattcgcagt taatcctggc 720
ctgttagaaa catcagaagg ctgtagacaa atactgggac agctacaacc atcccttcag 780
acaggatcag aagaacttag atcattatat aatacagtag caaccctcta ttgtgtgcat 840
caaaggatag agataaaaga caccaaggaa gctttagaca agatagagga agagcaaaac 900
aaaagtaaga ccaccgcaca gcaagcggcc gctgatcttc agacctggag gaggagatat 960
gagggacaat tggagaagtg aattatataa atataaagta gtaaaaattg aaccattagg 1020

agtagcaccc accaaggcaa agagaagagt ggtgcagaga gaaaaaagag cagtgggaat 1080
aggagctttg ttccttgggt tcttgggagc agcaggaagc actatgggcg cagcctcaat 1140
gacgctgacg gtacaggcca gacaattatt gtctggtata gtgcagcagc agaacaattt 1200
gctgagggct attgaggcgc aacagcatct gttgcaactc acagtctggg gcatcaagca 1260
gctccaggca agaatcctgg ctgtggaaag atacctaaag gatcaacagc tcctggggat 1320
ttggggttgc tctggaaaac tcatttgcac cactgctgtg ccttggaatg ctagttggag 1380
taataaatct ctggaacaga tttggaatca cacgacctgg atggagtggg acagagaaat 1440
taacaattac acaagcttaa tacactcctt aattgaagaa tcgcaaaacc agcaagaaaa 1500
gaatgaacaa gaattattgg aattagataa atgggcaagt ttgtggaatt ggtttaacat 1560
aacaaattgg ctgtggtata taaaattatt cataatgata gtaggaggct tggtaggttt 1620
aagaatagtt tttgctgtac tttctatagt gaatagagtt aggcagggat attcaccatt 1680
atcgtttcag acccacctcc caaccccgag gggacccgac aggcccgaag gaatagaaga 1740
agaaggtgga gagagagaca gagacagatc cattcgatta gtgaacggat ctcgacggta 1800
tcggttaact tttaaaagaa aaggggggat tgggggtac agtgcagggg aaagaatagt 1860
agacataata gcaacagaca tacaaactaa agaattacaa aaacaaatta caaaaattca 1920
aaattttatc gatcacgaga ctagcctcga gaagcttgat atcgaattcc cacggggttg 1980
gacgcgtagg aacagagaaa caggagaata tgggccaaac aggatatctg tggtaagcag 2040
ttcctgcccc ggctcagggc caagaacagt tggaacagca gaatatgggc caaacaggat 2100
atctgtggta agcagttcct gccccggctc agggccaaga acagatggtc cccagatgcg 2160
gtcccgccct cagcagtttc tagagaacca tcagatgttt ccagggtgcc ccaaggacct 2220
gaaatgaccc tgtgccttat ttgaactaac caatcagttc gcttctcgct tctgttcgcg 2280
cgcttctgct ccccgagctc tatataagca gagctcgttt agtgaaccgt cagatcgcta 2340
gcaccggtgc cgccaccatg cctctgggcc tgctgtggct gggcctggcc ctgctgggcg 2400
ccctgcacgc ccaggccggc gtgcaggtgg agacaatctc ccaggcgac ggacgcacat 2460
tccctaagcg gggccagacc tgcgtggtgc actatacagg catgctggag gatggcaaga 2520
agtttgacag ctcccgggat agaaacaagc cattcaagtt tatgctgggc aagcaggaag 2580
tgatcagagg ctgggaggag ggcgtggccc agatgtctgt gggccagagg gccaagctga 2640
ccatcagccc agactacgcc tatggagcaa caggccaccc aggaatcatc ccacctcacg 2700
ccaccctggt gttcgatgtg gagctgctga agctgggcga gggatccaac acatcaaaag 2760
agaacccctt tctgttcgca ttggaggccg tagtcatatc tgttggatcc atgggactta 2820
ttatctccct gttgtgtgtg tacttctggc tggaacggac tatgcccagg atccccacgc 2880
tcaagaatct ggaagatctc gtcacagaat accatggtaa tttcagcgcc tggagcggag 2940
tctctaaggg tctggccgaa tccctccaac ccgattattc tgaacggttg tgcctcgtat 3000
ccgaaatacc accaaaaggc ggggctctgg gtgagggccc aggggcgagt ccgtgcaatc 3060
aacacagccc gtattgggcc cctccttgtt atacgttgaa gcccgaaact ggaagcggag 3120
ctactaactt cagcctgctg aagcaggctg gagacgtgga ggagaaccct ggacctatgg 3180
cactgcccgt gaccgccctg ctgctgcctc tggccctgct gctgcacgca gcccggccta 3240
tcctgtggca cgagatgtgg cacgagggcc tggaggaggc cagcaggctg tattttggcg 3300
agcgcaacgt gaagggcatg ttcgaggtgc tggagcctct gcacgccatg atggagagag 3360

gcccacagac cctgaaggag acatccttta accaggccta tggacgggac ctgatggagg 3420
cacaggagtg gtgcagaaag tacatgaagt ctggcaatgt gaaggacctg ctgcaggcct 3480
gggatctgta ctatcacgtg tttcggagaa tctccaaggg caaagacacg attccgtggc 3540
ttgggcatct gctcgttggg ctgagtggtg cgtttggttt catcatcttg gtctatctct 3600
tgatcaattg cagaaataca ggcccttggc tgaaaaaagt gctcaagtgt aataccccg 3660
acccaagcaa gttcttctcc cagctttctt cagagcatgg aggcgatgtg cagaaatggc 3720
tctcttcacc ttttccctcc tcaagcttct ccccgggagg gctggcgccc gagatttcac 3780
ctcttgaggt acttgaacga gacaaggtta cccaacttct ccttcaacag gataaggtac 3840
ccgaacctgc gagccttagc tccaaccact ctcttacgag ctgcttcacc aatcagggat 3900
acttcttttt ccaccttccc gatgcgctgg aaatcgaagc ttgtcaagtt tactttacct 3960
atgatccata tagcgaggaa gatcccgacg aaggagtcgc cggtgcgccc acgggttcct 4020
caccccaacc tctccagcct ctctcaggag aagatgatgc ttattgcact tttcccagta 4080
gagacgatct cctcctcttt tctccatctc ttttgggggg accttccccc ccttctacgg 4140
cacctggcgg gtctggtgct ggcgaggagc ggatgccgcc gtccctccag gagcgagtac 4200
cacgagattg ggatccccag ccacttggac cccccacccc cggcgtacct gaccttgtcg 4260
attttcaacc tccccctgaa ttggtgctgc gagaggctgg ggaggaagtt ccggacgctg 4320
ggccgaggga gggcgtgtcc tttccatgga gtaggcctcc aggtcaaggc gagtttaggg 4380
ctctcaacgc gcggctgccg ttgaatacag acgcttatct ctcactgcag gaactgcaag 4440
gtcaggaccc aacacatctt gtaggatctg gtgctactaa tttttctctt ttgaagcaag 4500
ctggagatgt tgaagagaac cctggtccag tgagcaaggg cgaggagctg ttcaccgggg 4560
tggtgcccat cctggtcgag ctggacggcg acgtaaacgg ccacaagttc agcgtgtccg 4620
gcgagggcga gggcgatgcc acctacggca agctgaccct gaagttcatc tgcaccaccg 4680
gcaagctgcc cgtgccctgg cccaccctcg tgaccaccct gacctacggc gtgcagtgct 4740
tcagccgcta ccccgaccac atgaagcagc acgacttctt caagtccgcc atgcccgaag 4800
gctacgtcca ggagcgcacc atcttcttca aggacgacgg caactacaag acccgcgccg 4860
aggtgaagtt cgagggcgac accctggtga accgcatcga gctgaagggc atcgacttca 4920
aggaggacgg caacatcctg gggcacaagc tggagtacaa ctacaacagc cacaacgtct 4980
atatcatggc cgacaagcag aagaacggca tcaaggtgaa cttcaagatc cgccacaaca 5040
tcgaggacgg cagcgtgcag ctcgccgacc actaccagca gaacaccccc atcggcgacg 5100
gccccgtgct gctgcccgac aaccactacc tgagcaccca gtccgccctg agcaaagacc 5160
ccaacgagaa gcgcgatcac atggtcctgc tggagttcgt gaccgccgcc gggatcactc 5220
tcggcatgga cgagctgtac aagtaaacta gtgtcgacaa tcaacctctg gattacaaaa 5280
tttgtgaaag attgactggt attcttaact atgttgctcc ttttacgcta tgtggatacg 5340
ctgctttaat gcctttgtat catgctattg cttcccgtat ggctttcatt ttctcctcct 5400
tgtataaatc ctggttgctg tctctttatg aggagttgtg gcccgttgtc aggcaacgtg 5460
gcgtggtgtg cactgtgttt gctgacgcaa cccccactgg ttggggcatt gccaccacct 5520
gtcagctcct ttccgggact ttcgctttcc ccctccctat tgccacggcg gaactcatcg 5580
ccgcctgcct tgcccgctgc tggacagggg ctcggctgtt gggcactgac aattccgtgg 5640
tgttgtcggg gaagctgacg tcctttccat ggctgctcgc ctgtgttgcc acctggattc 5700

tgcgcgggac gtccttctgc tacgtccctt cggccctcaa tccagcggac cttccttccc 5760
gcggcctgct gccggctctg cggcctcttc cgcgtcttcg ccttcgccct cagacgagtc 5820
ggatctccct ttgggccgcc tccccgcctg gaattcgagc tcggtacctt taagaccaat 5880
gacttacaag gcagctgtag atcttagcca ctttttaaaa gaaaaggggg gactggaagg 5940
gctaattcac tcccaacgaa gacaagatct gctttttgct tgtactgggt ctctctggtt 6000
agaccagatc tgagcctggg agctctctgg ctaactaggg aacccactgc ttaagcctca 6060
ataaagcttg ccttgagtgc ttcaagtagt gtgtgcccgt ctgttgtgtg actctggtaa 6120
ctagagatcc ctcagaccct tttagtcagt gtggaaaatc tctagcagta gtagttcatg 6180
tcatcttatt attcagtatt tataacttgc aaagaaatga atatcagaga gtgagaggaa 6240
cttgtttatt gcagcttata atggttacaa ataaagcaat agcatcacaa atttcacaaa 6300
taaagcattt ttttcactgc attctagttg tggtttgtcc aaactcatca atgtatctta 6360
tcatgtctgg ctctagctat cccgccccta actccgccca gttccgccca ttctccgccc 6420
catggctgac taatttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta 6480
ttccagaagt agtgaggagg ctttttgga ggcctaggct tttgcgtcga gacgtaccca 6540
attcgcccta tagtgagtcg tattacgcgc gctcactggc cgtcgtttta caacgtcgtg 6600
actgggaaaa ccctggcgtt acccaactta atcgccttgc agcacatccc cctttcgcca 6660
gctggcgtaa tagcgaagag gcccgcaccg atcgcccttc ccaacagttg cgcagcctga 6720
atggcgaatg gcgcgacgcg ccctgtagcg gcgcattaag cgcggcgggt gtggtggtta 6780
cgcgcagcgt gaccgctaca cttgccagcg ccctagcgcc cgctcctttc gctttcttcc 6840
cttcctttct cgccacgttc gccggctttc cccgtcaagc tctaaatcgg gggctccctt 6900
tagggttccg atttagtgct ttacggcacc tcgaccccaa aaaacttgat tagggtgatg 6960
gttcacgtag tgggccatcg ccctgataga cggtttttcg ccctttgacg ttggagtcca 7020
cgttctttaa tagtggactc ttgttccaaa ctggaacaac actcaaccct atctcggtct 7080
attcttttga tttataaggg attttgccga tttcggccta ttggttaaaa aatgagctga 7140
tttaacaaaa atttaacgcg aattttaaca aaatattaac gtttacaatt tcccaggtgg 7200
cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc tatttgttta ttttctaaa tacattcaaa 7260
tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa 7320
gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct 7380
tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg 7440
tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct caacagcggt aagatccttg agagttttcg 7500
ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt 7560
atcccgtatt gacgccgggc aagagcaact cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga 7620
cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga 7680
attatgcagt gctgccataa ccatgagtga taacactgcg gccaacttac ttctgacaac 7740
gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg 7800
ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga agccatacca aacgacgagc gtgacaccac 7860
gatgcctgta gcaatggcaa caacgttgcg caaactatta actggcgaac tacttactct 7920
agcttcccgg caacaattaa tagactggat ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct 7980
gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg 8040

gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat 8100
ctacacgacg gggagtcagg caactatgga tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg 8160
tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc agaccaagtt tactcatata tactttagat 8220
tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag gatctaggtg aagatccttt ttgataatct 8280
catgaccaaa atcccttaac gtgagttttc gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa 8340
gatcaaagga tcttcttgag atccttttt tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa 8400
aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt gccggatcaa gagctaccaa ctcttttcc 8460
gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat accaaatact gtccttctag tgtagccgta 8520
gttaggccac cacttcaaga actctgtagc accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct 8580
gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg 8640
atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag 8700
cttggagcga acgacctaca ccgaactgag atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc 8760
cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg 8820
agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt 8880
tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg 8940
gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca 9000
catgttcttt cctgcgttat cccctgattc tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg 9060
agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc 9120
ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag 9180
ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag 9240
ttagctcact cattaggcac cccaggcttt acactttatg cttccggctc gtatgttgtg 9300
tggaattgtg agcggataac aatttcacac aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa 9360
gcgcgcaatt aaccctcact aaagggaaca aaagctggag ctgca 9405

<210> 110
<211> 1293
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 密码子优化的人FOXP3 cDNA,无终止密码子
<400> 110

atgcctaatc ctcggcctgg aaagcctagc gctccttctc ttgctctggg accttctcct 60
ggcgcctctc catcttggag agccgctcct aaagccagcg atctgctggg agctagagga 120
cctggcggca catttcaggg cagagatctt agaggcggag cccacgctag ctcctccagc 180
cttaatccta tgcctcctag ccagctccag ctgcctacac tgcctctggt tatggtggct 240
cctagcggag ctagactggg ccctctgcct catctgcaag ctctgctgca ggacagaccc 300
cacttcatgc accagctgag caccgtggat gcccacgcaa gaacacctgt gctgcaggtt 360

caccctctgg aatccccagc catgatcagc ctgacacctc caacaacagc caccggcgtg 420
ttcagcctga aagccagacc tggactgcct cctggcatca atgtggccag cctggaatgg 480
gtgtccagag aacctgctct gctgtgcaca ttccccaatc caagcgctcc cagaaaggac 540
agcacactgt ctgccgtgcc tcagagcagc tatcccctgc ttgctaacgg cgtgtgcaag 600
tggcctggat gcgagaaggt gttcgaggaa cccgaggact tcctgaagca ctgccaggcc 660
gatcatctgc tggacgagaa aggcagagcc cagtgtctgc tccagcgcga gatggtgcag 720
tctctggaac agcagctggt cctggaaaaa gaaaagctga gcgccatgca ggcccacctg 780
gccggaaaaa tggccctgac aaaggccagc agcgtggcct cttctgataa gggcagctgc 840
tgcattgtgg ccgctggatc tcagggacct gtggttcctg cttggagcgg acctagagag 900
gcccctgatt ctctgtttgc cgtgcggaga cacctgtggg gctctcacgg caactctact 960
ttccccgagt tcctgcacaa catggactac ttcaagttcc acaacatgcg gcctccattc 1020
acctacgcca cactgatcag atgggccatt ctggaagccc ctgagaagca gagaaccctg 1080
aacgagatct accactggtt tacccggatg ttcgccttct tccggaatca ccctgccacc 1140
tggaagaacg ccatccggca caatctgagc ctgcacaagt gcttcgtgcg cgtggaatct 1200
gagaaaggcg ccgtgtggac agtggacgag ctggaattca gaaagaagag aagccagcgg 1260
cctagccggt gcagcaatcc tacacctgga cct 1293

<210> 111
<211> 1296
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 密码子优化的人FOXP3 cDNA,有终止密码子
<400> 111

atgcctaatc ctcggcctgg aaagcctagc gctccttctc ttgctctggg accttctcct 60
ggcgcctctc catcttggag agccgctcct aaagccagcg atctgctggg agctagagga 120
cctggcggca catttcaggg cagagatctt agaggcggag cccacgctag ctcctccagc 180
cttaatccta tgcctcctag ccagctccag ctgcctacac tgcctctggt tatggtggct 240
cctagcggag ctagactggg ccctctgcct catctgcaag ctctgctgca ggacagaccc 300
cacttcatgc accagctgag caccgtggat gcccacgcaa gaacacctgt gctgcaggtt 360
caccctctgg aatccccagc catgatcagc ctgacacctc caacaacagc caccggcgtg 420
ttcagcctga aagccagacc tggactgcct cctggcatca atgtggccag cctggaatgg 480
gtgtccagag aacctgctct gctgtgcaca ttccccaatc caagcgctcc cagaaaggac 540
agcacactgt ctgccgtgcc tcagagcagc tatcccctgc ttgctaacgg cgtgtgcaag 600
tggcctggat gcgagaaggt gttcgaggaa cccgaggact tcctgaagca ctgccaggcc 660
gatcatctgc tggacgagaa aggcagagcc cagtgtctgc tccagcgcga gatggtgcag 720
tctctggaac agcagctggt cctggaaaaa gaaaagctga gcgccatgca ggcccacctg 780

gccggaaaaa tggccctgac aaaggccagc agcgtggcct cttctgataa gggcagctgc 840
tgcattgtgg ccgctggatc tcagggacct gtggttcctg cttggagcgg acctagagag 900
gcccctgatt ctctgtttgc cgtgcggaga cacctgtggg gctctcacgg caactctact 960
ttccccgagt tcctgcacaa catggactac ttcaagttcc acaacatgcg gcctccattc 1020
acctacgcca cactgatcag atgggccatt ctggaagccc ctgagaagca gagaaccctg 1080
aacgagatct accactggtt tacccggatg ttcgccttct tccggaatca ccctgccacc 1140
tggaagaacg ccatccggca caatctgagc ctgcacaagt gcttcgtgcg cgtggaatct 1200
gagaaaggcg ccgtgtggac agtggacgag ctggaattca gaaagaagag aagccagcgg 1260
cctagccggt gcagcaatcc tacacctgga ccttga 1296

<210> 112
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 裸FRB结构域
<400> 112

Met Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe
1 5 10 15
Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His
20 25 30
Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn
35 40 45
Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys
50 55 60
Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu
65 70 75 80
Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
85 90

<210> 113
<211> 90
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature

<223> 裸FRB结构域

<400> 113

Met Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe
1 5 10 15
Gly Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His
20 25 30
Ala Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn
35 40 45
Gln Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys
50 55 60
Tyr Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu
65 70 75 80
Tyr Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
85 90

<210> 114

<211> 1299

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> CISCbeta FRB_IL2Rbeta核苷酸序列,仅编码序列

<400> 114

atggcactgc ccgtgaccgc cctgctgctg cctctggccc tgctgctgca cgcagcccgg 60
cctatcctgt ggcacgagat gtggcacgag ggcctggagg aggccagcag gctgtatttt 120
ggcgagcgca acgtgaaggg catgttcgag gtgctggagc ctctgcacgc catgatggag 180
agaggcccac agaccctgaa ggagacatcc tttaaccagg cctatggacg ggacctgatg 240
gaggcacagg agtggtgcag aaagtacatg aagtctggca atgtgaagga cctgctgcag 300
gcctgggatc tgtactatca cgtgtttcgg agaatctcca agccagcagc tctcggcaaa 360
gacacgattc cgtggcttgg gcatctgctc gttgggctga gcggtgcgtt tggtttcatc 420
atcttggtct atctcttgat caattgcaga aatacaggcc cttggctgaa aaaagtgctc 480
aagtgtaata cccccgaccc aagcaagttc ttctcccagc tttcttcaga gcatggaggc 540
gatgtgcaga aatggctctc ttcacctttt ccctcctcaa gcttctcccc gggagggctg 600
gcgcccgaga tttcacctct tgaggtactt gaacgagaca aggttaccca acttctcctt 660
caacaggata aggtacccga acctgcgagc cttagctcca accactctct tacgagctgc 720
ttcaccaatc agggatactt ctttttccac cttcccgatg cgctggaaat cgaagcttgt 780
caagtttact ttacctatga tccatatagc gaggaagatc ccgacgaagg agtcgccggt 840
gcgcccacgg gttcctcacc ccaacctctc cagcctctct caggagaaga tgatgcttat 900

tgcacttttc ccagtagaga cgatctcctc ctcttttctc catctctttt gggggacct 960
tccccccctt ctacggcacc tggcgggtct ggtgctggcg aggagcggat gccgccgtcc 1020
ctccaggagc gagtaccacg agattgggat ccccagccac ttggaccccc caccccggc 1080
gtacctgacc ttgtcgattt tcaacctccc cctgaattgg tgctgcgaga ggctggggag 1140
gaagttccgg acgctgggcc gagggagggc gtgtcctttc catggagtag gcctccaggt 1200
caaggcgagt ttagggctct caacgcgcgg ctgccgttga atacagacgc ttatctctca 1260
ctgcaggaac tgcaaggtca ggacccaaca catcttgta 1299

<210> 115
<211> 433
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> CISCbeta FRB_IL2Rbeta氨基酸序列
<400> 115

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

Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser Ser Pro Phe Pro Ser
180 185 190
Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu Ile Ser Pro Leu Glu
195 200 205
Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu Leu Gln Gln Asp Lys
210 215 220
Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn His Ser Leu Thr Ser Cys
225 230 235 240
Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu Pro Asp Ala Leu Glu
245 250 255
Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp Pro Tyr Ser Glu Glu
260 265 270
Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr Gly Ser Ser Pro Gln
275 280 285
Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala Tyr Cys Thr Phe Pro
290 295 300
Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser Leu Leu Gly Gly Pro
305 310 315 320
Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser Gly Ala Gly Glu Glu Arg
325 330 335
Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro Arg Asp Trp Asp Pro Gln
340 345 350
Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro Asp Leu Val Asp Phe Gln
355 360 365
Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala Gly Glu Glu Val Pro Asp
370 375 380
Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro Trp Ser Arg Pro Pro Gly
385 390 395 400
Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg Leu Pro Leu Asn Thr Asp
405 410 415
Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Gln Asp Pro Thr His Leu
420 425 430
Val

<210> 116
<211> 765
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<223> CISCgamma FKBP_IL2Rgamma核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的
<400> 116
atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540
aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaact 765
<210> 117
<211> 255
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> CISCgamma FKBP_IL2Rgamma 氨基酸序列
<400> 117
Met Pro Leu Gly Leu Leu Trp Leu Gly Leu Ala Leu Leu Gly Ala Leu
1 5 10 15
His Ala Gln Ala Gly Val Gln Val Glu Thr Ile Ser Pro Gly Asp Gly
20 25 30
Arg Thr Phe Pro Lys Arg Gly Gln Thr Cys Val Val His Tyr Thr Gly
35 40 45
Met Leu Glu Asp Gly Lys Lys Phe Asp Ser Ser Arg Asp Arg Asn Lys
50 55 60
Pro Phe Lys Phe Met Leu Gly Lys Gln Glu Val Ile Arg Gly Trp Glu
65 70 75 80
Glu Gly Val Ala Gln Met Ser Val Gly Gln Arg Ala Lys Leu Thr Ile
85 90 95

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

<210> 118
<211> 2463
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> DISC CISC_FRB核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的
<400> 118
atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540

aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagctact 780
aacttcagcc tgctgaagca ggctggagac gtggaggaga accctggacc tatggcactg 840
cccgtgaccg ccctgctgct gcctctggcc ctgctgctgc acgcagcccg gcctatcctg 900
tggcacgaga tgtggcacga gggcctggag gaggccagca ggctgtattt tggcgagcgc 960
aacgtgaagg gcatgttcga ggtgctggag cctctgcacg ccatgatgga gagaggccca 1020
cagaccctga aggagacatc ctttaaccag gcctatggac gggacctgat ggaggcacag 1080
gagtggtgca gaaagtacat gaagtctggc aatgtgaagg acctgctgca ggcctgggat 1140
ctgtactatc acgtgtttcg gagaatctcc aagccagcag ctctcggcaa agacacgatt 1200
ccgtggcttg ggcatctgct cgttgggctg agcggtgcgt ttggtttcat catcttggtc 1260
tatctcttga tcaattgcag aaatacaggc ccttggctga aaaaagtgct caagtgtaat 1320
acccccgacc caagcaagtt cttctcccag ctttcttcag agcatggagg cgatgtgcag 1380
aaatggctct cttcaccttt tccctcctca agcttctccc cgggagggct ggcgcccgag 1440
atttcacctc ttgaggtact tgaacgagac aaggttaccc aacttctcct tcaacaggat 1500
aaggtacccg aacctgcgag ccttagctcc aaccactctc ttacgagctg cttcaccaat 1560
cagggatact tctttttcca ccttcccgat gcgctggaaa tcgaagcttg tcaagtttac 1620
tttacctatg atccatatag cgaggaagat cccgacgaag gagtcgccgg tgcgcccacg 1680
ggttcctcac cccaacctct ccagcctctc tcaggagaag atgatgctta ttgcactttt 1740
cccagtagag acgatctcct cctcttttct ccatctcttt tgggggggacc ttccccccct 1800
tctacggcac ctggcgggtc tggtgctggc gaggagcgga tgccgccgtc cctccaggag 1860
cgagtaccac gagattggga tccccagcca cttggacccc ccacccccgg cgtacctgac 1920
cttgtcgatt ttcaacctcc ccctgaattg gtgctgcgag aggctgggga ggaagttccg 1980
gacgctgggc cgagggaggg cgtgtccttt ccatggagta ggcctccagg tcaaggcgag 2040
tttagggctc tcaacgcgcg gctgccgttg aatacagacg cttatctctc actgcaggaa 2100
ctgcaaggtc aggacccaac acatcttgta ggatctggtg ctactaattt ttctcttttg 2160
aagcaagctg gagatgttga agagaacccc ggtccggaga tgtggcatga gggtctggaa 2220
gaagcgtctc gactgtactt tggtgagcgc aatgtgaagg gcatgtttga agtcctcgaa 2280
ccccttcatg ccatgatgga acgcggaccc cagaccttga aggagacaag ttttaaccaa 2340
gcttacggaa gagacctgat ggaagcccag gaatggtgca ggaaatacat gaaaagcggg 2400
aatgtgaagg acttgctcca agcgtgggac ctgtactatc atgtctttag gcgcattagt 2460
aag 2463

<210> 119
<211> 821
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽

<220>
<221> misc_feature
<223> DISC CISC_FRB uDISC氨基酸序列
<400> 119

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

275 280 285

Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met

290 295 300

Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg

305 310 315 320

Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met

325 330 335

Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr

340 345 350

Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys

355 360 365

Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp

420 425 430

Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe

435 440 445

Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser

450 455 460

Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu

465 470 475 480

Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu

485 490 495

Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn His

500 505 510

Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His Leu

515 520 525

Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr Asp

530 535 540

Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro Thr

545 550 555 560

Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp Ala

565 570 575

Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro Ser

580 585 590

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

<210> 120
<211> 267
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> FRB在细胞内表达以充当雷帕霉素的诱饵,FRB核苷酸序列,仅编码序列,诱饵密

码子优化的，WT

<400> 120

gagatgtggc atgagggtct ggaagaagcg tctcgactgt actttggtga gcgcaatgtg 60
aagggcatgt ttgaagtcct cgaacccctt catgccatga tggaacgcgg accccagacc 120
ttgaaggaga caagttttaa ccaagcttac ggaagagacc tgatggaagc ccaggaatgg 180
tgcaggaaat acatgaaaag cgggaatgtg aaggacttga cccaagcgtg ggacctgtac 240
tatcatgtct ttaggcgcat tagtaag 267

<210> 121

<211> 89

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>

<221> misc_feature

<223> FRB氨基酸序列

<400> 121

Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly
1 5 10 15
Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala
20 25 30
Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln
35 40 45
Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr
50 55 60
Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Thr Gln Ala Trp Asp Leu Tyr
65 70 75 80
Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
85

<210> 122

<211> 825

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多核苷酸

<220>

<221> misc_feature

<223> LNGFR编码序列,有终止密码子

<400> 122

atgggggcag gtgccaccgg acgagccatg gacgggccgc gcctgctgct gttgctgctt 60
ctgggggtgt cccttggagg tgccaaggag gcatgcccca caggcctgta cacacacagc 120
ggtgagtgct gcaaagcctg caacctgggc gagggtgtgg cccagccttg tggagccaac 180
cagaccgtgt gtgagccctg cctggacagc gtgacgttct ccgacgtggt gagcgcgacc 240
gagccgtgca agccgtgcac cgagtgcgtg gggctccaga gcatgtcggc gccgtgcgtg 300
gaggccgacg acgccgtgtg ccgctgcgcc tacggctact accaggatga gacgactggg 360
cgctgcgagg cgtgccgcgt gtgcgaggcg ggctcgggcc tcgtgttctc ctgccaggac 420
aagcagaaca ccgtgtgcga ggagtgcccc gacggcacgt attccgacga ggccaaccac 480
gtggacccgt gcctgccctg caccgtgtgc gaggacaccg agcgccagct ccgcgagtgc 540
acacgctggg ccgacgccga gtgcgaggag atccctggcc gttggattac acggtccaca 600
cccccagagg gctcggacag cacagccccc agcacccagg agcctgaggc acctccagaa 660
caagacctca tagccagcac ggtggcaggt gtggtgacca cagtgatggg cagctcccag 720
cccgtggtga cccgaggcac caccgacaac ctcatccctg tctattgctc catcctggct 780
gctgtggttg tgggtcttgt ggcctacata gccttcaaga ggtga 825

<210> 123
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> LNGFRe LNGFR表位编码序列,2A P2A自切割肽
<400> 123
ggaagcggag cgactaactt cagcctgctg aagcaggccg gagatgtgga ggaaaaccct 60
ggaccg 66

<210> 124
<211> 258
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 设计用于TALEN和Cas9两者的0_25kb人FOXP3 5'HA
<400> 124
tgctagcgtg ggcaggcaag ccaggtgctg gacctctgca cgtggggcat gtgtgggtat 60
gtacatgtac ctgtgttctt ggtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtctagagc 120
tggggtgcaa ctatggggcc cctcgggaca tgtcccagcc aatgcctgct ttgaccagag 180

gagtgtccac gtggctcagg tggtcgagta tctcataccg ccctagcaca cgtgtgactc 240
ctttccccta ttgtctac 258
<210> 125
<211> 296
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_3kb人FOXP3 5'HA
<400> 125
catgtgtggg tatgtacatg tacctgtgtt cttggtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 60
gtgtgtctag agctggggtg caactatggg gcccctcggg acatgtccca gccaatgcct 120
gctttgacca gaggagtgtc cacgtggctc aggtggtcga gtatctcata ccgccctagc 180
acacgtgtga ctcctttccc ctattgtcta cgcagcctgc ccttggacaa ggacccgatg 240
cccaacccca ggcctggcaa gccctcggcc ccttccttgg cccttggccc atcccc 296
<210> 126
<211> 452
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_45kb人FOXP3 5'HA
<400> 126
agcctgtgca gggtgcaggg agggctagag gcctgaggct tgaaacagct ctcaagtgga 60
gggggaaaca accattgccc tcatagagga cacatccaca ccagggctgt gctagcgtgg 120
gcaggcaagc caggtgctgg acctctgcac gtggggcatg tgtgggtatg tacatgtacc 180
tgtgttcttg gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtctagagct ggggtgcaac 240
tatggggccc ctcgggacat gtcccagcca atgcctgctt tgaccagagg agtgtccacg 300
tggctcaggt ggtcgagtat ctcataccgc cctagcacac gtgtgactcc tttcccctat 360
tgtctacgca gcctgccctt ggacaaggac ccgatgccca accccaggcc tggcaagccc 420
tcggcccctt ccttggccct tggcccatcc cc 452
<210> 127
<211> 600
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_6kb人FOXP3 5'HA
<400> 127
atcacttgcc aggactgtta caatagcctc ctcactagcc ccactcacag cagccagatg 60
aatcttttga gtccatgcct agtcactggg gcaaaatagg actccgagga gaaagtccga 120
gaccagctcc ggcaagatga gcaaacacag cctgtgcagg gtgcagggag ggctagaggc 180
ctgaggcttg aaacagctct caagtggagg gggaaacaac cattgccctc atagaggaca 240
catccacacc agggctgtgc tagcgtgggc aggcaagcca ggtgctggac ctctgcacgt 300
ggggcatgtg tgggtatgta catgtacctg tgttcttggt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 360
gtgtgtgtgt ctagagctgg ggtgcaacta tggggcccct cgggacatgt cccagccaat 420
gcctgctttg accagaggag tgtccacgtg gctcaggtgg tcgagtatct cataccgccc 480
tagcacacgt gtgactcctt tcccctattg tctacgcagc ctgcccttgg acaaggaccc 540
gatgcccaac cccaggcctg gcaagccctc ggcccccttcc ttggcccttg gcccatcccc 600
<210> 128
<211> 785
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_8kb人FOXP3 5'HA
<400> 128
atctcaggta atgtcagctc ggtccttcca gctgctcaag ctaaaaccca tgtcactttg 60
actctccctc ttgcccacta catccaagct gctagcactg ctcctgatcc agcttcagat 120
taagtctcag aatctaccca cttctcgcct tctccactgc caccagccca ttctgtgcca 180
gcatcatcac ttgccaggac tgttacaata gcctcctcac tagccccact cacagcagcc 240
agatgaatct tttgagtcca tgcctagtca ctggggcaaa ataggactcc gaggagaaag 300
tccgagacca gctccggcaa gatgagcaaa cacagcctgt gcagggtgca gggagggcta 360
gaggcctgag gcttgaaaca gctctcaagt ggaggggaa acaaccattg ccctcataga 420
ggacacatcc acaccagggc tgtgctagcg tgggcaggca agccaggtgc tggacctctg 480
cacgtggggc atgtgtgggt atgtacatgt acctgtgttc ttggtgtgtg tgtgtgtgtg 540
tgtgtgtgtg tgtgtctaga gctggggtgc aactatgggg cccctcggga catgtcccag 600
ccaatgcctg ctttgaccag aggagtgtcc acgtggctca ggtggtcgag tatctcatac 660
cgccctagca cacgtgtgac tcctttcccc tattgtctac gcagcctgcc cttggacaag 720
gacccgatgc ccaaccccag gcctggcaag ccctcggccc cttccttggc ccttggccca 780

tcccc 785
<210> 129
<211> 275
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T3的0_3kb人FOXP3 5'HA
<400> 129
gacatgtccc agccaatgcc tgctttgacc agaggagtgt ccacgtggct caggtggtcg 60
agtatctcat accgccctag cacacgtgtg actcctttcc cctattgtct acgcagcctg 120
cccttggaca aggacccgat gcccaacccc aggcctggca agccctcggc cccttccttg 180
gcccttggcc catccccagg agcctcgccc agctggaggg ctgcacccaa agcctcagac 240
ctgctggggg cccggggccc agggggaacc ttcca 275
<210> 130
<211> 449
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T3的0_45kb人FOXP3 5'HA
<400> 130
catagaggac acatccacac cagggctgtg ctagcgtggg caggcaagcc aggtgctgga 60
cctctgcacg tggggcatgt gtgggtatgt acatgtacct gtgttcttgg tgtgtgtgtg 120
tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tctagagctg gggtgcaact atggggcccc tcgggacatg 180
tcccagccaa tgcctgcttt gaccagagga gtgtccacgt ggctcaggtg gtcgagtatc 240
tcataccgcc ctagcacacg tgtgactcct ttcccctatt gtctacgcag cctgcccttg 300
gacaaggacc cgatgcccaa ccccaggcct ggcaagccct cggccccttc cttggccctt 360
ggcccatccc caggagcctc gcccagctgg agggctgcac ccaaagcctc agacctgctg 420
ggggcccggg gcccaggggg aaccttcca 449
<210> 131
<211> 600
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T3的0_6kb人FOXP3 5'HA
<400> 131
ctagtcactg gggcaaaata ggactccgag gagaaagtcc gagaccagct ccggcaagat 60
gagcaaacac agcctgtgca gggtgcaggg agggctagag gcctgaggct tgaaacagct 120
ctcaagtgga gggggaaaca accattgccc tcatagagga cacatccaca ccagggctgt 180
gctagcgtgg gcaggcaagc caggtgctgg acctctgcac gtggggcatg tgtgggtatg 240
tacatgtacc tgtgttcttg gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtctagagct 300
ggggtgcaac tatggggccc ctcgggacat gtcccagcca atgcctgctt tgaccagagg 360
agtgtccacg tggctcaggt ggtcgagtat ctcataccgc cctagcacac gtgtgactcc 420
tttcccctat tgtctacgca gcctgccctt ggacaaggac ccgatgccca accccaggcc 480
tggcaagccc tcggcccctt ccttggccct tggcccatcc ccaggagcct cgcccagctg 540
gagggctgca cccaaagcct cagacctgct gggggcccgg ggcccagggg gaaccttcca 600
<210> 132
<211> 245
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 设计用于TALEN和Cas9两者的0_25kb人FOXP3 3'HA
<400> 132
gtgaggccct gggcccagga tggggcaggc agggtggggt acctggacct acaggtgccg 60
acctttactg tggcactggg cgggaggggg gctggctggg gcacaggaag tggtttctgg 120
gtcccaggca agtctgtgac ttatgcagat gttgcagggc caagaaaatc cccacctgcc 180
aggcctcaga gattggaggc tctccccgac ctcccaatcc ctgtctcagg agaggaggag 240
gccgt 245
<210> 133
<211> 300
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_3kb人FOXP3 3'HA

<400> 133
gcctcgccca gctggagggc tgcacccaaa gcctcagacc tgctgggggc ccggggccca 60
gggggaacct tccagggccg agatcttcga ggcggggccc atgcctcctc ttcttccttg 120
aaccccatgc caccatcgca gctgcaggtg aggccctggg cccaggatgg ggcaggcagg 180
gtggggtacc tggacctaca ggtgccgacc tttactgtgg cactgggcgg gagggggggct 240
ggctggggca caggaagtgg tttctgggtc ccaggcaagt ctgtgactta tgcagatgtt 300
<210> 134
<211> 450
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_45kb人FOXP3 3'HA
<400> 134
gcctcgccca gctggagggc tgcacccaaa gcctcagacc tgctgggggc ccggggccca 60
gggggaacct tccagggccg agatcttcga ggcggggccc atgcctcctc ttcttccttg 120
aaccccatgc caccatcgca gctgcaggtg aggccctggg cccaggatgg ggcaggcagg 180
gtggggtacc tggacctaca ggtgccgacc tttactgtgg cactgggcgg gagggggggct 240
ggctggggca caggaagtgg tttctgggtc ccaggcaagt ctgtgactta tgcagatgtt 300
gcagggccaa gaaaatcccc acctgccagg cctcagagat tggaggctct ccccgacctc 360
ccaatccctg tctcaggaga ggaggaggcc gtattgtagt cccatgagca tagctatgtg 420
tccccatccc catgtgacaa gagaagagga 450
<210> 135
<211> 600
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_6kb人FOXP3 3'HA
<400> 135
gcctcgccca gctggagggc tgcacccaaa gcctcagacc tgctgggggc ccggggccca 60
gggggaacct tccagggccg agatcttcga ggcggggccc atgcctcctc ttcttccttg 120
aaccccatgc caccatcgca gctgcaggtg aggccctggg cccaggatgg ggcaggcagg 180
gtggggtacc tggacctaca ggtgccgacc tttactgtgg cactgggcgg gagggggggct 240
ggctggggca caggaagtgg tttctgggtc ccaggcaagt ctgtgactta tgcagatgtt 300

gcagggccaa gaaaatcccc acctgccagg cctcagagat tggaggctct ccccgacctc 360
ccaatccctg tctcaggaga ggaggaggcc gtattgtagt cccatgagca tagctatgtg 420
tccccatccc catgtgacaa gagaagagga ctggggccaa gtaggtgagg tgacagggct 480
gaggccagct ctgcaactta ttagctgttt gatctttaaa aagttactcg atctccatga 540
gcctcagttt ccatacgtgt aaaaggggga tgatcatagc atctaccatg tgggcttgca 600
<210> 136
<211> 794
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T9的0_8kb人FOXP3 3'HA
<400> 136
gcctcgccca gctggagggc tgcacccaaa gcctcagacc tgctgggggc ccggggccca 60
gggggaacct tccagggccg agatcttcga ggcggggccc atgcctcctc ttcttccttg 120
aaccccatgc caccatcgca gctgcaggtg aggccctggg cccaggatgg ggcaggcagg 180
gtggggtacc tggacctaca ggtgccgacc tttactgtgg cactgggcgg gagggggget 240
ggctggggca caggaagtgg tttctgggtc ccaggcaagt ctgtgactta tgcagatgtt 300
gcagggccaa gaaaatcccc acctgccagg cctcagagat tggaggctct ccccgacctc 360
ccaatccctg tctcaggaga ggaggaggcc gtattgtagt cccatgagca tagctatgtg 420
tccccatccc catgtgacaa gagaagagga ctggggccaa gtaggtgagg tgacagggct 480
gaggccagct ctgcaactta ttagctgttt gatctttaaa aagttactcg atctccatga 540
gcctcagttt ccatacgtgt aaaaggggga tgatcatagc atctaccatg tgggcttgca 600
gtgcagagta tttgaattag acacagaaca gtgaggatca ggatggcctc tcacccacct 660
gcctttctgc ccagctgccc acactgcccc tagtcatggt ggcaccctcc ggggcacggc 720
tgggcccctt gccccactta caggcactcc tccaggacag gccacatttc atgcaccagg 780
tatggacggt gaat 794
<210> 137
<211> 300
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T3的0_3kb人FOXP3 3'HA
<400> 137

cgagatcttc gaggcggggc ccatgcctcc tcttcttcct tgaaccccat gccaccatcg 60
cagctgcagg tgaggccctg ggcccaggat ggggcaggca gggtggggta cctggaccta 120
caggtgccga cctttactgt ggcactgggc gggaggggg ctggctgggg cacaggaagt 180
ggtttctggg tcccaggcaa gtctgtgact tatgcagatg ttgcagggcc aagaaaatcc 240
ccacctgcca ggcctcagag attggaggct ctccccgacc tcccaatccc tgtctcagga 300
<210> 138
<211> 451
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T3的0_45kb人FOXP3 3'HA
<400> 138
cgagatcttc gaggcggggc ccatgcctcc tcttcttcct tgaaccccat gccaccatcg 60
cagctgcagg tgaggccctg ggcccaggat ggggcaggca gggtggggta cctggaccta 120
caggtgccga cctttactgt ggcactgggc gggaggggg ctggctgggg cacaggaagt 180
ggtttctggg tcccaggcaa gtctgtgact tatgcagatg ttgcagggcc aagaaaatcc 240
ccacctgcca ggcctcagag attggaggct ctccccgacc tcccaatccc tgtctcagga 300
gaggaggagg ccgtattgta gtcccatgag catagctatg tgtccccatc cccatgtgac 360
aagagaagag gactggggcc aagtaggtga ggtgacaggg ctgaggccag ctctgcaact 420
tattagctgt ttgatcttta aaaagttact c 451
<210> 139
<211> 600
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_T3的0_6kb人FOXP3 3'HA
<400> 139
cgagatcttc gaggcggggc ccatgcctcc tcttcttcct tgaaccccat gccaccatcg 60
cagctgcagg tgaggccctg ggcccaggat ggggcaggca gggtggggta cctggaccta 120
caggtgccga cctttactgt ggcactgggc gggaggggg ctggctgggg cacaggaagt 180
ggtttctggg tcccaggcaa gtctgtgact tatgcagatg ttgcagggcc aagaaaatcc 240
ccacctgcca ggcctcagag attggaggct ctccccgacc tcccaatccc tgtctcagga 300
gaggaggagg ccgtattgta gtcccatgag catagctatg tgtccccatc cccatgtgac 360

aagagaagag gactggggcc aagtaggtga ggtgacaggg ctgaggccag ctctgcaact 420
tattagctgt ttgatcttta aaaagttact cgatctccat gagcctcagt ttccatacgt 480
gtaaaagggg gatgatcata gcatctacca tgtgggcttg cagtgcagag tatttgaatt 540
agacacagaa cagtgaggat caggatggcc tctcacccac ctgcctttct gcccagctgc 600

<210> 140
<211> 250
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_P1和Cas9_N2的0_25kb AAVS1 5'HA
<400> 140

tagccacctc tccatcctct tgctttcttt gcctggacac cccgttctcc tgtggattcg 60
ggtcacctct cactcctttc atttgggcag ctcccctacc ccccttacct ctctagtctg 120
tgctagctct tccagccccc tgtcatggca tcttccaggg gtccgagagc tcagctagtc 180
ttcttcctcc aacccgggcc cctatgtcca cttcaggaca gcatgtttgc tgcctccagg 240
gatcctgtgt 250

<210> 141
<211> 600
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_P1和Cas9_N2的0_6kb AAVS1 5'HA
<400> 141

aggttccgtc ttcctccact ccctcttccc cttgctctct gctgtgttgc tgcccaagga 60
tgctctttcc ggagcacttc cttctcggcg ctgcaccacg tgatgtcctc tgagcggatc 120
ctccccgtgt ctgggtcctc tccgggcatc tctcctccct cacccaaccc catgccgtct 180
tcactcgctg ggttcccttt tccttctcct tctggggcct gtgccatctc tcgtttctta 240
ggatggcctt ctccgacgga tgtctccctt gcgtcccgcc tccccttctt gtaggcctgc 300
atcatcaccg tttttctgga caaccccaaa gtaccccgtc tccctggctt tagccacctc 360
tccatcctct tgctttcttt gcctggacac cccgttctcc tgtggattcg ggtcacctct 420
cactcctttc atttgggcag ctcccctacc ccccttacct ctctagtctg tgctagctct 480
tccagccccc tgtcatggca tcttccaggg gtccgagagc tcagctagtc ttcttcctcc 540
aacccgggcc cctatgtcca cttcaggaca gcatgtttgc tgcctccagg gatcctgtgt 600

<210> 142
<211> 250
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_P1和Cas9_N2的0_25kb AAVS1 3'HA
<400> 142
ctctggttct gggtactttt atctgtcccc tccaccccac agtggggcca ctagggacag 60
gattggtgac agaaaagccc catccttagg cctcctcctt cctagtctcc tgatattggg 120
tctaaccccc acctcctgtt aggcagattc cttatctggt gacacacccc catttcctgg 180
agccatctct ctccttgcca gaacctctaa ggtttgctta cgatggagcc agagaggatc 240
ctgggaggga 250
<210> 143
<211> 600
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 用于Cas9_P1和Cas9_N2的0_6kb AAVS1 3'HA
<400> 143
ctctggttct gggtactttt atctgtcccc tccaccccac agtggggcca ctagggacag 60
gattggtgac agaaaagccc catccttagg cctcctcctt cctagtctcc tgatattggg 120
tctaaccccc acctcctgtt aggcagattc cttatctggt gacacacccc catttcctgg 180
agccatctct ctccttgcca gaacctctaa ggtttgctta cgatggagcc agagaggatc 240
ctgggaggga gagcttggca gggggtggga gggaaggggg ggatgcgtga cctgcccggt 300
tctcagtggc caccctgcgc taccctctcc cagaacctga gctgctctga cgcggccgtc 360
tggtgcgttt cactgatcct ggtgctgcag cttccttaca cttcccaaga ggagaagcag 420
tttggaaaaa caaaatcaga ataagttggt cctgagttct aactttggct cttcaccttt 480
ctagtcccca atttatattg ttcctccgtg cgtcagtttt acctgtgaga taaggccagt 540
agccagcccc gtcctggcag ggctgtggtg aggaggggg tgtccgtgtg gaaaactccc 600
<210> 144
<211> 274
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> 选择标志物LNGFR RQR8 EGFRt LNGFRt蛋白序列
<400> 144

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

260 265 270

Lys Arg

<210> 145

<211> 157

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>

<221> misc_feature

<223> RQR8蛋白序列

<400> 145

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala
1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser
35 40 45

Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser
50 55 60

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro
65 70 75 80

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
85 90 95

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
100 105 110

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
115 120 125

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg
130 135 140

Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val
145 150 155

<210> 146

<211> 357

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的多肽

<220>

<221> misc_feature
<223> 具有GM_CSFR信号肽的EGFRt
<400> 146

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

Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His
290 295 300
Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro
305 310 315 320
Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala
325 330 335
Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly
340 345 350
Ile Gly Leu Phe Met
355

<210> 147
<211> 347
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> MND启动子
<400> 147
gaacagagaa acaggagaat atgggccaaa caggatatct gtggtaagca gttcctgccc 60
cggctcaggg ccaagaacag ttggaacagc agaatatggg ccaaacagga tatctgtggt 120
aagcagttcc tgccccggct cagggccaag aacagatggt ccccagatgc ggtcccgccc 180
tcagcagttt ctagagaacc atcagatgtt tccagggtgc cccaaggacc tgaaatgacc 240
ctgtgcctta tttgaactaa ccaatcagtt cgcttctcgc ttctgttcgc gcgcttctgc 300
tccccgagct ctatataagc agagctcgtt tagtgaaccg tcagatc 347
<210> 148
<211> 523
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> PGK启动子
<400> 148
ccacggggtt ggggttgcgc cttttccaag gcagccctgg gtttgcgcag ggacgcggct 60
gctctgggcg tggttccggg aaacgcagcg gcgccgaccc tgggtctcgc acattcttca 120
cgtccgttcg cagcgtcacc cggatcttcg ccgctaccct tgtgggcccc ccggcgacgc 180

ttcctgctcc gcccctaagt cgggaaggtt ccttgcggtt cgcggcgtgc cggacgtgac 240
aaacggaagc cgcacgtctc actagtaccc tcgcagacgg acagcgccag ggagcaatgg 300
cagcgcgccg accgcgatgg gctgtggcca atagcggctg ctcagcgggg cgcgccgaga 360
gcagcggccg ggaaggggcg gtgcgggagg cggggtgtgg ggcggtagtg tgggccctgt 420
tcctgcccgc gcggtgttcc gcattctgca agcctccgga gcgcacgtcg gcagtcggct 480
ccctcgttga ccgaatcacc gacctctctc cccaggggga tcc 523

<210> 149
<211> 231
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> EF1启动子
<400> 149
aggctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg 60
gggaggggtc ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag 120
tgatgtcgtg tactggctcc gccttttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc 180
agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac a 231

<210> 150
<211> 135
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> SV40 polyA
<400> 150
tgctttattt gtgaaatttg tgatgctatt gctttatttg taaccattat aagctgcaat 60
aaacaagtta acaacaacaa ttgcattcat tttatgtttc aggttcaggg ggagatgtgg 120
gaggtttttt aaagc 135

<210> 151
<211> 898
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸

<220>
<221> misc_feature
<223> FOXP3的3'UTR
<400> 151
cctcaagatc aaggaaagga ggatggacga acaggggcca aactggtggg aggcagaggt 60
ggtgggggca gggatgatag gccctggatg tgcccacagg gaccaagaag tgaggtttcc 120
actgtcttgc ctgccagggc ccctgttccc ccgctggcag ccacccccctc ccccatcata 180
tcctttgccc caaggctgct cagaggggcc ccggtcctgg ccccagcccc cacctccgcc 240
ccagacacac cccccagtcg agccctgcag ccaaacagag ccttcacaac cagccacaca 300
gagcctgcct cagctgctcg cacagattac ttcagggctg gaaaagtcac acagacacac 360
aaaatgtcac aatcctgtcc ctcactcaac acaaacccca aaacacagag agcctgcctc 420
agtacactca aacaacctca aagctgcatc atcacacaat cacacacaag cacagccctg 480
acaacccaca caccccaagg cacgcaccca cagccagcct cagggcccac aggggcactg 540
tcaacacagg ggtgtgccca gaggcctaca cagaagcagc gtcagtaccc tcaggatctg 600
aggtcccaac acgtgctcgc tcacacacac ggcctgttag aattcacctg tgtatctcac 660
gcatatgcac acgcacagcc ccccagtggg tctcttgagt cccgtgcaga cacacacagc 720
cacacacact gccttgccaa aaataccccg tgtctccct gccactcacc tcactcccat 780
tccctgagcc ctgatccatg cctcagctta gactgcagag gaactactca tttatttggg 840
atccaaggcc cccaacccac agtaccgtcc ccaataaact gcagccgagc tccccaca 898
<210> 152
<211> 822
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> LNGFR编码序列,无终止密码子
<400> 152
atgggggcag gtgccaccgg acgagccatg gacgggccgc gcctgctgct gttgctgctt 60
ctgggggtgt cccttggagg tgccaaggag gcatgcccca caggcctgta cacacacagc 120
ggtgagtgct gcaaagcctg caacctgggc gagggtgtgg cccagccttg tggagccaac 180
cagaccgtgt gtgagccctg cctggacagc gtgacgttct ccgacgtggt gagcgcgacc 240
gagccgtgca agccgtgcac cgagtgcgtg gggctccaga gcatgtcggc gccgtgcgtg 300
gaggccgacg acgccgtgtg ccgctgcgcc tacggctact accaggatga gacgactggg 360
cgctgcgagg cgtgccgcgt gtgcgaggcg ggctcgggcc tcgtgttctc ctgccaggac 420
aagcagaaca ccgtgtgcga ggagtgcccc gacggcacgt attccgacga ggccaaccac 480
gtggacccgt gcctgccctg caccgtgtgc gaggacaccg agcgccagct ccgcgagtgc 540
acacgctggg ccgacgccga gtgcgaggag atccctggcc gttggattac acggtccaca 600

cccccagagg gctcggacag cacagccccc agcacccagg agcctgaggc acctccagaa 660
caagacctca tagccagcac ggtggcaggt gtggtgacca cagtgatggg cagctcccag 720
cccgtggtga cccgaggcac caccgacaac ctcatccctg tctattgctc catcctggct 780
gctgtggttg tgggtcttgt ggcctacata gccttcaaga gg 822

<210> 153
<211> 1899
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC uCISC_FRB核苷酸序列,仅编码序列,密码子优化的
<400> 153

atgcctctgg gcctgctgtg gctgggcctg gccctgctgg gcgccctgca cgcccaggcc 60
ggcgtgcagg tggagacaat ctccccaggc gacggacgca cattccctaa gcggggccag 120
acctgcgtgg tgcactatac aggcatgctg gaggatggca agaagtttga cagctcccgg 180
gatagaaaca agccattcaa gtttatgctg ggcaagcagg aagtgatcag aggctgggag 240
gagggcgtgg cccagatgtc tgtgggccag agggccaagc tgaccatcag cccagactac 300
gcctatggag caacaggcca cccaggaatc atcccacctc acgccaccct ggtgttcgat 360
gtggagctgc tgaagctggg cgagggaggg tcacctggat ccaacacatc aaaagagaac 420
ccctttctgt tcgcattgga ggccgtagtc atatctgttg gatccatggg acttattatc 480
tccctgttgt gtgtgtactt ctggctggaa cggactatgc ccaggatccc cacgctcaag 540
aatctggaag atctcgtcac agaataccat ggtaatttca gcgcctggag cggagtctct 600
aagggtctgg ccgaatccct ccaacccgat tattctgaac ggttgtgcct cgtatccgaa 660
ataccaccaa aaggcggggc tctgggtgag ggcccagggg cgagtccgtg caatcaacac 720
agcccgtatt gggcccctcc ttgttatacg ttgaagcccg aaactggaag cggagctact 780
aacttcagcc tgctgaagca ggctggagac gtggaggaga accctggacc tatggcactg 840
cccgtgaccg ccctgctgct gcctctggcc ctgctgctgc acgcagcccg gcctatcctg 900
tggcacgaga tgtggcacga gggcctggag gaggccagca ggctgtattt tggcgagcgc 960
aacgtgaagg gcatgttcga ggtgctggag cctctgcacg ccatgatgga gagaggccca 1020
cagaccctga aggagacatc ctttaaccag gcctatggac gggacctgat ggaggcacag 1080
gagtggtgca gaaagtacat gaagtctggc aatgtgaagg acctgctgca ggcctgggat 1140
ctgtactatc acgtgtttcg gagaatctcc aagccagcag ctctcggcaa agacacgatt 1200
ccgtggcttg ggcatctgct cgttgggctg agcggtgcgt ttggtttcat catcttggtc 1260
tatctcttga tcaattgcag aaatacaggc ccttggctga aaaaagtgct caagtgtaat 1320
acccccgacc caagcaagtt cttctcccag ctttcttcag agcatggagg cgatgtgcag 1380
aaatggctct cttcaccttt tccctcctca agcttctccc cgggagggct ggcgcccgag 1440
atttcacctc ttgaggtact tgaacgagac aaggttaccc aacttctcct tcaacaggat 1500

aaggtacccg aacctgcgag ccttagcttg aatacagacg cttatctctc actgcaggaa 1560
ctgcaaggat ctggtgctac taatttttct cttttgaagc aagctggaga tgttgaagag 1620
aaccccggtc cggagatgtg gcatgagggt ctggaagaag cgtctcgact gtactttggt 1680
gagcgcaatg tgaagggcat gtttgaagtc ctcgaacccc ttcatgccat gatggaacgc 1740
ggaccccaga ccttgaagga gacaagtttt aaccaagctt acggaagaga cctgatggaa 1800
gcccaggaat ggtgcaggaa atacatgaaa agcgggaatg tgaaggactt gctccaagcg 1860
tgggacctgt actatcatgt ctttaggcgc attagtaag 1899

<210> 154
<211> 633
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多肽
<220>
<221> misc_feature
<223> uDISC uCISC_FRB氨基酸序列
<400> 154

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

Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn
180 185 190
Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln
195 200 205
Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys
210 215 220
Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His
225 230 235 240
Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr Gly
245 250 255
Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu
260 265 270
Glu Asn Pro Gly Pro Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ile Leu Trp His Glu Met
290 295 300
Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly Glu Arg
305 310 315 320
Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala Met Met
325 330 335
Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln Ala Tyr
340 345 350
Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr Met Lys
355 360 365
Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr Tyr His
370 375 380
Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr Ile
385 390 395 400
Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly Phe
405 410 415
Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro Trp
420 425 430
Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe Phe
435 440 445
Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu Ser
450 455 460
Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro Glu
465 470 475 480
Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu Leu

485 490 495
Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Leu Asn Thr
500 505 510
Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly Ser Gly Ala Thr Asn
515 520 525
Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val Glu Glu Asn Pro Gly Pro
530 535 540
Glu Met Trp His Glu Gly Leu Glu Glu Ala Ser Arg Leu Tyr Phe Gly
545 550 555 560
Glu Arg Asn Val Lys Gly Met Phe Glu Val Leu Glu Pro Leu His Ala
565 570 575
Met Met Glu Arg Gly Pro Gln Thr Leu Lys Glu Thr Ser Phe Asn Gln
580 585 590
Ala Tyr Gly Arg Asp Leu Met Glu Ala Gln Glu Trp Cys Arg Lys Tyr
595 600 605
Met Lys Ser Gly Asn Val Lys Asp Leu Leu Gln Ala Trp Asp Leu Tyr
610 615 620
Tyr His Val Phe Arg Arg Ile Ser Lys
625 630

<210> 155
<211> 19
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> NHEJ_F
<400> 155
cacgtgtgac tcctttccc 19
<210> 156
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> NHEJ_R

<400> 156
cccagtgcca cagtaaaggt 20
<210> 157
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> FAM_NHEJ探针
<400> 157
agggccgaga tcttcgaggc 20
<210> 158
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 对照_F
<400> 158
cgacacttca ccccttttct 20
<210> 159
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 对照_R
<400> 159
ctccccaatg tgcctatgag 20
<210> 160
<211> 20
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> HEX_对照探针
<400> 160
gtggcggtga ctgggatggc 20
<210> 161
<211> 7219
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的多核苷酸
<220>
<221> misc_feature
<223> 3232_pAAV_FOXP3_O_8HA_ATG_FOXP3cDNA_WPRE3_pA_T3特异性
<400> 161
gtagaaaaga tcaaaggatc ttcttgagat cctttttttc tgcgcgtaat ctgctgcttg 60
caaacaaaaa aaccaccgct accagcggtg gtttgtttgc cggatcaaga gctaccaact 120
ctttttccga aggtaactgg cttcagcaga gcgcagatac caaatactgt ccttctagtg 180
tagccgtagt taggccacca cttcaagaac tctgtagcac cgcctacata cctcgctctg 240
ctaatcctgt taccagtggc tgctgccagt ggcgataagt cgtgtcttac cgggttggac 300
tcaagacgat agttaccgga taaggcgcag cggtcgggct gaacgggggg ttcgtgcaca 360
cagcccagct tggagcgaac gacctacacc gaactgagat acctacagcg tgagctatga 420
gaaagcgcca cgcttcccga agggagaaag gcggacaggt atccggtaag cggcagggtc 480
ggaacaggag agcgcacgag ggagcttcca gggggaaacg cctggtatct ttatagtcct 540
gtcgggtttc gccacctctg acttgagcgt cgatttttgt gatgctcgtc agggggggcgg 600
agcctatgga aaaacgccag caacgcggcc tttttacggt tcctggcctt ttgctggcct 660
tttgctcaca tgttctttcc tgcgttatcc cctgattctg tggataaccg tattaccgcc 720
tttgagtgag ctgataccgc tcgccgcagc cgaacgaccg agcgcagcga gtcagtgagc 780
gaggaagcgg aagagcgccc aatacgcaaa ccgcctctcc ccgcgcgttg gccgattcat 840
taatgcagct gcgcgctcgc tcgctcactg aggccgcccg ggcaaagccc gggcgtcggg 900
cgacctttgg tcgcccggcc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagaggga gtggccaact 960
ccatcactag gggttccttg tagttaatga ttaacccgcc atgctactta tctacgtagc 1020
ggccgcattt aatgccagac tcttcatgtc tatctacacc tgcacttttg cacccaatcc 1080
aactccccgc catgtccccc atctcaggta atgtcagctc ggtccttcca gctgctcaag 1140
ctaaaaccca tgtcactttg actctccctc ttgcccacta catccaagct gctagcactg 1200
ctcctgatcc agcttcagat taagtctcag aatctaccca cttctcgcct tctccactgc 1260
caccagccca ttctgtgcca gcatcatcac ttgccaggac tgttacaata gcctcctcac 1320

tagccccact cacagcagcc agatgaatct tttgagtcca tgcctagtca ctggggcaaa 1380
ataggactcc gaggagaaag tccgagacca gctccggcaa gatgagcaaa cacagcctgt 1440
gcagggtgca gggagggcta gaggcctgag gcttgaaaca gctctcaagt ggaggggggaa 1500
acaaccattg ccctcataga ggacacatcc acaccagggc tgtgctagcg tgggcaggca 1560
agccaggtgc tggacctctg cacgtggggc atgtgtgggt atgtacatgt acctgtgttc 1620
ttggtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtgtgtg tgtgtctaga gctggggtgc aactatgggg 1680
cccctcggga catgtcccag ccaatgcctg ctttgaccag aggagtgtcc acgtggctca 1740
ggtggtcgag tatctcatac cgccctagca cacgtgtgac tcctttcccc tattgtctac 1800
gcagcctgcc cttggacaag gacccgatgc ctaatcctcg gcctggaaag cctagcgctc 1860
cttctcttgc tctgggacct tctcctggcg cctctccatc ttggagagcc gctcctaaag 1920
ccagcgatct gctgggagct agaggacctg gcggcacatt tcagggcaga gatcttagag 1980
gcggagccca cgctagctcc tccagcctta atcctatgcc tcctagccag ctccagctgc 2040
ctacactgcc tctggttatg gtggctccta gcggagctag actgggccct ctgcctcatc 2100
tgcaagctct gctgcaggac agaccccact tcatgcacca gctgagcacc gtggatgccc 2160
acgcaagaac acctgtgctg caggttcacc ctctggaatc cccagccatg atcagcctga 2220
cacctccaac aacagccacc ggcgtgttca gcctgaaagc cagacctgga ctgcctcctg 2280
gcatcaatgt ggccagcctg gaatgggtgt ccagagaacc tgctctgctg tgcacattcc 2340
ccaatccaag cgctcccaga aaggacagca cactgtctgc cgtgcctcag agcagctatc 2400
ccctgcttgc taacggcgtg tgcaagtggc ctggatgcga gaaggtgttc gaggaacccg 2460
aggacttcct gaagcactgc caggccgatc atctgctgga cgagaaaggc agagcccagt 2520
gtctgctcca gcgcgagatg gtgcagtctc tggaacagca gctggtcctg gaaaaagaaa 2580
agctgagcgc catgcaggcc cacctggccg gaaaaatggc cctgacaaag gccagcagcg 2640
tggcctcttc tgataagggc agctgctgca ttgtggccgc tggatctcag ggacctgtgg 2700
ttcctgcttg gagcggacct agagaggccc ctgattctct gtttgccgtg cggagacacc 2760
tgtggggctc tcacggcaac tctactttcc ccgagttcct gcacaacatg gactacttca 2820
agttccacaa catgcggcct ccattcacct acgccacact gatcagatgg gccattctgg 2880
aagcccctga gaagcagaga accctgaacg agatctacca ctggtttacc cggatgttcg 2940
ccttcttccg gaatcaccct gccacctgga agaacgccat ccggcacaat ctgagcctgc 3000
acaagtgctt cgtgcgcgtg gaatctgaga aaggcgccgt gtggacagtg gacgagctgg 3060
aattcagaaa gaagagaagc cagcggccta gccggtgcag caatcctaca cctggacctt 3120
gaaagcttga taatcaacct ctggattaca aaatttgtga aagattgact ggtattctta 3180
actatgttgc tccttttacg ctatgtggat acgctgcttt aatgcctttg tatcatgcta 3240
ttgcttcccg tatggctttc attttctcct ccttgtataa atcctggtta gttcttgcca 3300
cggcggaact catcgccgcc tgccttgccc gctgctggac aggggctcgg ctgttgggca 3360
ctgacaattc cgtgggtcga ctgctttatt tgtgaaattt gtgatgctat tgctttattt 3420
gtaaccatta taagctgcaa taaacaagtt aacaacaaca attgcattca ttttatgttt 3480
caggttcagg gggagatgtg ggaggttttt taaagcacta gtcgagatct tcgaggcggg 3540
gcccatgcct cctcttcttc cttgaacccc atgccaccat cgcagctgca ggtgaggccc 3600
tgggcccagg atggggcagg cagggtgggg tacctggacc tacaggtgcc gacctttact 3660

gtggcactgg gcgggagggg ggctggctgg ggcacaggaa gtggtttctg ggtcccaggc 3720
aagtctgtga cttatgcaga tgttgcaggg ccaagaaaat ccccacctgc caggcctcag 3780
agattggagg ctctccccga cctcccaatc cctgtctcag gagaggagga ggccgtattg 3840
tagtcccatg agcatagcta tgtgtcccca tccccatgtg acaagagaag aggactgggg 3900
ccaagtaggt gaggtgacag ggctgaggcc agctctgcaa cttattagct gtttgatctt 3960
taaaaagtta ctcgatctcc atgagcctca gtttccatac gtgtaaaagg gggatgatca 4020
tagcatctac catgtgggct tgcagtgcag agtatttgaa ttagacacag aacagtgagg 4080
atcaggatgg cctctcaccc acctgccttt ctgcccagct gcccacactg cccctagtca 4140
tggtggcacc ctccggggca cggctgggcc ccttgcccca cttacaggca ctcctccagg 4200
acaggccaca tttcatgcac caggtatgga cggtgaatgg gcagggagga gggagcaggt 4260
gggagaactg tggggagggg ccccgagtca ggctgaaccg gatcctacgt agataagtag 4320
catggcgggt taatcattaa ctacaaggaa cccctagtga tggagttggc cactccctct 4380
ctgcgcgctc gctcgctcac tgaggccggg cgaccaaagg tcgcccgacg cccgggcttt 4440
gcccgggcgg cctcagtgag cgagcgagcg cgccagctgg cgtaatagcg aagaggcccg 4500
caccgatcgc ccttcccaac agttgcgcag cctgaatggc gaatggcgat tccgttgcaa 4560
tggctggcgg taatattgtt ctggatatta ccagcaaggc cgatagtttg agttcttcta 4620
ctcaggcaag tgatgttatt actaatcaaa gaagtattgc gacaacggtt aatttgcgtg 4680
atggacagac tcttttactc ggtggcctca ctgattataa aaacacttct caggattctg 4740
gcgtaccgtt cctgtctaaa atccctttaa tcggcctcct gtttagctcc cgctctgatt 4800
ctaacgagga aagcacgtta tacgtgctcg tcaaagcaac catagtacgc gccctgtagc 4860
ggcgcattaa gcgcggcggg tgtggtggtt acgcgcagcg tgaccgctac acttgccagc 4920
gccctagcgc ccgctccttt cgctttcttc ccttcctttc tcgccacgtt cgccggcttt 4980
ccccgtcaag ctctaaatcg ggggctccct ttagggttcc gatttagtgc tttacggcac 5040
ctcgacccca aaaaacttga ttagggtgat ggttcacgta gtgggccatc gccctgatag 5100
acggtttttc gccctttgac gttggagtcc acgttcttta atagtggact cttgttccaa 5160
actggaacaa cactcaaccc tatctcggtc tattcttttg atttataagg gattttgccg 5220
atttcggcct attggttaaa aaatgagctg atttaacaaa aatttaacgc gaattttaac 5280
aaaatattaa cgtttacaat ttaaatattt gcttatacaa tcttcctgtt tttggggctt 5340
ttctgattat caaccggggt acatatgatt gacatgctag ttttacgatt accgttcatc 5400
gattctcttg tttgctccag actctcaggc aatgacctga tagcctttgt agagacctct 5460
caaaaatagc taccctctcc ggcatgaatt tatcagctag aacggttgaa tatcatattg 5520
atggtgattt gactgtctcc ggcctttctc acccgtttga atctttacct acacattact 5580
caggcattgc atttaaaata tatgagggtt ctaaaaattt ttatccttgc gttgaaataa 5640
aggcttctcc cgcaaaagta ttacagggtc ataatgtttt tggtacaacc gatttagctt 5700
tatgctctga ggctttattg cttaattttg ctaattcttt gccttgcctg tatgatttat 5760
tggatgttgg aatcgcctga tgcggtattt tctccttacg catctgtgcg gtatttcaca 5820
ccgcatatgg tgcactctca gtacaatctg ctctgatgcc gcatagttaa gccagccccg 5880
acacccgcca acacccgctg acgcgccctg acgggcttgt ctgctcccgg catccgctta 5940
cagacaagct gtgaccgtct ccgggagctg catgtgtcag aggttttcac cgtcatcacc 6000

gaaacgcgcg agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta atgtcatgat 6060
aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaacccctat 6120
ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata 6180
aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct 6240
tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct cacccagaaa cgctggtgaa 6300
agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa 6360
cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt 6420
taaagttctg ctatgtggcg cggtattatc ccgtattgac gccgggcaag agcaactcgg 6480
tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca 6540
tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtgataa 6600
cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgcttttt 6660
gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc 6720
cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgtagca atggcaacaa cgttgcgcaa 6780
actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga 6840
ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc 6900
tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga 6960
tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga 7020
acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga 7080
ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt cattttaat ttaaaaggat 7140
ctaggtgaag atccttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt 7200
ccactgagcg tcagacccc 7219

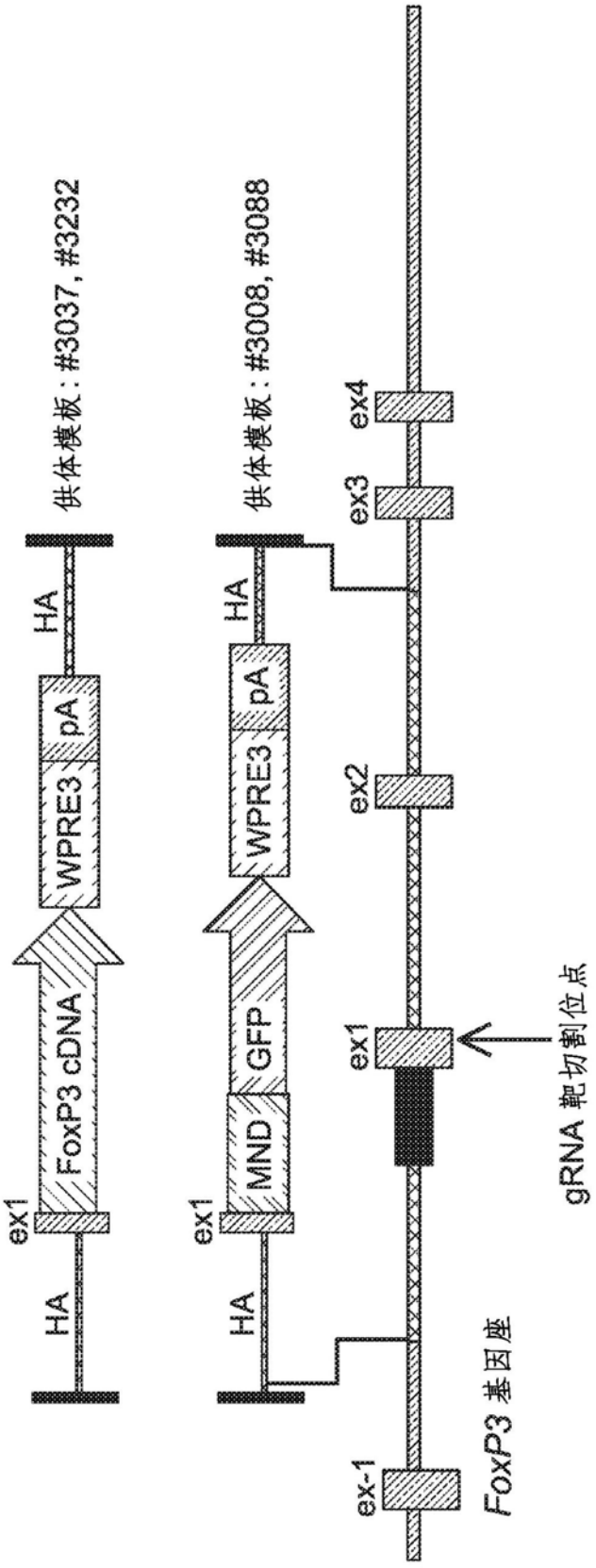

供体模板：#3037, #3232
HA
pA
WPRE3
FoxP3 cDNA
ex1
HA
供体模板：#3008, #3088
HA
pA
WPRE3
GFP
MND
ex1
HA
ex4
ex3
ex2
ex1
ex-1
gRNA 靶切割位点
FoxP3 基因座

图1

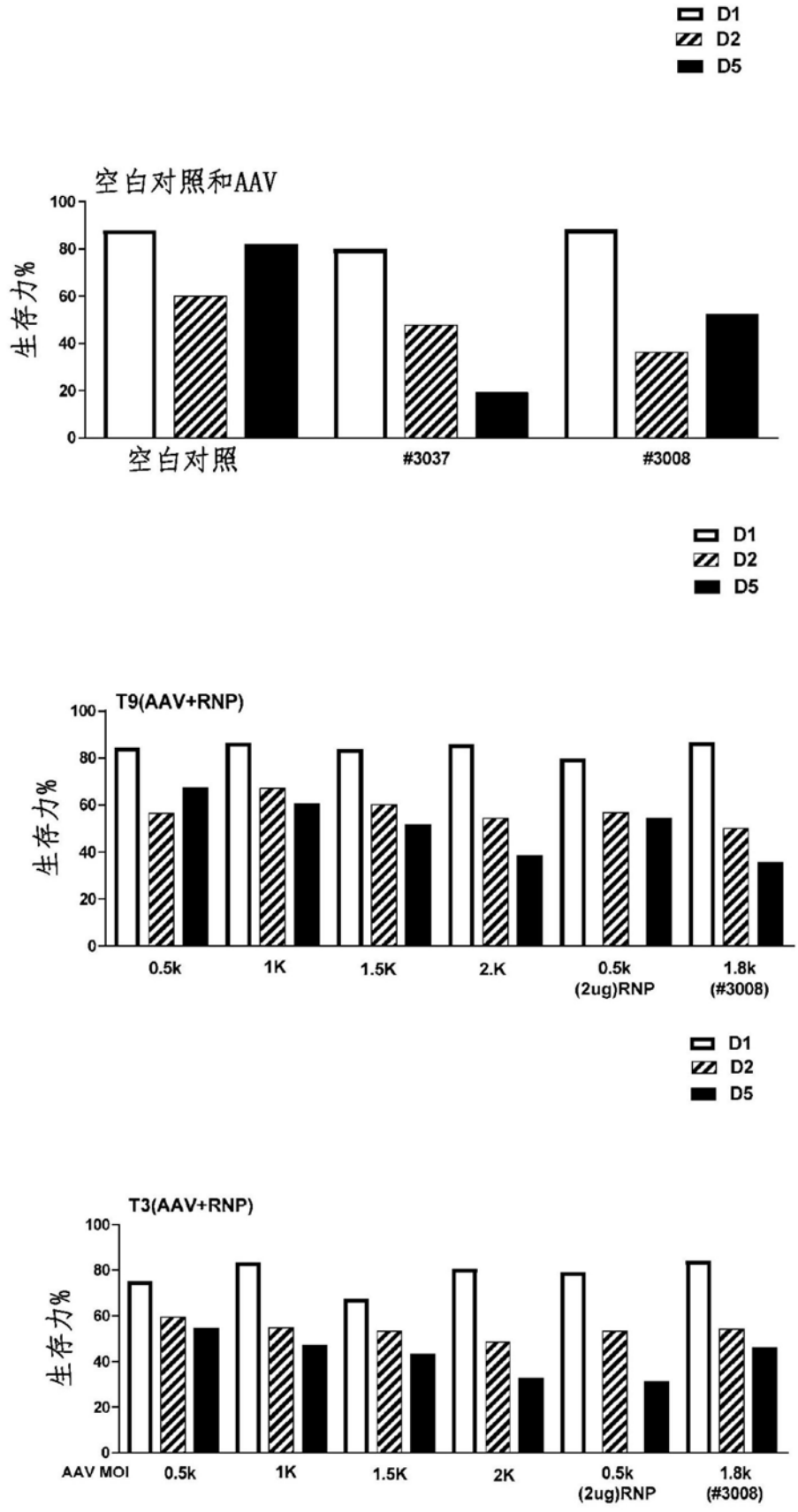

D1
D2
D5
空白对照和AAV
生存力%
100
80
60
40
20
0
空白对照
#3037
#3008
D1
D2
D5
T9(AAV+RNP)
生存力%
100
80
60
40
20
0
0.5k
1K
1.5K
2.K
0.5k
(2ug)RNP
1.8k
(#3008)
D1
D2
D5
T3(AAV+RNP)
生存力%
100
80
60
40
20
0
AAV MOI
0.5k
1K
1.5K
2K
0.5k
(2ug)RNP
1.8k
(#3008)

图2

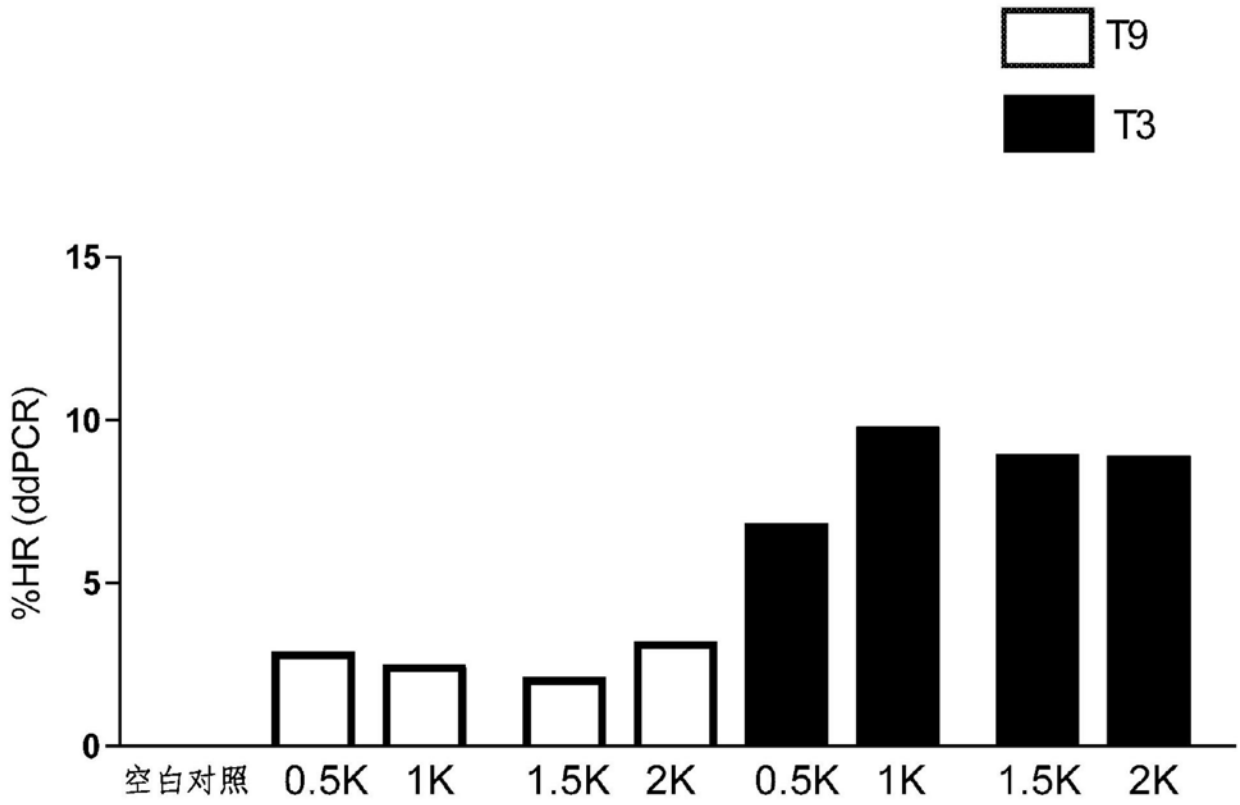

T9
T3
%HR (ddPCR)
15
10
5
0
空白对照
0.5K
1K
1.5K
2K
0.5K
1K
1.5K
2K

图3

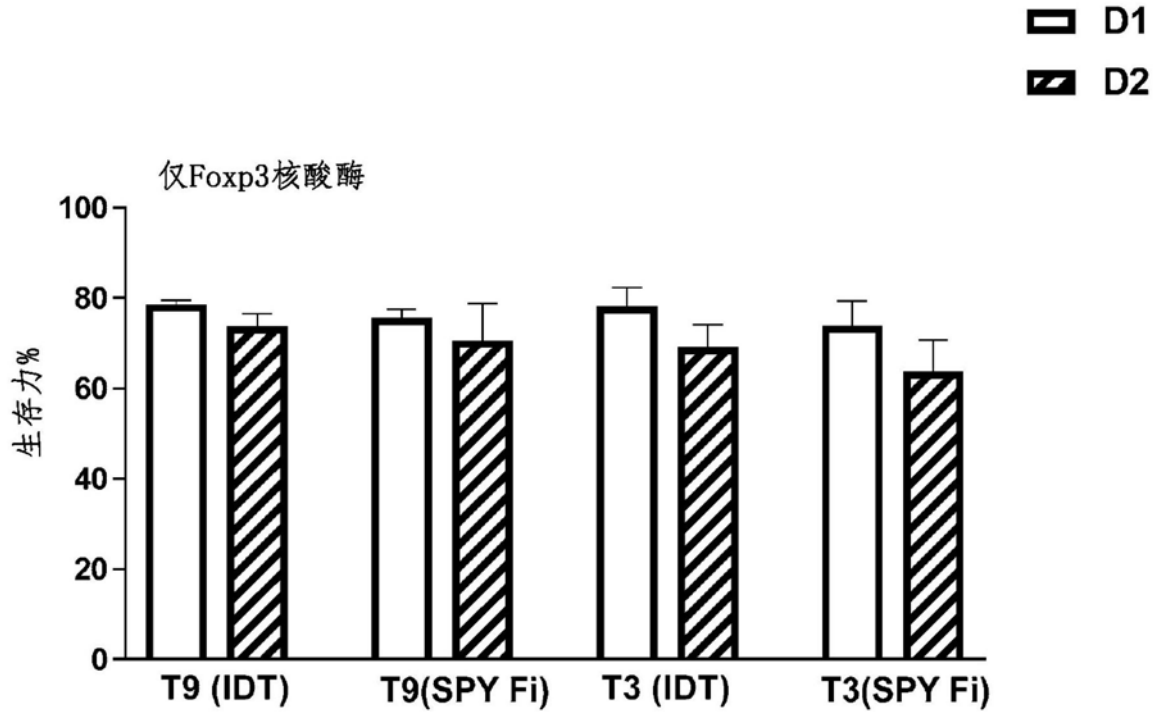

D1
D2
仅Foxp3核酸酶
生存力%
100
80
60
40
20
0
T9 (IDT)
T9(SPY Fi)
T3 (IDT)
T3(SPY Fi)

图4

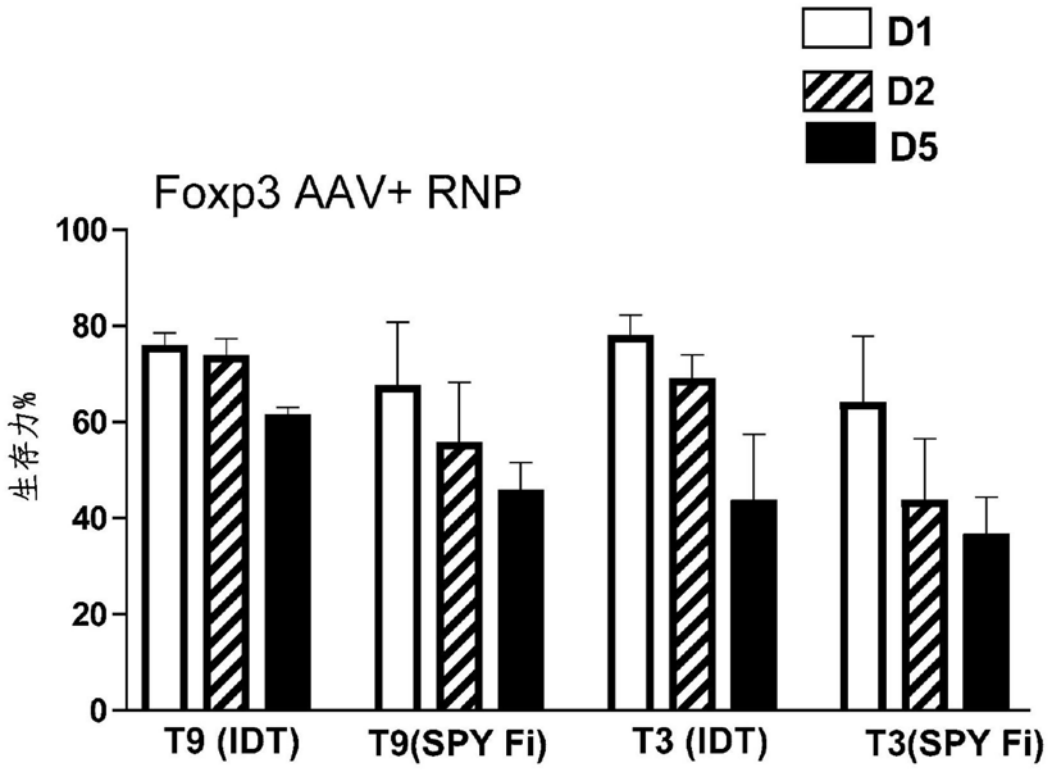

D1
D2
D5
Foxp3 AAV+ RNP
生存力%
100
80
60
40
20
0
T9 (IDT)
T9(SPY Fi)
T3 (IDT)
T3(SPY Fi)

图5

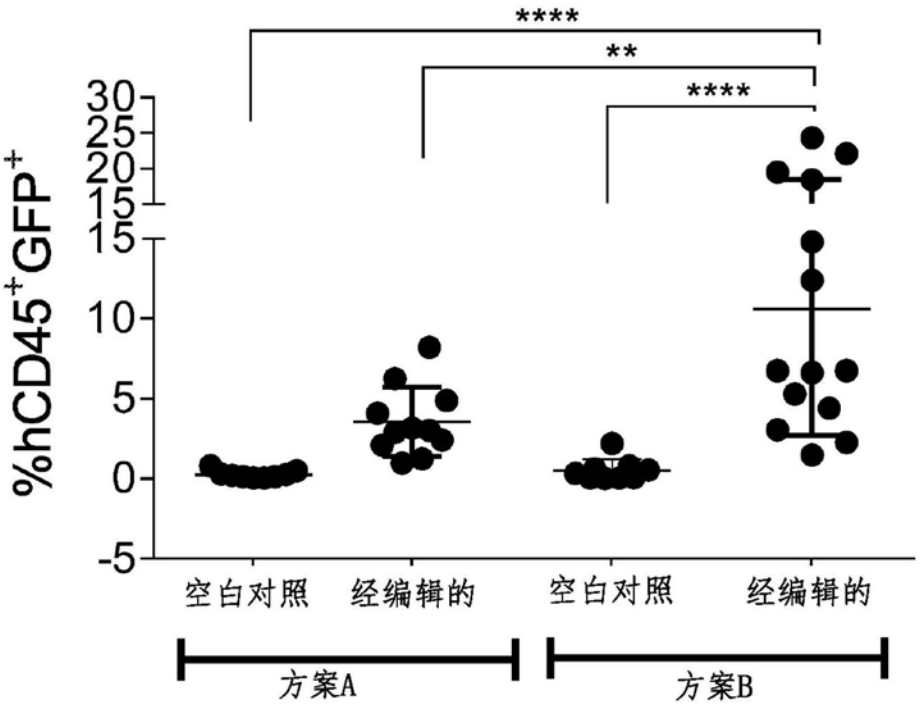

****
**
****
%hCD45+GFP+
30
25
20
15
15
10
5
0
-5
空白对照
经编辑的
空白对照
经编辑的
方案A
方案B

图6

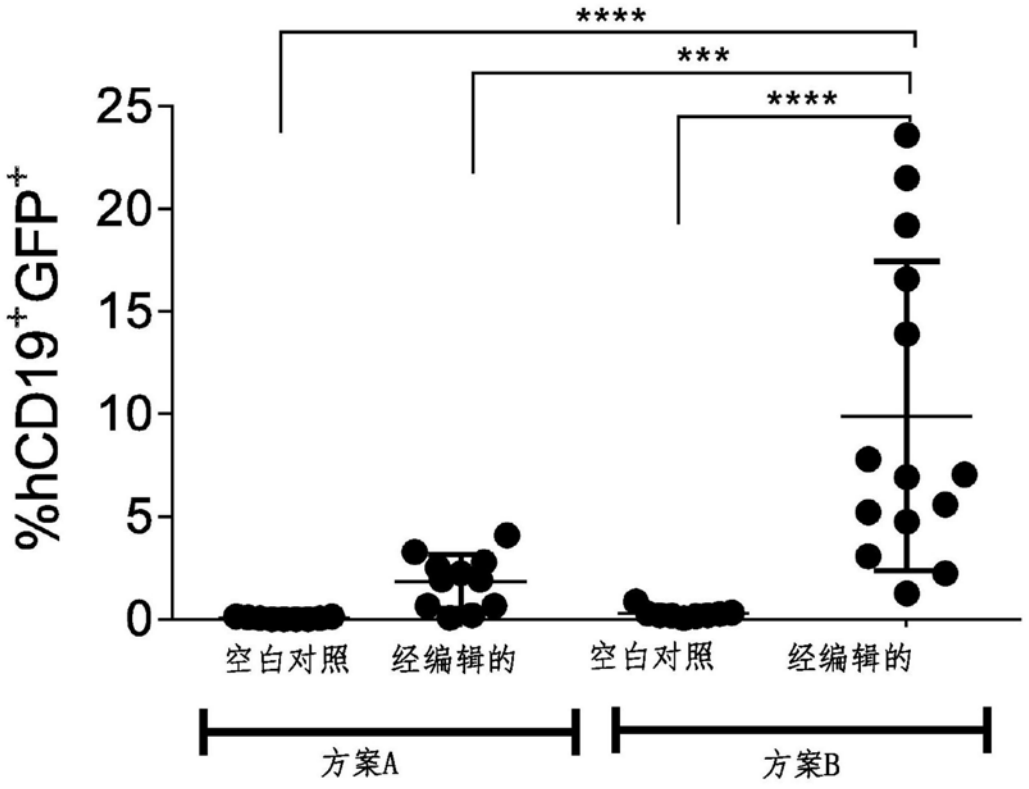

****
***
****
25
20
15
10
5
0
%hCD19+GFP+
空白对照
经编辑的
空白对照
经编辑的
方案A
方案B

图7

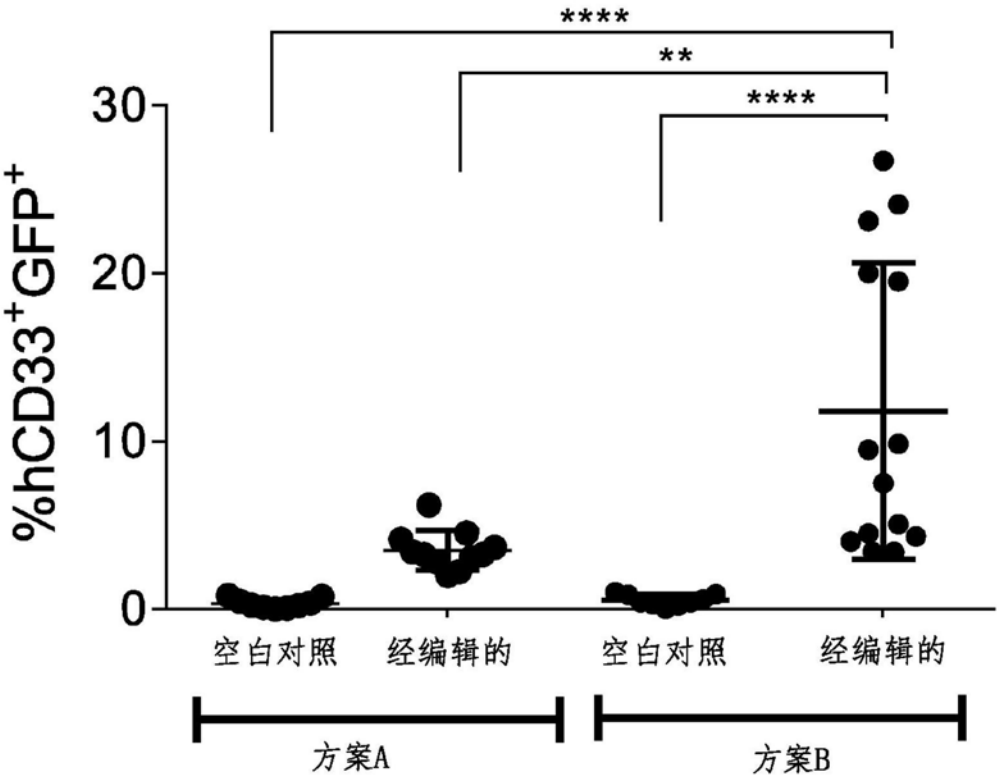

****
**
****
30
20
10
0
%hCD33+GFP+
空白对照
经编辑的
空白对照
经编辑的
方案A
方案B

图8