



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104540852 B

(45)授权公告日 2018.10.02

(21)申请号 201380041416.1

(22)申请日 2013.08.12

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104540852 A

(43)申请公布日 2015.04.22

(30)优先权数据

61/682,349 2012.08.13 US

61/703,342 2012.09.20 US

61/734,398 2012.12.07 US

61/761,383 2013.02.06 US

61/828,258 2013.05.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.02.04

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/054456 2013.08.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/028354 EN 2014.02.20

(73)专利权人 瑞泽恩制药公司

地址 美国纽约州

(72)发明人 G·D·扬科普洛斯

N·J·帕帕多普洛斯 A·J·墨菲

N·斯塔尔

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 张莉 黄革生

(51)Int.Cl.

C07K 16/40(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61P 3/06(2006.01)

(56)对比文件

WO 2011111007 A2, 2011.09.15, 权利要求1-14, 17, 31, 说明书第6页第4-5段, 第23页第2-4段, 第50页倒数第1-3段-第51页第1-3段, 实施例1-2, 表5-7.

WO 2011111007 A2, 2011.09.15, 权利要求1-14, 17, 31, 说明书第6页第4-5段, 第23页第2-4段, 第50页倒数第1-3段-第51页第1-3段, 实施例1-2, 表5-7.

CN 102245641 A, 2011.11.16, 说明书实施例4, 8, 11-17以及表5-7, 27.

CN 102245641 A, 2011.11.16, 说明书实施例4, 8, 11-17以及表5-7, 27.

审查员 高赞

权利要求书2页 说明书51页

序列表237页 附图11页

(54)发明名称

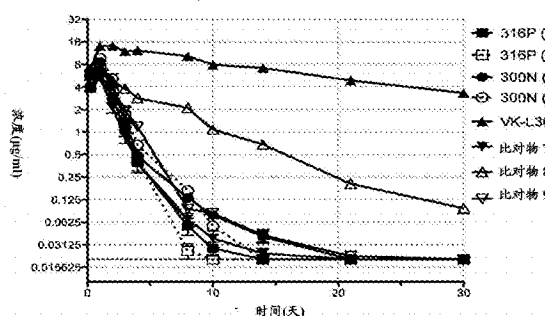
具有pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体

(57)摘要

本发明提供在中性pH比在酸性pH以更大亲和力和专一地与蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9(PCSK9)结合的抗体及其抗原结合片段。本发明之抗体相较于不具有pH-依赖性结合特性之抗体,可以具有一或多个氨基酸改变。例如,本发明包括在一或多个互补决定区具有一或多个组氨酸取代的抗-PCSK9抗体。本发明的具有pH-依赖性结合性质之抗体,相较于不具有pH-依赖性结合性质之抗-PCSK9抗体,延长长时间地保留在动物对象的循环中和展现出降胆固醇活性。本发

明之抗体因此可用于治疗与升高的HDL胆固醇有关之疾病和病症,其中本发明之抗体,相较于不具有pH-依赖性结合性质之抗体,可以以较低剂量及/或较低频率施用于病患。

表达人 PCSK9 的小鼠



1. 一种与人原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 结合之分离的抗体或其抗原结合片段, 其中:

(a) 按表面等离子体共振测定, 该抗体或其抗原结合片段在中性pH比在酸性pH以高至少13倍的亲和力与PCSK9结合;

(b) 按表面等离子体共振测定, 在25℃时该抗体或其抗原结合片段与PCSK9结合之酸性/中性 K_d 比值大于12.5;

(c) 按表面等离子体共振测定, 在25℃时该抗体或其抗原结合片段与PCSK9结合之酸性/中性 k_d 比值大于7.5;

(d) 按表面等离子体共振测定, 在25℃时该抗体或其抗原结合片段与PCSK9结合之酸性/中性 $t^{1/2}$ 比值小于0.14;

(e) 该抗体或其抗原结合片段在25℃及酸性pH以小于4.5分钟之解离半衰期 ($t^{1/2}$) 与PCSK9结合, 其中该抗体或其抗原结合片段在25℃及中性pH以大于35分钟之 $t^{1/2}$ 与PCSK9结合;

(f) 按表面等离子体共振测定, 该抗体或其抗原结合片段在酸性pH与PCSK9结合之 $t^{1/2}$ 比该抗体在中性pH与PCSK9结合之 $t^{1/2}$ 短至少10倍; 或

(g) 该抗体或其抗原结合片段在中性pH比在酸性pH以高至少12倍的亲和力与PCSK9结合, 其中该抗体或其抗原结合片段在酸性pH与PCSK9结合之 $t^{1/2}$ 比该抗体在中性pH与PCSK9结合之 $t^{1/2}$ 短至少10倍;

且其中该抗体或其抗原结合片段包含3个重链互补决定区 (HCDR1、HCDR2和HCDR3) 及3个轻链互补决定区 (LCDR1、LCDR2和LCDR3),

其中HCDR1序列为SEQ ID NO:220;

其中HCDR2序列为SEQ ID NO:222;

其中HCDR3序列为SEQ ID NO:224或788;

其中LCDR1序列为SEQ ID NO:802;

其中LCDR2序列为SEQ ID NO:230; 及

其中LCDR3序列为SEQ ID NO:232。

2. 权利要求1的分离的抗体或其抗原结合片段, 其中, 在(a)中, 该抗体或其抗原结合片段在中性pH比在酸性pH以高至少14或15倍的亲和力与PCSK9结合。

3. 权利要求1的分离的抗体或抗原结合片段, 其中, 在(e)中, 该抗体或其抗原结合片段在25℃及酸性pH以小于2分钟或小于1.5分钟之解离半衰期 ($t^{1/2}$) 与PCSK9结合, 其中该抗体或其抗原结合片段在25℃及中性pH以大于35分钟之 $t^{1/2}$ 与PCSK9结合。

4. 权利要求1的分离的抗体或抗原结合片段, 其中在(f)中, 该抗体或其抗原结合片段在酸性pH与PCSK9结合之 $t^{1/2}$ 比该抗体在中性pH与hPCSK9结合之 $t^{1/2}$ 短至少15倍或至少20倍。

5. 权利要求1至4之任一项的分离的抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体或其抗原结合片段在中性pH以如下 IC_{50} 阻断人原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 和低密度脂蛋白受体 (LDLR) 间的相互作用, 其中所述 IC_{50} 值比该抗体或其抗原结合片段在酸性pH的PCSK9/LDLR阻断 IC_{50} 值小至少36倍。

6. 权利要求1至4之任一项的分离的抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体或其抗原结合

片段当以10mg/kg之单一剂量施用给对象时,与基线相比使血清LDL-C降低至少33%,且其中该血清LDL-C降低在施用后持续至少26天、或至少33天。

7. 权利要求1至4之任一项目的分离的抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其抗原结合片段当以10mg/kg之单一剂量施用给对象时,与基线相比使血清LDL-C降低至少15%,且其中该血清LDL-C降低在施用后持续至少42天或至少55天。

8. 权利要求1至4之任一项目的分离的抗体或其抗原结合片段,其中该抗体或其抗原结合片段包含重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR),

(a) 其中HCVR序列为SEQ ID NO:218;且其中LCVR序列为含有L30H氨基酸取代之SEQ ID NO:226的变体;或

(b) 其中HCVR序列为含有D106H氨基酸取代之SEQ ID NO:218的变体;且其中LCVR序列为含有L30H氨基酸取代之SEQ ID NO:226的变体。

9. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至4之任一项目的分离的抗体或其抗原结合片段。

10. 根据权利要求1至4之任一项目的分离的抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗高胆固醇血症或用于降低血清LDL-C水平的药物中的用途。

具有pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体

技术领域

[0001] 本发明涉及特异地与原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 相互作用的抗原结合分子, 及此等分子治疗高胆固醇血症及其它特征为胆固醇水平升高的相关病症的用途。

背景技术

[0002] 原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 为一种原蛋白转化酶, 属于分泌性枯草杆菌酶 (subtilase) 家族之蛋白酶K亚家族。此编码的蛋白被合成为可溶性酶原, 其在内质网中经历自催化的分子内加工。循环PCSK9与肝细胞表面上的低密度脂蛋白受体 (LDLR) 结合, 并靶向破坏该受体。此过程降低了肝结合和移除LDL胆固醇 (LDL-C) 的能力, 因此造成LDL-C水平增加。特异与PCSK9结合并阻断其与LDL受体之相互作用的抗体已被证明, 对于降低人受试者中血浆LDL-C量具有治疗上的效用。(参见, 例如Stein等人, New Engl. J. Med. 2012; 366: 1108-1118)。

[0003] 产生治疗效用所需的抗体给药剂量及/或给药频率一般取决于可被单一抗体分子中和的抗原数。例如, 如果在抗体于宿主内被靶向降解前该抗体仅可结合及中和一个抗原, 则必须施用相当大量的抗体以产生治疗效用、和/或必须相对频繁地施用抗体。另一方面, 若单一抗体在降解前能重复地与多个抗原结合, 则为了产生有效的治疗反应, 所需施用的抗体减少, 且可以以较低的频率给药。

[0004] 本领域需要能结合PCSK9的新治疗分子, 与目前已知和可得的PCSK9拮抗剂相比, 该新治疗分子可以更长期地和/或以更低的给药量产生有效治疗反应。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供对原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型 (PCSK9) 具有pH-依赖性结合的抗体和其抗原结合片段。例如, 本发明包括在中性pH中比在酸性pH中以较大亲和力与PCSK9结合的抗体及其抗原结合片段 (亦即, 在酸性pH中结合亲和力降低)。如文中所述之实施例中所示, 在酸性pH中结合亲和力降低之抗-PCSK9抗体, 相较于在酸性pH中不显示结合亲和力降低之抗体, 具有各种改良的/增进的生物特性。例如, 在酸性pH中结合亲和力降低之本发明抗-PCSK9抗体, 当施用给动物对象 (包括人类病患) 时, 相较于在酸性pH中不具有降低的结合亲和力之抗-PCSK9抗体, 其在循环中具有较长的半衰期。换言之, 在酸性pH中结合PCSK9的亲和力降低之本发明抗-PCSK9抗体, 比缺乏pH-依赖性结合之抗-PCSK9抗体, 被更缓慢地从循环中清除。更缓慢的抗体清除 (亦即较长的循环半衰期) 与本发明抗体较长的降胆固醇效力相关。因此, 本发明之抗体可以较低频率及/或较低剂量地施用于对象, 并且与在酸性pH中不具有降低的结合亲和力之抗-PCSK9抗体相比, 仍具有相等 (或更佳) 的效力。

[0007] 不受限于理论, 据信, 相较于中性pH, 在酸性pH中具有较低结合亲和力之抗-PCSK9抗体, 会在内涵体 (endosome) 的酸性环境中与抗原解离, 并被再循环到血浆, 在该处其能进行另外回合的治疗性抗原结合。此现象称为「抗体的再循环」或「捉放」, 因为单一抗体分子

可结合和中和多个抗原,该现象能大大地改善抗体的体内效力。相反地,相较于中性pH,在酸性pH中以相等或较大的亲和力与PCSK9结合之抗体,由于其在内涵体中与抗原的强力结合,仅在单次抗体-抗原结合后,即循着路径到达溶酶体以降解。

[0008] 抗-PCSK9抗体之结合特性可在体外藉由例如表面等离子体共振来定量,其可以提供抗体与PCSK9在中性pH和酸性pH中结合时的结合性质的数值(例如 k_a 、 k_d 、 K_D 、 $t_{1/2}$ 等)。这些参数可用于确定抗体与PCSK9结合是否具有pH-依赖性结合特性。本发明因此包括,按表面等离子体共振测定,在中性pH中比在酸性pH中以至少高5倍的亲和力与PCSK9结合的抗体或其抗原结合片段(或反言之,按表面等离子体共振所测,该抗体在酸性pH中比在中性pH中以至少低5倍的亲和力与PCSK9结合)。本发明亦包括与PCSK9结合之抗体或其抗原结合片段,其中,如表面等离子体共振所测,其在酸性pH中结合PCSK9之 $t_{1/2}$ 比在中性pH中结合PCSK9之 $t_{1/2}$ 短至少5倍(或反言之,如表面等离子体共振所测,该抗体在中性pH中结合PCSK9之 $t_{1/2}$ 比其在酸性pH中结合PCSK9之 $t_{1/2}$ 长至少5倍)。根据某些实施方案,本发明提供,在中性pH中比在酸性pH中以高至少5倍之亲和力与PCSK9结合、且在酸性pH中与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 比在中性pH中与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 短至少5倍的抗-PCSK9抗体。

[0009] 根据本发明特定的实施方案,提供抗-PCSK9抗体,当其以约10mg/kg之剂量施用给对象时,与基线相比降低血清LDL-C至少25%,并维持血清LDL-C的降低至少20天。

[0010] 本发明之抗-PCSK9抗体可例如藉由使不具有pH-依赖性结合或仅具有中间型pH-依赖性结合之亲本抗-PCSK9抗体的氨基酸序列突变,藉此产生具有pH-依赖性结合的变体抗-PCSK9抗体。例如,可以将亲本抗-PCSK9抗体之一或多个互补决定区(CDR)内的一或多个氨基酸改变为组氨酸残基,该生成的组氨酸变体抗体可以就pH-依赖性结合(例如相较于在中性pH中,在酸性pH中对PCSK9的亲和力降低),进行测试。

[0011] 根据本发明可以在氨基酸序列水平作修饰以产生具有增进的pH-依赖性结合性质之变体抗-PCSK9抗体的一个示例性亲本抗-PCSK9抗体,为称作300N的抗体。备选地,可以使用包含抗体300N之重链和轻链可变区(HCVR/LCVR)(亦即包括SEQ ID NO:218/226)或包括抗体300N之重链和轻链CDR(HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3)(亦即包括SEQ ID NOs:220-222-224-228-230-232)的任何抗-PCSK9抗体,作为亲本抗体,经由组氨酸取代诱变从其产生具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体。此外,包括本文表1中所述之HCVR/LCVR氨基酸序列对、或HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3氨基酸序列的任何抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,可作为亲本抗体,经由组氨酸取代诱变从其产生具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体。

[0012] 本发明包括治疗疾病和病症之方法,其中该疾病和病症藉由拮抗PCSK9,例如藉由阻断PCSK9与LDL受体(LDLR)之相互作用,为可治疗及/或改善的。根据本发明此方面之方法包括:给有此需要之对象施用包含具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段的药物组合物。根据本发明此方面之方法可用于治疗,例如高胆固醇血症和如文中他处所述及的其它相关疾病或病症。

[0013] 本发明亦包括治疗性给药疗法,其包括:给有此需要之对象施用多个剂量之具有pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体。根据本发明此方面的特定实施方案,具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体的各个剂量可以以低于一个月一次之频率施用于对象(例如每二个月一次、每三个月一次、每四个月一次等)。

[0014] 本发明包括：具有pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段用于治疗疾病和病症，其中所述疾病和病症通过拮抗PCSK9，例如通过阻断PCSK9与LDL受体 (LDLR) 的相互作用，是可治疗的和/或得到改善，所述疾病和病症包括本文特别述及的任何示例性PCSK9相关疾病和病症。具有pH-依赖性结合特性的本发明抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段可以根据本文教导的治疗性给药疗法予以施用。

[0015] 本发明包括药物组合物用于治疗疾病和病症，其中所述疾病和病症通过拮抗PCSK9，例如通过阻断PCSK9与LDL受体 (LDLR) 的相互作用，是可治疗的和/或得到改善，所述疾病和病症优选本文在治疗可以通过拮抗PCSK9予以治疗和/或改善的疾病和病症的方法中所教导的那些疾病和病症。根据本发明此方面的药物组合物可以包含用于治疗如下疾病和病症的具有pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段，其中所述疾病和病症可以通过拮抗PCSK9得到治疗和/或改善。本发明的药物组合物可以根据本文教导的治疗性给药疗法进行施用。

[0016] 从后续的发明详述中，本发明其它的实施方案将是显而易见的。

附图说明

[0017] 图1显示，在以1mg/kg剂量给小鼠皮下施用抗PCSK9抗体后，在不同时间点在小鼠中测定的抗PCSK9抗体的血清浓度，其中所述小鼠仅表达小鼠PCSK9 (即，不表达人PCSK9)。

[0018] 图2A、2B和2C显示，在以1mg/kg剂量给小鼠皮下施用抗PCSK9抗体后，在不同时间点在小鼠中测定的抗PCSK9抗体的血清浓度，其中所述小鼠表达人PCSK9 (替代小鼠PCSK9)。用于图2A、2B和2C所述实验中的抗体描述在本文表5中。

[0019] 图3A-3G显示从表面等离子体共振结合实验获得的传感图，在所述实验中抗PCSK9抗体被允许在中性pH (pH7.4) 与人PCSK9抗原结合，之后转移至具有不同pH (7.2、7.4、6.0和5.75) 的缓冲液用于解离相。实验中所用抗体为：316P (v1) 和300N (v2) (图3A)；VH-D106H和VK-L30H (图3B)；VH-D106H/VK-L30H和比对照物1 (图3C)；比对照物2和比对照物3 (图3D)；比对照物4和比对照物5 (图3E)；比对照物6和比对照物7 (图3F)；和比对照物8和比对照物9 (图3G)。每幅图中的各条线代表相应抗体在不同浓度的结合反应。用于这些实验的抗体描述在本文表5中。所有实验在37℃进行。解离半衰期值 ($t_{1/2}$) 标注在各个传感图的上方。

[0020] 发明详述

[0021] 在描述本发明之前，应了解，本发明不限于所述的特定方法和实验条件，因为此等方法和条件可改变。亦应了解，文中所用的术语仅作为描述特定实施方案之目的，并不旨在构成限制，本发明之范围仅受限于后附的权利要求书。

[0022] 除非另有说明，否则文中所用的所有技术和科学术语具有如本发明所属技术之一般技术人员所通常理解的含义。如文中所用，术语“大约”当用于具体述及的数值时，指该值可以从该述及的值发生不大于1%的偏离。例如，如文中所用，表述“约100”包括99和101及所有介于之间的值 (例如99.1、99.2、99.3、99.4等)。

[0023] 现描述优选方法和材料，但是在施行或试验本发明时可使用与文中所述类似或相当的任何方法和材料。

[0024] 一般定义

[0025] 表述“原蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型”、“PCSK9”或“PCSK9片段”及其类

似表述,在文中,除非特别指出来自非人物种(例如“小鼠PCSK9”、“小鼠PCSK9片段”、“猴PCSK9”、“猴PCSK9片段”等),否则涉及人PCSK9蛋白或片段。人PCSK9(有时在文中缩写为“hPCSK9”)具有如SEQ ID NO:755所述之氨基酸。

[0026] 术语“抗体”如文中所用,系指包括至少一个与特定抗原(例如PCSK9)特异性结合或相互作用的互补决定区(CDR)的、任何抗原结合分子或分子复合物。术语“抗体”包括:包含四条多肽链——藉由二硫键相连的二条重(H)链和二条轻(L)链——的免疫球蛋白分子以及其多聚体(例如IgM)。每条重链包括重链可变区(文中缩写为HCVR或V_H)及重链恒定区。重链恒定区包括三个域,C_H1、C_H2和C_H3。每条轻链系包括轻链可变区(文中缩写为LCVR或V_L)及轻链恒定区。轻链恒定区包括一个域(C_L1)。V_H和V_L区可进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),其间散布着较保守性区域,称为构架区(FR)。每个V_H和V_L由三个CDR和四个FR组成,按以下列顺序从氨基端排列至羧基端:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。在本发明不同的实施方案中,抗体(或其抗原结合部分)之FR可以与人种系序列相同,或可以经自然或人工修饰。氨基酸共有序列可以基于二或多个CDR之并排(side-by-side)分析来定义。术语“抗体”在本文中涵盖重组抗体。

[0027] 术语“抗体”,如文中所用,亦包括全抗体分子之抗原结合片段。术语抗体之“抗原结合部分”、抗体之“抗原结合片段”等等,如文中所用,包括任何与抗原特异性结合形成复合物之天然的、可酶促获得的、合成的或基因工程化的多肽或糖蛋白。抗体之抗原结合片段可以使用任何合适的标准技术,例如蛋白酶解消化、或涉及操作和表达编码抗体可变区和可选地恒定区之DNA的重组基因工程技术,衍生自例如全抗体分子。此DNA为已知的和/或容易地从例如商业来源、DNA文库(包括,例如噬菌体-抗体文库)取得,或可合成。可以通过化学方式或藉由使用分子生物技术来测序和操作此DNA,例如将一或多个可变及/或恒定区安排成合适的构型,或导入密码子,产生半胱氨酸残基、修饰、添加或缺失氨基酸等。

[0028] 抗原结合片段之非限定实例包括:(i) Fab片段;(ii) F(ab')₂片段;(iii) Fd片段;(iv) Fv片段;(v) 单链Fv(scFv)分子;(vi) dAb片段;和(vii)由模拟抗体高变区之氨基酸残基组成的最小识别单位(例如分离的互补决定区(CDR),例如CDR3肽),或限制的FR3-CDR3-FR4肽(constrained peptide)。其它工程化分子,例如域特异性抗体、单域抗体、域缺失抗体、嵌合抗体、CDR-嫁接抗体、双抗体、三抗体、四抗体、微抗体、纳米抗体(例如单价纳米抗体、双价纳米抗体等)、小模块免疫药(SMIP)及鲨可变IgNAR域,亦涵盖在文中所用的“抗原结合片段”之表述内。

[0029] 抗体之抗原结合片段典型地包括至少一个可变域。可变域可为任何大小或氨基酸组成,且一般包括与一或多个构架序列相邻或符合读框的至少一个CDR。在具有与V_L域结合的V_H域之抗原结合片段中,V_H和V_L域的彼此相对位置可以为任何合适的安排方式。例如可变区可为二聚体,含有V_H-V_H、V_H-V_L或V_L-V_L二聚体。备选地,抗体之抗原结合片段可含有单体V_H或V_L区。

[0030] 在特定的实施方案中,抗体之抗原结合片段可含有与至少一个恒定域共价连接的至少一个可变域。可以存在于本发明之抗体的抗原结合片段中的非限制性示例性可变和恒定域构型包括:(i) V_H-CH1;(ii) V_H-CH2;(iii) V_H-CH3;(iv) V_H-CH1-CH2;(v) V_H-CH1-CH2-CH3;(vi) V_H-CH2-CH3;(vii) V_H-CL;(viii) V_L-CH1;(ix) V_L-CH2;(x) V_L-CH3;(xi) V_L-CH1-CH2;(xii) V_L-CH1-CH2-CH3;(xiii) V_L-CH2-CH3;及(xiv) V_L-CL。在任何可变和恒定域构型

中,包括上列任何的示例性构型,可变域和恒定域可直接彼此相连接或可藉由完整或部分的绞链区或接头区相连。绞链区可由至少2个(例如5、10、15、20、40、60或更多个)氨基酸组成,其在单一多肽分子中相邻的可变和/或恒定域间产生柔性或半柔性连结。在一些实施方案中,绞链区由2至60个氨基酸,例如5-50个氨基酸或10-40个氨基酸组成。再者,本发明之抗体的抗原结合片段可以包括任何上列的可变和恒定域构型的同源二聚体或异源二聚体(或其它多聚体),其中所述构型非共价或共价地彼此相互连接和/或与一或多个单体VH或VL域连接(例如以二硫键)。

[0031] 术语“人抗体”,如文中所用,旨在包括具有源自人种系免疫球蛋白序列之可变和恒定区的抗体。本发明之人抗体可以,例如在CDR中及特别是CDR3中,包括非由人种系免疫球蛋白序列编码之氨基酸残基(例如藉由随机或体外定点诱变或体内体细胞突变而导入的突变)。然而,术语“人抗体”,如文中所用,不旨在包括这样的抗体,其中衍生自其它哺乳动物物种(例如小鼠)之种系的CDR序列被稼接到人构架序列上。在某些实施方案中,人抗体可以是重组人抗体,定义见下文。

[0032] 术语“重组人抗体”,如文中所用,旨在包括通过重组方法制备、表达、构建、或分离的所有人抗体,例如,使用转染至宿主细胞中的重组表达载体(进一步详述于下)表达的抗体,由重组的组合人抗体文库(进一步详述于下)分离的抗体,由经人免疫球蛋白基因转基因之动物(例如小鼠)分离的抗体(参见,例如Taylor等人(1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295),或通过涉及将人免疫球蛋白基因序列与其它DNA序列拼接的任何其它方法而制备、表达、产生或分离的抗体。重组人抗体具有源自人种系免疫球蛋白序列之可变区和恒定区。然而,在一些实施方案中,重组人抗体发生体外诱变(或,当使用以人Ig序列转基因的动物时,体内体细胞诱变),且因此重组抗体之VH和VL区的氨基酸序列,尽管源自人种系VH和VL序列且与之相关,但可能并不天然存在于体内人抗体种系库(repertoire)中。

[0033] 人抗体可以以二种与绞链异质性有关之形式存在。第一种形式,免疫球蛋白分子包括约150-160kDa的稳定四链结构,其中二聚体藉由链间重链二硫键靠在一起。第二种形式,二聚体不经由二硫键连接,形成由共价偶联的轻链和重链组成的约75-80kDa之分子(半抗体)。这些形式极难分离,即使在亲和纯化后。

[0034] 在各种完整的IgG同种型中,第二种形式出现的频率系因(但不限于)与抗体之绞链区同种型有关的结构差异所致。在人IgG4绞链之绞链区中单一氨基酸取代可显著地降低第二种形式的出现(Angal等人(1993) Molecular Immunology 30:105),达到使用人IgG1绞链时所典型观察到的水平。本发明涵盖绞链、CH2或CH3区中具有一或多个突变之抗体,所述突变可能是期望的,例如在生产上,用以改善期望抗体形式之产率。

[0035] “分离的抗体”,如文中所用,指已经获得鉴定、以及从其天然环境的至少一个成分中分离和/或回收的抗体。例如,已经从生物体的至少一个成分中、或从抗体天然所在的组织或细胞中、或天然产生抗体的组织或细胞中分离或移出之抗体,是本发明的“分离抗体”。分离的抗体亦包括重组细胞内的原位抗体。分离的抗体为已经历经至少一个纯化或分离步骤之抗体。根据一些实施方案,分离的抗体可以实质性地不含有其它细胞物质和/或化学物。

[0036] “中和”或“阻断”抗体,如文中所用,旨在指这样的抗体,该抗体与PCSK9之结合降低或可检查地抑制PCSK9和LDL受体(LDLR)或LDLR之胞外片段间的相互作用。

[0037] 相较于抗体所源自的相应种系序列,文中所公开的抗-PCSK9抗体可在重链和轻链可变域之构架及/或CDR区中包括一或多个氨基酸取代、插入及/或缺失(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个取代,和/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个插入,和/或1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个缺失)。此等突变可藉由将文中所揭示之氨基酸序列与得自例如公开的抗体序列文库之种系序列相比较,容易地加以确定。赋予本发明抗-PCSK9抗体pH-依赖性结合特性之特定的氨基酸改变详细论述于文中他处。本发明包括由任何文中所揭示的氨基酸序列所衍生之抗体及其抗原结合片段,其中在一或多个构架及/或CDR区中的一或多个氨基酸(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个氨基酸)突变成抗体所源自的种系序列的对应残基、或另一种人种系序列之对应残基、或对应种系残基之保守氨基酸取代(此等序列之改变在文中统称为“种系突变”)。本领域技术人员,由文中所揭示之重链和轻链可变区序列开始,可容易地制造许多包括一或多个单种系突变或其组合之抗体和抗原结合片段。在一些实施方案中,VH及/或VL域内的所有构架及/或CDR残基回复突变为该抗体源自之原始种系序列中存在的残基。在其它实施方案中,仅特定的残基回复突变到原始的种系序列,例如仅存在于FR1的前8个氨基酸中或FR4的后8个氨基酸中的突变残基,或仅存在于CDR1、CDR2或CDR3内的突变残基。在其它的实施方案中,一或多个构架及/或CDR残基突变成不同种系序列(亦即,与抗体最初源自之种系序列不同的种系序列)之对应残基。再者,本发明之抗体可以在构架及/或CDR区内含有任何的二或多个种系突变之组合,例如,其中一些单残基突变成特定种系序列之对应残基,而一些与原始种系序列不同的其它残基维持原样或突变成不同种系序列之对应残基。一旦得到后,含有一或多个种系突变之抗体和抗原结合片段可容易地试验其一或多种期望的性质,例如改善的结合特异性、增加的结合亲和力、改善或增进的拮抗剂或激动剂生物性质(视情况而定)、降低的免疫原性等。以此通用方法所得的抗体和抗原结合片段涵盖在本发明中。

[0038] 本发明亦包括抗-PCSK9抗体,其包含具有一或多个保守取代之文中所揭示的任何HCVR、LCVR及/或CDR氨基酸序列的变体。例如,本发明包括抗-PCSK9抗体,其具有,相对于文中所揭示之任何HCVR、LCVR及/或CDR氨基酸序列,带有例如10个或更少、8个或更少、6个或更少、4个或更少、3个或更少、2个或更少之保守性氨基酸取代的HCVR、LCVR及/或CDR氨基酸序列。

[0039] 术语“表位”指与抗体分子可变区中称为互补位(paratope)的特异性抗原结合位置相互作用之抗原决定簇。单一抗原可具有一个以上的表位。因此,不同的抗体可与抗原的不同区域结合并可具有不同的生物效应。表位可为构象或线性的。构象表位由来自线性多肽链的不同区段上的氨基酸在空间上靠拢而形成。线性表位由多肽链中相邻的氨基酸残基产生。在一些情况下,表位可以包括抗原上的糖、磷酸基或磺酰基结构部分。

[0040] 术语“实质上同一”或“实质上相同”,当涉及核酸或其片段时,表示:当通过合适的核苷酸插入或缺失与另一核酸(或其互补链)最佳对齐后,以任何熟知的序列同一性算法,例如FASTA、BLAST或Gap来测量,在至少约95%、优选地至少约96%、97%、98%或99%的核苷酸碱基中存在核苷酸序列相同性,见下面的讨论。在本发明公开中就核酸序列述及序列同一性百分数时,除非另有说明,否则该百分数旨在相对于相应参考核酸序列的全长进行计算。与参照核酸分子具有实质上同一性的核酸分子,在一些情况下,可编码与参照核酸分子所编码的多肽具有相同或实质上类似的氨基酸序列之多肽。

[0041] 应用于多肽时,术语“实质上相似性”或“实质上相似”指,二个肽序列,当以例如GAP或BESTFIT程序使用默认空位权重进行最佳对齐后,享有至少95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在本公开中就氨基酸序列述及序列同一性百分数时,除非另有说明,否则该百分数旨在相对于相应参考氨基酸序列的全长进行计算。优选地,不同的残基位置系相差在保守性氨基酸取代。“保守性氨基酸取代”为其中一个氨基酸残基经另一带有化学性质类似(例如电荷或疏水性)的侧链(R基团)之氨基酸残基所取代。一般而言,保守性氨基酸取代不会实质性地改变蛋白质的功能特性。在二个或多个不同氨基酸序列彼此相差保守性取代的情形中,可以上调序列同一性或相似度百分比,以就取代的保守性质作出校正。调整之方法为本领域技术人员所熟知。参见,例如Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24:307-331。具有化学性质类似之侧链的氨基酸组的实例包括:(1) 脂族侧链:甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸及异亮氨酸;(2) 脂族-羟基侧链:丝氨酸及苏氨酸;(3) 含酰胺侧链:天冬酰胺和谷氨酰胺;(4) 芳族侧链:苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸;(5) 碱性侧链:赖氨酸、精氨酸及组氨酸;(6) 酸性侧链:天冬氨酸和谷氨酸,及(7) 含硫侧链:半胱氨酸和甲硫氨酸。优选的保守性氨基酸取代组为:缬氨酸-亮氨酸-异亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、赖氨酸-精氨酸、丙氨酸-缬氨酸、谷氨酸-天冬氨酸、及天冬酰胺-谷氨酰胺。备选地,保守性置换为在Gonnet等人(1992) *Science* 256:1443-1445所揭示的PAM250对数似然矩阵中具有正值之任何变化。“中度保守性”置换为在PAM250对数似然矩阵中具有非负值之任何变化。

[0042] 多肽之序列相似性,亦称作序列同一性,典型地使用序列分析软件来测量。蛋白分析软件通过使用分配给各种取代、缺失和其它修饰作用(包括保守性氨基酸取代)的相似性量度值,进行相似序列的匹配。例如,GCG软件含有程序例如Gap和Bestfit,其可使用默认参数,测定密切相关的多肽间,例如来自不同生物物种之同源多肽,或野生型和其突变蛋白间之序列同源性或序列同一性。参见,例如GCG Version 6.1。多肽序列亦可使用FASTA(一种GCG Version 6.1内的程序),利用默认或建议参数,作比较。FASTA(例如FASTA2和FASTA3)提供查询序列和搜寻序列间最佳重叠区的比对和序列同一性百分比(Pearson (2000) *supra*)。当将本发明序列与含有大量来自不同生物体的序列的数据库作比较时,另一优选的算法为使用默认参数之计算机程序BLAST,特别是BLASTP或TBLASTN。参见,例如Altschul等人(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-410及Altschul等人(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-402。

[0043] 具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体

[0044] 本发明提供显示pH-依赖性结合特性之抗体及其抗原结合片段。如文中所用,表述“pH-依赖性结合”指,抗体或其抗原结合片段表现出“在酸性pH中相较于中性pH中与PCSK9的结合下降”(就本公开之目的,二个表述可互换使用)。例如,“带有pH-依赖性结合特性”的抗体包括在中性pH比在酸性pH时以较大亲和力与PCSK9结合的抗体及其抗原结合片段。在一些实施方案中,本发明之抗体及其抗原结合片段在中性pH中比在酸性pH中以高至少3、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多倍的亲和力与PCSK9结合。表述“具有pH-依赖性结合特性”的抗体亦包括如文中他处所定义的带有“中间pH-依赖性结合特性”之抗体。

[0045] 抗体对抗原(例如PCSK9)之“亲和力”,就本公开之目的,以抗体的 K_D 表示。抗体的 K_D 指抗体-抗原相互作用之平衡解离常数。就抗体与其抗原结合而言 K_D 值越大,则抗体对于此

特定抗原之结合亲和力越弱。因此,如文中所用,“在中性pH比在酸性pH具更高亲和力”(或等同表述“pH-依赖性结合”)系指,在酸性时抗体与PCSK9结合之 K_D 大于在中性时抗体与PCSK9结合之 K_D 。例如,在本发明中,若在酸性pH时抗体与PCSK9结合之 K_D 大于中性pH时抗体与PCSK9结合之 K_D 至少约3倍,则此抗体被视为在中性pH比在酸性pH时以更高亲和力与PCSK9结合。因此,本发明包括抗体及其抗原结合片段,其在酸性pH与PCSK9结合之 K_D 比在中性pH时与PCSK9结合之 K_D 大至少约3、5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多倍(意味着,在中性pH时该抗体或其抗原结合片段与PCSK9结合之亲和力比在酸性pH时大至少约3、5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多倍)。

[0046] 抗体对于特定抗原之结合性质亦可藉由抗体的 k_d 来表示。抗体的 k_d 指抗体对于特定抗原之解离速率常数,以秒的倒数来表示(亦即 sec^{-1})。 k_d 值增加意味着抗体对其抗原之结合较弱。本发明因此包括,相较于中性pH,在酸性pH时以较高 k_d 值与PCSK9结合的抗体。本发明包括在酸性pH时与PCSK9结合之 k_d 比在中性pH时与PCSK9结合之 k_d 大至少约3、5、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100或更多倍的抗体及其抗原结合片段。

[0047] 抗体对于特定抗原之结合性质亦可藉由抗体的 $t_{1/2}$ 来表示。抗体之 $t_{1/2}$ 系指抗体-抗原相互作用之半衰期。因此,根据本发明,带有“pH-依赖性结合特性”(或等同词“相较于中性pH,在酸性pH时与PCSK9结合降低”)之抗体,包括在酸性pH比在中性pH时以较短的 $t_{1/2}$ 与PCSK9结合之抗体。例如,本发明包括在酸性pH与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 比中性pH时与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 短至少5倍的抗体或其抗原结合片段。例如,本发明包括在酸性pH时与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 比在中性pH时与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 短至少约5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或更多倍的抗体及其抗原结合片段。作为一个示例性实例,若抗-PCSK9抗体在中性pH时显示21分钟之 $t_{1/2}$,而在酸性pH时 $t_{1/2}$ 为3分钟,则就本公开之目的,该抗体在酸性pH与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 比该抗体在中性pH与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 短7倍[亦即21分钟除以3分钟]。

[0048] 在一些情况下,“在酸性pH中相较于在中性pH中与PCSK9结合降低”,以在酸性pH时抗体与PCSK9结合之 K_D 值与在中性pH时该抗体与PCSK9结合之 K_D 值的比值来表示(或反之亦然)。例如,就本发明之目的,若抗体或其抗原结合片段具有约3.0或更大的酸性/中性 K_D 比值,则该抗体或其抗原结合片段可被认为“在酸性pH相较于在中性pH与PCSK9的结合降低”。在一些示例性实施方案中,本发明之抗体或其抗原结合片段的酸性/中性 K_D 比可以为约3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0或更大。

[0049] 在一些情况下,“在酸性pH相较于在中性pH与PCSK9结合降低”,以在酸性pH时抗体与PCSK9结合之 k_d 值与在中性pH时抗体与PCSK9结合之 k_d 值的比值来表示(或反之亦然)。例如,就本发明之目的,若抗体或其抗原结合片段具有约3.0或更大的酸性/中性 k_d 比,则抗体或其抗原结合片段可被认为显示“在酸性pH相较于在中性pH与PCSK9结合降低”。在一些示例性实施方案中,本发明之抗体或其抗原结合片段的酸性/中性 k_d 比可以为约3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10.0、10.5、11.0、11.5、12.0、

12.5、13.0、13.5、14.0、14.5、15.0、20.0、25.0、30.0、40.0、50.0、60.0、70.0、100.0或更高。

[0050] 在一些情况下,“在酸性pH相较于在中性pH时与PCSK9结合降低”,以在酸性pH时抗体与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 值与在中性pH时抗体与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 值的比值来表示(或反之亦然)。例如,就本发明之目的,若抗体或其抗原结合片段具有约0.20或更小的酸性/中性 $t_{1/2}$ 比,则抗体或其抗原结合片段可被认为显示“在酸性pH相较于在中性pH时与PCSK9结合降低”。在一些示例性实施方案中,本发明之抗体或其抗原结合片段的酸性/中性 $t_{1/2}$ 比可以为约0.20、0.15、0.14、0.12、0.10、0.09、0.08、0.07、0.06、0.05、0.04、0.03、0.02、0.01或更低。

[0051] 在一些情况下,本发明之抗体,在酸性pH时相较于在中性pH时,可以以较低的亲和力(亦即较高的 K_D)及较短的 $t_{1/2}$ 与PCSK9结合。例如,本发明包括这样的抗体,所述抗体与PCSK9结合的亲和力在中性pH时比在酸性pH时高至少5倍、且在酸性pH时的 $t_{1/2}$ 比抗体与PCSK9在中性pH时结合之 $t_{1/2}$ 短至少5倍。然而,在一些情况中,在中性pH时比在酸性pH时具有较高的PCSK9结合亲和力(如以 K_D 值表示)的抗体,可能并不一定具有在酸性pH时比在中性pH时较短的 $t_{1/2}$ 。

[0052] 如文中所用,表述“酸性pH”指6.0或更低的pH(例如,低于约6.0,低于约5.5,低于约5.0,等等)。表述“酸性pH”包括约6.0、5.95、5.90、5.85、5.8、5.75、5.7、5.65、5.6、5.55、5.5、5.45、5.4、5.35、5.3、5.25、5.2、5.15、5.1、5.05、5.0或更低的pH值。

[0053] 如文中所用,表述“中性pH”指约7.0至约7.4的pH。表述“中性pH”包括约7.0、7.05、7.1、7.15、7.2、7.25、7.3、7.35及7.4之pH值。

[0054] 除非另行说明,否则:如果在酸性pH测定本发明抗体或其抗原结合片段的任何性质(例如, K_D 值、 K_d 值、 $t_{1/2}$ 时间、 IC_{50} 值等)、并与在中性pH时的相同性质比较(或反之亦然),则应当认为该比较性测量是在6.0的酸性pH和7.4的中性pH、以及温度20°C进行的测定。

[0055] K_D 值、 k_d 值和 $t_{1/2}$ 时间,如文中所示,可使用表面等离子体共振为基础的生物传感器来测定,用以表征抗体-抗原相互作用(参见,例如文中实施例3)。 K_D 值、 k_d 值和 $t_{1/2}$ 时间可于25°C或37°C测定。

[0056] 已发现,在酸性pH比在中性pH显示下降的PCSK9结合之抗体及其抗原结合片段,相对于在酸性pH比在中性pH不显示下降的PCSK9结合之抗体及其抗原结合片段,具有改良的药物动力学性质。例如,如文中提供的实施例所验证,在酸性pH比在中性pH显示下降的PCSK9结合的一些本发明抗体,当施用给动物对象时,相较于不具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体,表现出较缓慢的循环清除。根据本发明此方面,提供在酸性pH比在中性pH显示PCSK9结合下降之抗体,所述抗体,相对于在酸性pH比在中性pH不具有下降的PCSK9结合之抗体,具有至少慢2倍的循环清除。清除率可藉由抗体的半衰期来表示,其中较慢的清除与较长的半衰期相关。本发明亦包括在酸性pH比在中性pH具有下降的PCSK9结合之抗-PCSK9抗体,其中该抗体,当以约1mg/kg之剂量施用给表达人PCSK9之动物时,在施用后至少30天可以在动物的血清中检测到大于约1.0 μ g/ml之浓度。

[0057] 也已经发现,在酸性pH比在中性pH具有降低的PCSK9结合之抗体及其抗原结合片段,相对于在酸性pH比在中性pH不具有降低的PCSK9结合之抗体及其抗原结合片段,具有改良及延长的降胆固醇活性。例如,本发明提供:相较于在酸性pH不显示降低的PCSK9结合之

抗体及其抗原结合片段,提供延长的降LDL-C能力之抗-PCSK9抗体。根据本发明一些实施方案,提供抗-PCSK9抗体,所述抗体当以约10mg/kg之剂量施用给对象时,使血清LDL-C水平与基线相比降低至少25%,并维持此降低的血清LDL-C水平至少25天。在一些情况下,提供抗-PCSK9抗体,所述抗体当以约10mg/kg之剂量施用给对象时,使血清LDL-C水平与基线相比降低至少25%,并维持此降低的血清LDL-C水平例如25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45或更多天。如文中所用,术语“基线”,当其涉及LDL-C(或其它相关参数)时,指,临在将抗-PCSK9抗体(或其它比较性治疗介入措施)施用给对象之前测量的、该对象之血清中的LDL-C水平。

[0058] 本发明人已发现,至少在一些治疗情况下,对于与PCSK9结合,抗体具有太高的pH敏感度可能是有害的。亦即,在一些情况下,可能有利的是,抗体在酸性pH比在中性pH具有较低的结合亲和力,但仍然保留在酸性pH的一定程度的PCSK9结合亲和力。因此,根据本发明一些实施方案,提供具有中间pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体。

[0059] 如文中所用,表述“中间pH-依赖性结合特性”指,抗体或其抗原结合片段具有大于3.0但低于8.0之酸性/中性 K_D 比。在一些示例性实施方案中,具有“中间pH-依赖性结合特性”之抗体的酸性/中性 K_D 比为3.5至8.0;4.0至8.0;4.5至8.0;5.0至8.0;5.5至8.0;6.0至8.0;6.5至8.0;3.0至7.5;3.0至7.0;3.0至6.5;3.0至8.0;3.5至7.5;4.0至7.0;4.5至7.0;5.0至7.0;或4.5至6.5。在一些示例性实施方案中,具有“中间pH-依赖性结合特性”之抗体的酸性/中性 K_D 比为约3.0,约3.5,约4.0,约4.5,约5.0,约5.5,约6.0,约6.5,约7.0,约7.5或约8.0。具有“中间pH-依赖性结合特性”之抗-PCSK9抗体亦可具有低于约1.0但大于约0.15之酸性/中性 $t_{1/2}$ 比。为测定抗体是否具有如文中所定义的“中间pH-依赖性结合特性”,可以在25℃藉由表面等离子体共振测定酸性/中性 K_D 比及/或酸性/中性 $t_{1/2}$ 比。如文中其它地方所述,酸性/中性 K_D 比及/或酸性/中性 $t_{1/2}$ 比等,可以在6.0的酸性pH和7.4的中性pH、或者在5.75的酸性pH和7.2的中性pH测定。

[0060] 如文中所用,具有“中间pH-依赖性结合特性”之抗-PCSK9抗体亦包括,如表面等离子体共振所测,在酸性pH(例如pH 6.0)及25℃以小于约35分钟但大于约10.5分钟之 $t_{1/2}$ 与PCSK9结合之抗体及抗原结合片段。例如,本发明包括具有“中间pH-依赖性结合特性”之抗-PCSK9抗体,其在酸性pH(例如pH 6.0)及25℃,以低于约20分钟但大于约10分钟;低于约20分钟但大于约11分钟;低于约20分钟但大于约12分钟;低于约20分钟但大于约13分钟;低于约20分钟但大于约14分钟;低于约20分钟但大于约15分钟;低于约30分钟但大于约11分钟;低于约25分钟但大于约12分钟;低于约18分钟但大于约14分钟;低于约16分钟但大于约13分钟;或低于约16分钟但大于约14分钟之 $t_{1/2}$,与PCSK9结合。

[0061] 具有“中间pH-依赖性结合特性”之抗体亦包括:在酸性pH(例如pH6.0)及25℃以约10.5分钟,约11.0分钟,约11.5分钟,约12.0分钟,约12.5分钟,约13.0分钟,约13.5分钟,约14.0分钟,约14.5分钟,约15.0分钟,约15.5分钟,约16.0分钟,约16.5分钟,约17.0分钟,约17.5分钟,约18.0分钟,约18.5分钟,约19.0分钟,约19.5分钟,约20.0分钟,约20.5分钟,约21.0分钟,约22.0分钟,约23.0分钟,约24.0分钟,约25.0分钟,约26.0分钟,约27.0分钟,约28.0分钟,约29.0分钟,约30.0分钟,约31.0分钟,约32.0分钟,约33.0分钟,约34.0分钟或约35.0分钟之 $t_{1/2}$ 与PCSK9结合的抗体。

[0062] 带有组氨酸取代之pH-依赖的抗-PCSK9抗体

[0063] 本发明提供带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体,其中此等抗体,相较于亲本抗-PCSK9抗体,具有一或多个氨基酸差异。如文中所用,“亲本”抗-PCSK9抗体为不显示pH-依赖性结合特性或仅显示中间pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体(例如,其中,在中性pH时亲本抗体对PCSK9之结合亲和力,与酸性pH时该抗体与PCSK9之结合亲和力相比,高至多3倍;或其中,在酸性pH时亲本抗体与PCSK9结合之 $t_{1/2}$,与在中性pH时该抗体与PCSK9结合之 $t_{1/2}$ 相比,短至多3倍)。在某些情况中,“亲本”抗-PCSK9抗体可为在酸性pH比在中性pH对PCSK9具有增加的结合之抗-PCSK9抗体。在某些实施方案中,“亲本”抗-PCSK9抗体藉由标准抗体制造/分离方法(例如小鼠免疫、噬菌体展示等)获得,其中在互补决定区(CDR)中无任何人工导入的氨基酸修饰。

[0064] 根据本发明此方面,相对于亲本抗-PCSK9抗体,带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体可具有一或多个氨基酸变异。例如,带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体可以,例如在亲本抗-PCSK9抗体的一或多个(例如,1、2、3、4、5、或6个)CDR中,含有一或多个(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多个)组氨酸取代或插入。因此,根据本发明一些实施方案,提供抗-PCSK9抗体,其包含,除亲本抗体的一或多个CDR之一或多个氨基酸被组氨酸残基取代之外,与亲本抗-PCSK9抗体的CDR氨基酸序列相同之CDR氨基酸序列(例如重链和轻链CDR)。带有pH-依赖性结合之抗-PCSK9抗体可以具有例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或更多个组氨酸取代,所述取代位于亲本抗体之单一CDR中或分布于亲本抗-PCSK9抗体的多个(例如2、3、4、5或6个)CDR中。例如,本发明包括带有pH-依赖性结合之抗-PCSK9抗体,其包含在亲本抗-PCSK9抗体的HCDR1中的一或多个组氨酸取代、在HCDR2中的一或多个组氨酸取代、在HCDR3中的一或多个组氨酸取代、在LCDR1中的一或多个组氨酸取代、在LCDR2中的一或多个组氨酸取代、和/或在LCDR3中的一或多个组氨酸取代。

[0065] 可经修饰、突变或另外方式的工程化以具有pH-依赖性结合特性(或增进的pH-依赖性结合特性)之“亲本”抗-PCSK9抗体的例子包括:包含美国专利第8,062,640号中所揭示之任何互补决定区(CDR)或重链和轻链可变域(HCVR/LCVR)的抗-PCSK9抗体(亦概述于文中实施例1、表1中)。仅具有中间pH-依赖性结合特性之亲本抗-PCSK9抗体的一个特定实例为文中(及在美国专利第8,062,640号中)称为“300N”之抗体。300N包含具有SEQ ID NO:218/226之HCVR/LCVR氨基酸序列、及分别具有SEQ ID NO:220、222、224、228、230、232之重链和轻链CDR序列(HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3)。因此,包含SEQ ID NO:218/226之HCVR/LCVR氨基酸序列对、或SEQ ID NO:220、222、224、228、230、232之HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3氨基酸序列的任何抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,为可在氨基酸序列水平修饰(例如,在一或多个CDR中带有一或多个组氨酸取代及/或插入)以产生带有pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段之合适的“亲本”抗体。

[0066] 备选地,包含美国专利第8,062,640号中所述之任何示例性抗-PCSK9抗体的HCVR/LCVR氨基酸序列对或HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、LCDR3氨基酸序列(也总结于文中实施例1表1中)的任何抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,亦为可在氨基酸序列水平作修饰(例如,在一或多个CDR中带有一或多个组氨酸取代及/或插入)以产生带有pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段之合适的“亲本”抗体。

[0067] 在一些实施方案中,本发明提供显示pH-依赖性结合特性且包含重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中所述HCVR包含SEQ ID

N0:2、18、22、26、42、46、50、66、70、74、90、94、98、114、118、122、138、142、146、162、166、170、186、190、194、210、214、218、234、238、242、258、262、266、282、286、290、306、310、314、330、334、338、354、358、362、378、382、386、402、406、410、426、430、434、450、454、458、474、478、482、498、502、506、522、526、530、546、550、554、570、574、578、594、598、602、618、622、626、642、646、650、666、670、674、690、694、698、714、718、722、738和742之任一的氨基酸序列、或其中在一或多个重链CDR中一或多个氨基酸被组氨酸残基取代的任何前述氨基酸序列的变体；且其中所述LCVR包含SEQ ID NO:10、20、24、34、44、48、58、68、72、82、92、96、106、116、120、130、140、144、154、164、168、178、188、192、202、212、216、226、236、240、250、260、264、274、284、288、298、308、312、322、332、336、346、356、360、370、380、384、394、404、408、418、428、432、442、452、456、466、476、480、490、500、504、514、524、528、538、548、552、562、572、576、586、596、600、610、620、624、634、644、648、658、668、672、682、692、696、706、716、720、730、740及744之任一的氨基酸序列、或其中在一或多个轻链CDR中一或多个氨基酸被组氨酸残基取代之任何前述氨基酸序列的变体。

[0068] 在一些实施方案中，本发明提供显示pH依赖性结合性质、并包含重链可变区 (HCVR) 和轻链可变区 (LCVR) 的抗PCSK9抗体或其抗原结合片段，其中所述HCVR/LCVR氨基酸序列对包含SEQ ID NOs:2/10,18/20,22/24,26/34,42/44,46/48,50/58,66/68,70/72,74/82,90/92,94/96,98/106,114/116,118/120,122/130,138/140,142/144,146/154,162/164,166/168,170/178,186/188,190/192,194/202,210/212,214/216,218/226,234/236,238/240,242/250,258/260,262/264,266/274,282/284,286/288,290/298,306/308,310/312,314/322,330/332,334/336,338/346,354/356,358/360,362/370,378/380,382/384,386/394,402/404,406/408,410/418,426/428,430/432,434/442,450/452,454/456,458/466,474/476,478/480,482/490,498/500,502/504,506/514,522/524,526/528,530/538,546/548,550/552,554/562,570/572,574/576,578/586,594/596,598/600,602/610,618/620,622/624,626/634,642/644,646/648,650/658,666/668,670/672,674/682,690/692,694/696,698/706,714/716,718/720,722/730,738/740,和742/744中任一的氨基酸序列对，或包含一个或多个重链CDR和/或轻链CDR中的一个或多个氨基酸被组氨酸取代的任何前述氨基酸序列对的变体。

[0069] 例如，本发明提供称为“300N”之示例性亲本抗-PCSK9抗体之变体(亦即，包含SEQ ID NO:218/226之HCVR/LCVR氨基酸序列对的抗体之变体)。特别地，本发明提供显示pH-依赖性结合特性及包含重链可变区 (HCVR) 和轻链可变区 (LCVR) 之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段，其中HCVR包含SEQ ID NO:218或SEQ ID NO:218的变体，其中所述变体包含一或多个选自下列的氨基酸取代：N52H、Q53H、I100H、V101H、V104H、D106H、M107H、D108H和Y112H；且其中LCVR包含SEQ ID NO:226或SEQ ID NO:226的变体，其中所述变体包含一或多个选自下列的氨基酸取代：L29H、L30H、N33H、G34H、Y37H、L97H、T99H和P100H。

[0070] 根据一示例性实施方案，本发明提供显示pH-依赖性结合特性及包含重链可变区 (HCVR) 和轻链可变区 (LCVR) 之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段，其中HCVR包括包含D106H氨基酸取代之SEQ ID NO:218的变体，其中LCVR包含SEQ ID NO:226。D106H氨基酸取代位于重链CDR3 (HCDR3) 内。包括D106H氨基酸取代之变体HCDR3表示为文中表3所示的SEQ ID NO:788氨基酸序列。

[0071] 根据另外的示例性实施方案,本发明提供具有pH-依赖性结合特性及包括重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中该HCVR包括SEQ ID NO:218,及其中该LCVR包括包含L30H氨基酸取代之SEQ ID NO:226的变体。该L30H氨基酸取代位于轻链CDR1(LCDR1)内。包括L30H氨基酸取代之变体LCDR1表示为文中表3所示的SEQ ID NO:802氨基酸序列。

[0072] 根据另外的示例性实施方案,本发明提供显示pH-依赖性结合特性及包含重链可变区(HCVR)和轻链可变区(LCVR)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中该HCVR包括包含D106H氨基酸取代之SEQ ID NO:218的变体,及其中该LCVR包括包含L30H氨基酸取代之SEQ ID NO:226的变体。

[0073] 在一些实施方案中,本发明提供显示pH-依赖性结合特性及包含3个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2及HCDR3)和3个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中该HCDR1包含SEQ ID NO:220(亲本);其中HCDR2包含选自SEQ ID NO:222(亲本)、772(N52H)和773(Q53H)之氨基酸序列;其中HCDR3包含选自SEQ ID NO:224(亲本)、782(I100H)、783(V101H)、786(V104H)、788(D106H)、789(M107H)、790(D108H)和794(Y112H)之氨基酸序列;其中LCDR1包含选自SEQ ID NO:228(亲本)、801(L29H)、802(L30H)、804(N33H)、805(G34H)和808(Y37H)之氨基酸序列;其中LCDR2包含SEQ ID NO:230(亲本);其中LCDR3包含选自SEQ ID NO:232(亲本)、815(L97H)、817(T99H)和818(P100H)之氨基酸序列。

[0074] 根据一些实施方案,本发明提供显示pH-依赖性结合特性及包含3个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2及HCDR3)和3个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中HCDR1包含SEQ ID NO:220(亲本);其中HCDR2包含SEQ ID NO:222(亲本);其中HCDR3包含SEQ ID NO:224(亲本)或788(D106H);其中LCDR1包含SEQ ID NO:228(亲本)或802(L30H);其中LCDR2包含SEQ ID NO:230(亲本);及其中LCDR3包含SEQ ID NO:232(亲本)。

[0075] 根据一些实施方案,本发明提供具有pH-依赖性结合特性及包含3个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2及HCDR3)和3个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中HCDR1包含SEQ ID NO:220(亲本);其中HCDR2包含SEQ ID NO:222(亲本);其中HCDR3包括SEQ ID NO:788(D106H);其中LCDR1包含SEQ ID NO:228(亲本);其中LCDR2包含SEQ ID NO:230(亲本);及其中LCDR3包含SEQ ID NO:232(亲本)。

[0076] 根据一些实施方案,本发明提供具有pH-依赖性结合特性及包含3个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2及HCDR3)和3个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中HCDR1包含SEQ ID NO:220(亲本);其中HCDR2包含SEQ ID NO:222(亲本);其中HCDR3包含SEQ ID NO:224(亲本);其中LCDR1包含SEQ ID NO:802(L30H);其中LCDR2包含SEQ ID NO:230(亲本);及其中LCDR3包含SEQ ID NO:232(亲本)。

[0077] 根据一些实施方案,本发明提供具有pH-依赖性结合特性及包含3个重链互补决定区(HCDR1、HCDR2及HCDR3)和3个轻链互补决定区(LCDR1、LCDR2及LCDR3)之抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段,其中HCDR1包含SEQ ID NO:220(亲本);其中HCDR2包含SEQ ID NO:222(亲本);其中HCDR3包含SEQ ID NO:788(D106H);其中LCDR1包含SEQ ID NO:802(L30H);其中LCDR2包含SEQ ID NO:230(亲本);及其中LCDR3包含SEQ ID NO:232(亲本)。

[0078] 包括Fc变体之抗-PCSK9抗体

[0079] 根据本发明一些实施方案,提供包括Fc域之抗-PCSK9抗体,其中Fc域包含,例如在酸性pH比在中性pH,增进或减少抗体与FcRn受体结合之一或多个突变。例如,本发明包括在Fc域的CH2或CH3区中包含突变之抗-PCSK9抗体,其中所述突变增加酸性环境中Fc域与FcRn之亲和力(例如,在pH范围从约5.5至约6.0的内涵体中)。此等Fc修饰之非限定实例包括,例如,位置250(例如,E或Q);250和428(例如,L或F);252(例如,L/Y/F/W或T)、254(例如,S或T)及256(例如,S/R/Q/E/D或T)之修饰;或位置428及/或433(例如,H/L/R/S/P/Q或K)及/或434(例如,H/F或Y)之修饰;或位置250及/或428之修饰;或位置307或308(例如,308F、V308F)及434之修饰。在一个实施方案中,此修饰包括428L(例如,M428L)和434S(例如,N434S)修饰;428L、259I(例如,V259I)及308F(例如,V308F)修饰;433K(例如,H433K)及434(例如,434Y)修饰;252、254及256(例如,252Y、254T和256E)修饰;250Q和428L修饰(例如,T250Q和M428L);及307及/或308修饰(例如,308F或308P)。

[0080] 本发明包括包含下列二者之抗-PCSK9抗体:(1)包含一或多个组氨酸取代之变体CDR序列,所述取代在酸性pH比在中性pH降低抗体与PCSK9之结合亲和力;及(2)包含一或多个突变之变体Fc域序列,所述突变在酸性pH比在中性pH增加Fc域对FcRn之亲和力。根据本发明此方面,可构建包含如文中所述之任何组氨酸取代的重链或轻链可变区(HCVR/LCVR)或CDR(参见例如,表3)、及含有任何上述突变之Fc域之抗-PCSK9抗体,其中所述突变使得Fc域在酸性pH时以较大亲和力与FcRn相结合。例如,本发明包括包含CDR氨基酸序列和Fc域之抗-PCSK9抗体,其中所述CDR氨基酸序列为例如文中称为“VH-D106H”之组氨酸变体抗-PCSK9抗体的CDR氨基酸序列,其中所述Fc域包括一或多个选自以下的突变:T250Q/M248L;M252Y/S254T/T256E;M428L/N434S;及H433K/N434F。本发明还包括包含CDR氨基酸序列和Fc域之抗-PCSK9抗体,其中所述CDR氨基酸序列为例如文中称为“VK-L30H”之组氨酸变体抗-PCSK9抗体的CDR氨基酸序列,其中所述Fc域包括一或多个选自以下的突变:T250Q/M248L;M252Y/S254T/T256E;M428L/N434S;及H433K/N434F。文中所述的CDR组氨酸取代突变和Fc域突变之所有可能组合均涵盖在本发明范围内。

[0081] 抗体的生物特性

[0082] 除了具有pH-依赖性结合特性外,本发明之抗-PCSK9抗体亦可具有一或多种另外的有利生物性质。例如,本发明包括有效阻断PCSK9和低密度脂蛋白受体(LDLR)间的相互作用之抗-PCSK9抗体。在一些实施方案中,本发明之抗体在中性pH,以低于约1nM,例如,低于约900pM,低于约800pM,低于约700pM,低于约600pM,低于约500pM,低于约400pM,低于约300pM,低于约200pM,或低于约100pM之IC₅₀,阻断PCSK9和LDLR间的相互作用,例如,使用文中实施例4中所述之阻断ELISA或实质上类似的分析模式所测定。

[0083] 在一些实施方案中,本发明之抗体在中性pH比在酸性pH能更有效地阻断PCSK9/LDLR相互作用(例如,反映抗体在酸性pH与PCSK9结合的降低)。抗-PCSK9抗体阻断PCSK9/LDLR相互作用之能力可藉由IC₅₀值来量化表示,例如,在中性和酸性pH时。(参见,例如,文中实施例4)。抗体在中性pH时相较于在酸性pH时阻断PCSK9/LDLR相互作用之程度可藉由在酸性pH时所测量的抗体IC₅₀值与在中性pH时所测量的抗体IC₅₀值之比来表示。在此类分析模式中较高的酸性/中性IC₅₀比值反映在酸性pH比在中性pH阻断PCSK9/LDLR相互作用之能力下降。因此,本发明包括抗-PCSK9抗体,其中如使用实施例4的分析模式或实质上类似的

分析所测,抗体以大于约1,大于约5,大于约10,大于约20,大于约30,大于约32,大于约34,大于约36,大于约38,大于约40,大于约50,大于约60,大于约70,大于约80,大于约90,大于约100,大于约110,大于约120,大于约130,大于约140,大于约150,大于约160,大于约170,大于约180,大于约190,大于约200,大于约210,大于约220,大于约230或更大之酸性/中性IC50比,阻断PCSK9/LDLR相互作用。在一些实施方案中,酸性/中性IC50比在6.0的酸性pH和7.4的中性pH和25℃温度测定。在其它实施方案中,酸性/中性IC50在5.75的酸性pH和7.2的中性pH和25℃温度测定。

[0084] 本发明亦包括带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体,其中抗体阻断PCSK9-介导的对LDL摄取之抑制作用。以细胞为基础的LDL摄取试验例如文中实施例5中所示,可用于测定抗-PCSK9抗体是否能阻断PCSK9-介导的LDL摄取之抑制作用及/或其程度。根据一些实施方案,提供具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体,其中该抗体能阻断PCSK9-介导的LDL摄取之抑制作用,其中例如,使用文中实施例5中所述之体外LDL摄取试验或实质上类似的实验模式进行测定,IC50值为低于约40nM,低于约35nM,低于约30nM,低于约25nM,低于约20nM,低于约15nM或低于约10nM。

[0085] 本发明之抗体可具有一或多种前述的生物特性,或任何其组合。前面所列的本发明抗体之生物特性并非旨在穷举。本领域技术人员阅读本公开(包括文中工作实施例)后,将明白本发明抗体之其它生物特性。

[0086] 产生带有pH-依赖性结合特性之抗体的方法

[0087] 本发明亦提供产生带有pH-依赖性结合特性之抗体的方法。根据本发明此方面之方法,包括筛选具有至少中间pH-依赖性结合特性之抗体,然后将此抗体进行进一步的诱变以增进此抗体对其抗原之pH-依赖性。筛选步骤可包括可以在特异于特定抗原的一群抗体中辨识出具有中间pH-依赖性结合特性之抗体的任何方法或过程。在一些实施方案中,最初的抗体群可以藉由免疫动物或藉由筛选噬菌体展示文库寻找特异结合特定目的抗原的抗体而获得。这些抗体,在一些实施方案中,可为全人抗体,例如全人重组抗体。在一些实施方案中,筛选步骤包括于酸性pH和中性pH测量最初的抗体群中各抗体之一或多个结合参数(例如, K_D 或 $t_{1/2}$)。抗体之结合参数可使用,例如表面等离子体共振或能定量或定性评估抗体对特定抗原之结合特性的任何其它分析方法来测量。根据本发明此方面之特定的实施方案,此筛选步骤包括鉴定以大于约3.0但低于约8.0之酸性/中性 K_D 比与抗原结合之抗体。备选地,此筛选步骤可包括鉴定以低于约1.0但大于约0.15之酸性/中性 $t_{1/2}$ 比与抗原结合之抗体。在再其它的实施方案中,此筛选步骤可包括鉴定在酸性pH(例如pH 6.0)时具有低于40分钟但大于20分钟(例如于25℃)之 $t_{1/2}$ 的抗体。根据本发明此方面的一些实施方案,酸性/中性 K_D 比和/或酸性/中性 $t_{1/2}$ 比在6.0的酸性pH和7.4的中性pH和25℃温度测定。根据其它实施方案,酸性/中性 K_D 比和/或酸性/中性 $t_{1/2}$ 比在5.75的酸性pH和7.2的中性pH和25℃温度测定。

[0088] 一旦鉴定到带有中间pH-依赖性结合特性之抗体,则可以将所鉴定的抗体进行诱变以增进抗体对抗原之pH-依赖性结合。“增进的pH-依赖性结合”指,突变形式的抗体比突变前的原始“亲本”(亦即中间pH-依赖性)抗体具有较大的酸性/中性 K_D 比、或较小的酸性/中性 $t_{1/2}$ 比。在一些实施方案中,“增进的pH-依赖性结合”指,在酸性pH(例如pH 6.0)时抗体与其抗原结合之 $t_{1/2}$ 小于诱变前抗体之 $t_{1/2}$ 。在一些实施方案中,“增进的pH-依赖性结

合”指,在酸性pH(例如pH 6.0)时抗体与其抗原结合之 $t_{1/2}$ 低于约16分钟,低于约10分钟,低于约5分钟,低于约2分钟或低于约1.5分钟(例如在25℃)。

[0089] 根据本发明此方面,诱变步骤可包括在抗体的重链及/或轻链内缺失、取代或添加氨基酸。根据一些实施方案,此诱变在抗体的一或多个可变域内,例如在一或多个CDR内进行。例如,诱变可包括将抗体之一或多个CDR内的氨基酸取代为另外的氨基酸。在一些实施方案中,诱变包括将抗体之至少一个CDR内的一或多个氨基酸取代为组氨酸。

[0090] 在文中所述的工作实施例中,带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体(例如,全人抗-PCSK9抗体)使用如上所述之筛选/诱变方法产生;然而,根据本发明此方面之方法可用于产生结合任何抗原的、带有pH-依赖性结合特性之抗体,其中所述抗体以有用或期望的pH-依赖特性结合抗原。根据本发明此方面之方法可用于产生当施用于对象或病患时具有延长的血清半衰期之抗体。

[0091] “双组氨酸”(His-His)诱变制造pH-依赖性的抗体

[0092] 基于文中所述的特定实验,意外地发现,在与CDR中天然的组氨酸残基临近(例如,紧上游或下游)之残基处,将组氨酸取代导入抗体的CDR中以藉此产生His-His氨基酸序列,可将带有中间pH-依赖性结合特性之抗体转变成具有更明显的pH-依赖性结合特性之抗体。如文中所用,“更明显的pH-依赖性结合特性”指,抗体在导入组氨酸取代后,比导入组氨酸取代之前,显示下列一或多项:(a)更大的酸性/中性 K_D 比;(b)更大的酸性/中性 k_d 比;及/或(c)更小酸性/中性 $t_{1/2}$ 比。例如,文中称为300N之抗体具有中间pH-依赖性结合特性且在LCDR1(参见SEQ ID NO:228)之第五个氨基酸位置含有单一天然生成的组氨酸。藉由在LCDR1之第四个氨基酸位置导入组氨酸取代(产生包含具有SEQ ID NO:802的LCDR1的“VK-L30H”抗体),所得抗体被发现具有比300N明显得多的pH-依赖性结合特性,如文中实施例3A和3B所示。此“双-His”突变策略为一种可以用于产生具有明显pH-依赖性结合特性之抗体的通用方法学。因此,本发明包括用于增进抗体之pH-依赖性质之方法,其包括选择带有中间pH-依赖性结合特性之抗体,并在与现有的组氨酸残基相邻的氨基酸位置,将组氨酸取代导入抗体之一或多个CDR中,藉此制造带有更明显pH-依赖性结合特性之抗体(例如,比导入组氨酸取代前之亲本抗体具有更大的酸性/中性 K_D 比)。此方法亦可应于正常在CDR中缺乏任何组氨酸残基之抗体,例如,通过在一或多个CDR内相邻的氨基酸位置导入二或多个组氨酸取代。

[0093] 表位作图(epitope mapping)及相关技术

[0094] 本发明包括与PCSK9之前域(pro-domain)(SEQ ID NO:755之1至152氨基酸)内的一或多个氨基酸相互作用之抗-PCSK9抗体。本发明亦包括与PCSK9之催化域(SEQ ID NO:755之153至425氨基酸)内的一或多个氨基酸相互作用之抗-PCSK9抗体。本发明亦包括与PCSK9之C-端域(SEQ ID NO:755之426至692氨基酸)内的一或多个氨基酸相互作用之抗-PCSK9抗体。在一些情况下,本发明之抗-PCSK9抗体与位于PCSK9之二个相邻结构域内的氨基酸相互作用。与抗体结合之表位可由位于一或多个PCSK9结构域内的3或更多个(例如3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20个或更多个)氨基酸的单一连续序列组成。备选地,表位可由位于一或多个PCSK9结构域内的多数个非连续氨基酸(或氨基酸序列)组成。

[0095] 各种本领域技术人员已知的技术皆可用于测定抗体是否与多肽或蛋白内的“一或

多个氨基酸相互作用”。示例的技术包括,例如常规交叉阻断试验,例如描述于Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY) 中的试验,丙氨酸扫描突变分析、肽印迹分析 (Reineke (2004), Methods Mol Biol 248:443-463)、及肽裂解分析。此外,可使用例如表位切除、表位提取及抗原之化学修饰等方法 (Tomer 2000, Protein Science 9:487-496)。可用于鉴定多肽内与抗体之相互作用之氨基酸的另外方法为,以质谱检测氢/氘交换。一般而言,氢/氘交换方法包括以氘标记目的蛋白,接着让抗体与氘标记的蛋白结合。接着,将蛋白/抗体复合物转移至水中,以允许在除了受抗体保护的残基(其仍为氘标记)以外的所有残基处发生氢-氘交换。抗体解离后,将目标蛋白以蛋白酶裂解并以质谱分析,藉此找出氘标记的残基,所述残基对应于与抗体交互作用之特异性氨基酸。参见,例如Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267 (2):252-259; Engen和Smith (2001) Anal. Chem. 73:256A-265A。

[0096] 本发明还包括与任何文中所述之具体示例性抗体结合相同之表位的抗-PCSK9抗体。例如,本发明包括与文中表3所列的任何组氨酸取代变体抗体结合相同表位的抗-PCSK9抗体(例如,VH-G26H、VH-F27H、VH-T28H、VH-F29H、VH-S30H、VH-S31H、VH-W33H、VH-I51H、VH-N52H、VH-Q53H、VH-D54H、VH-G55H、VH-S56H、VH-E57H、VH-K58H、VH-A97、VH-R98H、VH-D99H、VH-I100H、VH-V101H、VH-L102H、VH-M103H、VH-V104H、VH-Y105H、VH-D106H、VH-M107H、VH-D108H、VH-Y109H、VH-Y110H、VH-Y111H、VH-Y112H、VH-G113H、VH-M114H、VH-D115H、VH-V116H、VK-Q27H、VK-S28H、VK-L29H、VK-L30H、VK-S32H、VK-N33H、VK-G34H、VK-N35H、VK-N36H、VK-Y37H、VK-L55H、VK-G56H、VK-S57H、VK-M94H、VK-Q95H、VK-T96H、VK-L97H、VK-Q98H、VK-T99H、VK-P100H、VK-L101H、VK-T102H)。同样的,本发明亦包括与任何文中表3所列的组氨酸取代变体抗体竞争结合PCSK9之抗-PCSK9抗体(例如,VH-G26H、VH-F27H、VH-T28H、VH-F29H、VH-S30H、VH-S31H、VH-W33H、VH-I51H、VH-N52H、VH-Q53H、VH-D54H、VH-G55H、VH-S56H、VH-E57H、VH-K58H、VH-A97、VH-R98H、VH-D99H、VH-I100H、VH-V101H、VH-L102H、VH-M103H、VH-V104H、VH-Y105H、VH-D106H、VH-M107H、VH-D108H、VH-Y109H、VH-Y110H、VH-Y111H、VH-Y112H、VH-G113H、VH-M114H、VH-D115H、VH-V116H、VK-Q27H、VK-S28H、VK-L29H、VK-L30H、VK-S32H、VK-N33H、VK-G34H、VK-N35H、VK-N36H、VK-Y37H、VK-L55H、VK-G56H、VK-S57H、VK-M94H、VK-Q95H、VK-T96H、VK-L97H、VK-Q98H、VK-T99H、VK-P100H、VK-L101H、VK-T102H)。

[0097] 藉由使用本领域已知的常规方法,可容易地测定抗体是否与参照抗-PCSK9抗体与相同的表位结合或竞争结合。例如,为了测定试验抗体是否与本发明之参照抗-PCSK9抗体结合相同的表位,可以让参照抗体与PCSK9蛋白结合。接着,评估试验抗体与PCSK9分子结合之能力。若试验抗体在参照抗-PCSK9抗体饱和结合后能与PCSK9结合,则可得出结论:该试验抗体与参照抗-PCSK9抗体结合不同的表位。另一方面,若试验抗体在参照抗-PCSK9抗体饱和结合后不能与PCSK9分子结合,则试验抗体可能与本发明之参照抗-PCSK9抗体结合相同之表位。然后可进行另外常规实验(例如肽突变和结合分析),以验证所观察到的无试验抗体结合是否事实上是由于与参照抗-PCSK9抗体结合相同的表位所致,或是由空间阻断(或另外的现象)造成了没有观察到结合。此类实验可使用ELISA、RIA、Biacore、流式细胞仪或本领域中可得的任何其它定量或定性抗体-结合试验来进行。依照本发明一些实施方案,如于竞争性结合试验中所测,若例如1-、5-、10-、20-或100-倍过量的一种抗体抑制另一抗体之结合达至少50%,但优选地75%、90%或甚至99%,则二种抗体与相同(或重叠)的表位

结合(参见,例如Junghans等人,Cancer Res.199050:1495-1502)。备选地,若抗原中可以降低或消除一种抗体之结合的基本上所有的氨基酸突变也降低或消除另一种抗体之结合,则二种抗体被认为与相同的表位结合。若降低或消除一种抗体之结合的氨基酸突变中仅一个亚群会降低或消除另一种抗体之结合,则二种抗体被认为具有“重叠的表位”。

[0098] 为了测定一个抗体是否与参照抗-PCSK9抗体竞争结合,可以以二个方向实施上述结合方法:第一个方向,让参照抗体在饱和条件下与PCSK9结合,接着评估试验抗体与PCSK9分子之结合。第二个方向,让试验抗体在饱和条件下与PCSK9分子结合,接着评估参照抗体与PCSK9分子之结合。若在二个方向中仅有第一(饱和)抗体能与PCSK9分子结合,则可以得出结论:试验抗体和参照抗体竞争与PCSK9结合。本领域技术人员明了,与参照抗体竞争结合之抗体可能不一定与参照抗体结合相同之表位,而可能藉由与重叠或相邻的表位结合而在空间上阻断参照抗体之结合。

[0099] 制备人抗体

[0100] 产生单克隆抗体(包括全长的人单克隆抗体)之方法已为本领域所知。任何此等已知的方法皆可用于本发明中,用以制造特异与人PCSK9结合之抗体,包括重组人抗体。然后此等抗体可用作亲本抗体,从其可衍生组氨酸取代的变体抗体(例如,具有pH-依赖性结合性质之组氨酸取代的变体抗体)。

[0101] 使用VELOCIMMUNE™技术或任何其它已知的产生单克隆抗体之方法,可以起初先分离对PCSK9具高亲和力之具有人可变区和小鼠恒定区的嵌合抗体。表征抗体,并就所期望的性质来选择,包括亲和力、选择性、表位等。以所期望的人恒定区(例如野生型或修饰型IgG1或IgG4)置换小鼠恒定区,产生全人抗体。尽管所选的恒定区可能随特定用途而不同,但高亲和力抗原结合及靶特异性特征留存在可变区内。

[0102] 生物等同方案

[0103] 除了文中特定作为示例之组氨酸取代外,本发明亦涵盖具有与文中所述的抗体不同之氨基酸序列但保留以pH-依赖性结合性质结合人PCSK9的能力的抗体。此等变体抗体及抗体片段,当与亲代序列相比较时,包括一或多个氨基酸之添加、缺失或取代,但具有与所述的抗体实质上相当之生物活性。同样地,本发明之抗-PCSK9抗体编码DNA序列,当与所公开的序列相比较时,包括含一或多个核苷酸添加、缺失或取代的序列,但其所编码的抗-PCSK9抗体或抗体片段与本发明之抗-PCSK9抗体或抗体片段为实质上生物等同的。

[0104] 对于二种抗原结合蛋白或抗体,如果例如它们为医药等同物或医药替代物,当于类似的实验条件下以相同的摩尔剂量单剂或多剂施用,其吸收速率和程度并不显示显著的差异,则这二种抗原结合蛋白或抗体被视为生物等同的。一些抗体若其具有相当的吸收程度但不具有相当的吸收速率,则将被视为等同物或医药替代物,且仍可被视为生物等同的,这是因为:吸收速率上的差异为有意的并反映在标签上,其对于达到(例如长期使用时)有效的身体药物浓度并非必要,并且就所研究的特定药物产品而言被认为是医学上无关紧要的。

[0105] 在一实施方案中,二种抗原结合蛋白若在其安全性、纯度及效力上不具有临床上有意义的差异,则为生物等同的。

[0106] 在一实施方案中,如果病患可在参照产品和生物产品间进行一或多次转换,且相对于无转换的持续治疗,没有发生预期的副反应危险增加(包括免疫原性的临床显著改变

或减小的效力),则这两种抗原结合蛋白为生物等同的。

[0107] 在一实施方案中,若二种抗原结合蛋白藉由共同的作用机制(一种或多种)(就此机制已知的程度而言)在所用病况(一种或多种)中发挥作用,则这二种抗原结合蛋白为生物等同的。

[0108] 生物等同性可藉由体内和体外方法来证实。生物等同性测量包括,例如(a)在人或其它哺乳动物中的体内试验,其中测量血液、血浆、血清或其它生物体液中抗体或其代谢物随时间变化之浓度;(b)与人体内生物利用度数据已经相互关联并且可合理预示该数据之体外试验;(c)在人或其它哺乳动物中的体内试验,其中随时间变化,测量抗体(或其目标)的合适急性药理效应;及(d)建立抗体之安全性、效力或生物利用度或生物等同性的良好对照的临床试验。

[0109] 本发明之抗-PCSK9抗体的生物等同变体可藉由,例如制造各种残基或序列之取代、或缺失生物活性不需要的末端或内部残基或序列来建构。例如,非生物活性所必需的半胱氨酸残基可以被缺失或以其它的氨基酸置换,以防止不必要或不正确的分子内二硫桥在复性时形成。在其它上下文中,生物等同抗体可包括抗-PCSK9抗体变体,其包含修饰抗体之糖基化特性的氨基酸改变,例如消除或移除糖基化之突变。

[0110] 物种选择性和物种交叉反应

[0111] 根据本发明一些实施方案,抗-PCSK9抗体与人PCSK9结合但不与其它物种的PCSK9结合。本发明亦包括与人PCSK9及来自一或多种非人物种之PCSK9结合的抗-PCSK9抗体。例如本发明之抗-PCSK9抗体可与人PCSK9结合,并可以与或不与(视情况而定)一或多种小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、沙鼠、猪、猫、狗、兔、山羊、绵羊、牛、马、骆驼、猕猴、绒猴、恒河猴或黑猩猩PCSK9结合。

[0112] 多特异性抗体

[0113] 本发明之抗体可为单特异性、双特异性或多特异性。多特异性抗体可对一个目标多肽之不同表位具特异性,或可含有对一个以上的目标多肽具特异性之抗原结合域。参见,例如Tutt等人,1991,J. Immunol. 147:60-69;Kufer等人,2004,Trends Biotechnol. 22:238-244。本发明之抗-PCSK9抗体可与另外的功能分子,例如另一肽或蛋白相连或共表达。例如,抗体或其片段可与一或多个其它的分子实体,例如另外的抗体或抗体片段功能性连接(例如通过化学偶联、基因融合、非共价连结或其它),产生带有第二结合特异性之双特异性或多特异性抗体。例如,本发明包括双特异性抗体,其中免疫球蛋白之一臂对人PCSK9或其片段具特异性,而免疫球蛋白之另一臂对第二治疗目标具特异性、或与治疗性结构部分缀合。

[0114] 可用于本发明中之示例性双特异性抗体形式包括使用第一免疫球蛋白(Ig) C_H3域及第二Ig C_H3域,其中第一和第二Ig C_H3域至少有一个氨基酸互不相同,且其中相较于无此氨基酸差异之双特异性抗体,至少一个氨基酸差异降低双特异性抗体与蛋白A之结合。在一实施方案中,第一Ig C_H3域结合蛋白A而第二Ig C_H3域含有降低或消除蛋白A结合之突变,例如H95R修饰(按IMGT外显子编号;按EU编号为H435R)。第二C_H3可进一步包括Y96F修饰(按IMGT;按EU为Y436F)。可以在第二C_H3中发现的另外修饰包括:就IgG1抗体而言,D16E、L18M、N44S、K52N、V57M、和V82I(按IMGT;按EU为D356E、L358M、N384S、K392N、V397M及V422I);就IgG2抗体而言,N44S、K52N和V82I(按IMGT;按EU为N384S、K392N和V422I);就IgG4抗体而言,

Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q和V82I (按IMGT;按EU为Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q和V422I)。上述之双特异性抗体形式之变异也涵盖在本发明之范围内。

[0115] 治疗性制剂及施用

[0116] 本发明提供包括本发明抗-PCSK9抗体或其抗原结合片段的药物组合物。本发明之药物组合物使用合适的载体、赋形剂、稀释剂、填充剂、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、吸收剂、防腐剂、和其它提供改善的转运、递送、耐受性等等之药剂进行配制。大量合适的制剂可参见所有医药化学家已知的处方集：宾州伊斯顿马克出版公司之Remington's Pharmaceutical Sciences。这些制剂包括，例如散剂、糊膏、软膏、软冻、蜡、油、脂质、含脂质(阳离子或阴离子)之囊泡(例如LIPOFECTIN™, Life Technologies, Carlsbad, CA)、DNA缀合物、无水吸收糊膏、水包油和油包水乳剂、乳剂碳蜡(各种分子量之聚乙二醇)、半固体凝胶、及含碳蜡之半固体混合物。亦参见Powell等人"Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA(1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311

[0117] 施用给病患之抗体剂量可依照病患的年龄和体型大小、目标疾病、病状、施用路径等而不同。优选的剂量典型地根据体重或体表面积来计算。抗-PCSK9抗体施用之有效剂量和时程安排可依经验来决定；例如可以通过定期评估来监看病患进步，并据此调整剂量。再者，可使用本领域熟知的方法进行物种间剂量的比例换算(例如Mordenti等人, 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351)。

[0118] 已知多种递送系统，其可用于施用本发明之药物组合物，例如包封在脂质体、微粒、微囊中，能表达突变病毒之重组细胞、受体介导的内吞作用(参见，例如Wu等人(1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432)。导入方法包括(但不限于)皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外和口服路径。组合物可以以任何方便的路径，例如通过输注或快速浓注、通过经由上皮或皮肤粘膜衬里(例如口腔黏膜、直肠和肠粘膜等)吸收来施用，并可与其它生物活性剂共同施用。施用可为全身性或局部的。

[0119] 本发明之药物组合物可以使用标准针头和注射器由皮下或静脉内递送。此外，就皮下递送而言，笔型递送装置可容易地用于递送本发明之药物组合物。此笔型递送装置可为重复使用型或一次性用品。可重复使用的笔型递送装置一般利用可更换的药筒容纳药物组合物。一旦药筒内的所有药物组合物已被施用、药筒变空，可以方便地将此空药筒丢弃，换上含有药物组合物的新药筒。然后可重复使用此笔型递送装置。在一次性笔型递送装置中无可置换的药筒。取而代之的，一次性笔型递送装置将药物组合物预填在装置内的储槽中。一旦储槽中的药物组合物用完，则丢弃整个装置。

[0120] 许多可重复使用的笔型和自动注射器递送装置可以应用于皮下递送本发明之药物组合物。实例包括，但不限于，AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK)、DISETRONIC™笔(Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Switzerland)、HUMALOG MIX 75/25™笔、HUMALOG™笔、HUMALIN 70/30™笔(Eli Lilly and Co., Indianapolis, IN)、NOVOPEN™ I, II及III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark)、BD™笔(Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™及OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany)，等等。可以用于皮下递送本发明药物组合物之一一次性笔型递送装置包括，但不限于，SOLOSTAR™笔(sanofi-aventis)、FLEXPEN™ (Novo Nordisk) 及KWIKPEN™ (Eli Lilly)、

SURECLICK™自动注射器 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Germany)、EPIPEN (Dey, L.P.) 及 HUMIRA™笔 (Abbott Labs, Abbott Park IL), 等等。

[0121] 在一些情况下, 药物组合物可以使用控制释放系统来递送。在一实施方案中, 可使用泵 (参见 Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201)。在另一实施方案中, 可使用聚物质; 参见 Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida。在再一实施方案中, 可以将控制释放系统放置在靠近组成物的目标的位置, 由此仅需要全身剂量之一小部分 (参见, 例如 Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pp. 115-138)。其它的控制释放系统论述于 Langer, 1990, Science 249:1527-1533 的综述中。

[0122] 注射制剂可包括用于静脉内、皮下、皮内及肌肉注射、滴注等剂型。这些注射制剂可以通过公开已知的方法来制备。例如, 可以例如藉由将上述抗体或其盐溶解、悬浮或乳化在常规用于注射的无菌水性介质或油性介质中, 制备注射制剂。注射用水性介质有, 例如生理盐水、含葡萄糖之等渗溶液和其它助剂等, 其可与合适的增溶剂例如醇 (例如乙醇)、多元醇 (例如丙二醇、聚乙二醇)、非离子表面活性剂 [例如聚山梨醇酯 80、HCO-50 (氢化蓖麻油之聚环氧乙烷 (50mol) 加合物)] 等组合使用。油性介质可使用例如芝麻油、大豆油等, 其可与增溶剂例如苯甲酸苯甲基酯、苯甲醇等组合使用。由此制备的注射剂优选地装入合适的安培瓶中。

[0123] 有利地, 上述之口服或肠胃外使用之药物组合物可以制备成单位剂量合适供给活性成份剂量之剂型。该单位剂量的剂型包括, 例如锭剂、片剂、胶囊、注射剂 (安瓶)、栓剂等。一般, 每单位剂量的剂型中含有的前述抗体量为约 5 至约 500 毫克; 特别地在注射剂形式中, 优选前述抗体的含量为约 5 至约 100 毫克, 而对于其它剂型优选为约 10 至约 250 毫克。

[0124] 抗体之治疗用途

[0125] 本发明提供抗 PCSK9 抗体和其抗原结合片段, 包括具有 pH 依赖性结合性质的抗 PCSK9 抗体, 用于药物中。本发明包括: 将包含抗-PCSK9 抗体 (例如, 具有 pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9 抗体) 之治疗组合物施用给有此需要之对象的方法。治疗组合物可以包含文中所述的任何抗-PCSK9 抗体或其片段。如文中所用, 表述“有此需要之对象”指这样的人或非人动物, 所述人或非人动物表现出高胆固醇血症之一或多种症候或迹象, 或已经被诊断出患有高胆固醇血症, 或可以受利于总血清胆固醇、LDL、甘油三酯或 VLDL 的降低, 或可以受利于 HDL 的增加。本发明亦包括藉由施用本发明抗-PCSK9 抗体 (例如, 具有 pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9 抗体) 降低脂蛋白 (a) [Lp (a)] 水平之方法。

[0126] 在一些情况下, 以本发明治疗制剂治疗之病患, 除了具有升高水平的胆固醇、脂质、甘油三酯或脂蛋白之外, 是健康的。例如, 病患在治疗时可以不表现任何其它心血管、血栓或其它疾病或病症之风险因子。然而, 在其它的情况下, 病患基于如下疾病或病症的诊断或发生风险而选择, 所述疾病或病症由升高的血清胆固醇、脂质、甘油三酯或脂蛋白造成或与其相关或伴随其产生。例如, 在施用本发明药物组合物之时或之前, 病患可以被诊断为或鉴定为有发生心血管疾病或病症, 例如冠状动脉疾病、急性心肌梗塞、无症状的颈动脉粥样硬化、中风、外周动脉阻塞疾病等之风险。心血管疾病或病症, 在一些情况下, 为高胆固醇血症。例如, 若病患经诊断或鉴定具有发生高胆固醇血病况, 例如杂合家族性高胆固醇血症

(heFH)、纯合家族性高胆固醇血症(hoFH)、以及不同于家族性高胆固醇血症之高胆固醇血症发病(nonFH)的风险,则此病患可被选择以本发明药物组合物进行治疗。

[0127] 在其它的情况下,在施用本发明药物组合物之时或之前,病患可以经诊断或鉴定为有发生血栓闭塞性疾病或病症,例如肺栓塞、视网膜中央静脉阻塞等之风险。在一些实施方案中,基于病患被诊断为具有二或多种上述疾病或病症之组合或有发生所述疾病组合的风险,而选择病患。例如,在施用本发明药物组合物之时或之前,病患可以被诊断或鉴定为有发生冠状动脉疾病和肺栓塞之风险。其它的诊断组合(例如,动脉粥样硬化及视网膜中央静脉闭塞、heFH和中风等)亦包括在可用本发明药物组合物治疗之病患群的定义中。

[0128] 本发明之药物组合物亦可用于治疗由选自下列的潜在疾病或病症造成或与其相关之高胆固醇血症或血脂异常:代谢综合征、糖尿病、甲状腺机能减退、肾病综合征、肾衰竭、库欣氏综合征、胆汁性肝硬化、糖原储积病、肝癌、胆汁郁积、生长激素缺乏。本发明之药物组合物亦可用于治疗由之前的治疗疗法,例如雌激素治疗、黄体酮治疗、 β 阻断剂或利尿剂等造成或与其相关之高胆固醇血症或血脂异常。

[0129] 在再其它的情况下,以本发明药物组合物治疗之病患基于选自下列的一或多个因素来选择:年龄(例如,大于40、45、50、55、60、65、70、75或80岁)、种族、性别(男性或女性)、运动习惯(例如,规律运动者、非运动者)、其它已存在的医学症状(例如,II型糖尿病、高血压等)及目前的用药状况(例如,目前服用他汀类(statins)[例如,西立伐他汀(cerivastatin)、阿伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、普伐他汀(pravastatin)等]、 β 阻断剂、烟酸等)。本发明包括将本发明药物组合物(例如,包含具有pH依赖性结合特性的抗PCSK9抗体的组合物)施用给如下病患的方法,所述病患不耐受他汀药物或对他汀药物过敏,或对常规他汀药物治疗的反应不完全或不充分。在使用本发明方法进行治疗之前,可以基于这些因素之一或多个(例如,通过问卷、诊断评估等),选择/筛选潜在的病患。

[0130] 本发明亦包括:藉由将PCSK9抑制剂施用给对象、于此对象中增加经肠道的胆固醇分泌(TICE)之方法。例如,本发明提供藉由将带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体施用给对象而增加对象的TICE之方法。根据一些实施方案,本发明包括方法,所述方法包括:鉴定将受益于增进的TICE的对象,或鉴定具有受损的TICE的对象,和将PCSK9抑制剂施用给该对象。

[0131] 已知他汀类药物上调病患中PCSK9水平(参见,例如Dubuc等人, Aug. 2004, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 24:1454-1459)。接受常规的抗-PCSK9治疗剂之他汀类-治疗的病患,比没有在进行他汀治疗的病患,具有较快的抗-PCSK9血清清除率。不受限于理论,提出在服用他汀类药物之病患中升高的PCSK9量可能导致抗-PCSK9抗体通过目标-介导的清除过程而被更快消除。因此,服用他汀类之病患可能需要较大剂量及/或较频繁给予常规的抗-PCSK9治疗剂(例如,抗-PCSK9抗体),以达到最佳的胆固醇降低。如文中所用,术语“常规的抗-PCSK9治疗剂”指,任何不具有pH-依赖性结合特性之PCSK9-结合分子,亦即与在中性pH中相比,在酸性pH中不具有下降之PCSK9结合的分子。本发明人想到,可藉由使用能在他汀治疗的病患体内有效再循环之抗-PCSK9抗体,来避免或规避他汀引起的靶介导的清除现象。因此,本发明包括:藉由在进行他汀治疗方案之对象中施用治疗上有效量之具有

pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9抗体,克服/避免他汀引起的、靶介导的、抗-PCSK9结合剂之清除的方法。本发明亦包括:用于降低为达到充分的降胆固醇效用而必须施用给服用他汀的病患之抗-PCSK9剂用量的方法,及/或用于降低向服用他汀的病患施用抗-PCSK9剂之频率的方法,其中此方法包括:以具有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体取代最初施用给病患之常规的抗-PCSK9剂,来修改病患的治疗给药方案。任何文中所述的pH-依赖的抗-PCSK9抗体皆可用于前述的方法中。

[0132] 组合治疗

[0133] 本发明亦提供包括将包含文中所述之任何示例性抗-PCSK9抗体之药物组合物与一或多种另外的治疗剂组合施用之治疗方法。可与本发明之抗-PCSK9抗体组合施用之示例性另外的治疗剂包括,例如他汀类(阿伐他汀、西立伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀等)、烟酸、纤维酸(fibric acid)、胆酸螯合剂(例如,胆苯烯铵(cholestyramine))、考来维仑(colesevelam)、考来替泊(colestipol)、依折麦布(ezetimibe)、抗-高血压剂、抗-糖尿病剂、类血管生成素蛋白3(ANGPTL3)或类血管生成素蛋白-4(ANGPTL4)之拮抗剂(例如,抗-ANGPTL3抗体[例如,如W02008/073300或US 7,935,796中所述之抗-ANGPTL3抗体]或抗-ANGPTL4抗体[例如,如W02006/0074228或W02007/109307或W0 2011/0792575中所述之抗-ANGPTL4抗体])以及任何前述另外治疗剂之组合。

[0134] 另外的治疗活性剂可在本发明抗-PCSK9抗体临用前、同时、或之后不久施用(就本公开之目的,此等施用疗法被视为是本发明之抗-PCSK9抗体与另外的治疗活性剂的“组合”施用)。本发明包括其中本发明之抗-PCSK9抗体与一或多种如文中他处所述之另外的治疗活性组份共配制之药物组合物。

[0135] 本发明亦提供包括将包含文中所述之任何示例性抗-PCSK9抗体之药物组合物施用给病患的方法,其中,在本发明药物组合物施用之时或临用前所述病患在接受用于治疗高胆固醇血症或相关症状之治疗方案。例如,之前已诊断患有高胆固醇血症之病患可以,在包括本发明抗-PCSK9抗体之药物组合物施用之前及/或同时,已经被给予并正接受另外药物的稳定治疗方案处方。该之前或同时的治疗方案可包括,例如(1)藉由抑制3-羟基-3-甲基-戊二酰基(HMG)-辅酶A(CoA)还原酶,引起细胞耗竭胆固醇合成之药剂,例如他汀类(例如,西立伐他汀、阿伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀、瑞舒伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀及普伐他汀等);(2)抑制胆固醇摄取及/或胆酸再吸收之药剂;(3)增加脂蛋白代谢之药剂(例如烟酸);及/或(4)参与胆固醇消除之LXR转录因子的活化剂,例如22-羟基胆固醇。在一些实施方案中,在施用抗-PCSK9抗体之前及/或同时,病患在服用治疗剂之固定组合,例如依折麦布+辛伐他汀;他汀与胆酸树脂(例如胆苯烯铵、考来替泊、考来维仑);烟酸+他汀(例如烟酸与洛伐他汀);或联合其它降脂质药物,例如 ω -3-脂肪酸乙酯(例如Iomacor)。

[0136] 剂量

[0137] 根据本发明之方法和施用方案,施用给对象之抗-PCSK9抗体的量一般为治疗上有效量。如文中所用,“治疗上有效量”一词指,导致可检测的血清LDL-C降低之抗-PCSK9抗体剂量,或抑制、防止、减轻或延迟高胆固醇血症及/或相关症状之进展的抗-PCSK9抗体剂量。就带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体的情况而言,治疗上有效量可从约0.05mg至约600mg,例如约0.05mg,约0.1mg,约1.0mg,约1.5mg,约2.0mg,约10mg,约20mg,约30mg,约40mg,约50mg,约60mg,约70mg,约75mg,约80mg,约90mg,约100mg,约110mg,约120mg,约

130mg, 约140mg, 约150mg, 约160mg, 约170mg, 约180mg, 约190mg, 约200mg, 约210mg, 约220mg, 约230mg, 约240mg, 约250mg, 约260mg, 约270mg, 约280mg, 约290mg, 约300mg, 约310mg, 约320mg, 约330mg, 约340mg, 约350mg, 约360mg, 约370mg, 约380mg, 约390mg, 约400mg, 约410mg, 约420mg, 约430mg, 约440mg, 约450mg, 约460mg, 约470mg, 约480mg, 约490mg, 约500mg, 约510mg, 约520mg, 约530mg, 约540mg, 约550mg, 约560mg, 约570mg, 约580mg, 约590mg或约600mg的抗-PCSK9抗体。

[0138] 包含在各单剂量中之抗-PCSK9抗体的量可以以每公斤病患体重之抗体毫克数来表示(亦即mg/kg)。例如, 抗-PCSK9可以以约0.0001至约10mg/kg病患体重之剂量施用给病患。

[0139] 施用方案

[0140] 根据本发明一些实施方案, 可于规定的时程中将多个剂量的抗-PCSK9抗体(例如包含带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体的药物组合物)施用给对象。根据本发明此方面之方法包括: 将多个剂量的抗-PCSK9抗体相继地施用给对象。如文中所用, “相继施用”指, 每个剂量之抗-PCSK9抗体分别于不同的时间点施用给对象, 例如, 以预定的时间间隔(例如小时、日、周或月)分开在不同日施用。本发明包括方法, 其中所述方法包括: 向病患相继地施用单一起始剂量之抗-PCSK9抗体, 接着一或多个第二剂量之抗-PCSK9抗体、及任选地接着一或多个第三剂量之抗-PCSK9抗体。

[0141] 术语“起始剂量”、“第二剂量”和“第三剂量”系指, 施用抗-PCSK9抗体之时间顺序。因此, “起始剂量”为在治疗方案开始时施用之剂量(亦称为“基线”剂量); “第二剂量”为在起始剂量之后施用之剂量; 而“第三剂量”为在第二剂量之后施用之剂量。起始、第二和第三剂量皆可含有相同量之抗-PCSK9抗体, 但就施用的频率而言, 一般可彼此不同。在一些实施方案中, 然而, 包含在起始、第二及/或第三剂量中之抗-PCSK9抗体的量在治疗期间可互不相同(例如, 酌情上调或下调)。在一些实施方案中, 在治疗方案开始时施用二或更多个(例如2、3、4或5个)剂量的“负荷剂量”(load doses), 接着以较低频率施用后续剂量(例如“维持剂量”)。负荷剂量可以以例如, 一周一次, 每2周一次、每3周一次、一个月一次、每2个月一次、每3个月一次等频率施用。

[0142] 在本发明一示例性的实施方案中, 每个第二及/或第三剂量都在紧前一个剂量之后的1至60周(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60或更久)施用。“紧前一个剂量”一词, 如文中所用, 指在一系列的多个施用中, 按序列在紧接下一个剂量施用之前给予病患的抗PCSK9抗体剂量, 没有介入在所述两个剂量之间的剂量。

[0143] 根据本发明此方面之方法可包括将任何数目之第二及/或第三剂量之抗-PCSK9抗体施用给病患。例如, 在一些实施方案中, 仅将单一一个第二剂量施用给病患。在其它实施方案中, 将二或多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多)第二剂量施用给病患。同样地, 在一些实施方案中, 仅将单一一个第三剂量施用给病患。在其它实施方案中, 将二或多个(例如2、3、4、5、6、7、8或更多)第三剂量施用给病患。在一些情况中, 第二及/或第三剂量可以以特定的频率施用多年或持续对象的一生。

[0144] 在涉及多重第二剂量之实施方案中, 每个第二剂量可以与其它第二剂量以相同的频率来施用。例如, 每个第二剂量都可以在紧前一个剂量后1至60周施用给病患。类似地, 在

涉及多重第三剂量之实施方案中,每个第三剂量都可以与其它第三剂量以相同的频率来施用。例如,每个第三剂量都可以在紧前一个剂量后1至60周施用给病患。备选地,施用给病患之第二及/或第三剂量的频率,在治疗期间可不同。在治疗期间,施用频率亦可依照个体病患之需求在临床检查后由医师做调整。

实施例

[0145] 提出下列实施例,以向本领域技术人员提供有关如何制造及使用本发明方法和组合物之完整公开和说明,但这些实施例不旨在限制本发明的范围。虽已尽力确保所用的数字(例如量、温度等)之准确性,但仍应对某些实验误差和偏差作出考虑。除非另有指出,否则份数为按重量计之份数,分子量为平均分子量,温度以摄氏度表示,而压力为或接近大气压。

[0146] 实施例1.产生抗人PCSK9之人抗体

[0147] 人抗-PCSK9抗体按照美国专利第8,062,640号中所述而产生。表1列出所选的抗-PCSK9抗体之重链和轻链可变区氨基酸序列对和CDR氨基酸序列的序列识别符、及其对应的抗体名称。核苷酸序列以对应于表1中的偶数序列标识符的奇数序列标识符给出。例如,SEQ ID NO:1是编码SEQ ID NO:2的氨基酸序列的核苷酸序列;SEQ ID NO:3是编码SEQ ID NO:4的氨基酸序列的核苷酸序列;等等。

[0148] 表1:所选的抗-PCSK9抗体之氨基酸序列识别符

[0149]

抗体名	SEQ ID NOs:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
313N	2	4	6	8	10	12	14	16
313P	18	4	6	8	20	12	14	16
313L	22	4	6	8	24	12	14	16
314N	26	28	30	32	34	36	38	40
314P	42	28	30	32	44	36	38	40
314L	46	28	30	32	48	36	38	40
315N	50	52	54	56	58	60	62	64

[0150]

抗体名	SEQ ID NOs:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
315P	66	52	54	56	68	60	62	64
315L	70	52	54	56	72	60	62	64
316N	74	76	78	80	82	84	86	88
316P	90	76	78	80	92	84	86	88
316L	94	76	78	80	96	84	86	88
317N	98	100	102	104	106	108	110	112
317P	114	100	102	104	116	108	110	112
317L	118	100	102	104	120	108	110	112
318N	122	124	126	128	130	132	134	136
318P	138	124	126	128	140	132	134	136
318L	142	124	126	128	144	132	134	136
320N	146	148	150	152	154	156	158	160
320P	162	148	150	152	164	156	158	160
320L	166	148	150	152	168	156	158	160
321N	170	172	174	176	178	180	182	184
321P	186	172	174	176	188	180	182	184
321L	190	172	174	176	192	180	182	184
334N	194	196	198	200	202	204	206	208
334P	210	196	198	200	212	204	206	208
334L	214	196	198	200	216	204	206	208
300N	218	220	222	224	226	228	230	232
300P	234	220	222	224	236	228	230	232
300L	238	220	222	224	240	228	230	232
504N	242	244	246	248	250	252	254	256
504P	258	244	246	248	260	252	254	256
504L	262	244	246	248	264	252	254	256
505N	266	268	270	272	274	276	278	280
505P	282	268	270	272	284	276	278	290
505L	286	268	270	272	288	276	278	280
500N	290	292	294	296	298	300	302	304
500P	306	292	294	296	308	300	302	304
500L	310	292	294	296	312	300	302	304
497N	314	316	318	320	322	324	326	328
497P	330	316	318	320	332	324	326	328
497L	334	316	318	320	336	324	326	328
498N	338	340	342	344	346	348	350	352
498P	354	340	342	344	356	348	350	352
498L	358	340	342	344	360	348	350	352

[0151]

抗体名	SEQ ID NOs:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
494N	362	364	366	368	370	372	374	376
494P	378	364	366	368	380	372	374	376
494L	382	364	366	368	384	372	374	376
309N	386	388	390	392	394	396	398	400
309P	402	388	390	392	404	396	398	400
309L	406	388	390	392	408	396	398	400
312N	410	412	414	416	418	420	422	424
312P	426	412	414	416	428	420	422	424
312L	430	412	414	416	432	420	422	424
499N	434	436	438	440	442	444	446	448
499P	450	436	438	440	452	444	446	448
499L	454	436	438	440	456	444	446	448
493N	458	460	462	464	466	468	470	472
493P	474	460	462	464	476	468	470	472
493L	478	460	462	464	480	468	470	472
496N	482	484	486	488	490	492	494	496
496P	498	484	486	488	500	492	494	496
496L	502	484	486	488	504	492	494	496
503N	506	508	510	512	514	516	518	520
503P	522	508	510	512	524	516	518	520
503L	526	508	510	512	528	516	518	520
502N	530	532	534	536	538	540	542	544
502P	546	532	534	536	548	540	542	544
502L	550	532	534	536	552	540	542	544
F121N	554	556	558	560	562	564	566	568
F121P	570	556	558	560	572	564	566	568
F121L	574	556	558	560	576	564	566	568
495N	578	580	582	584	586	588	590	592
495P	594	580	582	584	596	588	590	592
495L	598	580	582	584	600	588	590	592
492N	602	604	606	608	610	612	614	616
492P	618	604	606	608	620	612	614	616
492L	622	604	606	608	624	612	614	616
600N	626	628	630	632	634	636	638	640
600P	642	628	630	632	644	636	638	640
600L	646	628	630	632	648	636	638	640
601N	650	652	654	656	658	660	662	664
601P	666	652	654	656	668	660	662	664

[0152]

抗体名	SEQ ID NOs:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
601L	670	652	654	656	672	660	662	664
602N	674	676	678	680	682	684	686	688
602P	690	676	678	680	692	684	686	688
602L	694	676	678	680	696	684	686	688
603N	698	700	702	704	706	708	710	712
603P	714	700	702	704	716	708	710	712
603L	718	700	702	704	720	708	710	712
604N	722	724	726	728	730	732	734	736
604P	738	724	726	728	740	732	734	736
604L	742	724	726	728	744	732	734	736

[0153] 表1中所列的任何抗-PCSK9抗体(已经述及其相应重链和轻链可变区及/或CDR之氨基酸序列)均可用作亲本抗体,如下列非限定性工作实施例所示,可从其产生pH-依赖的组氨酸取代变体抗体。

[0154] 实施例2. 建构人抗-PCSK9抗体的组氨酸取代突变体

[0155] 命名为300N之抗-PCSK9抗体已知具有在酸性pH对PCSK9结合亲和力下降之中间pH-依赖性结合性质、及增进的药物动力学(参见美国专利第8,062,640号)。为了产生具有甚至更大的pH-依赖性结合性质(亦即相较于中性pH,在低pH结合下降)及改善的体内效力(例如,更长的抗体血清半衰期、延长的降胆固醇活性等)之300N变体,建构了一系列变体抗体。具体地,建构了突变版本之300N,其中300N之互补决定区(CDR)内的各氨基酸被单个地突变成组氨酸。如表1所示,亲本300N抗体之重链可变区(HCVR)包含SEQ ID NO:218氨基酸序列,亲本300N抗体之轻链可变区(LCVR)包含SEQ ID NO:226氨基酸序列。亲本300N抗体之CDR序列如表2所示。表3显示His-取代的突变、以及衍生自300N之组氨酸取代变体抗体的对应抗体名称(例如,VH-G26H、VH-F27H等)。

[0156] 表2:mAb 300N之CDR序列

[0157]

CDR	氨基酸序列	SEQ ID NO:
HCDR1	GFTFSSHW	220
HCDR2	INQDGSEK	222

[0158]

HCDR3	ARDIVLMVYDMDYYYYGMDV	224
LCDR1	QSLHLSNGNNY	228
LCDR2	LGS	230
LCDR3	MQTLQTPLT	232

[0159] 表3:mAb 300N之组氨酸取代变体之修饰的CDR序列

[0160]

Ab 名	突变的 CDR	突变的 氨基酸序列	SEQ ID NO.
VH-G26H	HCDR1	H FTFSSHW	764
VH-F27H	HCDR1	G H TFSSHW	765
VH-T28H	HCDR1	GF H TFSSHW	766
VH-F29H	HCDR1	GFT H SSHW	767
VH-S30H	HCDR1	GFTF H SHW	768
VH-S31H	HCDR1	GFTFSS H HW	769
VH-W33H	HCDR1	GFTFSS H H	770
VH-I51H	HCDR2	H NQDGSEK	771
VH-N52H	HCDR2	I H QDGSEK	772
VH-Q53H	HCDR2	IN H DGSEK	773
VH-D54H	HCDR2	INQ H SEK	774
VH-G55H	HCDR2	INQD H SEK	775
VH-S56H	HCDR2	INQDG H EK	776
VH-E57H	HCDR2	INQDGSS H K	777
VH-K58H	HCDR2	INQDGSE H	778
VH-A97	HCDR3	H RDIVLMVYDMDYYYYGMDV	779
VH-R98H	HCDR3	A H DIVLMVYDMDYYYYGMDV	780
VH-D99H	HCDR3	AR H IVLMVYDMDYYYYGMDV	781
VH-I100H	HCDR3	ARD H IVLMVYDMDYYYYGMDV	782
VH-V101H	HCDR3	ARDI H LMVYDMDYYYYGMDV	783
VH-L102H	HCDR3	ARDIV H MVYDMDYYYYGMDV	784
VH-M103H	HCDR3	ARDIVL H VYDMDYYYYGMDV	785
VH-V104H	HCDR3	ARDIVLM H YDMDYYYYGMDV	786
VH-Y105H	HCDR3	ARDIVLMV H LDMDYYYYGMDV	787
VH-D106H	HCDR3	ARDIVLMVY H MDYYYYGMDV	788
VH-M107H	HCDR3	ARDIVLMVYD H DYYYYGMDV	789
VH-D108H	HCDR3	ABDIVLMVYD H YYYYGMDV	790
VH-Y109H	HCDR3	ARDIVLMVYDMD H YYYYGMDV	791
VH-Y110H	HCDR3	ARDIVLMVYDMDY H YYGMDV	792
VH-Y111H	HCDR3	ARDIVLMVYDMDYYY H YGMDV	793
VH-Y112H	HCDR3	ARDIVLMVYDMDYYYY H GMDV	794
VH-G113H	HCDR3	ARDIVLMVYDMDYYYY H MDV	795
VH-M114H	HCDR3	ARDIVLMVYDMDYYYY G HDV	796
VH-D115H	HCDR3	ARDIVLMVYDMDYYYYGM H V	797

[0161]

VH-V116H	HCDR3	ARDIVLMVYDMDYYYYGMDH	798
VK-Q27H	LCDR1	HSLLHSNGNNY	799
VK-S28H	LCDR1	QHLLHSNGNNY	800
VK-L29H	LCDR1	QSHLHSNGNNY	801
VK-L30H	LCDR1	QSLHHSNGNNY	802
VK-S32H	LCDR1	QSLHHSNGNNY	803
VK-N33H	LCDR1	QSLHSHGNNY	804
VK-G34H	LCDR1	QSLHSHNNY	805
VK-N35H	LCDR1	QSLHSHNGNY	806
VK-N36H	LCDR1	QSLHSHNGNY	807
VK-Y37H	LCDR1	QSLHSHNGNNH	808
VK-L55H	LCDR2	HGS	809
VK-G56H	LCDR2	LHS	810
VK-S57H	LCDR2	LGH	811
VK-M94H	LCDR3	HQTLOTPLT	812
VK-Q95H	LCDR3	MHTLOTPLT	813
VK-T96H	LCDR3	MOHLQTPLT	814
VK-L97H	LCDR3	MQTHQTPLT	815
VK-Q98H	LCDR3	MQTLHTPLT	816
VK-T99H	LCDR3	MQTLQHPLT	817
VK-F100H	LCDR3	MQTLQTPLT	818
VK-L101H	LCDR3	MQTLQTPLT	819
VK-T102H	LCDR3	MQTLQTPLH	820

[0162] 就表3中所列的各变体抗体,除了表中所指出的突变CDR序列外,其余所有的CDR序列与亲本300N抗体(包括SEQ ID NO:220、222、224、228、230、232之CDR序列)相同。例如,称为“VH-D106H”之组氨酸取代变体抗体包括具有SEQ ID NO:220、222、788、228、230、232氨基酸序列之重链和轻链CDR序列(其中SEQ ID NO:224之HCDR3序列被SEQ ID NO:788之变体HCDR3序列置换)。同样地,称为“VK-L30H”之组氨酸取代变体抗体包括具有SEQ ID NO:220、222、224、802、230、232氨基酸序列之重链和轻链CDR序列(其中SEQ ID NO:228之LCDR1序列被SEQ ID NO:802之变体LCDR1序列置换)。

[0163] 实施例3A. 变体抗-PCSK9抗体在中性和酸性pH的结合性质

[0164] 使用实时等离子体共振生物传感器(Biacore T200)试验,在25℃、pH5.75或pH7.2,测试实施例2之组氨酸取代变体抗体与人PCSK9的pH-依赖性结合。本实验的目的为鉴定在酸性pH相对于在中性pH显示出降低的人PCSK9结合之组氨酸取代变体抗体。

[0165] Biacore CM4传感器芯片用单克隆小鼠抗-人Fc抗体衍生化,以捕捉人抗体。在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中瞬时表达后,将来自培养基的组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体捕获在抗-人Fc传感器表面。将范围在3.125nM至500nM之间的不同浓度的、带有C-端myc-myc-六组氨酸标签(hPCSK9-mmH)的人PCSK9(SEQ ID NO:755),以50μl/min之流速注射在捕获了抗-PCSK9单克隆抗体的表面上。监测抗体-抗原结合4或5分钟,然后监测抗原从捕获的单克隆抗体的解离5或8分钟。使用Scrubber 2.0曲线拟合软件处理数据并与1:1结合模型拟合,

测定了动力学结合 (k_a) 和解离 (k_d) 速率常数。结合解离平衡常数 (K_D) 及解离半衰期 ($t_{1/2}$) 由动力学速率常数计算: $K_D (M) = k_d/k_a$; 及 $t_{1/2} (min) = (\ln 2 / (60 * k_d))$ 。

[0166] 在 pH 7.2 (中性) 和 pH 5.75 (酸性), 各组氨酸取代变体抗-PCSK9 抗体与人 PCSK9 结合之 K_D 值和 $t_{1/2}$ 值, 以及这些相应值之 pH 5.75/pH 7.2 比值, 显示在表 4 中。亲本 300N 抗体的值也显示于该表的最下行。 K_D 值以 molar (M) 表示, $t_{1/2}$ 以分钟 (min) 表示。

[0167] 表 4: 组氨酸取代变体抗-PCSK9 抗体之 K_D 和 $t_{1/2}$ 值

[0168]

变体 Ab	pH 7.2		pH 5.75		比值 pH 5.75 / pH 7.2	
	K_D	$t_{1/2}$	K_D	$t_{1/2}$	K_D	$t_{1/2}$
重链 CDR 突变体						
HCDR1						
VH-G26H	9.85E-10	47	9.56E-10	12	0.97	0.26
VH-F27H	1.21E-09	42	1.05E-09	12	0.87	0.29
VH-T28H	2.96E-09	20	1.45E-09	16	0.49	0.80
VH-F29H	1.08E-09	46	1.91E-09	10	1.80	0.22
VH-S30H	1.06E-09	41	1.09E-09	13	1.03	0.33
VH-S31H	1.01E-09	48	1.00E-09	16	1.00	0.34
VH-W33H	1.54E-08	4	2.15E-08	0.1	1.39	0.03
HCDR2						
VH-I51H	8.28E-10	50	1.03E-09	17	1.24	0.34
VH-N52H	2.35E-09	21	4.33E-09	3	1.84	0.16
VH-Q53H	1.22E-09	32	1.57E-09	6	1.29	0.19
VH-D54H	9.64E-10	40	7.60E-10	13	0.79	0.33
VH-G55H	9.21E-10	53	1.04E-09	15	1.13	0.28
VH-S56H	1.02E-09	40	1.13E-09	9	1.11	0.23
VH-E57H	1.20E-09	30	1.23E-09	8	1.03	0.26
VH-K58H	1.39E-09	32	1.28E-09	8	0.92	0.26
HCDR3						
VH-A97	NB	NB	NB	NB		
VH-R98H	4.29E-09	23	7.52E-09	6	1.75	0.28

[0169]

变体 Ab	pH 7.2		pH 5.75		比值 pH 5.75 / pH 7.2	
	K_D	$t_{1/2}$	K_D	$t_{1/2}$	K_D	$t_{1/2}$
VH-D99H	4.62E-08	9	6.32E-09	7	0.14	0.73
VH-I100H	6.77E-09	18	2.41E-08	3	3.56	0.15
VH-V101H	7.33E-09	25	1.05E-08	3	1.43	0.14
VH-L102H	4.89E-09	23	1.79E-08	7	3.66	0.31
VH-M103H	3.30E-09	27	5.56E-09	6	1.68	0.21
VH-V104H	5.60E-09	11	4.76E-08	0.4	8.51	0.04
VH-Y105H	2.92E-07	1	6.43E-07	0	2.20	0.83
VH-D106H	2.21E-09	35	9.59E-09	3.4	4.34	0.10
VH-M107H	7.34E-09	13	2.95E-08	0.2	4.02	0.02
VH-D108H	2.69E-09	28	4.67E-09	7	1.73	0.24
VH-Y109H	2.42E-07	0	2.47E-07	1	1.02	1.37
VH-Y110H	1.94E-07	1	3.37E-09	7	0.02	9.97
VH-Y111H	1.94E-08	3	7.01E-09	6	0.36	2.29
VH-Y112H	1.23E-08	5	5.57E-08	0.04	4.52	0.01
VH-G113H	NB	NB	NB	NB	--	--
VH-M114H	3.86E-07	0	NB	NB	--	--
VH-D115H	3.91E-09	26	1.81E-08	13	4.62	0.49
VH-V116H	2.62E-09	43	6.11E-09	11	2.33	0.26
LCDR1						
VK-Q27H	5.01E-09	9	2.85E-09	4	0.57	0.42
VK-S28H	1.38E-07	0	7.63E-09	6	0.06	22.24
VK-L29H	1.29E-08	7	4.02E-08	1	3.12	0.16
VK-L30H	2.27E-09	16	5.78E-08	0.2	25.47	0.01
VK-S32H	NB	NB	NB	NB		
VK-N33H	9.69E-09	2	3.69E-07	0.3	38.06	0.12
VK-G34H	1.80E-08	1	2.37E-06	0.3	131.15	0.38
VK-N35H	1.06E-09	48	2.09E-09	14	1.98	0.29
VK-N36H	9.52E-10	42	1.54E-09	10	1.61	0.24
VK-Y37H	6.12E-08	0	4.42E-06	0.2	72.29	0.54
LCDR2						
VK-L55H	9.06E-10	66	2.68E-09	19	2.95	0.29
VK-G56H	1.11E-09	36	1.83E-09	9	1.65	0.24
VK-S57H	9.48E-10	48	1.74E-09	12	1.84	0.26
LCDR3						
VK-M94H	3.53E-09	29	1.13E-08	7	3.21	0.23
VK-Q95H	1.33E-09	27	1.97E-09	6	1.48	0.23
VK-T96H	NB	NB	NB	NB	--	--
VK-L97H	6.61E-09	45	1.28E-08	8	1.94	0.18
VK-Q98H	9.14E-10	49	8.05E-10	20	0.88	0.41
VK-T99H	9.63E-09	5	1.20E-08	0.4	1.25	0.10
VK-P100H	8.90E-09	4	1.28E-08	0.4	1.44	0.10
VK-L101H	1.80E-09	33	3.30E-09	8	1.84	0.25
VK-T102H	1.03E-09	49	1.21E-09	16	1.17	0.33
亲本						
300N	8.65E-10	48	9.99E-10	13	1.15	0.26

[0170] 如表4所示(所有测量于25℃进行),亲本(300N)抗体在pH 7.2和pH 5.75都显示中

度结合亲和力 ($K_D \sim 0.9-1.0 \text{ nM}$), 而相较于 pH 7.2, 在 pH 5.75 时 $t_{1/2}$ 下降 3 倍以上 (亦即, 在 pH 5.75 更快解离; $\text{pH } 5.75/\text{pH } 7.2 \text{ 比} = 0.26$)。

[0171] 相较于原来的序列, 几种单组氨酸取代在 pH 7.2 和 pH 5.75 两者均造成实质上下降的结合, 而其它的取代对 pH 依赖性结合影响极小。然而, 重要地, 几种单组氨酸突变导致抗体, 相对于亲本抗体, 在 pH 5.75 比在 pH 7.2 显示出实质上更快的解离速率 (在 pH 5.75 之 $t_{1/2}$ 比 pH 7.2 之 $t_{1/2}$ 小至少 5-倍)。带有 pH-依赖性结合特性的这些抗体包括带重链 CDR 取代之抗体: VH-W33H、VH-Q53H、VH-I100H、VH-V104H、VH-D106H、VH-M107H 和 VH-Y112H; 及带有轻链 CDR 取代之抗体: VK-L29H、VK-L30H、VK-N33H、VK-L97H、VK-T99H 和 VK-P100H。组氨酸取代变体抗体 VH-D106H 和 VK-L30H 显示出特别明显的 pH-依赖性结合, 被选择供进一步研究用。

[0172] 为了进一步研究组氨酸取代变体抗-PCSK9 抗体 VH-D106H 和 VK-L30H 以及双组氨酸取代变体 (VH-D106H/VK-L30H) 之 pH-依赖性结合特性, 将抗体纯化, 并于中性 pH (pH 7.4) (表 6) 及酸性 pH (pH 6.0) (表 7) 使用类似上述的条件进行与人 PCSK9 结合之试验。酸性 pH 对中性 pH 之结合性质的比值如表 8 所示。数种对照/比对物抗体亦包括在这些实验中。此分析中所测试的抗体汇总在表 5 中。所有的测量均在 25°C 进行。

[0173] 表 5: 测试抗体的 pH-依赖性结合性质

[0174]

抗体	同种型	参考文献/抗体描述
316P(v1)	IgG1	表 1, 本文, 包含 SEQ ID NOs: 76-78-80-84-86-88 的 CDRs
316P(v2)	IgG4	表 1, 本文, 包含 SEQ ID NOs: 76-78-80-84-86-88 的 CDRs
300N(v1)	IgG1	表 1, 本文, 包含 SEQ ID NOs: 220-222-224-228-230-232 的 CDRs
300N(v2)	IgG4	表 1, 本文, 包含 SEQ ID NOs: 220-222-224-228-230-232 的 CDRs
VH-D106H	IgG4	表 3, 本文, 包含 SEQ ID NOs: 220-222-788-228-230-232 的 CDRs
VK-L30H	IgG4	表 3, 本文, 包含 SEQ ID NOs: 220-222-224-802-230-232 的 CDRs
VH-D106H / VK-L30H	IgG4	表 3, 本文, 包含 SEQ ID NOs: 220-222-788-802-230-232 的 CDRs
比对物 1	IgG1	WO2011/072263 (IRM LLC & Novartis AG) 具有 Ab "LGT209" 的 VH/VL 序列

[0175]

比对物 2	IgG2	WO2010/029513 (Rinat Neuroscience Corp. & Pfizer, Inc.), 具有 Ab "L1L3" 的 VH/VL 序列
比对物 3	IgG2	WO2011/111007 (Rinat Neuroscience Corp. & Pfizer, Inc.), 具有 Ab "5L1721H23_6L3" 的 VH/VL 序列
比对物 4	IgG2	WO2011/111007 (Rinat Neuroscience Corp. & Pfizer, Inc.), 具有 Ab "5L1721H23_6L3H3" 的 VH/VL 序列
比对物 5	IgG2	WO2009/026558 (Amgen, Inc.) 具有 Ab "31H4" 的 VH/VL 序列
比对物 6	IgG2	US 2009/0232795 (Merck & Co.) 具有 Ab "1B20" 的 VH/VL 序列
比对物 7	IgG2	US 2009/0142352 A1 (Amgen, Inc.) 具有 Ab "21B12" 的 VH/VL 序列
比对物 8	IgG1	US 2012/0195910 A1 (Genentech, Inc.) 具有 Ab "508.20.28" 的 VH/VL 序列
比对物 9	IgG1	US 2012/0195910 A1 (Genentech, Inc.) 具有 Ab "508.20.33" 的 VH/VL 序列

[0176] 表6:选择的纯化抗体于pH 7.4 (中性pH) 对人PCSK9的结合特性

[0177]

抗体	k_a (1/Ms)	k_d (1/sec)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (min)
316P (v1)	4.99E+05	3.08E-04	6.16E-10	37.6
316P (v2)	5.17E+05	2.92E-04	5.66E-10	39.5
300N (v1)	1.39E+05	7.03E-05	5.07E-10	164.4
300N (v2)	1.45E+05	7.93E-05	5.46E-10	145.6
VH-D106H	8.47E+04	8.98E-05	1.06E-09	128.6
VK-L30H	1.61E+05	2.93E-04	1.82E-09	39.4
VH-D106/VK-L30H	1.04E+05	2.78E-04	2.68E-09	41.5
比对物1	3.21E+04	1.02E-04	3.18E-09	113.1
比对物2	5.40E+05	3.33E-05	6.16E-11	347.3
比对物3	2.50E+05	3.26E-04	1.30E-09	35.4
比对物4	4.23E+05	2.14E-04	5.05E-10	54.0
比对物5	7.42E+05	7.31E-05	9.85E-11	158.0
比对物6	3.15E+05	6.61E-05	2.10E-10	174.7
比对物7	8.36E+04	6.09E-05	7.28E-10	189.8
比对物8	7.56E+03	7.23E-04	6.92E-08	22.1
比对物9	4.34E+03	2.14E-05	4.92E-09	540.7

[0178] 表7:选择的纯化抗体于pH 6.0 (酸性pH) 对人PCSK9的结合特性

[0179]

抗体	k_a (1/Ms)	k_d (1/sec)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (min)
316P(v1)	6.49E+05	1.62E-04	2.50E-10	71.1
316P(v2)	6.49E+05	1.49E-04	2.30E-10	77.5
300N(v1)	2.57E+05	3.04E-04	1.18E-09	38.0
300N(v2)	2.74E+05	3.13E-04	1.14E-09	36.9
VH-D106H	1.07E+05	7.50E-04	7.04E-09	15.4
VK-L30H	3.13E+05	8.45E-03	2.70E-08	1.4

[0180]

VH-D106H / VK-L30H	1.86E+05	7.90E-03	4.21E-08	1.5
比对物1	3.67E+04	1.02E-04	2.79E-09	112.8
比对物2	4.17E+05	1.40E-05	3.35E-11	826.2
比对物3	1.53E+05	2.40E-03	1.57E-08	4.8
比对物4	2.67E+05	1.12E-03	4.21E-09	10.3
比对物5	1.11E+06	1.21E-05	1.09E-11	954.5
比对物6	2.41E+05	1.68E-04	6.95E-10	69.0
比对物7	1.38E+05	2.84E-05	2.05E-10	407.3
比对物8	1.56E+04	4.13E-04	2.65E-08	27.9
比对物9	1.34E+04	1.00E-05*	$\leq 7.44E-10$	≥ 1155.0

[0181] * = 解离速率由于数据收集持续时间而被固定在 $1.00E-05s^{-1}$; 因此 K_D 和 $t_{1/2}$ 值分别以上限和下限报告在表7中。

[0182] 表8: 选择的纯化抗体于 pH 6.0/pH 7.4 对人 PCSK9 的结合特性的比值 (酸性/中性比)

[0183]

抗体	k_a	k_d	K_D	$t_{1/2}$
316P(v1)	1.30	0.53	0.41	1.89
316P(v2)	1.25	0.51	0.41	1.96
300N(v1)	1.85	4.33	2.33	0.23
300N(v2)	1.89	3.94	2.09	0.25
VH-D106H	1.26	8.35	6.64	0.12
VK-L30H	1.94	28.82	14.85	0.03
VH-D106H / VK-L30H	1.79	28.39	15.71	0.04
比对物 1	1.14	1.00	0.88	1.00
比对物 2	0.77	0.42	0.54	2.38
比对物 3	0.61	7.36	12.05	0.14
比对物 4	0.63	5.26	8.34	0.19
比对物 5	1.49	0.17	0.11	6.04
比对物 6	0.76	2.53	3.31	0.39
比对物 7	1.65	0.47	0.28	2.15
比对物 8	2.07	0.79	0.38	1.27
比对物 9	3.10	0.47*	≤ 0.15	≥ 2.14

[0184] * = 对于该pH6.0测量,解离速率由于数据收集持续时间被固定在 $1.00E-05s^{-1}$;因此 K_D 和 $t_{1/2}$ 值分别以上限和下限报告在表8中。

[0185] 高数值(例如,大于约12)之 k_d 和 K_D 的酸性/中性比,及低数值(例如,低于约0.20)之 $t_{1/2}$ 的酸性/中性比指示pH-依赖性结合。以这些标准,组氨酸取代变体抗体VK-L30H和双突变体VH-D106H/VK-L30H,在所有试验抗体中,具有最大程度的pH-依赖性结合特性。具体地,这些抗体各自表现出大于约28的 k_d 酸性/中性比、大于约14的 K_D 酸性/中性比、及小于约0.05的 $t_{1/2}$ 酸性/中性比。

[0186] 实施例3B. 组氨酸变体抗-PCSK9抗体对人PCSK9之结合特性:在中性pH结合及在一系列中性和酸性pH解离

[0187] 为了进一步评估本发明抗-PCSK9抗体之pH-依赖性结合特性,进行结合实验,其中于37℃中性pH观察抗体/抗原结合相及于一系列中性或酸性pH观察抗体/抗原解离相。

[0188] Biacore CM4传感器芯片以Fab'2多克隆抗-人Fc抗体衍生,用以捕获人抗体。将选择的纯化组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体(VH-D106H、VK-L30H和VH-D016H/VK-L30H)以及亲本抗体(316P和300N)和比对物抗体(比对物1-7,参见表5)捕获在抗-人Fc传感器表面。将带有C-端myc-myc-六组氨酸标签(hPCSK9-mmH)之人PCSK9,以从3.125nM至50nM的不同浓度,以30 μ l/min之流速,注射于捕获了抗-PCSK9单克隆抗体的表面。于pH 7.4监测抗体-抗原结合历时6分钟,然后于pH 7.4、7.2、6.0或5.75监测抗原从捕获的单克隆抗体的解离历时5分钟。藉由使用Scrubber 2.0版曲线拟合软件处理及拟合数据,测定解离(k_d)速率常数。解离半衰期($t_{1/2}$)由解离速率常数计算: $t_{1/2}(\text{min}) = (\ln 2/k_d)/60$ 。描绘抗体在各种pH条件下的结合/解离特性的传感图如图3A至3G中之图形所示。

[0189] 这些实验的结果证实,相较于亲本抗体,组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体VH-D106H、

VK-L30H和VH-D016H/VK-L30H在低pH时展现出从抗原上更加快速的解离(如图3A-3G所示,在pH 6.0和5.75实验中反应水平在360秒点上快速下降)。

[0190] 实施例4. 变体抗-PCSK9抗体之受体阻断活性

[0191] 首先使用基于ELISA的免疫分析,测试了选择的组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体在中性pH时阻断重组人PCSK9与人LDLR(hLDLR)结合之能力。

[0192] 简言之,用表达的带有C-端人Fc标签的人LDLR的表皮生长因子样结构域A(SEQ ID NO:758的氨基酸313-355) (“hLDLR EGFA-hFc”),以2 μ g/ml在PBS中包被96-孔微量滴定盘,于4 $^{\circ}$ C过夜,接着以PBS中的0.5% (重量/体积) BSA溶液封闭。将此盘用于测量在中性pH(pH7.2)时以不同浓度的抗-hPCSK9抗体(亲本或组氨酸取代变体)预平衡过的hPCSK9-mmH溶液中游离的PCSK9,如表9A所示。

[0193] 作为测量中性pH(pH 7.2)时抗体之阻断性质的初始实验,将固定最终浓度500pM的hPCSK9-mmH(参见实施例3)与范围从0至约100nM的抗体系列稀释物预混合,接着于室温孵育1小时以允许结合达到平衡。然后将平衡过的样本溶液转移至如上文描述制备的LDLR EGFA-hFc包被的盘中。1小时孵育后,清洗受体包被的微量滴定盘,并使用HRP-缀合抗-myc二级抗体(Novus, #NB600-341)检测与盘结合的hPCSK9-mmH,使用TMB HRP底物(BD Biosciences, #555214)生成比色信号。记录450nm之吸光度,以反映在预平衡的PCSK9-抗体溶液中可用于结合盘上包被的LDLR受体的游离hPCSK9-mmh浓度。IC₅₀值定义为与无抗体相比导致来自样品的PCSK9-mmH结合信号降低50%的抗体浓度,其使用Prism软件(GraphPad)由数据测定,并显示于表9A中。(进行二个分开的实验;在各实验中并非每一种抗体皆进行了测试,如表9A中虚线[---]所示)。

[0194] 表9A: 在中性pH下PCSK9阻断性ELISA

[0195]

	实验#1	实验#2
抗体		
亲本(300N)	2.26E-10	1.53E-10
VH-V101H	8.57E-10	--
VH-V104H	3.31E-10	--
VH-D106H	3.49E-10	3.95E-10
VH-M107H	7.04E-10	--
VH-D108H	3.34E-10	--
VH-Y112H	5.06E-10	--
VK-L30H	1.66E-10	1.98E-10
VH-D106H/VK-L30H	--	4.61E-10

[0196] 亲本抗体300N显示约0.20nM之IC₅₀值。相较于300N,组氨酸取代变体抗体一般具有轻微的效力降低,但皆保持IC₅₀值<1.0nM。VK-L30H变体保持接近亲本抗体之阻断效力(在二个分开的测量中IC₅₀值为0.17和0.20nM)。

[0197] 然后将本发明组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体的一个亚群和比对物抗体,使用类似的ELISA为基础的免疫分析,测试了在中性和低pH条件下阻断重组人PCSK9与人LDLR(hLDLR)结合之能力。

[0198] 简言之,将hLDLR EGFA-hFc以2 μ g/mL在PBS中包被在96-孔微量滴定盘上,于4℃过夜,接着以PBS中0.5% (重量/体积) BSA溶液封闭。使用此盘测量以不同浓度的抗-hPCSK9抗体在中性pH (pH7.2) 或低pH (pH 5.75) 预平衡过的hPCSK9-mmH溶液中游离的hPCSK9-mmH。

[0199] 对于该阻断实验,将固定最终浓度500pM之hPCSK9-mmH (参见实施例3) 与范围从0至约200nM的抗体系列稀释物预混合,接着于室温孵育1小时以允许结合达到平衡。一组该混合物于pH 7.2的缓冲液中进行预结合,而第二组于pH 5.75的缓冲液中进行预结合。然后将平衡过的样品溶液转移至LDLR EGFA-hFc包被的盘中。1小时孵育后,清洗受体包被的微量滴定盘,并使用HRP-缀合的抗-myc二级抗体 (Novus, #NB600-341) 检测与盘结合的hPCSK9-mmH,并使用TMB HRP底物 (BDBiosciences, #555214) 生成比色信号。记录450nm之吸光度以反映游离的hPCSK9-mmh浓度,并相对于抗体浓度作图。IC₅₀值定义为导致无抗体存在下的游离PCSK9-mmH信号降低50%的抗体浓度,其使用Prism软件 (GraphPad) 由数据测定。基线设定为在无hPCSK9-mmH存在下缓冲液的450nm吸光度。表9B显示二个分析的IC₅₀值以及计算的比值——反映阻断能力的pH依赖性。

[0200] 表9B: 中性和酸性pH下PCSK9阻断性ELISA

[0201]

抗体	IC ₅₀ (M)		IC ₅₀ 比值 (pH 5.75 / pH 7.2)
	pH 7.2	pH 5.75	
300N(v2)	2.21E-10	2.68E-10	1.2
316P(v1)	<1.25E-10 (6.40E-11)	<1.25E-10 (1.13E-10)	1.8
300N(v1)	1.90E-10	2.66E-10	1.4
VK-L30H	2.09E-10	4.34E-08	207.9
VH-D106H/VK-L30H	3.54E-10	无阻断	>500
VH-D106H	3.19E-10	1.75E-09	5.5
比对物 1	无结论	无结论	N/A
比对物 2	<1.25E-10 (3.58E-11)	<1.25E-10 (8.29E-11)	2.3
比对物 3	1.98E-10	7.12E-09	35.9
比对物 4	1.30E-10	2.49E-09	19.2
比对物 5	<1.25E-10 (9.16E-11)	<1.25E-10 (9.25E-11)	1.0
比对物 6	<1.25E-10 (8.44E-11)	2.17E-10	2.6
比对物 7	2.45E-10	3.31E-10	1.3
比对物 8	3.66E-09	6.72E-09	1.8
比对物 9	5.94E-09	4.77E-09	0.8

[0202] 记录为<1.25E-10的IC₅₀数据具有低于本试验的理论下限 (假设一个抗体可以结合两个配体结合位点) 的计算值。使用括号中实际得到的值产生比值。

[0203] 无结论=因于不规则的钟型抗体剂量反应曲线而无法计算IC₅₀。

[0204] 如表9B所示,大部分的比对物抗体在酸性pH与在中性pH相比并不具有或具有极小的阻断活性降低(参见,例如比对物2、5、6、7、8及9,在酸性pH比在中性pH具有少于3-倍的阻断活性降低)。比对物3和4在阻断能力上展现中度降低,其中酸性/中性IC₅₀比分别为35.9和19.2。相反地,二种本发明之示例性组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体VK-L30H和VH-D106H/VK-L30H,在酸性pH具有急剧降低的PCSK9/LDLR阻断活性,其中酸性/中性IC₅₀比大于约200。

[0205] 本实验的结果证实,本发明之组氨酸变体抗-PCSK9抗体的pH-依赖性结合特性反映了这些抗体在中性和酸性pH能阻断PCSK9和LDLR间相互作用的程度。

[0206] 实施例5. 变体抗-PCSK9抗体体外阻断PCSK9-介导的LDL摄取抑制的能力

[0207] 选择的组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体体外增加LDL摄取之能力,使用人肝细胞肝癌细胞系(HepG2, ATCC#HB-8065)测定。将HepG2细胞以 2×10^4 个细胞/孔,植入96-孔盘的DMEM中5%脂蛋白缺乏的血清(LPDS, Millipore, #LP4)中,并于37℃、5%CO₂过夜孵育以形成HepG2单层。将2nM的重组人PCSK9(SEQ ID NO:755,表达为带有C-端myc-myc六组氨酸标签及D374Y突变;“hPCSK9-D374Y-mmH”)或50nM的重组猕猴PCSK9(表达为带有C-端myc-myc六组氨酸标签;MfPCSK9-mmH;SEQ ID NO:761),与各种浓度的抗体(从50nM至0.098nM系列稀释物)加入LPDS培养基中。过夜孵育后,将在LPDS培养基中的BODIPY-LPL(Invitrogen, L3483)加到细胞中至0.01mg/mL的最终浓度。于37℃孵育6小时后,通过荧光读板仪(Molecular Devices Flexstation III),使用设定在390nm/520nm的激发/发射滤光器,检测BODIPY-LPL的摄取。各测试的抗-PCSK9抗体之IC₅₀值显示在表10中(IC₅₀=导致LDL摄取增加50%的抗体浓度)。

[0208] 表10: 体外抗-PCSK9抗体对PCSK9活性的抑制作用

配体	EC ₅₀ (nM) hPCSK9-D374Y	EC ₅₀ (nM) mfPCSK9
人 PCSK9 D374Y	0.7	--
猴PCSK9	--	41
抗体	IC ₅₀ (nM) 2 nM hPCSK9-D374Y	IC ₅₀ (nM) 50 nM mfPCSK9
亲本(300N)	1.2	10
VH-V101H	4.7	17.2
VH-V104H	4.7	15.8
VH-D106H	2.7	12.7
VH-M107H	4.6	15.9
VH-D108H	2.6	12.7
VH-Y112H	4.7	21.2
VK-L30H	2.1	19.9

[0210] 如表10所示,此试验中所有测试的组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体皆以低于5nM之IC₅₀值阻断hPCSK9-D374Y-mmH-介导的LDL摄取抑制作用(亦即,提升了LDL摄取),并以低于22nM之IC₅₀值阻断MfPCSK9-mmH-介导的LDL摄取抑制作用(亦即,提升了LDL摄取)。

[0211] 使用与上述相同的人肝细胞肝癌细胞系试验方案,但使用重组的野生型人PCSK9(SEQ ID NO:755,带有C-端myc-myc六组氨酸标签表达;“hPCSK9-mmh”),亦测定了本发明

抗-PCSK9抗体的一个亚群和比对物抗体(参见表5)在体外增加LDL摄取之能力。将100nM恒定的hPCSK9-mmH与不同浓度的抗体(从2000nM至0.034nM之系列稀释)加入LPDS培养基。各测试的抗-PCSK9抗体之IC₅₀值显示在表11A中(IC₅₀=导致LDL摄取增加50%之抗体浓度)。

[0212] 表11A: 体外抗-PCSK9抗体对PCSK9活性的抑制作用

[0213]

配体	EC ₅₀ (nM) hPCSK9
人 PCSK9	45
抗体	IC ₅₀ (nM) 100 nM hPCSK9
316P(v1)	31
300N(v1)	28
300N(v2)	32
VK-L30H	37
VH-D106H	32
比对物 1	18 (部分阻断剂)
比对物 2	26
比对物 3	58
比对物 4	37
比对物 5	27
比对物 6	28
IgG4 同种型对照	无阻断

[0214] 如表11A所示,测试的抗-PCSK9抗体中10种以介于26nM至37nM之IC₅₀值抑制hPCSK9-mmh。比对物1仅以18nM之IC₅₀值部分抑制hPCSK9-mmh。

[0215] 使用与上述相同的人肝细胞肝癌细胞系试验,使用重组的野生型人PCSK9 (SEQ ID NO:755,表达为带有C-端myc-myc六组氨酸标签;“hPCSK9-mmh”)、人PCSK9 (SEQ ID NO:755,表达为带有C-端myc-myc六组氨酸标签及D374Y突变;“hPCSK9-D374Y-mmh”)或重组的猕猴PCSK9 (表达为带有C-端myc-myc六组氨酸标签;MfPCSK9-mmH;SEQ ID NO:761),也测定了一个本发明抗-PCSK9抗体和比对物抗体的一个亚群(参见表5)在体外增加LDL摄取之能力。在LPDS培养基中加入50nM恒定的hPCSK9-mmH、2nM恒定的hPCSK9-D374Y-mmH或50nM恒定的MfPCSK9-mmH与不同浓度的抗体(对于hPCSK9-mmH或MfPCSK9-mmH阻断,抗体浓度从500nM开始以1:2系列稀释;对于hPCSK9-D374Y-mmH阻断,抗体浓度从50nM开始以1:2系列稀释)。各测试的抗-PCSK9抗体之IC₅₀值显示在表11B中(IC₅₀=导致LDL摄取增加50%之抗体浓度)。

[0216] 表11B: 体外抗-PCSK9抗体对PCSK9活性的抑制作用

[0217]

配体	hPCSK9-mmH	hPCSK9-D374Y-mmH	MfPCSK9-mmH
EC50 (nM)	66	1.4	45.3
恒定PCSK9	50nM	2nM	50nM
抗体	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
316P (v1)	7.8	2.0	10.3
300N (v2)	10.3	2.0	15.7
VK-L30H	9	3.3	26.4
比对物7	8.9	0.97	10.4
比对物8	39.3	无阻断	77.2 (部分阻断剂)
比对物9	17.4	10.6 (部分阻断剂)	33.9
IgG1同种型对照	无阻断	无阻断	无阻断

[0218] 如表11B所示, VK-L30H系以9nM之IC₅₀值阻断hPCSK9-mmH, 而316 (v1) 和300N (v2) 分别以7.8nM和10.3nM之IC₅₀值阻断hPCSK9-mmH。此试验中所测试的比对物抗体以从8.9nM至39.3nM之IC₅₀值阻断hPCSK9-mmH。VK-L30H以3.3nM之IC₅₀值阻断hPCSK9-D374Y-mmH, 而316 (v1) 和300N (v2) 二者以2nM之IC₅₀值阻断hPCSK9-mmH。比对物7以0.97nM之IC₅₀值阻断hPCSK9-D374Y-mmH, 而比对物9以10.6nM之IC₅₀值部分阻断hPCSK9-D374Y-mmH, 比对物8未展现任何可测量的hPCSK9-D374Y-mmH阻断作用。VK-L30H以26.4nM之IC₅₀值阻断MfPCSK9-mmH, 而316 (v1) 和300N (v2) 分别以10.3nM和15.7nM之IC₅₀值阻断MfPCSK9-mmH。比对物7和9分别以10.4nM和33.9nM之IC₅₀值阻断MfPCSK9-mmH, 而比对物8以77.2nM之IC₅₀值部分阻断MfPCSK9-mmH。

[0219] 实施例6. 在野生型和PCSK9人源化小鼠中变体抗-PCSK9抗体的药物动力学分析

[0220] 于野生型 (WT) 小鼠和纯合表达人PCSK9替代小鼠PCSK9的小鼠 (人源化PCSK9小鼠) 中, 比较了三种组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体 (VH-D106H、VK-L30H和VH-D106H/VK-L30H) 与其亲本抗体分子 (300N) 之药物动力学清除率, 其中所有的小鼠具有相同的品系背景 (75% C57BL6及25% 129Sv)。每种抗体各于5只WT和5只人源化PCSK9小鼠中试验。所有的抗体以1mg/kg之剂量经皮下施用。于抗体注射前一天采集血液 (预采血), 并于注射后6h、1、2、3、4、7、10、14、21、30、39、50、60和74天采集血液。将血液中的血清级分分离并使用ELISA免疫试验进行总血清抗体分析。简言之, 将1μg/mL的山羊抗-人IgG多克隆抗体 (Jackson ImmunoResearch, #109-005-098) 通过4℃过夜孵育而包被在96-孔盘上。隔天将盘以BSA封闭, 然后清洗。然后将血清样本的六个系列稀释物及相应抗体的参照标准的12个系列稀释物加到盘中, 并于室温孵育1小时。清洗移除未结合的抗体后, 使用缀合了辣根过氧化物酶的山羊抗-人IgG多克隆抗体 (Jackson ImmunoResearch, #109-005-098), 检测盘捕获的人抗体。清洗盘, 然后以四甲基联苯胺 (TMB) 比色底物, 根据制造商 (BDPharmingen) 的建议显色。于450nm测量吸光度, 使用样本盘中产生的参照标准曲线, 计算血清样本中人IgG之浓度。结果如图1和2A所示, 其分别显示在WT和人源化小鼠中测试的四种抗-PCSK9抗体的浓度变化时程。每个队列于实验期间之平均血清抗体浓度 (μg/ml ± SEM) 显示于表12 (第14、21和30天)、表13 (第39、50和60天) 和表14 (第74天) 中。

[0221] 表12:血清抗体浓度(第14、21和30天)

[0222]

抗体	第 14 天		第 21 天		第 30 天	
	WT 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠	WT 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠	WT 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠
300N	8.59 ± 1.07	< 0.02	5.84 ± 0.82	< 0.02	3.84 ± 0.64	< 0.02
VH-D106H	7.91 ± 1.72	0.69 ± 0.21	3.52 ± 1.37	0.23 ± 0.08	2.33 ± 1.13	0.11 ± 0.04
VK-L30H	7.18 ± 1.43	9.68 ± 1.05	3.88 ± 1.23	5.82 ± 0.93	1.86 ± 0.80	2.77 ± 0.61
VH-D106H VK-L30H	6.68 ± 1.88	4.59 ± 1.88	4.14 ± 1.52	3.08 ± 1.27	2.80 ± 1.29	2.20 ± 0.93

[0223] 表13:血清抗体浓度(第39、50和60天)

[0224]

抗体	第 39 天		第 50 天		第 60 天	
	WT 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠	WT 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠	WT 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠
300N	2.24 ± 0.42	< 0.02	1.40 ± 0.36	< 0.02	0.86 ± 0.24	< 0.02
VH-D106H	1.06 ± 0.57	0.02 ± 0.02	0.61 ± 0.35	< 0.02	0.44 ± 0.27	< 0.02
VK-L30H	0.98 ± 0.47	1.66 ± 0.41	0.55 ± 0.31	1.04 ± 0.27	0.34 ± 0.20	0.71 ± 0.19
VH-D106H VK-L30H	1.25 ± 0.59	1.07 ± 0.48	0.61 ± 0.31	0.59 ± 0.28	0.36 ± 0.18	0.34 ± 0.15

[0225] 表14:血清抗体浓度(第74天)

抗体	第 74 天	
	WT 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠
300N	0.52 ± 0.15	< 0.02
VH-D106H	0.28 ± 0.19	< 0.02
VK-L30H	0.18 ± 0.11	0.42 ± 0.13
VH-D106H VK-L30H	0.16 ± 0.09	0.19 ± 0.09

[0227] 如图1所示,在WT小鼠中,四种测试的抗体在约第1-2天达到类似的 C_{max} ,并显示类似的清除率,具有重叠的药物动力学曲线。在人源化PCSK9小鼠中(图2A),亲本抗体300N,相较于所试验的组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体,显现较快的清除率。于第14天时,人源化PCSK9小鼠中300N之抗体浓度在检测限以下($<0.02\mu\text{g/ml}$),相对地在WT小鼠中为约 $8\mu\text{g/ml}$,说明亲本抗体的人PCSK9-介导的快速清除。在人源化PCSK9小鼠中,组氨酸取代变体抗体VH-D106H比亲本抗体显现较慢的清除率,其中在人源化PCSK9小鼠中第14天的平均抗体浓

度约0.7 μ g/ml。于人源化PCSK9小鼠中,VH-D106H之抗体浓度到约第50天降至检测限以下。在人源化PCSK9小鼠中,相较于VH-D106H或亲本抗体,组氨酸取代变体抗体VK-L30H和VH-D106H/VK-L30H展现较慢的清除率,其中在第14天的平均血清抗体浓度分别为大约10 μ g/ml和5 μ g/ml。VK-L30H和VH-D106H/VK-L30H之血清抗体水平直到至少第74天仍在可检测范围内(>0.02 μ g/ml)。具体地,在人源化PCSK9小鼠中VK-L30H之血清浓度直到第74天仍在0.25 μ g/ml以上。

[0228] 接着,将VH-D106H和VK-L30H之药物动力学清除率与其亲本抗体(300N)以及六种比对物抗-PCSK9抗体做比较(比对物1、2、3、4、5和6如表5所定义)。此组实验于带有75% C57BL6和25% 129Sv的品系背景之人源化PCSK9小鼠中进行。每种抗体分别在一组5只小鼠中进行试验,且所有的抗体以1mg/kg之剂量经皮下施用。于抗体注射前采集血液(预采血),并于注射后6h、1、2、3、4、7、10、14、21、30、45和74天采集血液。使用ELISA检测人IgG Fc,分析各样本中的总人抗体。结果绘制为总人抗体水平的时间过程图,如图2B中所示。每个队列随时间之平均血清抗体浓度(μ g/ml $\pm$ SEM)如表15(第14、21和30天)及表16A(第45和74天)所示。

[0229] 表15:血清抗体浓度(第14、21和30天)

[0230]

	第 14 天	第 21 天	第 30 天
抗体	人源化 PCSK9 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠
300N	< 0.02	< 0.02	< 0.02
VH-D106H	0.60 $\pm$ 0.35	0.21 $\pm$ 0.12	0.07 $\pm$ 0.04
VK-L30H	6.53 $\pm$ 0.61	2.02 $\pm$ 0.32	1.04 $\pm$ 0.25
比对物 1	1.84 $\pm$ 0.59	0.47 $\pm$ 0.14	0.07 $\pm$ 0.03
比对物 2	< 0.02	< 0.02	< 0.02
比对物 3	7.19 $\pm$ 1.26	3.92 $\pm$ 1.01	1.85 $\pm$ 0.79
比对物 4	0.54 $\pm$ 0.19	0.10 $\pm$ 0.04	< 0.02
比对物 5	< 0.02	< 0.02	< 0.02
比对物 6	< 0.02	< 0.02	< 0.02

[0231] 表16A:血清抗体浓度(第45和74天)

[0232]

	第 45 天	第 74 天
抗体	人源化 PCSK9 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠
300N	< 0.02	< 0.02
VH-D106H	< 0.02	< 0.02
VK-L30H	0.29 $\pm$ 0.10	0.07 $\pm$ 0.02
比对物 1	0.03 $\pm$ 0.01	< 0.02
比对物 2	< 0.02	< 0.02
比对物 3	0.44 $\pm$ 0.22	0.10 $\pm$ 0.05
比对物 4	< 0.02	< 0.02
比对物 5	< 0.02	< 0.02
比对物 6	< 0.02	< 0.02

[0233] 如图2B所示,所有测试的抗体在约第1-2天达到最大血清浓度(C_{max}),其中六种抗体(300N、VH-D106H、VK-L30H、比对照物1、比对照物3和比对照物4)具有类似的C_{max};其它的三种抗体(比对照物2、比对照物5和比对照物6)具有低大约2-3倍的C_{max}。相较于其它试验抗体,抗体300N、比对照物2、比对照物5和比对照物6具有较快清除率。如表15所示,这四种抗体的抗体浓度在第14天均在检测限以下(<0.02 μ g/mL)。相反地,VH-D106H抗体、比对照物1和比对照物4在第14天具有0.5 μ g/mL至2 μ g/mL的血清浓度;而VK-L30H抗体和比对照物3在第14天具有大约7 μ g/mL的血清浓度。在第30天,VH-D106H抗体、比对照物1、VK-L30H和比对照物3仍为可检测的,各组的平均药物血清浓度分别为0.07、0.07、1.04和1.85 μ g/mL。VK-L30H和比对照物3之抗体血清水平直到至少第74天(表16A)仍在可检测范围(>0.02 μ g/mL)。

[0234] 然后,进行了另一研究,比较抗-PCSK9抗体,包括316P(v1)、316P(v2)、300N(v1)、300N(v2)、VK-L30H和三种比对照物抗-PCSK9抗体(比对照物7、8和9,如表5所定义)之药物动力学清除率。此组实验于带有75%C57BL6和25%129Sv品系背景之人源化PCSK9小鼠中进行。各抗体分别在一组5只小鼠中进行试验,且所有的抗体以1mg/kg之剂量经皮下施用。于抗体注射前采集血液(预采血),并于注射后6h、1、2、3、4、8、10、14、21和30天采集血液。使用ELISA检测人IgG Fc,分析各样本中总人抗体。将结果绘制为总人抗体水平的时间过程图,如图2C中所示。各队列随时间之平均血清抗体浓度显示在表16B中(第14、21和30天)。

[0235] 表16B:血清抗体浓度(第14、21和30天)

[0236]

	第 14 天	第 21 天	第 30 天
抗体	人源化 PCSK9 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠	人源化 PCSK9 小鼠
316P(v1)	< 0.02	< 0.02	< 0.02
316P(v2)	< 0.02	< 0.02	< 0.02
300N(v1)	0.04 $\pm$ 0.01	< 0.02	< 0.02
300N(v2)	< 0.02	< 0.02	< 0.02
VK-L30H	7.18 $\pm$ 0.34	4.19 $\pm$ 0.32	3.34 $\pm$ 0.28
比对照物 7	< 0.02	< 0.02	< 0.02
比对照物 8	0.68 $\pm$ 0.07	0.20 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01
比对照物 9	0.04 $\pm$ 0.01	< 0.02	< 0.02

[0237] 如图2C所示,所有的试验抗体在约第1天达到最大血清浓度(C_{max}),其中七种抗体[316P(v1)、316(v2)、300N(v1)、300N(v2)、比对照物7、比对照物8和比对照物9]具有类似的C_{max};而VK-L30H具有高大约1.5至2倍的C_{max}。相较于其它试验抗体,316P(v1)抗体、316P(v2)、300N(v2)和比对照物7具有较快清除率。如表16B所示,这四种抗体的抗体浓度在第14天在检测限以下(<0.02 μ g/mL)。相反地,抗体300N(v1)、比对照物8和比对照物9在第14天具有范围从0.4 μ g/mL至0.7 μ g/mL之血清浓度;而VK-L30H抗体在第14天具有大约7 μ g/mL之血清浓度。在第30天,抗体VK-L30H和比对照物8仍为可检测的,此二组的平均药物血清浓度分别为0.09和3.34 μ g/mL。

[0238] 本实施例显示,相较于不具有pH-依赖性结合特性或仅具有中间pH-依赖性结合特

性之抗-PCSK9抗体(例如,300N和比对照物2、5和6),带有pH-依赖性结合特性之抗-PCSK9抗体(例如,VH-106H、VK-L30H和VH-D106H/VK-L30H)具有增进的药物动力学性质(例如,更长时间更高的血清抗体水平)。

[0239] 实施例7. 体外变体抗-PCSK9抗体的降胆固醇活性

[0240] 于纯合表达人PCSK9以取代小鼠PCSK9并杂合表达小鼠LDLR的小鼠($Pcsk9^{hum/hum}Ldlr^{+/-}$)中,测定体外抗-人PCSK9抗体对血清LDL-C水平的影响。将小鼠于实验前5天预采血,并以其LDL-C水平为基准分为治疗组,使得组间的平均LDL-C水平相等。然后在研究的第0天,向小鼠皮下注射10mg/kg剂量的抗-PCSK9抗体或具有无关特异性的同种型对照抗体。就此研究而言,使用了二种未修饰的亲本抗-PCSK9抗体(316P和300N)和二种组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体(VK-L30H和VH-D106H)。此实验中使用了二个版本的316P,316P(v1)和316P(v2)。316P(v1)具有人IgG1Fc,而316P(v2)具有人IgG4Fc。所有其它的试验抗体具有人IgG4Fc。(用于此实施例之“300N”抗体与用于文中实施例3之“300N(v2)”抗体相同)。各治疗组使用五只小鼠。

[0241] 将小鼠于注射后第4、7、14、20、26、33、42、46和52天取血。血清中LDL-C水平使用 **ADVIA®** 1800Chemistry System(Siemens)测定。然后就各治疗组就各时间点计算血清中平均LDL-C,结果以(平均值±SEM)表示并显示在表17。数值表示为平均LDL-C水平(mg/dL)(±SEM)。表18显示与基线相比LDL-C水平之下降百分比。

[0242] 表17:经抗-PCSK9抗体处理的 $Pcsk9^{hum/hum}Ldlr^{+/-}$ 小鼠中LDL-C水平(mg/dL)

[0243]

注射后 天数	抗体					
	同种型 对照	316P(v1)	316P(v2)	300N	VK-L30H	VH-D106H
-5	6.90 (0.71)	6.90 (0.77)	6.80 (0.99)	6.80 (0.82)	6.80 (0.98)	6.78 (0.98)
4	6.94 (1.62)	4.60 (0.49)	3.86 (0.87)	4.08 (0.51)	4.56 (0.71)	5.38 (0.90)
7	5.00 (0.93)	3.46 (0.33)	2.86 (0.53)	2.86 (0.54)	3.74 (0.72)	3.62 (0.67)
11	6.08 (0.78)	5.66 (0.95)	3.32 (0.48)	3.14 (0.62)	4.50 (0.52)	4.10 (0.66)
14	5.16 (0.79)	5.44 (0.66)	3.26 (0.38)	3.26 (0.80)	3.42 (0.53)	3.78 (0.76)
20	5.68 (0.88)	6.56 (1.14)	5.28 (0.66)	4.34 (0.81)	4.18 (0.65)	4.56 (1.22)
26	6.36 (0.97)	8.32 (1.71)	6.96 (0.98)	5.68 (1.08)	4.50 (0.56)	5.66 (0.56)
33	6.50 (0.82)	6.98 (0.85)	5.40 (0.59)	5.28 (0.71)	4.22 (0.52)	5.86 (0.72)
42	7.68 (1.15)	7.18 (1.09)	6.46 (0.52)	5.84 (0.89)	5.70 (1.00)	6.80 (0.95)
55	7.34 (0.89)	8.04 (1.32)	8.20 (0.88)	6.30 (0.59)	5.48 (0.42)	7.64 (1.23)

[0244] 表18:与基线[第-5天]相比LDL-C水平的百分比变化

[0245]

注射 后 天数	抗体					
	同种型 对照	316P(v1)	316P(v2)	300N	VK-L30H	VH-D106H
-5	--	--	--	--	--	--
4	0.58	-33.33	-43.24	-40.00	-32.94	-20.65
7	-27.54	-49.86	-57.94	-57.94	-45.00	-46.61
11	-11.88	-17.97	-51.18	-53.82	-33.82	-39.53
14	-25.22	-21.16	-52.06	-52.06	-49.71	-44.25
20	-17.68	-4.93	-22.35	-36.18	-38.53	-32.74
26	-7.83	20.58	2.35	-16.47	-33.82	-16.52
33	-5.80	1.16	-20.59	-22.35	-37.94	-13.57
42	11.30	4.06	-5.00	-14.12	-16.18	0.29
55	6.38	16.52	20.59	-7.35	-19.41	12.68

[0246] 如表17和18中所示,将单一10mg/kg剂量的组氨酸取代变体抗体(VK-L30H和VH-D106H)施用给Pcsk9^{hum/hum} Ldlr+/-小鼠,在第7天各造成与基线相比大于约45%的LDL-C降低,在第14天造成与基线相比大于约44%的LDL-C降低。再者,经单一剂量的VK-L30H治疗的小鼠显示出与基线相比至少33%的持续LDL-C降低,直到第33天。在单一10mg/kg剂量后,经VK-L30H治疗的小鼠的LDL-C水平在第46天保持低于基线不超过20%。给予VH-D106H的小鼠如同VK-L30H具有类似的初始LDL下降,但到第33天与基线相比LDL-C水平仅下降约13%。单一剂量的316P(v1)也造成与VK-L30H大约相同的LDL-C自基线的初始下降百分比(在抗体施用后第7天,与基线相比大约下降49%),但降LDL-C效果不像组氨酸取代突变体的效果持续时间长。316P(v2)和300N显示最大的短期降LDL-C效果(对于每种抗体,在第7天与基线相比大约下降58%),但相较于组氨酸取代突变体具有较短的持续效应。

[0247] 亦使用标准的ELISA分析,测定了各治疗组小鼠中循环的人抗体水平。于4℃以1μg/ml在PBS中的山羊抗-人Fc抗体(Jackson ImmunoResearch, #109-005-098)包被盘18小时。然后将盘于室温(RT)封闭3小时。为产生标准曲线,将各抗体以2-倍系列稀释加入盘中。来自抗体注射后第4、7、14、20、26、33、42和46天的小鼠血清以1:100,1:200,1:500,1:2000,1:4000和1:8000稀释度加入盘中,然后于RT孵育2小时。使用山羊抗-人IgG HRP缀合抗体(Jackson ImmunoResearch, #109-035-098)检测捕获的抗体,并使用3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)(MP Biomedicals, #152346)底物生成比色信号。以2.0M H2SO4终止反应,然后记录450nm的吸光度,用以测量小鼠血清中人抗体的总量。计算测试的治疗组在各时间点的平均抗体水平,结果显示在表19中。数值以平均总血清抗体水平(μg/mL)(±SEM)表示。

[0248] 表19:Pcsk9^{hum/hum} Ldlr+/-小鼠中人抗体的总血清水平(μg/mL)

[0249]

注射 后 天数	抗体					
	同种型 对照	316P(v1)	316P(v2)	300N	VK-L30H	VH-D106H
4	54.51 (3.34)	20.68 (2.10)	73.10 (4.37)	81.64 (7.35)	86.99 (10.08)	76.26 (3.39)

[0250]

7	26.63 (1.07)	7.36 (1.63)	40.64 (3.59)	41.88 (5.97)	54.65 (9.95)	52.04 (4.76)
11	23.47 (1.07)	0.83 (0.22)	12.62 (3.58)	19.68 (5.28)	42.13 (9.74)	37.23 (2.44)
14	34.99 (1.87)	0.00 (0.00)	2.48 (0.69)	12.37 (5.74)	39.33 (9.84)	32.79 (2.25)
20	33.37 (2.62)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.91 (0.43)	24.47 (6.46)	20.06 (2.54)
26	26.70 (1.90)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	14.62 (3.71)	10.38 (1.87)
33	12.89 (0.78)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	12.27 (3.12)	4.31 (1.17)
42	8.53 (0.65)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	7.86 (2.30)	1.42 (0.44)
55	5.26 (0.47)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	4.29 (1.56)	1.45 (0.44)

[0251] 亲本抗体316P(v1)、316P(v2)和300N分别到第14、20和26天从循环中清除,在所指的时间点从这些抗体治疗之小鼠的血清样本中检测不到人抗体。相反地,直到至少第55天,在组氨酸取代变体抗体VK-L30H和VH-D106H治疗之小鼠的血清样本中仍检测到人抗体。人抗体水平与各时间点所观察到的降胆固醇程度大致相关。因此,本发明之组氨酸取代变体抗体比亲本抗体更长时间地留在经治疗动物的循环中,并比亲本抗体持续相应更长的时间降低血清LDL-C。

[0252] 最后,于各时间点测量各治疗组之小鼠血清中的人PCSK9总量。结果以ng/mL人PCSK9表示,如表20所示。

[0253] 表20:抗-PCSK9抗体治疗的Pcsk9^{hum/hum}Ldlr+/-小鼠中总人PCSK9水平(ng/mL)

[0254]

注射 后 天数	抗体					
	同种型 对照	316P(v1)	316P(v2)	300N	VK-L30H	VH-D106H
-5	589.34 (166.58)	386.22 (36.60)	286.65 (22.20)	295.04 (25.45)	305.81 (27.66)	497.88 (121.63)
4	713.47 (65.43)	7208.84 (790.74)	9916.91 (1347.05)	5328.66 (329.11)	4842.41 (579.87)	7523.41 (1565.23)
7	668.88 (60.88)	7458.36 (836.98)	9262.87 (954.33)	5407.67 (557.89)	4266.02 (565.09)	6598.78 (299.93)
11	667.35 (44.37)	1778.41 (389.67)	11161.45 (1166.40)	5451.43 (361.44)	4715.19 (542.28)	6185.13 (302.02)
14	434.96 (59.69)	548.73 (71.07)	4734.76 (1410.81)	3953.63 (859.68)	3421.29 (164.90)	5193.06 (356.19)
20	562.41 (112.82)	434.67 (54.96)	482.32 (49.77)	913.38 (210.86)	2875.71 (635.17)	5969.87 (1029.98)
26	502.92 (55.61)	458.43 (40.16)	580.90 (62.01)	586.02 (66.20)	3586.67 (742.62)	4925.58 (779.62)

[0255]

33	552.87 (51.81)	495.91 (86.47)	673.32 (45.85)	449.29 (53.63)	2505.87 (556.19)	3018.69 (460.01)
42	588.37 (65.36)	451.13 (39.88)	562.52 (27.11)	305.18 (48.47)	1748.99 (293.09)	1523.76 (254.85)
55	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD	TBD

[0256] 在组氨酸取代变体抗体VK-L30H和VH-D106H治疗之小鼠中,抗体施用后持续至少42天,总PCSK9维持在1500ng/mL以上。相反地,在所有其它的治疗组中,到第20天或更早,总PCSK9水平降至1000ng/mL以下。

[0257] 接着,使用Pcsk9^{hum/hum}Ldlr+/-小鼠,相对于各种比对物抗-PCSK9抗体(如表5中所定义之比对物1、2、3和4),评估组氨酸取代变体抗-PCSK9抗体VK-L30H对血清LDL-C的影响。将小鼠于实验前8天预取血,并以其LDL-C量为基准分入治疗组,使各组间的平均LDL-C水平相等。然后在研究的第0天,向小鼠(n=5/每治疗组)皮下注射10mg/kg剂量的抗-PCSK9抗体或具有无关特异性之同种型(hIgG4)对照抗体。将小鼠于注射后第4、7、14、21、28、42、49、63和77天取血,以**ADVIA®**1800ChemistrySystem(Siemens)测定血清中LDL-C量。然后就各治疗组就各时间点计算血清中平均LDL-C,结果以平均LDL-C量(mg/dL)(±SEM)表示,如表21所示。表22显示与基线(亦即第-8天)相比LDL-C水平的下降百分比。

[0258] 表21:抗-PCSK9抗体治疗的Pcsk9^{hum/hum}Ldlr+/-小鼠中LDL-C量(mg/dL)

[0259]

注射 后 天数	抗体					
	同种型 对照 抗体	VK-L30H	比对物 1	比对物 2	比对物 3	比对物 4
-8	7.48 (0.58)	7.48 (1.19)	7.50 (0.85)	7.50 (1.12)	7.52 (0.97)	7.46 (0.90)
7	6.54 (0.82)	5.18 (0.70)	5.64 (0.52)	4.48 (0.61)	7.36 (1.47)	6.88 (0.42)
14	5.82 (0.65)	3.58 (0.31)	4.66 (0.22)	5.32 (0.90)	6.62 (1.14)	5.56 (0.56)
21	7.92 (1.17)	4.88 (0.66)	5.44 (0.52)	6.82 (1.06)	7.96 (1.05)	6.82 (0.41)
28	6.96 (0.74)	5.02 (0.52)	5.38 (0.35)	7.56 (1.52)	6.44 (1.08)	7.34 (0.69)
35	6.52 (0.74)	4.28 (0.32)	5.54 (0.50)	6.60 (1.19)	6.58 (1.10)	5.58 (0.35)
42	7.30 (0.47)	5.20 (0.47)	6.78 (0.72)	6.76 (0.62)	7.16 (1.22)	6.46 (0.43)
49	6.44	5.04	6.36	7.06	7.78	6.92

[0260]

	(0.61)	(0.41)	(0.55)	(0.80)	(1.33)	(0.42)
63	7.68 (0.39)	5.08 (0.46)	6.86 (1.07)	7.20 (1.11)	7.80 (1.09)	7.98 (0.83)
77	6.44 (0.86)	4.92 (0.51)	5.72 (0.51)	6.80 (0.99)	7.24 (0.73)	6.40 (0.67)

[0261] 表22:与基线[第-8天]相比LDL-C水平的百分比变化

[0262]

注射 后 天数	抗体					
	同种型 对照	VK-L30H	比对物 1	比对物 2	比对物 3	比对物 4
-8	--	--	--	--	--	--
7	-12.57	-30.75	-24.87	-40.37	-2.13	-7.75
14	-22.19	-52.13	-37.97	-29.14	-12.03	-25.40
21	+5.88	-34.76	-27.54	-9.09	+5.88	-8.56
28	-6.95	-32.89	-28.34	+0.80	-14.44	-1.60
35	-12.83	-42.78	-26.20	-12.03	-12.57	-25.13
42	-2.41	-30.48	-9.63	-9.89	-4.81	-13.37
49	-13.90	-32.62	-15.24	-5.88	+3.48	-7.22
63	+2.67	-32.09	-8.55	-4.01	+3.74	+6.95
77	-13.90	-35.22	-23.80	-12.03	-3.74	-14.17

[0263] 如表21和22所示,将单一10mg/kg剂量的组氨酸取代变体抗体VK-L30H施用给 $Pcsk9^{hum/hum}Ldlr+/-$ 小鼠,造成在测量的所有77天中与基线相比大于30%的LDL-C持续下

降,其中在第14天达到与基线相比的最大LDL-C下降,为约52%。相比之下,施用比对物2的小鼠在抗体施用后第7天达到最大的LDL-C下降,为约40%,但在抗体施用后第14天或之后的任何时间点,降低程度并不明显。单一剂量的比对物1显示延长的LDL-C下降(其中在第14天,与基线相比约37%的最大LDL-C下降),但从第42天至第77天实验结束,与基线相比,LDL-C下降之程度仅约9%至24%。比对物3和4没有表现出可测量的降LDL-C效果,但是以ELISA确认循环中有抗体存在。

[0264] 使用ELISA法检测总人IgG Fc,测定各治疗组之小鼠中循环的人抗体水平。计算试验的治疗组在第7、14、21、28、35、42、49、63和77天之小鼠血清中的平均抗体水平,结果以平均总血清抗体量($\mu\text{g/mL}$) ($\pm\text{SEM}$)表示,如表23所示。

[0265] 表23:Pcsk9^{hum/hum}Ldlr+/-小鼠中人抗体的总血清水平($\mu\text{g/mL}$)

[0266]

注射 后 天数	抗体					
	同种型 对照 抗体	VK-L30H	比对物 1	比对物 2	比对物 3	比对物 4
7	62.45 (6.32)	76.50 (6.13)	47.60 (5.51)	15.10 (4.03)	48.05 (4.40)	37.24 (3.26)
14	44.23 (2.35)	49.62 (4.33)	26.65 (5.16)	0.38 (0.14)	40.87 (4.37)	18.73 (3.95)
21	32.68 (3.20)	42.94 (5.91)	18.48 (3.61)	0.04 (0.02)	35.89 (5.86)	13.61 (3.56)
28	25.72 (2.53)	27.48 (4.32)	12.62 (3.61)	0.01 (0.01)	18.43 (2.32)	6.56 (1.94)
35	17.09 (2.71)	19.13 (3.48)	6.82 (2.44)	0.00 (0.00)	18.99 (3.94)	3.65 (1.45)
42	12.50 (3.67)	7.56 (3.46)	3.88 (1.84)	0.00 (0.00)	10.39 (1.61)	1.01 (0.47)
49	8.83 (3.30)	6.66 (3.31)	2.12 (1.15)	0.00 (0.00)	11.00 (2.38)	0.60 (0.23)
63	5.83 (2.51)	6.56 (1.91)	0.33 (0.18)	0.00 (0.00)	4.46 (1.31)	0.18 (0.09)
77	2.79 (1.22)	3.91 (1.24)	0.13 (0.08)	0.00 (0.00)	1.19 (0.47)	0.00 (0.00)

[0267] 比对物2和比对物4分别到第28和77天从循环中清除,在所指的时间点之后从这些抗体治疗的小鼠的血清样本中检测不到人抗体。相反地,在第77天,在组氨酸取代变体抗体VK-L30H以及比对物1和3治疗的小鼠之血清样本中检测到人抗体。在第77天,相较于所有其它治疗组,VK-L30H治疗组具有最高的人抗体可测量水平。

[0268] 最后,于各时间点测量各治疗组小鼠之血清中的人PCSK9总量。结果以平均人PCSK9量(ng/mL) ($\pm\text{SEM}$)表示,如表24所示。

[0269] 表24:抗-PCSK9抗体治疗的Pcsk9^{hum/hum}Ldlr+/-小鼠中总人PCSK9量(ng/mL)

[0270]

注射 后 天数	抗体					
	同种型 对照 抗体	VK-L30H	比对物 1	比对物 2	比对物 3	比对物 4
-8	414.47 (85)	556.75 (115)	458.00 (103)	339.24 (40)	497.15 (74)	473.75 (138)
7	946.19 (214)	5432.66 (525)	694.02 (64)	24659.00 (5293)	17252.07 (1499)	22736.56 (2632)

[0271]

14	531.36 (65)	4075.96 (607)	805.25 (190)	1535.27 (379)	13962.00 (443)	13857.56 (1987)
21	547.14 (34)	3836.54 (481)	628.90 (94)	1193.54 (356)	14897.87 (1670)	12854.39 (3359)
28	968.17 (151)	6039.54 (1315)	987.48 (144)	1115.07 (348)	20208.09 (1266)	17556.07 (5324)
35	604.41 (32)	4589.82 (453)	576.68 (63)	544.78 (68)	15593.52 (1075)	8583.56 (2701)
42	645.52 (45)	4205.60 (597)	666.20 (92)	532.55 (95)	14677.94 (2429)	3755.85 (1372)
49	509.90 (69)	3523.42 (375)	516.94 (67)	509.65 (105)	10367.03 (2111)	1473.98 (396)
63	479.27 (61)	2530.86 (251)	440.05 (45)	412.52 (32)	5324.94 (1423)	562.94 (121)
77	884.36 (114)	2770.14 (476)	664.75 (45)	1001.42 (30)	5416.01 (1418)	967.70 (155)

[0272] 在此实验中,在组氨酸取代变体抗体VK-L30H和比对物3治疗的小鼠中,于抗体施用后,总人PCSK9水平维持在2500ng/mL以上达至少77天。相反地,比对物2和比对物4治疗组之总PCSK9水平分别到第21和42天掉到1000ng/mL以下。比对物1治疗组之总PCSK9量从未高于1000ng/mL。

[0273] 本发明之范围并不限制于文中所述的具体实施方案。实际上,除了文中所述之外,本领域技术人员由前述说明及附图将明了本发明的各种变化方式。这些变化旨在落入后附权利要求书的范围内。

序列表

<110> 瑞泽恩制药公司 (REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.)

<120> 具有 pH-依赖性结合特性的抗-PCSK9 抗体

<130> 8450A-W0

<140> 待定

<141> 同时提交

<150> 61/682,349

<151> 2012-08-13

<150> 61/703,342

<151> 2012-09-20

<150> 61/734,398

<151> 2012-12-07

<150> 61/761,383

<151> 2013-02-06

<150> 61/828,258

<151> 2013-05-29

[0001]

<160> 820

<170> 用于 Windows 4.0 版的 FastSEQ

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 1

```
caggtecagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acagggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggtctcgtga agggccgatt caecatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaacct ttgactactg gggccagga accctgggtca ctgtctctc a 351
```

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 2

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

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 3

ggatttactc taagtagtta cgac

24

[0002]

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 4

Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp

1

5

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 5

attggtteta ccggtgacac a

21

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 6

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 7

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 7

gtaagagagg ggtgggaggt accctttgac tac 33

<210> 8

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 8

Val Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 9

gacatccaga tgaccacagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctectgca gggccagtcga gagtgtagc agcaacttag cctggtagca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggtccct catctatggt gcatecacca ggccacatgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggctccatt caatttcggc 300
cctgggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 10

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

[0003]

<210> 16
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 16
 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
 1 5 10

<210> 17
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 17
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagaactc 60
 tectgtgcag cctctggatt tactetaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ceggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
 gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca cgtctctctc a 351

[0005]

<210> 18
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 18
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ser Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Glu Lys Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95
 Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 19
 <211> 324
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 19

```
gaaatagtga tgaagcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctccctgca gggccagtcg gagtggttagc agcaacttag cctgggtacca ccagaaacct 120
ggccaggttc ccaggctccct cactatgggt gcatccacca ggcccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg catttatatt ctgtcagcag tataataact ggctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtgatat caaa 324
```

<210> 20

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 20

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

[0006]

<210> 21

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 21

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactateca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaacte ctgtatctt 240
caaatgaaca gctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtacctt ttgactactg gggccaggga accctggfca cgtctctctc a 351
```

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 22

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

<210> 23

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 23

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggetc ccaggtccct catctatggt gcattccacca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcactctca ccaccagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 24

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 24

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95

[0007]

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 25

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 25

caggtgcagc tgggtcagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgcag cgtctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccagaaa cagttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac accgcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccacggtc accgtctct ca 342

<210> 26

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 26

[0008]

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

<210> 27

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 27

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 28

<211> 8

	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 28	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly	
	1 5	
	<210> 29	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 29	
	ataggatttg atggaagtaa tata	24
	<210> 30	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 30	
	Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile	
	1 5	
[0009]	<210> 31	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 31	
	gcgagagaga agggcttaga c	21
	<210> 32	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 32	
	Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp	
	1 5	
	<210> 33	
	<211> 321	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 33
 gccatccaga tgaccacgac tccttcacac ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
 gatgatitgt caacttatta ctgccacag tataatagtt attacacitt tggccagggg 300
 accaaggtgg aaatcaaacg a 321

<210> 34
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的

<400> 34
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

[0010]

<210> 35
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 35
 cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 36
 Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1 5

<210> 37
 <211> 9
 <212> DNA

	<213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 37 aaggcgtct	9
	<210> 38 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 38 Lys Ala Ser 1	
	<210> 39 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 39 caacagtata atagttatta cact	24
[0011]	<210> 40 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 40 Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr 1 5	
	<210> 41 <211> 342 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 41 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180 ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240 ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300 ggttttagact ggggccaggg aaccttggtc acgtctcct ca 342	
	<210> 42 <211> 114 <212> PRT	

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 42

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

<210> 43

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 43

gacatccaga tgacccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggccagtc gagtattagt agctgggttg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggate tggacagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
 accaagctgg agatcaaa 318

<210> 44

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 44

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

[0012]

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 45

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 45

caggatgcagc tggatggagtc tgggggaggc gtgggccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt cggccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
 ggtttagact gggggccaggg aaccttggtc accgtctcct ca 342

<210> 46

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 46

[0013]

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

<210> 47

<211> 319

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 47

gacatccaga tgaccagtc tecttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggccagtea gagtattagt agctggtttg cctgggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctect gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtgagtc tgggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
 accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 48

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

[0014]

<210> 49

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 49

caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cgtctggatt caecttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
 ggagactcgg tgaggggccg aatcaccata tccagagaca attccgagaa caggtgttat 240
 ctggaaatga acagcctgag ageccaggac acggcagtggt attatigtgc gagagagaag 300
 ggttlagact ggggccaggg aacctgggtc actgtctcct ca 342

<210> 50

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 51

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 51

ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 52

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly

1

5

<210> 53

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 53

ataggatttg atggaagtaa tata

24

<210> 54

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 54

Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile

1

5

<210> 55

[0015]

<211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 55
 gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 56
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 56
 Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
 1 5

<210> 57
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 57
 gccatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggtgtgtg ctctgggcga gagggccacc 60
 [0016] alcaactgca agtccageca gagtgitttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
 tggatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgetcc tttactgggc ctctacccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggetga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
 ccgtggaegt tccgccaagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 58
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 58
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr
 20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Asn Tyr Tyr Cys His Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

	100	105	110
	Lys Arg		
	<210> 59		
	<211> 36		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 59		
	cagagtgttt ttcacacctc caacaataag aactac		36
	<210> 60		
	<211> 12		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 60		
	Gln Ser Val Phe His Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr		
	1 5 10		
	<210> 61		
	<211> 9		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 61		
	tgggcctct		9
	<210> 62		
	<211> 3		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 62		
	Trp Ala Ser		
	1		
	<210> 63		
	<211> 27		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 63		
	caccaatatt acagtattcc gtggacg		27
	<210> 64		

[0017]

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 64
 His Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
 1 5

<210> 65
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 65
 cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ggggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagget 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
 ggagactccg tgaggggccc aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
 ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
 ggttttagact ggggccaggg aacctggtc accgtctcct ca 342

[0018]

<210> 66
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 66
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 100 105 110
 Ser Ser

<210> 67
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>

<223> 合成的

<400> 67

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggtctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacaccteca acaataagaa ctacttagtt 120
 tggatcagc agaaaccagg acagcctcct aagtgtctcc ttctactggc ctctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggtga agatgaggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
 ccgtggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 68

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 68

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

[0019]

<210> 69

<211> 342

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 69

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagaatc 60
 tctgtgcag cctctggatt cacttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggt 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggtctgtg attactgtgc gagagagaag 300
 ggttttagact ggggccaggg aacctgtgtc accgtctcct ca 342

<210> 70

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 70

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

<210> 71

<211> 339

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 71

gacatcgtga tgaccacagtc tccagactcc ctggtctgtgt ctctggggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtggtttt cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
 tggtaaccage agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ctctaccagg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300
 ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaateaaa 339

<210> 72

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 72

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

[0020]

Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 100 105 110
 Lys

<210> 73

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 73

gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggia gcggtggtag taaaaactac 180
 gcagactccg tgaagggccg ttccattatt tcccagaca gtccaaaca cagctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
 aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccacgg tcactgtctc ctca 354

<210> 74

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0021]

<400> 74

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

<210> 75

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 75

ggattcacct ttaacaacta tgcc

24

	<210> 76	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 76	
	Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala	
	1 5	
	<210> 77	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 77	
	attagtggta gcggtggtag taca	24
	<210> 78	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 78	
[0022]	Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr	
	1 5	
	<210> 79	
	<211> 33	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 79	
	gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat etc	33
	<210> 80	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 80	
	Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu	
	1 5 10	
	<210> 81	
	<211> 342	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

<220>

<223> 合成的

<400> 81

gacatccaga tgacccagtc tccagaetcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgea agtccagcca gagggtttta tacaggtoea acaataggaa cttcttaggt 120
 tggtagcagg agaaaccagg gcagctect aatctactca ttactgggc atctaccgg 180
 gaatecgggg tccctgaccg attcagtgge agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agaigtgga gtttattact gtcaacaata ttataetact 300
 ccgtacactt ttggccaggg gaccaagggtg gaaatcaaas ga 342

<210> 82

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 82

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

[0023]

<210> 83

<211> 36

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 83

cagagtgttt tatacaggtc caacaatagg aacttc 36

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 84

Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe
 1 5 10

	<210> 85 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 85 tgggcatct	9
	<210> 86 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 86 Trp Ala Ser 1	
	<210> 87 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 87 caacaatatt atactactec gtacact	27
	<210> 88 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 88 Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr 1 5	
	<210> 89 <211> 354 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 89 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60 tctgtgicag cctctggatt cactttaac aactatgcc aagaactgggt ccgccagget 120 ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtgtac tacaaactac 180 gcagactccg tgaagggecg tticattatt tcccgagaca gtccaacaa cacgctgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agecgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300 aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcaactgtct ctca 354	

<210> 90
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 90
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

[0025]

<210> 91
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 91
 gacatcgtga tgaccacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgea agtecagcca gagtgtttta tacagggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
 tggatcaccgc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca ttacttgggc atctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
 ccgtacactt tiggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 92
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 92
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
 20 25 30
 Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45

```

Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
  50                      55                      60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
  65                      70                      75                      80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                      85                      90                      95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
                      100                      105                      110
Lys

```

<210> 93
 <211> 354
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 93

```

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cactttaac aactatgcca tgagctgggt cggccagget 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggctcagct attagtggtg ggggtggtac tacatactac 180
gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgtgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgactt ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

```

[0026]

<210> 94
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 94

```

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

```

<210> 95
 <211> 339
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 95

```
gacatcgtga tgaccacagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggteca acaataggaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaccagg acagcctcct aagctgetca tttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339
```

<210> 96

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 96

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

[0027]

<210> 97

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 97

```
cagggtgcagc tgggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
tctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtteta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga aggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaacte cttgtatcct 240
caaatgaaca gctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgactcttg ggccaggga acctgggtca ccgtctecte a 351
```

<210> 98

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 98

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

<210> 99

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 99

ggattcacc ctcagtagcta cgat

24

<210> 100

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 100

```
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1             5
```

<210> 101

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 101

attggtteta ctggtgacac a

21

<210> 102

<211> 7

<212> PRT

[0028]

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 102
 Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
 1 5

<210> 103
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 103
 gcaagagagg gatgggacgt accctttgac ttc

33

<210> 104
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 104
 Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe
 1 5 10

[0029]

<210> 105
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 105
 gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggaagtc gacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctect gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacitatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 106
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 106
 Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

```

          35          40          45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65          70          75          80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
          85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100          105

```

<210> 107

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 107

caggacatta gaaatgat .18

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 108

[0030]

Gln Asp Ile Arg Asn Asp

1

5

<210> 109

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 109

gctgcatcc .9

<210> 110

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 110

Ala Ala Ser

1

<210> 111

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

[0031]	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 111	
	ctacaagatt acaattaccc gtggacg	27
	<210> 112	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 112	
	Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr	
	1 5	
	<210> 113	
	<211> 351	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 113	
	gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60	
	tctgtgtcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt cgcaccaact 120	
	acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180	
	ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240	
	caaatgaaca gccctgagagc cggggacacg gcctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300	
	gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtea ccgtctctc a 351	
	<210> 114	
	<211> 117	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 114	
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr	
	20 25 30	
	Asp Met His Trp Val Arg Gln Pro Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys	
	50 55 60	
	Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu	
	65 70 75 80	
	Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
	85 90 95	
	Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu	
	100 105 110	
	Val Thr Val Ser Ser	
	115	

<210> 115
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 115
 gccatccaga tgaccacgac tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtea ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatget gcatecagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 cgggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcaetctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 116
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 116
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 [0032] Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 117
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 117
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaagct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
 ggctcctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
 gacgtaccct ttgactctg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 118

<211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 118
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

[0033]

<210> 119
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 119
 gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggaagica ggacattaga aalgatttag gctggatca gcagaaacca 120
 gggaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggate tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 120
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 120
 Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 121

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 121

caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc ctteggagac cctgtccctc 60
 acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctgggt ccggcagccc 120
 ccaggggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
 ccttcctcctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
 aagetgatct ctgtgaccgc agcggacaag gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
 actatgattc ggggagttac cctctactat tactctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 122

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 122

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

<210> 123

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0034]

[0035]

<400> 123
 ggggactcca tcaatactta ctac 24

<210> 124
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 124
 Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr Tyr
 1 5

<210> 125
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 125
 atctattata gtggaaccac c 21

<210> 126
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 126
 Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
 1 5

<210> 127
 <211> 66
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 127
 gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttacctet actattactc ctacggtatg 60
 gacgtc 66

<210> 128
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 128
 Ala Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15
 Ser Tyr Gly Met Asp Val

20

<210> 129
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 129
 gacatccaga tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgct gggccagtcg ggacattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
 gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggteccatca 180
 aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactetca caatcagcag cctgcagect 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaalagtl accctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 130
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 130
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

[0036]

<210> 131
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 131
 caggacatta gcagttat 18

<210> 132
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

	<223> 合成的 <400> 132 Gln Asp Ile Ser Ser Tyr 1 5	
	<210> 133 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 133 gctgcatcc	9
	<210> 134 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 134 Ala Ala Ser 1	
[0037]	<210> 135 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 135 caacagctta atagttaccc tcggacg	27
	<210> 136 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 136 Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr 1 5	
	<210> 137 <211> 384 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 137 caggatgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60 acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acctactact ggagctggtt cgggcagccc 120	

```
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacaegc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacaag gcegtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctea 384
```

<210> 138

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 138

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

[0038]

<210> 139

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 139

```
gacatccaga tgaccacgtc tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttget gggccagtcg ggacattagc agttatttag cctggataca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaatggg ggtcccatca 180
aggctcgccg gcagtggate tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gtctcgccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 140

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
```

```

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

```

<210> 141

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 141

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggeccagga ctggtgaage cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tetctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aaagtgagct ctgtgaccgc tgcggacaac gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaecgtctc ctca                                     384

```

[0039]

<210> 142

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 142

```

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

```

<210> 143
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 143
 gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 alcactlgee gggcaaglea ggacattage agttattlag gciggtatca gcagaaacca 120
 gggaaaagccc ctaagcgcct gatctatget gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gtccggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 144
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 144
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

[0040]

<210> 145
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 145
 caggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtgggt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
 gtegtttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tectctea 378

<210> 146
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 146
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Glu Leu
 50 55 60
 Gln Ala Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0041]

<210> 147
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 147
 ggttacacct ttaccaacta tgggt 24

<210> 148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 148
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
 1 5

<210> 149
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 149
 attagtgggtt acaatggtaa caca 24

<210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 150
 Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
 1 5

<210> 151
 <211> 57
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 151
 gcgagagata gagtcgttgt agcagctgct aattactact tttattctat ggacgtc 57

[0042]

<210> 152
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 152
 Ala Arg Asp Arg Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
 1 5 10 15
 Met Asp Val

<210> 153
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 153
 gccatccaga tgacctagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggccctc 60
 atctccgtca ggtctagtea aagccctegta tacagtgatg gagacacctc ctggaattgg 120
 ttccagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
 agcgggggtg aggcagagga tgttgggggt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
 cggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaaega 339

<210> 154
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 154

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

<210> 155

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 155

caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac

33

[0043]

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 156

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr

1

5

10

<210> 157

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 157

aaggtttct

9

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 158

Lys Val Ser
 1

 <210> 159
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 159
 atgcaagcta cacactggcc teggacg 27

 <210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 160
 Met Gln Ala Thr His Trp Pro Arg Thr
 1 5

 <210> 161
 <211> 378
 <212> DNA
 [0044] <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 161
 caggttcagc tggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag gaactgagtt aatgggatgg attagtgggt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacaagaac tccaggccag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
 gtcgtgttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tectctca 378

 <210> 162
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 162
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Glu Leu
 50 55 60

Gln Ala Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 163

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 163

gaigtgtgta tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtea ccttggaca gccggectcc 60
 atctcctgca ggtctagtea aagcctcgta tacagtgatg gagacaceta ctigaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctggggctcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
 agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcagctac acactggcct 300
 cggacgttcg gcccaaggac caaggtgga atcaaa 336

<210> 161

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 164

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

<210> 165

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 165

[0045]

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta caccittacc aactatggta tcagctgggt gcgacagccc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attagtgggt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
gtcgtttagt cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctctcca                                     378

```

<210> 166

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 166

```

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

```

[0046]

<210> 167

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 167

```

gatgttga tgaactcagtc tccactctcc ctgcctcgta ccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtea aagcctcgta tacagtgaig gagacaccta ctggaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggttcc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctac aactggcct 300
cggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa                                     336

```

<210> 168

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 168

```

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

```

<210> 169

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 169

```

caggtcacact tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt cteactcadc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat cctgaagag caggtccacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaaccaacat ggacctctgt gacacageca catattactg tgcacacagg 300
ataacigaaa ctagtacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgctc cctca                                     375

```

[0047]

<210> 170

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 170

```

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

```

	Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120 125	
	<210> 171	
	<211> 30	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 171	
	ggattctcac tcatcactag tggagtgggt	30
	<210> 172	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 172	
	Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser Gly Val Gly	
	1 5 10	
	<210> 173	
	<211> 21	
	<212> DNA	
[0048]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 173	
	atttattgga atggtgataa g	21
	<210> 174	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 174	
	Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys	
	1 5	
	<210> 175	
	<211> 51	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 175	
	gcacacagga taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c	51
	<210> 176	
	<211> 17	

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 176
 Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15
 Val

<210> 177
 <211> 339
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 177
 gacatccaga tgacccagtc tccactctec ctgcccgta cccctggaga gccggcctec 60
 atctctctgea ggtctagta gagctctctg catagtcatt gatacgacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggea gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggac 180
 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatcttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggtcaggga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaactccg 300
 ctcactttcg gggaggagac caaggtggaa atcaaacga 339

[0049]

<210> 178
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 178
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg

<210> 179
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列

	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 179		
	cagagcctcc tgcatagtca tggatacgac tat	33	
	<210> 180		
	<211> 11		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 180		
	Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asp Tyr		
	1 5 10		
	<210> 181		
	<211> 9		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 181		
	ttgggttct	9	
[0050]	<210> 182		
	<211> 3		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 182		
	Leu Gly Ser		
	1		
	<210> 183		
	<211> 27		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 183		
	atgcaagctc tacaaactcc gctcact	27	
	<210> 184		
	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 184		
	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr		
	1 5		

<210> 185
 <211> 375
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 185
 cagatcaact tgaaggagtc tggtcctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tctctggatt ctcactcatic actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
 cagecccccg gaaaggecet ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
 tacagcccat ctctgaagag caggetcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
 gtccttacaa tgaccaacat ggacctctg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
 ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 186
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 186
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
 20 25 30
 Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0051]

<210> 187
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 187
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagica gacctctctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
 taactgcaga agccagggca gtctccacag ctcttgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct aaaaactccg 300

ctcacttttcg gcgaggaggac caaggtggag atcaaaa 336

<210> 188

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 188

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

<210> 189

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 189

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggigaaac ccacacagac cctcacgcgtg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcate actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat cctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagtacta cttctactac ggtatggaag tctggggcca agggaccacg 360
gtcacggtct cctca 375

<210> 190

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 190

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

[0052]

Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
 65 70 75 80
 Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 191

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 191

gatatgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtea gacctcctg catagtcatg gatacgaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct attgggttc taatcgggce 180
 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggtgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcggaggga caaggtggag atcaaaa 336

[0053]

<210> 192

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 192

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

<210> 193

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 193

cagatcacct tgaaggagtc tggctcact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
 cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
 tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
 gtctttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
 catgacagct cgtctacta cttctactac ggtatggacg tciggggcca agggatcacg 360
 gtcaccgctt cctca 375

<210> 194

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 194

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

[0054]

<210> 195

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 195

gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

<210> 196

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 196

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
 1 5 10

	<210> 197	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 197	
	atttattgga attctgataa g	21
	<210> 198	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 198	
	Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys	
	1 5	
	<210> 199	
	<211> 51	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
[0055]	<400> 199	
	gcacacagac atgacagetc gtcctactac ttctactacg gtatggacgt c	51
	<210> 200	
	<211> 17	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 200	
	Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp	
	1 5 10 15	
	Val	
	<210> 201	
	<211> 339	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 201	
	gacatccaga tgacceagtc tccgtctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60	
	atctctctgca ggtctagtea gagectccic catagtcatg gatacaacta ttggattgg 120	
	tacctgcaga agccagggea gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180	
	tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcggg ggateaggca cagattttac actgaaaatc 240	

agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 202

<211> 113

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 202

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

[0056]

<210> 203

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 203

cagagcctcc tccatagtea tggatacaac tat 33

<210> 204

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 204

Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 205

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0057]	<400> 205	
	ttgggttct	9
	<210> 206	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 206	
	Leu Gly Ser	
	1	
	<210> 207	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 207	
	atgcaagctc tacagactcc tctcact	27
	<210> 208	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 208	
	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr	
	1 5	
	<210> 209	
	<211> 375	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 209	
	cagaacacct tgaaggagtc tggctctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60	
	acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120	
	cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180	
	tacagcccat ctctgaagag caggtcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240	
	gtccctacaa tgaccaacal ggacctgtg gacacagcca catattaetg tgcacacaga 300	
	catgacagct cgtctacta cttctactac ggtatggacg tetggggcca agggaccacg 360	
	gtcaccgtct cctca	375
	<210> 210	
	<211> 125	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 合成的

<400> 210

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

<210> 211

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 211

gatattgtga tgactcagtc tccgtctctc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtc gacctctctc catagtcattg gatacaacta ttgggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggg ggaacaggca cagattttac actgaaaaac 240
 agcagagtgg aggtgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
 ctcactttcg gcggaggga caaggtggag atcaaa 336

<210> 212

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 212

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

[0058]

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

<210> 213

<211> 375

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 213

cagatcacct tgaaggagtc tggctctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggtctacc atcaccagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtctttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacgctet cctca 375

<210> 214

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 214

[0059]

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

<210> 215

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 215

gatattgtga tgactcagtc tcaactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gacctctctc catagtcatg gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
 ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 216

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 216

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

[0060]

<210> 217

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 217

gagatgcaac tgggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttagt agtcaactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac aeggcctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
 gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggta ccgtctctc a 381

<210> 218

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 218

Glu	Met	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5						10				15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	His
				20				25					30		

Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 219

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 219

ggattcacct ttagtagtca ctgg

24

<210> 220

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 220

Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1

5

<210> 221

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 221

ataaaccaag atggaagtga gaaa

24

<210> 222

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 222

Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys

1

5

<210> 223

[0061]

<211> 60
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 223
 gccagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 224
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 224
 Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15
 Gly Met Asp Val
 20

<210> 225
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 225
 gatattgtga tgactcagtc tcaactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtea gacctctctg catagtaatg gaaacaacta tttagattgg 120
 taactgcaga agccagggea gtctccacag ctctctgatct atttgggttc taatcggggcc 180
 tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggcctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
 ctcaatttcc gccggaggac caaggctggag atcaaa 336

<210> 226
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 226
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr

[0062]

				85				90						95			
	Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	
				100					105					110			
	<210>	227															
	<211>	33															
	<212>	DNA															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	合成的															
	<400>	227															
	cagagcctcc	tgcatagtaa	tggaacaac	tat													33
	<210>	228															
	<211>	11															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	合成的															
	<400>	228															
	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Asn	Asn	Tyr						
	1				5						10						
	<210>	229															
	<211>	9															
	<212>	DNA															
[0063]	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	合成的															
	<400>	229															
	ttgggttct																9
	<210>	230															
	<211>	3															
	<212>	PRT															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	合成的															
	<400>	230															
	Leu	Gly	Ser														
	1																
	<210>	231															
	<211>	27															
	<212>	DNA															
	<213>	人工序列															
	<220>																
	<223>	合成的															
	<400>	231															
	atgcaaaactc	tacaaaactcc	getcact														27
	<210>	232															

<211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 232
 Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 233
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 233
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttgggtccagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tctctgtcag cctctggatt caccittagt agtcaetgga tgaagtgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggcctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
 gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactaeggta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accaaggtea cgtctctc a 381

[0064]

<210> 234
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 234
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
 20 25 30
 Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 235
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 235

gatatgtga tgactcagtc tcaactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gacccctctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggccc 180
 tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagatcttac actgaaaate 240
 agcagagtgg aggetgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaaactct acaaaactccg 300
 ctcaatttcc gccgaggagac caaggaggag atcaaaa 336

<210> 236

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 236

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

[0065]

<210> 237

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 237

gagggtcagc tgggtggagtc tgggggagge ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tctctgtcag cctctggatt cacccttagt agtcactgga tgagctgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
 gtggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acgctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
 gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
 accacgtgca cctctcctc a 381

<210> 238

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 238

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

<210> 239

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 239

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtc gacctctctg catagtaatg gaaacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacaggca cagattttac actgaaaaic 240
 agcagagtgg aggetgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 240

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 240

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

[0066]

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

<210> 241

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 241

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgtcag tctctggatt caccctcagc agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgttat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggtgtgtg ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggccaaggc 360
accacggtea ccgtcctc a 381

<210> 242

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 242

[0067]

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

<210> 243

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 243

ggattcactc tcatgagcta tggc

24

<210> 244

	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 244	
	Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly	
	1 5	
	<210> 245	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 245	
	atatcatatg atggaagtaa taaa	24
	<210> 246	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 246	
[0068]	Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys	
	1 5	
	<210> 247	
	<211> 60	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 247	
	gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60	
	<210> 248	
	<211> 20	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 248	
	Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr	
	1 5 10 15	
	Gly Met Asp Val	
	20	
	<210> 249	
	<211> 336	
	<212> DNA	

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 249

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctctcigca ggictagica gaggctccig catagtaaig galacaacla ttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggce 180
tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
agcagagigg aggcctgagga tgttgggggt tattactgca tgcgaagctct acaaaactct 300
ctcactttcg gccgagggac caaggtggag atcaga 336

```

<210> 250

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 250

[0069]

```

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

```

<210> 251

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 251

```

cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac tat 33

```

<210> 252

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 252

```

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1           5           10

```

	<210> 253	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 253	
	ttgggtttt	9
	<210> 254	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 254	
	Leu Gly Phe	
	1	
[0070]	<210> 255	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 255	
	atgcaagctc tacaaactcc tctcact	27
	<210> 256	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 256	
	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr	
	1 5	
	<210> 257	
	<211> 381	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 257	
	caggtagcag tggtagagtc tgggggaggc gtggtagcag ctgggaggtc cctgagactc 60	
	tctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120	
	ccaggcaagg ggcctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180	
	gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240	
	ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300	
	gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360	
	accacgggtca ccgtctctc a	381

<210> 258
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 258
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0071]

<210> 259
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 259
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtc gagectcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcaetttcg gcggaggga caaggtggag atcaaa 336

<210> 260
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 260
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

```

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
  50                      55                      60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
  65                      70                      75                      80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                      85                      90                      95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100                      105                      110

```

<210> 261

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 261

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacttcagc agctatggca tgcactgggt ccgccagget 120
ccaggcaagg ggcctggagt ggtggcagtt atatcataig atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggcca cgtctctc a                                     381

```

[0072]

<210> 262

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 262

```

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

```

<210> 263

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 263
 gatattgtga tgactcagtc tcaactetcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca ggcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gctccacag ctctgatct atttgggtt taatcgggc 180
 tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatittac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggetgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaaactct 300
 ctcaatttgc gcggaggga caaggaggag atcaaa 336

<210> 264
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 264
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

[0073]

<210> 265
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 265
 cagggtcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag tctctggatt cacttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccagget 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gtagactcgg tgaaggcccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgtgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaagg 360
 accacgtca cgtctctc a 381

<210> 266
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<223> 合成的
 <400> 266
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 267
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 267

[0074]

ggattcacct tcagtageta tggc

24

<210> 268
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 268
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1 5

<210> 269
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 269

atatcatatg atggaagtaa taaa

24

<210> 270
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>

<223> 合成的
 <400> 270
 Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1 5

 <210> 271
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 271
 gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 272
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 272
 Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 1 5 10 15
 Gly Met Asp Val
 20

[0075]

<210> 273
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 273
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggcctgagga tgttgggggt tattactgca tgeaagctct acaaactcct 300
 ctcaatttcg gccgagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 274
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 274
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35	40	45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala		
85	90	95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg		
100	105	110

<210> 275

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 275

cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac tat

33

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 276

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1

5

10

<210> 277

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 277

ttgggtttt

9

<210> 278

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 278

Leu Gly Phe

1

<210> 279

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

[0076]

<220>
 <223> 合成的
 <400> 279
 atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 280
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 280
 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 281
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 281
 cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt cggccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatat 300
 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtea cegtctctc a 381

<210> 282
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 282
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

	115	120	125
	<210> 283 <211> 336 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 283 gatattgtga tgactcagtc tccactctec ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60 atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta ttgggattgg 120 tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaate 240 agcagagtgg aggtcgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300 ctcactttcg gccgagggac caaggtggag atcaaa 336		
	<210> 284 <211> 112 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 284 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly 1 5 10 15 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser 20 25 30 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser 35 40 45 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro 50 55 60 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile 65 70 75 80 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala 85 90 95 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105 110		
[0078]	<210> 285 <211> 381 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 285 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggctccagc ctgggaggtc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggtc 120 ccaggcaagg ggtcggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acgctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300 gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360 accaagggtca cgtctcctc a 381		

<210> 286
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 286
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 100 105 110
 Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0079]

<210> 287
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 287
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtc gagectcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccggggctc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcaetttcg gcggaggga caaggtggag atcaaa 336

<210> 288
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 288
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45

```

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
  50                      55                      60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
  65                      70                      75                      80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                      85                      90                      95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100                      105                      110

```

<210> 289

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 289

```

cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc getagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagcctccag gaaaggccct ggagtggtt gcactcattt attggaatga tgataagegt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctect ca                                     372

```

<210> 290

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 290

```

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

```

<210> 291

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

[0080]

	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 291		
	gggttctcac tcagcgctag tggagtgggt	30	
	<210> 292		
	<211> 10		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 292		
	Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser Gly Val Gly		
	1 5 10		
	<210> 293		
	<211> 21		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 293		
	atttattgga atgatgataa g	21	
[0081]	<210> 294		
	<211> 7		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 294		
	Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys		
	1 5		
	<210> 295		
	<211> 48		
	<212> DNA		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 295		
	gcacacagaa tacatctatg gtcctacttc tactacggta tggacgtc	48	
	<210> 296		
	<211> 16		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 合成的		
	<400> 296		
	Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val		
	1 5 10 15		

<210> 297
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 297
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gactctctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
 tactctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggce 180
 tccggggctcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttgaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcactttcg gccgaggac caaggtggag atcaga 336

<210> 298
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 298
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
 20 25 30
 [0082] Asn Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
 100 105 110

<210> 299
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 299
 cagactctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 300
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的

[0083]

<400> 300

Gln Thr Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr

1

5

10

<210> 301

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 301

ttgggttct

9

<210> 302

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 302

Leu Gly Ser

1

<210> 303

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 303

atgcaagctc tacaaactcc tctcact

27

<210> 304

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 304

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr

1

5

<210> 305

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 305

cagaacacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
 cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180

tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttaciaa tgaccaacat ggacctgtg gacacageca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctect ca 372

<210> 306

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 306

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Asn Ser Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
[0084] Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 307

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 307

gatattgtga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtea gactctctg catagtaatg gatacaacta ttctgattgg 120
tacctgcaga agccaggga gtctccacag ctccgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagatittac actgaaaac 240
agcagagtgg aggetgagga tgttggatt tattactgca tgeaagetct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggaggga caaggtggag atcaaa 336

<210> 308

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 308

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 309

<211> 372

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 309

cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctgggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
 cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
 tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
 gtccctacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
 atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc 360
 accgtctcct ca 372

[0085]

<210> 310

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 310

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

<210> 311
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 311
 gatattgtga tgactcagtc tccaetctec ctgcccgtea cccctggaga gccggcctec 60
 atctcctgca ggtctagtea gactctcctg catagtaatg gatataacta ttiggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcttgatct atttgggttc taatcgggce 180
 tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaate 240
 agcagagtgg aggtcagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
 ctcactttcg gccgaggggac caagggtggag atcaaa 336

<210> 312
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 312
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

[0086]

<210> 313
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 313
 caggttcagc tgggtcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg ctctcgttta cacccttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaacgat 180
 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagetga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac caactgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accaaggtea cctctectc a 381

<210> 314

<211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 314
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
 100 105 110
 Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0087]

<210> 315
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 315
 ggttacacct ttaccaccta tgggt 24

<210> 316
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 316
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1 5

<210> 317
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 317
 atcagegggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 318

<211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 318
 Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
 1 5

<210> 319
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 319
 tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttaattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 320
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 320
 Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
 1 5 10 15
 Val Met Asp Val
 20

<210> 321
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 321
 gatgttgga tgacteagtc tccactctcc ctgcccgtca ccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtea aagcctcgta tacagtgatg gaaacacctt ctgaattgg 120
 tctcagcaga ggccaggtea atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tetggggctc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcagggtgg aggcctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtao acactggcgc 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 322
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 322
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly

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

<210> 323

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 323

caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac

33

<210> 324

<211> 11

[0089]

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 324

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1

5

10

<210> 325

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 325

aaggtttct

9

<210> 326

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 326

Lys Val Ser

1

<210> 327
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 327
 atgcaaggta cacactggee gtacact 27

<210> 328
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 328
 Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
 1 5

<210> 329
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 329
 [0090] caggctcagc tggctgcagtc tggacctgag gigaagaacc ciggggcctc agtgaaggtc 60
 tectgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaacgat 180
 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac caccitgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accaagggtca ccgctectec a 381

<210> 330
 <211> 127
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 330
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys

<210> 333
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 333
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggccctc agtgaaggtc 60
tctctgaagg cttctgggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gccttgagtg gatgggatgg atcagcgatt acaatggtaa aacaaactat 180

gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaagg 360
accacgggtca ccgtctctc a 381

<210> 334

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 334

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

[0092]

<210> 335

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 335

gatgttgatga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgctca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtea aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcciaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggetgagga tgttgggggt tattactgca tgcgaaggtae acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 336

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 336

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 337

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 337

gaggtcgacg tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggetggagtg ggtctcacc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
 gcagactctg tgaagggccg attcaccate tccagagaca ccgccaagaa ctactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
 agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaacctgg tcaccgtctc ctca 354

[0093]

<210> 338

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 338

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

<210> 339

	<211> 24 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 339 ggattcacct tcagtagcta tagc	24
	<210> 340 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 340 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser 1 5	
	<210> 341 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 341 attagtagta gtagtagtta cata	24
[0094]	<210> 342 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 342 Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile 1 5	
	<210> 343 <211> 33 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 343 gcgagagagg gcagtagcag actttttgac tac	33
	<210> 344 <211> 11 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的	

<400> 344

Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 345

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 345

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcg gggccagtc agtalltagt agctggttgg cctggatca gcagagacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gctctagtt tagaagggtg agtcccatca 180
 aggttcageg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttgccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 346

[0095]

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 347

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 347

cagagtatta gtagctgg 18

<210> 348

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 348
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 349

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 349

aaggcgctc

9

<210> 350

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 350

Lys Ala Ser

1

[0096]

<210> 351

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 351

caacagtata atagttattg gtacaet

27

<210> 352

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 352

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr Thr

1

5

<210> 353

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 353

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagacte 60
 tctgtgcag cctctggatt cacttcagtc agctatagca tggactgggt ccgccagget 120
 ccaggaagg ggcaggagt ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
 gcagactctg tgaagggecg attcaccate tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agacaggac acgctgttt attactgtgc gagagagggc 300
 agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaacctggt tcaccgtctc ctca 354

<210> 354

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 354

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

[0097]

<210> 355

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 355

gacatccaga tgaccagtc tcttccacc ctgctcgcct ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggccagtea gactattagt agctggttgg cctggatatca gcagagacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaagggtg agtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
 gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagateaa a 321

<210> 356

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 356

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

<210> 357

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 357

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggltcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt caccitcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcctcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccate tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
 agtagcagac tttttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

[0098]

<210> 358

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 358

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

<210> 359
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 359

```
gacatccaga tgaccagtc tecttceacc etgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggtigg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctcca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

<210> 360
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 360

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

[0099]

<210> 361
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 361

```
caggtgcacc tggtaggagtc tgggggagge ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggcctggagt gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggcgc attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg getacgactc gtattattac tattctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg teaccgtcgc ctca 384
```

<210> 362
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 362
 Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
 115 120 125

[0100]

<210> 363
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 363
 ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 364
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 364
 Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1 5

<210> 365
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 365
 attagtaatg atggtggtac caaa 24

[0101]

<210> 366
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 366
 Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
 1 5

<210> 367
 <211> 63
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 367
 gcgagagatc agggatatat tggetacgac tegtattatt actattceta eggtatggac 60
 gtc 63

<210> 368
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 368
 Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 1 5 10 15
 Tyr Gly Met Asp Val
 20

<210> 369
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 369
 aaaattgigt tgacgcagtc tccaggeacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgta gggeccagtc gagtgtnaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
 tctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtagcatca gcagggccac tggcatccca 180
 gacaggttca gtggcagtggt gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
 cctgaagatt ttgaagtgtt ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 370
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的

<400> 370
 Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
 20 25 30
 Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
 85 90 95
 Thr Leu Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 371
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 371
 cagagtgtta acaacaaatt c

21

[0102]

<210> 372
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 372
 Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
 1 5

<210> 373
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 373
 ggtgcatcc

9

<210> 374
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 374
 Gly Ala Ser

1

<210> 375
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 375
 caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 376
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 376
 Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
 1 5

[0103] <210> 377
 <211> 384
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 377
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt caccctcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggcctggagt gatttcatac attagtaatg atggtggtac caataactat 180
 gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcatgttat 240
 ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
 ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 378
 <211> 128
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 378
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
 20 25 30
 Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
 Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80
 Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 100 105 110
 Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 379

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 379

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgta gggccagtc gagtgtaac aacaaattct tagcciggtg ccagcagaaa 120
 tctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
 gacagggttc gtggcagtg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
 cctgaagatt ttgaagtgt ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcgcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 380

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 380

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

<210> 381

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 381

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60

[0104]

```

tctgtgcag cctctggatt cacttcagt gaccactaca tgagctggat cggccagget 120
ccaggggaagg ggcctggagtg ggtttcatac attagtaatg atgggtgtae caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagccctgag agecgaggac acggccgigt attactgigc gagagatcag 300
ggatataattg gctacgaetc gtattattac tattectacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcacgtctc ctea 384

```

<210> 382

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 382

```

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

```

[0105]

<210> 383

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 383

```

gaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctctgca gggccagtcg gagtgtaac aacaaattct tagectggla ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcaccaca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gaattcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtt ttactgtcaa gtatatggta actcactcac ttccggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

```

<210> 384

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 384

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

<210> 385

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 385

gaggtgcaga aggtggagtc tgggggaggc ctggtaagc cgggggggct cctgagactc 60
 tectgtacag cctctggatt caccitcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcctcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccate tccagagaca acgccaagaa ttactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360

[0106]

<210> 386

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 386

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

	<210> 387 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 387 ggattcaect tcagtactta taac	24
	<210> 388 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 388 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn 1 5	
[0107]	<210> 389 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 389 attaggagta gtagtaatta cata	24
	<210> 390 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 390 Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile 1 5	
	<210> 391 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 391 gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac	39
	<210> 392 <211> 13 <212> PRT <213> 人工序列	

<220>
 <223> 合成的
 <400> 392
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1 5 10

<210> 393
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 393
 gacatccaga tgacccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc ggccagtcga gactattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gctctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 394
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 394
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 395
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 395
 cagagtatta gtagctgg 18

<210> 396

[0108]

	<211> 6	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 396	
	Gln Ser Ile Ser Ser Trp	
	1 5	
	<210> 397	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 397	
	aaggcgtct	9
	<210> 398	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 398	
[0109]	Lys Ala Ser	
	1	
	<210> 399	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 399	
	caacagtata ttagttattc tcggacg	27
	<210> 400	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 400	
	Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr	
	1 5	
	<210> 401	
	<211> 360	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 合成的

<400> 401

gaggatgcagc tggatggagtc tgggggaggc ctggatcaage cggggggggtc cctgagactc 60
 tectgtacag cctctggatt caecttcagt acttataaca tgaattgggt cggccaggt 120
 ccaggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcttgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
 agcagtttgt acgactactc tgactactgg ggccaggga cctctgtcac cgtctctca 360

<210> 402

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 402

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

[0110]

<210> 403

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 403

gacatccaga tgacccagtc tecttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc ggccagtcga gactattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc cttaactect gatctataag gcgtctagtt tagaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggacagaa ttcactetca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 404

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 404

```

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

```

<210> 405

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 405

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60
tctgtgcag cctctggatt caecttcagt acctataaca tgaactgggt cggccaggt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggtgtgtg attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

```

[0111]

<210> 406

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 406

```

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

```

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 407

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 407

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca ccacagcag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 408

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 408

[0112]

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

<210> 409

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 409

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acctataaca tgaattgggt ccgccaggt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcctcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccate tccagagaca acgccaagaa ttactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acgctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctctca 360

<210> 410
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 410
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

[0113]

<210> 411
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 411
 ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 412
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 412
 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1 5

<210> 413
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 413
 attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 414
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 414
 Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1 5

<210> 415
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 415
 gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 416
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 [0114] <400> 416
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1 5 10

<210> 417
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 417
 gacatccaga tgaccacagtc tecttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggatca acagatacca 120
 gggaaagccc cttaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcacagcag cctgcagcct 240
 gatgatcttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 418
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 418
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly

```

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

```

<210> 419

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 419

cagagtatta gtagctgg

18

<210> 420

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 420

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1

5

<210> 421

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 421

aaggcgtct

9

<210> 422

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 422

Lys Ala Ser

1

[0115]

[0116]	<210> 423	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 423	
	caacagtata ttagttattc tcggacg	27
	<210> 424	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 424	
	Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr	
	1 5	
	<210> 425	
	<211> 360	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 425	
	gaggtgcagc tggfaggagtc tgggggaggc ctggtaagc cgggggggtc cctgagactc 60	
	tcctgtacag cctctggatt caccitcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggt 120	
	ccagggaagg gactggagtg ggtctcctcc attaggagta gtagtaatta catafactac 180	
	gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240	
	ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300	
	agcaglttgg acgactactc tgaclactgg ggccagggaa ccttggtcac cgtctectca 360	
	<210> 426	
	<211> 120	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 426	
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr	
	20 25 30	
	Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	

Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 427

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 427

gacatccaga tgaccagtc tecttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggccagtc agtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc cttaaactct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatattg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 428

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 428

[0117]

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

<210> 429

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 429

gaggtgcage tgggtggagtc tgggggagge ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt caacttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggcctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggcag attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa cctgggtcac egtctectca 360

<210> 430

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 430

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

[0118]

<210> 431

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 431

gacatccaga tgacccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtea gactattagt agctgggttg cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttacictca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gtteggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 432

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 432

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

```

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
    35              40              45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50              55              60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
    65              70              75              80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
              85              90              95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
    100              105

```

<210> 433

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 433

```

gaggtagcagc tggtaggagtc tgggggagge ctggtaage cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccctcagt acttataaca tgaattgggt cggccagget 120
ccagggaagg gactggagtg ggctcctcc attaggagta gtagtaatta cataactac 180
gcagactcag tgaagggcag attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccaggga cctgtgtcac cgtctctca 360

```

[0119]

<210> 434

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 434

```

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

```

<210> 435

<211> 24

<212> DNA

	<213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 435 ggattcacct tcagtactta taac	24
	<210> 436 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 436 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn 1 5	
	<210> 437 <211> 24 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 437 attaggagta gtagtaatta cata	24
[0120]	<210> 438 <211> 8 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 438 Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile 1 5	
	<210> 439 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 439 gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac	39
	<210> 440 <211> 13 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 440 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr	

	1	5	10
	<210> 441 <211> 321 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 441 gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60 atcaattgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120 gggaaagccc cttaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggteccatca 180 aggttcagcg gcagtggtgc tgggacagaa ttcaactetca tcatcagcag cctgcagcct 240 gatgatcttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300 gggaccaagg tggaaatcaa a 321		
	<210> 442 <211> 107 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 442 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly 1 5 10 15 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp 20 25 30 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile 35 40 45 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly 50 55 60 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro 65 70 75 80 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg 85 90 95 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys 100 105		
[0121]	<210> 443 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 443 cagagtatta gtagctgg 18		
	<210> 444 <211> 6 <212> PRT <213> 人工序列 <220>		

	<223> 合成的 <400> 444 Gln Ser Ile Ser Ser Trp 1 5	
	<210> 445 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 445 aaggcgtct	9
	<210> 446 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 446 Lys Ala Ser 1	
[0122]	<210> 447 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 447 caacagtata ttagttattc tcggacg	27
	<210> 448 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 448 Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr 1 5	
	<210> 449 <211> 360 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 449 gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggagge ctggtaagc cggggggggtc cctgagactc 60 tectgtacag cctctggatt cacttcagt acctataaca tgaattgggt ccgccaggt 120	

ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggcég attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggc acgactatc tgactactgg ggccaggga cctgggtcac cgtctctca 360

<210> 450

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 450

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
[0123] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 451

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 451

gacatccaga tgacccagtc tcttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggttg cctggatatca acaggtacca 120
gggaaagecc ctaaactect gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggteccatca 180
aggctcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggecaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 452

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 452

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

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
      20              25              30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35              40              45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50              55              60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
      65              70              75              80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
      85              90              95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
      100              105

```

<210> 453

<211> 360

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 453

```

gaggtagcagc tggtaggagtc tgggggaggc ctggtagcagc ctgggggggc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt acttataaca tgaactgggt ccgccagget 120
ccagggaagg ggcctggagtg ggctcctcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccate tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga cctgggtcac cgtctectca 360

```

[0124]

<210> 454

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 454

```

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

```

<210> 455

<211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 455
 gacatccaga igacccagtc tccctccacc ctgtctgcat cigtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgcc gggccagtc gagtattagt agctgggtgg cctggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggtac tgggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagcct 240
 gatgatitgt caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 456
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 456
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

[0125]

<210> 457
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 457
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge ctggtcaagc cggggggggtc cctgagacte 60
 tctgtacag cctctggall caccctcagt acctataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggcgg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggtgtgtg attactgtgc gagagatggc 300
 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa cctgggtcac cgtctctca 360

<210> 458
 <211> 120
 <212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 458

```

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

```

<210> 459

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 459

ggattcacct tcagtactta taac

24

<210> 460

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 460

```

Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1             5

```

<210> 461

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 461

attaggagta gtagtaatta cata

24

<210> 462

<211> 8

<212> PRT

[0126]

<213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 462
 Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1 5

<210> 463
 <211> 39
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 463
 gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tetgactac

39

<210> 464
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 464
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1 5 10

[0127]

<210> 465
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 465
 gacatccaga tgaccagtc tecttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggttg cctgggtatca acagatacca 120
 gggaaagccc cttaactcct gatctataag gctctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca teatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 466
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 466
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 467

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 467

cagagtatta gtagctgg

18

<210> 468

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 468

Gln Ser Ile Ser Ser Trp

1

5

[0128]

<210> 469

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 469

aaggcgtct

9

<210> 470

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 470

Lys Ala Ser

1

<210> 471

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

[0129]	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 471	
	caacagtata ttagttattc teggacg	27
	<210> 472	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 472	
	Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr	
	1 5	
	<210> 473	
	<211> 360	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 473	
	gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctgggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60	
	tcctgtacag cctctggatt cacccttcagt acttataaca tgaattgggt cggccaggct 120	
	ccagggaagg gactggagtg ggtctcctcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180	
	gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240	
	ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300	
	agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga cctgtgtcac cgtctcctca 360	
	<210> 474	
	<211> 120	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 474	
	Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly	
	1 5 10 15	
	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr	
	20 25 30	
	Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
	35 40 45	
	Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val	
	50 55 60	
	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr	
	65 70 75 80	
	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln	
	100 105 110	
	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	
	115 120	

<210> 475
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 475
 gacatccaga tgaccacgac tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacctgcc gggccagtc gagtattagt agctggitgg cctggatca acagatacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggate tgggacagaa ttcaactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 476
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 476
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 [0130] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 477
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 477
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt caccctcagt acttataaca tgaactgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggetgtgt attactgtgc gagagatggc 300
 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 478

[0131]

<211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 478
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 479
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 479
 gacatccaga tgaccagtc tecttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggecagica gactatlagt agctgggttg cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcageg gcagtggate tggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatattg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcgccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 480
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 480
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 481

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 481

gaggatgaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tctgtgttag tctctggatt caccctcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
 acaggaagag gtcctggagt ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac aicctataca 180
 ggctcctga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaacte ctgcatctt 240
 caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
 gcagtgccctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctea 354

<210> 482

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 482

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

<210> 483

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 483

[0132]

	ggattcacct teggtgacta cgac	24
	<210> 484	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 484	
	Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Asp	
	1 5	
	<210> 485	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 485	
	attgtcctg ctggtgacac a	21
	<210> 486	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
[0133]	<223> 合成的	
	<400> 486	
	Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr	
	1 5	
	<210> 487	
	<211> 36	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 487	
	gctagagagg atatagcagt gcctggtttt gattac	36
	<210> 488	
	<211> 12	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 488	
	Ala Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 489	
	<211> 324	

<212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 489
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
 ctctectgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggttc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg ctcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagtc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cacttcggc 300
 cctgggacca aagtggattt caaa 324

<210> 490
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 490
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro
 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
 100 105

[0134]

<210> 491
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 491
 cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 492
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 492
 Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1 5

	<210> 493 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 493 ggtgcatcc	9
	<210> 494 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 494 Gly Ala Ser 1	
	<210> 495 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 495 cagcagtata ataagtgccc tccgticact	30
[0135]	<210> 496 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 496 Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro Phe Thr 1 5 10	
	<210> 497 <211> 354 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 497 gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60 tcttgigttag tctctggatt caccctcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120 acaggaagag gtcctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaaig ccaagaactc ctgcatctt 240 caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300 gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354	

<210> 498
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 498
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Ser Tyr Thr Gly Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu His Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

[0136]

<210> 499
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 499
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
 ctctcctgea gggecagtea gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccaaga ggccactgg ctcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cacttcggc 300
 cctgggacca aagtgatat caaa 324

<210> 500
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 500
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45

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

<210> 501

<211> 354

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 501

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctcggg gactacgaca tgcactgggt cegccaagct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgtctctg ctggtgacac atactatcca 180
 ggctcctga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaacte cttgtatctt 240
 caaatgaaca gectgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgctag agaggatata 300
 gcagtgcctg gttttgatta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 502

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 502

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

<210> 503

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0137]

<223> 合成的

<400> 503

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctctctgca gggccagtcg gactgtttac agcaacttag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggttc ccaggttcct catctatggt gcattccacca gggccaactgg tatcccagcc 180
aggctcagtg gcagtggttc tgggacagag ttcactctca ccacagcag cctgcagctc 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggctccgtt cactttcgcc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

```

<210> 504

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 504

```

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

```

[0138]

<210> 505

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 505

```

caaattctgc tggcgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaagtc 60
tcttgcaggc cttctgggta cacttttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggta cacaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcacatg accacagaca catccagac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atcagacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
gtagtctgac cagtgtctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctctca 378

```

<210> 506

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 506
 Gln Ile Leu Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 507
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 507

[0139]

ggttacacct ttaccaacta cgct

24

<210> 508
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 508
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1 5

<210> 509
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 509

gtcagcgctt acaatggtea caca

24

<210> 510
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的

<400> 510

Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr

1

5

<210> 511

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 511

gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacgggtat ggacgtc 57

<210> 512

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 512

Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly

1

5

10

15

Met Asp Val

[0140]

<210> 513

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 513

gatatgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc gagctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
 tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccggggtec ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggtcgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagetct tcaaacctcc 300
 tggacgttag gccaaaggac caaggtagaa atcaaa 336

<210> 514

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 514

Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly

1

5

10

15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile

20

25

30

Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser

35

40

45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Trp Thr Leu Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 515

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 515

cagagcctcc tgcataattaa tgaatacaac tat 33

<210> 516

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 516

[0141]

Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
 1 5 10

<210> 517

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 517

ttgggtttt 9

<210> 518

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 518

Leu Gly Phe
 1

<210> 519

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0142]	<223> 合成的	
	<400> 519	
	atgcaagctc ttcaaaactcc gtggacg	27
	<210> 520	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 520	
	Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr	
	1 5	
	<210> 521	
	<211> 378	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 521	
	caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60	
	tcctgcaagg cttctggtta cacccttaac aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120	
	cctggacaag ggccttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtea cacaaactat 180	
	gcacatgaag tccagggcag agtcacccatg accacagaca catccacgac cacagccatc 240	
	alggagciga ggagccctgag atctgacgac aeggccatgt attactgtgc gagagggggc 300	
	gtagtctgtc cagttgctcc ccactttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360	
	acggtcaccg tctcctca	378
	<210> 522	
	<211> 126	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 522	
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala	
	1 5 10 15	
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr	
	20 25 30	
	Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
	Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val	
	50 55 60	
	Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	
	Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly	
	100 105 110	
	Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser	
	115 120 125	

<210> 523
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 523
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 alctctctgca ggctcagta gaggctcttg catattaaig aatacaacta ttggattgg 120
 tacetaaaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggcctgagga ttttgggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
 tggacgttag gccagggaac caaggtgga atcaaa 336

<210> 524
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 524
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
 20 25 30
 Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Trp Thr Leu Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

[0143]

<210> 525
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 525
 caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaagtc 60
 tcctgcaagg ctcttggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300
 gtagtcgtgc cagttgtccc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggaac 360
 acggtcaccg tectctca 378

<210> 526
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 526
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0144]

<210> 527
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 527
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtea ggcctcctg catattaatg aatacaacta ttggattgg 120
 tacctgcaga agccaggga gctccacag ctctgatet atttgggttc taatcgggcc 180
 tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaac 240
 agcagagtgg aggtgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct tcaaaactcg 300
 tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 528
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 528
 Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
 20 25 30
 Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile	
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala	Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala	80
	85	90
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		95
100	105	110

<210> 529

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 529

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
lccctgtgcag cctctggatt caccclaagl agctacgaca lgcactgggt cggccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctcctgta tgggcccatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc ctctctatctt 240
gaaatgaaca gctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacacct atgattattg gggccaggga gcccggtca ccgtctctc a 351

```

<210> 530

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 530

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly	
1	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr	
20	30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	
35	45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met	
50	60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu	
65	80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala	
85	95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Arg	
100	110
Val Thr Val Ser Ser	
115	

<210> 531

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0145]

[0146]	<400> 531	
	ggattcacc c taagtagcta cgac	24
	<210> 532	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 532	
	Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp	
	1 5	
	<210> 533	
	<211> 21	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 533	
	attggcagta ctggtagac a	21
	<210> 534	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 534	
	Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr	
	1 5	
	<210> 535	
	<211> 33	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 535	
	gcaagagagg gaataagaac acctatgat tat	33
	<210> 536	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 536	
	Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr	
	1 5 10	
	<210> 537	

<211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 537
 gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtcg gagtgtagc agcaatgtag cctggtagca gcagaaacct 120
 ggccaggttc ccaggtcctt catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtggttc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtc 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cacttcggc 300
 cctgggacca aagtgatat caaa 324

<210> 538
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 538
 Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

[0147]

<210> 539
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 539
 cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 540
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 540
 Gln Ser Val Ser Ser Asn

	1	5	
	<210> 541 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 541 ggtgcatcc		
			9
	<210> 542 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 542 Gly Ala Ser 1		
	<210> 543 <211> 30 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 543 cagcagtata ataattggcc tccattcaat		
[0148]			30
	<210> 544 <211> 10 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 544 Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr 1 5 10		
	<210> 545 <211> 351 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 545 gaggtgcagc ttggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60 tctgtgcag cctctggatt caccetaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgacagta ctggtgacac atactataca 180 ggtccgtga tggccgatt caccatctcc agagaecgtg ccaaaaacte ctctatctt 240 gaaatgaaca gctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300		

agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 546

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 546

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

[0149]

<210> 547

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 547

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctgca gggccagtc gagtgtagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccagctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtgatat caaa 324

<210> 548

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 548

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

35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 549

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 549

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggagge ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaaget 120
 acaggaaaag gctcggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtagaac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgttatctt 240
 caaatgaaca gccgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
 agaacacct atgattattg ggccaagga accctggtea cctctctctc a 351

<210> 550

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 550

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

<210> 551

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

[0150]

<220>

<223> 合成的

<400> 551

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gagtgitagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggetc ccaggtectc catctatggt gcatccacca gggccactgg tatccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttattt ctgtcagcag tataataatt ggctccatt caatttcggc 300
cctgggacca aagtgatat caaa 324

```

<210> 552

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 552

```

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1             5             10             15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
          20             25             30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35             40             45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
          50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
[0151] 65             70             75             80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
          85             90             95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
          100             105

```

<210> 553

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 553

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagaetc 60
tctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac ataetataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacacct atgattattg gggccaggga gcccggtca cgtctctc a 351

```

<210> 554

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 554
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
 65 70 75 80
 Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Arg
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 555
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 555

[0152]

ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 556
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 556
 Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1 5

<210> 557
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 557
 attggcagta ctggtgacac a

21

<210> 558
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的

[0153]

<400> 558

Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr

1

5

<210> 559

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 559

gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat

33

<210> 560

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 560

Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr

1

5

10

<210> 561

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 561

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctccctgca gggccagtc gagtgtagc agcaalgtag cctggiaacca gcagaaacct 120
 ggccaggtc ccaggtcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tateccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccacagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcggc 300
 cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 562

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 562

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

1

5

10

15

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

20

25

30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
 85 90 95
 Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 563

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 563

cagagtgtta gcagcaat

18

<210> 564

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 564

Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1 5

[0154]

<210> 565

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 565

ggtgcatcc

9

<210> 566

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 566

Gly Ala Ser
 1

<210> 567

<211> 30

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 567

cagcagtata ataattggcc tccattcact

30

<210> 568

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 568

Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr

1

5

10

<210> 569

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 569

gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatata 180
 ggctccgtga tgggcggatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc ettctatett 240
 gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agaggggaata 300
 agaacacct atgattattg gggccaggga acctgggtca ccgtctctc a 351

[0155]

<210> 570

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 570

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr

20

25

30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met

50

55

60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu

100

105

110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 571

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 571

```

gaaatagtga tgaacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcga gagtgttagc agcaatgtag cctggtagca gcagaaacct 120
ggccaggttc ccaggtctct caictatggg gcattccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggctcagtg gcagtgggic tgggacagaa ttcaactctc ccatcagcag cctgcagict 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtgatat caaa                                324

```

<210> 572

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 572

```

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1             5             10             15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
          20             25             30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
          35             40             45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
[0156] 50             55             60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65             70             75             80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
          85             90             95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
          100             105

```

<210> 573

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 573

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc ctgtatctt 240
caaatgaaca gccagagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacacctt atgattattg gggccaagga accctgtgta ccgtctctc a                                351

```

<210> 574

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 574

```

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

```

<210> 575

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 575

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgea gggccagtea gagtgttagc agcaatttag cctggtaacca gcagaaacct 120
ggccaggetc ccaggetcct cactataggt geateccacca gggccaactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag tteactetca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgicagcag tataataatt ggctecatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtgatat caaa 324

```

<210> 576

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 576

```

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

```

[0157]

85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 577

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 577

gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagaactc 60
tctctgtcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt cgggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaatgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccalc lccagagaca acgccaagca ctcctglal 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggcctgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactaegg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggc caccgtctcc 360
tca 363

<210> 578

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0158]

<400> 578

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

<210> 579

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 579

ggattcacct ttgatgatta tgcc

24

	<210> 580	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 580	
	Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala	
	1 5	
	<210> 581	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 581	
	attaatttgga acagtggtag cata	24
	<210> 582	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 582	
[0159]	Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile	
	1 5	
	<210> 583	
	<211> 42	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 583	
	gtaaaagagg tgactacggg atactactac ggtatggacg tc	42
	<210> 584	
	<211> 14	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 584	
	Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val	
	1 5 10	
	<210> 585	
	<211> 321	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	

<220>
 <223> 合成的
 <400> 585
 gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttget gggccagtc gggcattagc agttatttag cctggatatca gaaaaacca 120
 gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcattccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatatt acccattcac tttcgccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 586
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成的
 <400> 586
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
 85 90 95
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

[0160]

<210> 587
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 587
 cagggcatta gcagttat 18

<210> 588
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 588
 Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 1 5

<210> 589

	<211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 589 gatgcatcc	9
	<210> 590 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 590 Asp Ala Ser 1	
	<210> 591 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 591	
[0161]	caacagetta atatttacc attcact	27
	<210> 592 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 592 Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe Thr 1 5	
	<210> 593 <211> 363 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 593 gaagtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60 tcctgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcc tgcactgggt cggcaagct 120 ccagggaagg gcttgagtg ggtctcaggt attaatgga acagtggtag cataggctat 180 gcggactctg tgaagggecg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240 ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300 actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360 tca 363	

<210> 594
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 594
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys His Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

[0162]

<210> 595
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 595
 gacatccagt tgaccacagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaattgct gggecagtc gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaacca 120
 gggaagccc ctaacctcct gatctatgat gcacccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggate tggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac ttteggccct 300
 gggaccaag tggatatcaa a 321

<210> 596
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 596
 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

```

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

```

<210> 597

<211> 363

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 597

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcttgtgcag cctctggatt cacccttgat gattatgcca tgcactgggt cggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggcttcaggt attaatigga acagtggtag cataggctat 180
ggggactctg tgaagggcgc attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tgggggcaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca

```

<210> 598

<211> 121

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 598

```

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

```

<210> 599

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

[0163]

<223> 合成的

<400> 599

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgcg gggccagtcg gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcataccactt tgcaaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcc 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ctttaatatit acccattcac tticggccct 300
 gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 600

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 600

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

[0164]

<210> 601

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 601

gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgccg tgaactgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggcctggattg ggtctcaggt atcagtggtg atgggtgtag cacctactac 180
 gcagactccg tgaaggcccg gttcaccatc tccagagaca ttccaagaa cacgctgtat 240
 gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccggtt actactgtgc gaaagcccg 300
 tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctgggggc gtggcaccga ggtcactgtc 360
 tcctca 366

<210> 602

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 602
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Val Gln Met His Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp
 100 105 110
 Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 603
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 603

[0165]

ggattcacgt ttagtagcta tgcc 24

<210> 604
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 604
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

<210> 605
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 605

atcagtggtg atggtggtag cacc 24

<210> 606
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的

[0166]

<400> 606

Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr

1

5

<210> 607

<211> 45

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 607

gcgaaagccc gttattacga tttttggggg gggaatttcg atctc

45

<210> 608

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 608

Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu

1

5

10

15

<210> 609

<211> 324

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 609

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctccctgca gggccagtc gagtgtagc atcaggtact tagccctgga tcagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcaccaca 180
 gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcaact tcaccatcac tagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 610

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 610

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1

5

10

15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg

20

25

30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35

40

45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50

55

60

Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 611

<211> 21

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 611

cagagtgtta gcatcaggta c

21

<210> 612

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 612

Gln Ser Val Ser Ile Arg Tyr

1

5

[0167]

<210> 613

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 613

ggtgcatcc

9

<210> 614

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 614

Gly Ala Ser

1

<210> 615

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 615

cagcaatatg gtagttcacc gctcact

27

<210> 616

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 616

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr

1

5

<210> 617

<211> 366

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 617

gagggtcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcc aagaactgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacctgttat 240
 gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccg 300
 tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
 tctca

[0168]

<210> 618

<211> 122

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 618

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

<210> 619

<211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 619
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctctctgca gggccagtc gagtgtagt atcaggtaact tagccctggla tcagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcattcca gcagggccac tggcacccca 180
 gacagggttc gtgtcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcacctgt cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 620
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 620
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95
 Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

[0169]

<210> 621
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 621
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60
 tctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcagtggtg atggtggtag cacctactac 180
 gcagactccg tgaaggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacctgttat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcccgt 300
 tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
 tctca 366

<210> 622
 <211> 122

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 622
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp
 100 105 110
 Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 623
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 623
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc atcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggt cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcatccca 180
 gacagggtca gtggcagtg gtctgggaca gacttacte tcaccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtgt ttactgtcag caatatggta gttaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 624
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 624
 Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

[0170]

65	70	75	80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro			
	85	90	95
Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		

<210> 625

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 625

```

cagggtcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggccctc agtgaaggtc 60
tcttgcaggc cttctgggta cacccttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggccttgagt gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctctc a                                     381

```

<210> 626

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 626

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

<210> 627

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 627

[0171]

	ggttacacct ttaccaccta tggc	24
	<210> 628	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 628	
	Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly	
	1 5	
	<210> 629	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 629	
	atcagcgggtt acaatggtaa aaca	24
	<210> 630	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
[0172]	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 630	
	Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr	
	1 5	
	<210> 631	
	<211> 60	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 631	
	tcgagagatc gtttagtagt accaccggcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60	
	<210> 632	
	<211> 20	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 632	
	Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr	
	1 5 10 15	
	Val Met Asp Val	
	20	

<210> 633
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 633
 gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca ccccttgaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggta atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctggggtcc cagacagatt cageggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaate 240
 agcagggtgg aggtgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtae aactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 634
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 634
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

[0173]

<210> 635
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 635
 caaagcctcg tatacagtga tggaacacc tac 33

<210> 636
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 636

	Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr	
	1 5 10	
	<210> 637	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 637	
	aaggtttct	9
	<210> 638	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 638	
	Lys Val Ser	
	1	
	<210> 639	
	<211> 27	
	<212> DNA	
[0174]	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 639	
	atgcaaggta cacactggee gtacact	27
	<210> 640	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 640	
	Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr	
	1 5	
	<210> 641	
	<211> 381	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 641	
	caggttcagc tgggtgcagtc tggaccigag gigaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60	
	tectgcaagg cttctgggta cacccttacc acctatggta teagttgggt acgacaggee 120	
	ectggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagegggt acaatggtaa aacaaacgat 180	
	gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240	

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac caccigccct ttattattcc tactaegtta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtea cegtctctc a 381

<210> 642

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 642

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

[0175]

<210> 643

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 643

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
 atctctcgca ggtctagtea aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggtea atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctggggtec cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtg aggcctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtae acactggccc 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

<210> 644

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 644

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

20	25	30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly		
85	90	95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 645

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 645

```

cagggtcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggec 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccigccct ttattattcc tactacgtta tggacgtetg ggggcaaggg 360
accacgttea cegtctctc a

```

[0176]

<210> 646

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 646

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

<210> 647

<211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 647
 gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtea ccccttgaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtea aagectcgta tacagtgatg gaaacaccta ctigaattgg 120
 ttccagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctggggtee cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcagggttg aggetgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtae acactggcgc 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 648
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 648
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15
 Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

[0177]

<210> 649
 <211> 381
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 649
 caggttcagc tgggtcagtc tggacctgag gtgaagaace ctggggcctc agtgaaggte 60
 tectgcaagg cttctgggta cacttttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggec 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaacgat 180
 gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
 ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
 accacggtea cgtctctctc a 381

<210> 650
 <211> 127

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 650
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

[0178]

<210> 651
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 651
 ggttacacct ttaccacctt tggt 24

<210> 652
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 652
 Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1 5

<210> 653
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 653
 atcagcggtt acaatggtta aaca 24

<210> 654
 <211> 8

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 654
 Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
 1 5

<210> 655
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 655
 tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 656
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 656
 Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15
 Val Met Asp Val
 20

[0179]

<210> 657
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 657
 gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgaca gccggcctcc 60
 atctcttgc ggtctagta aagctctgta tacagtgatg gaaacaccta ctgaattgg 120
 ttctacaga gccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctgggggcc cagacagatt cagcggcagc gggtcagcca ctgatttca acgaaaaac 240
 agcagggtgg aggtcagga tgttggggtt tattactgca tgcaggtac acactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 658
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 658
 Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
 20 25 30
 Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
 85 90 95
 Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 659

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 659

caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac

33

<210> 660

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 660

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

1

5

10

<210> 661

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 661

aaggcttctt

9

<210> 662

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 662

Lys Val Ser

1

<210> 663

[0180]

	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 663	
	atgcaaggta cacactggcc gtacact	27
	<210> 664	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 664	
	Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr	
	1 5	
	<210> 665	
	<211> 381	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 665	
[0181]	caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60	
	tectgcaagg ettcctggta cacccttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120	
	cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcagcgggt acaatggtaa aacaaacgat 180	
	gcacagaagt tccaggacag agtcgccaig accacagaca catccacgag cacagcctac 240	
	atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300	
	ttagtagtac caccctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360	
	accacggta cgcctcctc a	381
	<210> 666	
	<211> 127	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 666	
	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala	
	1 5 10 15	
	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr	
	20 25 30	
	Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met	
	35 40 45	
	Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe	
	50 55 60	
	Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr	
	65 70 75 80	
	Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys	
	85 90 95	

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 667

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 667

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta ctgaattgg 120
 tttcagcaga gcccaggta atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tetggggctc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcaggggtg aggtcgagga tgttgggggt tattactgca tgcagggtac aactggcgcg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

<210> 668

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 668

[0182]

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

<210> 669

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 669

caggctcage tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tectgcaagg cttctggta caectttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 ectggacaag ggccttgagt gatgggatg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccigccct taattattac tactaegtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtea ccgtctctc a 381

<210> 670

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 670

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

[0183]

<210> 671

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 671

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaca gccggcctcc 60
atctctcgca ggtctagtea aagcctcgta tacagtgatg gaaacacctt cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtec cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtg aggcctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtae acactggccc 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

<210> 672

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 672

Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser

20	25	30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser		
35	40	45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro		
50	55	60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile		
65	70	75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly		
85	90	95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys		
100	105	110

<210> 673

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 673

```

cagggtcagc tggtcgagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagtigggg acgacagggc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgcatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccigccct ttattattac tactacgtta tggacgtetg gggccaaggg 360
accacggtea cegtctctc a                                     381

```

[0184]

<210> 674

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 674

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

<210> 675

	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 675	
	ggttacacct ttaccaccta tggt	24
	<210> 676	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 676	
	Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly	
	1 5	
	<210> 677	
	<211> 24	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 677	
[0185]	atcagcgggtt acaatggtaa aaca	24
	<210> 678	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 678	
	Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr	
	1 5	
	<210> 679	
	<211> 60	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 679	
	tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt actactacgt tatggacgtc 60	
	<210> 680	
	<211> 20	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	

<400> 680

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 1 5 10 15
 Val Met Asp Val
 20

<210> 681

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 681

gatgttgta tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgea ggtctagta aagcctcgta tacagtgatg gaaacaecta cttgaattgg 120
 tticagcaga ggccaggta atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
 tctggggtec cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaac 240
 agcagggtgg agcctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggta acactggccg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 682

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

[0186]

<400> 682

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

<210> 683

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 683

caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 684

	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 684	
	Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr	
	1 5 10	
	<210> 685	
	<211> 9	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 685	
	aaggtttct	9
	<210> 686	
	<211> 3	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 686	
[0187]	Lys Val Ser	
	1	
	<210> 687	
	<211> 27	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 687	
	atgcaaggta cacactggcc gtacact	27
	<210> 688	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> 合成的	
	<400> 688	
	Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr	
	1 5	
	<210> 689	
	<211> 381	
	<212> DNA	
	<213> 人工序列	
	<220>	

<223> 合成的

<400> 689

```

cagggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcgaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacagccc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccaatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgita tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a                                     381

```

<210> 690

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 690

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1             5             10            15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
          20            25            30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
          35            40            45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
          50            55            60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
[0188] 65            70            75            80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
          85            90            95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
          100           105           110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115           120           125

```

<210> 691

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 691

```

gatgttgtga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgta ccttggaca gcgggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacacctt cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaata 240
agcaggggtgg aggcctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtae acactggcgc 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                                     336

```

<210> 692

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 692

```

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

```

<210> 693

<211> 381

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 693

[0189]

```

caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgc aagg cttctgggta cacccttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaagg atcagcgggt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccaatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac caccctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtc ccgtctctc a                                     381

```

<210> 694

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 694

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1             5             10             15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
      20             25             30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35             40             45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
      50             55             60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65             70             75             80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85             90             95

```

Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
 100 105 110
 Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 695

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 695

gatgtgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgta cccttgaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagta aagcctcgta tacagtgaag gaaacaccta ctgaattgg 120
 tttcagcaga gccagggca atctccaagg cgcctaattt ataagggttc taaccgggac 180
 tetgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaate 240
 agcaggggtgg aggtcgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtag aactggcgcg 300
 tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

<210> 696

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 696

[0190]

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

<210> 697

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 697

caggtgcacc tgggtggagtc tgggggagge ttggtaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tectgtgcag cctctggatt caacttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccagget 120
 ccaggaagg ggcctggagt gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
 gtggactctg tggagggcgc attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240

ctacatatga acagceteag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
 ggatatattg gctacgactc gtattattac tattctacg gtatggacgt etggggccaa 360
 gggaccaagg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 698

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 698

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

[0191]

<210> 699

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 699

ggattcacct tcagtacca ctac 24

<210> 700

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 700

Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1 5

<210> 701

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的
 <400> 701
 attagtaatg atggtggtac caaa 24

<210> 702
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 702
 Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
 1 5

<210> 703
 <211> 63
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 703
 gcgagagatc agggatatat tggtacgac tegtattatt actattccta cggatatggac 60
 gtc 63

[0192] <210> 704
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 704
 Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 1 5 10 15
 Tyr Gly Met Asp Val
 20

<210> 705
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 705
 aaaatttgtt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgta ggccagtcga gactgttaac aacaaattct tagccctgta ccagcagaaa 120
 tctggccagg ctcccagget cctcatctat ggtgcattca gcagggccac tggcattcca 180
 gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
 cctgaagatt ttgaagtgtt ttattgtcaa gtatatggta actcactcac ttccggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 706
 <211> 107

<212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 706
 Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
 20 25 30
 Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45
 Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
 65 70 75 80
 Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 707
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 707
 cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 708
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 708
 Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
 1 5

<210> 709
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 709
 ggtgcatcc 9

<210> 710
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 710

Gly Ala Ser

1

<210> 711

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 711

caagtatatg gtaactcact cact

24

<210> 712

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 712

Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr

1

5

[0194]

<210> 713

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 713

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggagge ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccagct 120
 ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
 gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
 ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
 ggatatattg gctacgaact gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
 gggaccacgg tcacctctc ctca 384

<210> 714

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 714

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

1

5

10

15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His

20

25

30

Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

```

          35          40          45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
          50          55          60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65          70          75          80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
          100          105          110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120          125

```

<210> 715

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 715

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctccfgta gggccagtcg gagtgtaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcacccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gctggggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtg ttattgtcaa gtatatggta actcaetcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321

```

[0195]

<210> 716

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 716

```

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

```

<210> 717

<211> 384

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 717

```

caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc ttggtaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt gaccaactaca tgagctggat ccgccaggt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtaggtac caaatactac 180
gcagaactctg tgaagggecg attcaccatc tccagggaaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagccigag agccgaggac acggccglgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcacgtctc ctea                                     384

```

<210> 718

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 718

```

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

```

[0196]

<210> 719

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 719

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt etccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtcg gactgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcaact tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcaa gtatatggta actcactcac ttctggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321

```

<210> 720

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 720

```

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

```

<210> 721

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 721

```

caaattctgc tgggtcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgaagg cttctggita caectttacc aactacgcta teagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtea cacaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggg 300
gtagtctgtc cagttgctcc ccattctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctctca
          378

```

<210> 722

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 722

```

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

```

[0197]

	85	90	95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly			
	100	105	110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	125

<210> 723

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 723

ggttacacct ttaccaacta cgtt

24

<210> 724

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 724

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala

1

5

[0198]

<210> 725

<211> 24

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 725

gtcagcgctt acaatggtea caca

24

<210> 726

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 726

Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr

1

5

<210> 727

<211> 57

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 727

gegagagggg gtgtagtctt gccagttgct ccccaattct acaacgggtat ggacgtc

57

<210> 728
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 728
 Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 1 5 10 15
 Met Asp Val

<210> 729
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 729
 gatattgtga tgaetcagtt tccactctcc ctgcccgtea cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtea gaggctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
 tacctaaaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggccc 180
 tccggggctc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagatcttac actgaanaac 240
 agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaacctccg 300
 lggacgttcg gccnaggga cagggtggaa atcnaa 336

[0199]

<210> 730
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 730
 Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
 20 25 30
 Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105 110

<210> 731
 <211> 33
 <212> DNA

	<213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 731 cagagcctcc tgcattattaa tgaataacaac tat	33
	<210> 732 <211> 11 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 732 Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr 1 5 10	
	<210> 733 <211> 9 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 733 ttgggtttt	9
[0200]	<210> 734 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 734 Leu Gly Phe 1	
	<210> 735 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 735 atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg	27
	<210> 736 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 736 Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr	

1 5

<210> 737
 <211> 378
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 737
 caggttcagc tgggtcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta caccittacc aactacgcta tcagctgggt ggcacaggtc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaactat 180
 gcacatgaag tccagggcag agtcacatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
 gtagtcgtgc cagttgctcc ccactctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
 acggtcaccg tctctca 378

<210> 738
 <211> 126
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 738
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 100 105 110
 Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 739
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <400> 739
 gatattgiga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctctctgca ggtctagtea gagectctg catattaatg aatacaacta ttggtattgg 120
 taccataaaga agccagggea gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
 tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggea cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
 tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 740

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 740

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

[0202]

<210> 741

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 741

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
 tectgcaagg cttctggtta caccattacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtea cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggcctgtg attactgtgc gagagggggg 300
 gtagtcgtgc cagttgcctc ccactctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
 acggtacccg tctctctc 378

<210> 742

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 742

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

```

          35          40          45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
          50          55          60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65          70          75          80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
          100          105          110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120          125

```

<210> 743

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 743

```

gatattgtga tgaactcagtc tcaactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60
atctccctgca ggtctagtc gagectcctg catattaatg aatacaacta ttiggattgg 120
taccctgcaga agccagggca gtcctcacag ctccgatct atttggggtc taatcggggc 180
tccggggctcc ctgacaggtt cagtggcagt ggaacaggca cagattttac actgaaaate 240
agcagagtgg aggcctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaaactcc 300
tggaagtccg gccaaaggac caagggtgaa atcaaa 336

```

[0203]

<210> 744

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 744

```

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

```

<210> 745

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

[0204]

<220>
 <223> 合成的
 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)... (8)
 <223> Xaa = 任何氨基酸
 <400> 745
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 746
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)... (8)
 <223> Xaa = 任何氨基酸
 <400> 746
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 747
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)... (20)
 <223> Xaa = 任何氨基酸
 <400> 747
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Xaa
 20

<210> 748
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成的
 <220>
 <221> 变体
 <222> (1)... (12)
 <223> Xaa = 任何氨基酸
 <400> 748
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

	1	5	10
	<210> 749 <211> 3 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <220> <221> 变体 <222> (1)... (3) <223> Xaa = 任何氨基酸 <400> 749 Xaa Xaa Xaa 1		
	<210> 750 <211> 9 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <220> <221> 变体 <222> (1)... (9) <223> Xaa = 任何氨基酸 <400> 750 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa 1 5		
[0205]	<210> 751 <211> 330 <212> PRT <213> 人工序列 <220> <223> 合成的 <400> 751 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys 1 5 10 15 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr 20 25 30 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser 35 40 45 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser 50 55 60 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr 65 70 75 80 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys 85 90 95 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys 100 105 110 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		

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

[0206]

<210> 752

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 752

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

```

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

```

[0207]

<210> 753

<211> 327

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 753

```

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

```

```

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

```

<210> 754

<211> 2076

[0208]

<212> DNA

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 754

```

atgggcaccg tcagctccag ggggtcctgg tggcctgtgc cactgtctgt getgtctgtg 60
ctgtcctctgg gtcccgcggg cgccctgtgc caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgtctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcttgccg aagcaccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgtg cgccaaggat cctggaggt tgcctggcac ctacgttgtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctgcag tcagagcgca ctgcccgcg cctgcaggcc 300
caggtgtccc gccggggata cctaccaag atctgtcatg tcttccatgg ccttcttct 360
ggcttctctg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gcccctgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gccagagca tccgtggaa cctggagcgg 480
attaccctc caccgtaccg ggcggtgaa taccagccc cgcaggagg cagccttgtg 540
gaggtgtatc tctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatca gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcagaa tgtgcccag gaggaaggga cccgttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcattg caccacactg gcagggttg tcagcgccg ggaigccgc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgtctc actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcgga cctcatagg cctggagttt attcgaaaa gccagctgtt ccagcctgtg 840
gggccactgg tgggtgtgt gccctgtgc ggtgggtaca gccgctcct caacgcgcgc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tgggtctgt ctgttaccg ctgcccggaa cttccgggac 960
gatgctgcc tctactccc agcctcagct cccagggtca tcacagttgg gccaccaat 1020
gccaggacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgcc caggggagga catcatttgt gctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggtgtgtgcc cagtggtg gcattgcagc catgatgtg 1200
tetgcccagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca ctctctgtcc 1260
aaagatgta tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggactgac ccccaacctg 1320
gtggccgcgc tgcctcccag caccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgtg 1380

```

```

tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagcca tcgcccgtg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcag 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gccacaaacg cttttggggg tgagggtgctc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtgc caetgccacc aacagggccca cgtccctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacaggagg ccagcctcca cgttctctgc 1800
tgccatgccc caggctctga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccttcaggag 1860
caggtagccg tggcctgcga ggaggctgg acctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctcccaag tcctgggggc ctacgccga gacaacacgt gtgtagtcag gagecgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076

```

<210> 755

<211> 692

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 755

[0209]

```

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

```

[0210]

```

Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275                280                285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290                295                300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305                310                315                320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325                330                335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340                345                350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355                360                365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370                375                380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385                390                395                400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405                410                415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420                425                430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435                440                445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450                455                460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Ile Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465                470                475                480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485                490                495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
500                505                510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
515                520                525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
530                535                540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                550                555                560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565                570                575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580                585                590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595                600                605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
610                615                620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                630                635                640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645                650                655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
660                665                670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
675                680                685

```

Gln Glu Leu Gln
 690

<210> 756
 <211> 692
 <212> PRT
 <213> Macaca mulata
 <400> 756

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

[0211]

Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
 145 150 155 160
 Ile Thr Pro Ala Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Lys Gly
 165 170 175
 Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
 180 185 190
 His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Ser Val
 195 200 205
 Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
 210 215 220
 Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
 225 230 235 240
 Val Ala Lys Gly Ala Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
 245 250 255
 Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
 260 265 270
 Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
 275 280 285
 Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Phe Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
 290 295 300
 Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
 305 310 315 320
 Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
 325 330 335
 Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
 340 345 350

[0212]

Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
 355 360 365
 Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly
 370 375 380
 Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
 385 390 395 400
 Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
 405 410 415
 His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
 420 425 430
 Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
 435 440 445
 His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
 450 455 460
 Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Gln Asp
 465 470 475 480
 Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
 485 490 495
 Gly Glu Arg Ile Glu Ala Gln Gly Gly Lys Arg Val Cys Arg Ala His
 500 505 510
 Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
 515 520 525
 Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
 530 535 540
 Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
 545 550 555 560
 Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
 565 570 575
 Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
 580 585 590
 Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
 595 600 605
 Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
 610 615 620
 Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Pro Leu Pro Gly
 625 630 635 640
 Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
 645 650 655
 Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Lys Glu Ala Val
 660 665 670
 Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
 675 680 685
 Gln Glu Leu Gln
 690

<210> 757

<211> 694

<212> PRT

<213> Mus muscular

<400> 757

Met Gly Thr His Cys Ser Ala Trp Leu Arg Trp Pro Leu Leu Pro Leu
 1 5 10 15

[0213]

```

Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ala
      20                      25                      30
Gly Ala Gln Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Met Leu Ala Leu
      35                      40                      45
Pro Ser Gln Glu Asp Gly Leu Ala Asp Glu Ala Ala His Val Ala Thr
      50                      55                      60
Ala Thr Phe Arg Arg Cys Ser Lys Glu Ala Trp Arg Leu Pro Gly Thr
      65                      70                      75                      80
Tyr Ile Val Val Leu Met Glu Glu Thr Gln Arg Leu Gln Ile Glu Gln
      85                      90                      95
Thr Ala His Arg Leu Gln Thr Arg Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile
      100                     105                     110
Lys Val Leu His Ile Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys
      115                     120                     125
Met Ser Ser Asp Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu
      130                     135                     140
Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Phe Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn
      145                     150                     155                     160
Leu Glu Arg Ile Ile Pro Ala Trp His Gln Thr Glu Glu Asp Arg Ser
      165                     170                     175
Pro Asp Gly Ser Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile
      180                     185                     190
Gln Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe
      195                     200                     205
Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser
      210                     215                     220
Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg
      225                     230                     235                     240
Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu
      245                     250                     255
Asn Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu
      260                     265                     270
Phe Ile Arg Lys Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val
      275                     280                     285
Leu Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Ala Ala Cys
      290                     295                     300
Arg His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn
      305                     310                     315                     320
Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val
      325                     330                     335
Ile Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly
      340                     345                     350
Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly
      355                     360                     365
Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Met Ser
      370                     375                     380
Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala
      385                     390                     395                     400
Arg Met Leu Ser Arg Glu Pro Thr Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln
      405                     410                     415
Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe
      420                     425                     430

```

[0214]

```

Pro Glu Asp Gln Gln Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Thr Leu Pro
  435                      440                      445
Pro Ser Thr His Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp
  450                      455                      460
Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys
  465                      470                      475                      480
Ala Pro Glu Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly
                      485                      490                      495
Arg Arg Arg Gly Asp Trp Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys
                      500                      505                      510
Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg
                      515                      520                      525
Cys Cys Leu Val Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala
                      530                      535                      540
Ala Arg Ala Gly Leu Glu Thr His Val His Cys His Gln Lys Asp His
  545                      550                      555                      560
Val Leu Thr Gly Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asp Leu Ser Val
                      565                      570                      575
Arg Arg Gln Pro Ala Leu Arg Ser Arg Arg Gln Pro Gly Gln Cys Val
                      580                      585                      590
Gly His Gln Ala Ala Ser Val Tyr Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly
                      595                      600                      605
Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro Ser Glu Gln
  610                      615                      620
Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val
  625                      630                      635                      640
Leu Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Leu
                      645                      650                      655
Cys Val Ala Arg Val His Asp Thr Ala Arg Ala Asp Arg Thr Ser Gly
                      660                      665                      670
Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala
                      675                      680                      685
Lys Ala Ser Trp Val Gln
  690

```

<210> 758

<211> 653

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 758

```

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

```

[0215]

Cys	Ile	His	Ser	Ser	Trp	Arg	Cys	Asp	Gly	Gly	Pro	Asp	Cys	Lys	Asp	100	105	110
Lys	Ser	Asp	Glu	Glu	Asn	Cys	Ala	Val	Ala	Thr	Cys	Arg	Pro	Asp	Glu	115	120	125
Phe	Gln	Cys	Ser	Asp	Gly	Asn	Cys	Ile	His	Gly	Ser	Arg	Gln	Cys	Asp	130	135	140
Arg	Glu	Tyr	Asp	Cys	Lys	Asp	Met	Ser	Asp	Glu	Val	Gly	Cys	Val	Asn	145	150	155
Val	Thr	Leu	Cys	Glu	Gly	Pro	Asn	Lys	Phe	Lys	Cys	His	Ser	Gly	Glu	165	170	175
Cys	Ile	Thr	Leu	Asp	Lys	Val	Cys	Asn	Met	Ala	Arg	Asp	Cys	Arg	Asp	180	185	190
Trp	Ser	Asp	Glu	Pro	Ile	Lys	Glu	Cys	Gly	Thr	Asn	Glu	Cys	Leu	Asp	195	200	205
Asn	Asn	Gly	Gly	Cys	Ser	His	Val	Cys	Asn	Asp	Leu	Lys	Ile	Gly	Tyr	210	215	220
Glu	Cys	Leu	Cys	Pro	Asp	Gly	Phe	Gln	Leu	Val	Ala	Gln	Arg	Arg	Cys	225	230	235
Glu	Asp	Ile	Asp	Glu	Cys	Gln	Asp	Pro	Asp	Thr	Cys	Ser	Gln	Leu	Cys	245	250	255
Val	Asn	Leu	Glu	Gly	Gly	Tyr	Lys	Cys	Gln	Cys	Glu	Glu	Gly	Phe	Gln	260	265	270
Leu	Asp	Pro	His	Thr	Lys	Ala	Cys	Lys	Ala	Val	Gly	Ser	Ile	Ala	Tyr	275	280	285
Leu	Phe	Phe	Thr	Asn	Arg	His	Glu	Val	Arg	Lys	Met	Thr	Leu	Asp	Arg	290	295	300
Ser	Glu	Tyr	Thr	Ser	Leu	Ile	Pro	Asn	Leu	Arg	Asn	Val	Val	Ala	Leu	305	310	315
Asp	Thr	Glu	Val	Ala	Ser	Asn	Arg	Ile	Tyr	Trp	Ser	Asp	Leu	Ser	Gln	325	330	335
Arg	Met	Ile	Cys	Ser	Thr	Gln	Leu	Asp	Arg	Ala	His	Gly	Val	Ser	Ser	340	345	350
Tyr	Asp	Thr	Val	Ile	Ser	Arg	Asp	Ile	Gln	Ala	Pro	Asp	Gly	Leu	Ala	355	360	365
Val	Asp	Trp	Ile	His	Ser	Asn	Ile	Tyr	Trp	Thr	Asp	Ser	Val	Leu	Gly	370	375	380
Thr	Val	Ser	Val	Ala	Asp	Thr	Lys	Gly	Val	Lys	Arg	Lys	Thr	Leu	Phe	385	390	395
Arg	Glu	Asn	Gly	Ser	Lys	Pro	Arg	Ala	Ile	Val	Val	Asp	Pro	Val	His	405	410	415
Gly	Phe	Met	Tyr	Trp	Thr	Asp	Trp	Gly	Thr	Pro	Ala	Lys	Ile	Lys	Lys	420	425	430
Gly	Gly	Leu	Asn	Gly	Val	Asp	Ile	Tyr	Ser	Leu	Val	Thr	Glu	Asn	Ile	435	440	445
Gln	Trp	Pro	Asn	Gly	Ile	Thr	Leu	Asp	Leu	Leu	Ser	Gly	Arg	Leu	Tyr	450	455	460
Trp	Val	Asp	Ser	Lys	Leu	His	Ser	Ile	Ser	Ser	Ile	Asp	Val	Asn	Gly	465	470	475
Gly	Asn	Arg	Lys	Thr	Ile	Leu	Glu	Asp	Glu	Lys	Arg	Leu	Ala	His	Pro	485	490	495
Phe	Ser	Leu	Ala	Val	Phe	Glu	Asp	Lys	Val	Phe	Trp	Thr	Asp	Ile	Ile	500	505	510

```

Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
515                      520                      525
Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
530                      535                      540
Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu
545                      550                      555                      560
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn
565                      570                      575
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu
580                      585                      590
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala
595                      600                      605
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val
610                      615                      620
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu
625                      630                      635                      640
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val
645                      650

```

<210> 759

<211> 753

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 759

[0216]

```

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

```

[0217]

Cys Gly Val Gly Val Ala Tyr Asn Ser Lys Val Gly Gly Ile Arg Met			
225	230	235	240
Leu Asp Gly Ile Val Thr Asp Ala Ile Glu Ala Ser Ser Ile Gly Phe			
	245	250	255
Asn Pro Gly His Val Asp Ile Tyr Ser Ala Ser Trp Gly Pro Asn Asp			
	260	265	270
Asp Gly Lys Thr Val Glu Gly Pro Gly Arg Leu Ala Gln Lys Ala Phe			
	275	280	285
Glu Tyr Gly Val Lys Gln Gly Arg Gln Gly Lys Gly Ser Ile Phe Val			
	290	295	300
Trp Ala Ser Gly Asn Gly Gly Arg Gln Gly Asp Asn Cys Asp Cys Asp			
305	310	315	320
Gly Tyr Thr Asp Ser Ile Tyr Thr Ile Ser Ile Ser Ser Ala Ser Gln			
	325	330	335
Gln Gly Leu Ser Pro Trp Tyr Ala Glu Lys Cys Ser Ser Thr Leu Ala			
	340	345	350
Thr Ser Tyr Ser Ser Gly Asp Tyr Thr Asp Gln Arg Ile Thr Ser Ala			
	355	360	365
Asp Leu His Asn Asp Cys Thr Glu Thr His Thr Gly Thr Ser Ala Ser			
	370	375	380
Ala Pro Leu Ala Ala Gly Ile Phe Ala Leu Ala Leu Glu Ala Asn Pro			
385	390	395	400
Asn Leu Thr Trp Arg Asp Met Gln His Leu Val Val Trp Thr Ser Glu			
	405	410	415
Tyr Asp Pro Leu Ala Asn Asn Pro Gly Trp Lys Lys Asn Gly Ala Gly			
	420	425	430
Leu Met Val Asn Ser Arg Phe Gly Phe Gly Leu Leu Asn Ala Lys Ala			
	435	440	445
Leu Val Asp Leu Ala Asp Pro Arg Thr Trp Arg Ser Val Pro Glu Lys			
	450	455	460
Lys Glu Cys Val Val Lys Asp Asn Asp Phe Glu Pro Arg Ala Leu Lys			
465	470	475	480
Ala Asn Gly Glu Val Ile Ile Glu Ile Pro Thr Arg Ala Cys Glu Gly			
	485	490	495
Gln Glu Asn Ala Ile Lys Ser Leu Glu His Val Gln Phe Glu Ala Thr			
	500	505	510
Ile Glu Tyr Ser Arg Arg Gly Asp Leu His Val Thr Leu Thr Ser Ala			
	515	520	525
Ala Gly Thr Ser Thr Val Leu Leu Ala Glu Arg Glu Arg Asp Thr Ser			
	530	535	540
Pro Asn Gly Phe Lys Asn Trp Asp Phe Met Ser Val His Thr Trp Gly			
545	550	555	560
Glu Asn Pro Ile Gly Thr Trp Thr Leu Arg Ile Thr Asp Met Ser Gly			
	565	570	575
Arg Ile Gln Asn Glu Gly Arg Ile Val Asn Trp Lys Leu Ile Leu His			
	580	585	590
Gly Thr Ser Ser Gln Pro Glu His Met Lys Gln Pro Arg Val Tyr Thr			
	595	600	605
Ser Tyr Asn Thr Val Gln Asn Asp Arg Arg Gly Val Glu Lys Met Val			
	610	615	620
Asp Pro Gly Glu Glu Gln Pro Thr Gln Glu Asn Pro Lys Glu Asn Thr			
625	630	635	640

```

Leu Val Ser Lys Ser Pro Ser Ser Ser Ser Val Gly Gly Arg Arg Asp
      645                      650                      655
Glu Leu Glu Glu Gly Ala Pro Ser Gln Ala Met Leu Arg Leu Leu Gln
      660                      665                      670
Ser Ala Phe Ser Lys Asn Ser Pro Pro Lys Gln Ser Pro Lys Lys Ser
      675                      680                      685
Pro Ser Ala Lys Leu Asn Ile Pro Tyr Glu Asn Phe Tyr Glu Ala Leu
      690                      695                      700
Glu Lys Leu Asn Lys Pro Ser Gln Leu Lys Asp Ser Glu Asp Ser Leu
      705                      710                      715                      720
Tyr Asn Asp Tyr Val Asp Val Phe Tyr Asn Thr Lys Pro Tyr Lys His
      725                      730                      735
Arg Asp Asp Arg Leu Leu Gln Ala Leu Val Asp Ile Leu Asn Glu Glu
      740                      745                      750
Asn

```

<210> 760

<211> 785

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 760

```

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

```

[0218]

[0219]

Asn Asn Ser Phe Cys Ala Val Gly Val Ala Tyr Gly Ser Arg Ile Ala		
245	250	255
Gly Ile Arg Val Leu Asp Gly Pro Leu Thr Asp Ser Met Glu Ala Val		
260	265	270
Ala Phe Asn Lys His Tyr Gln Ile Asn Asp Ile Tyr Ser Cys Ser Trp		
275	280	285
Gly Pro Asp Asp Asp Gly Lys Thr Val Asp Gly Pro His Gln Leu Gly		
290	295	300
Lys Ala Ala Leu Gln His Gly Val Ile Ala Gly Arg Gln Gly Phe Gly		
305	310	315
Ser Ile Phe Val Val Ala Ser Gly Asn Gly Gly Gln His Asn Asp Asn		
325	330	335
Cys Asn Tyr Asp Gly Tyr Ala Asn Ser Ile Tyr Thr Val Thr Ile Gly		
340	345	350
Ala Val Asp Glu Glu Gly Arg Met Pro Phe Tyr Ala Glu Glu Cys Ala		
355	360	365
Ser Met Leu Ala Val Thr Phe Ser Gly Gly Asp Lys Met Leu Arg Ser		
370	375	380
Ile Val Thr Thr Asp Trp Asp Leu Gln Lys Gly Thr Gly Cys Thr Glu		
385	390	395
Gly His Thr Gly Thr Ser Ala Ala Ala Pro Leu Ala Ala Gly Met Ile		
405	410	415
Ala Leu Met Leu Gln Val Arg Pro Cys Leu Thr Trp Arg Asp Val Gln		
420	425	430
His Ile Ile Val Phe Thr Ala Thr Arg Tyr Glu Asp Arg Arg Ala Glu		
435	440	445
Trp Val Thr Asn Glu Ala Gly Phe Ser His Ser His Gln His Gly Phe		
450	455	460
Gly Leu Leu Asn Ala Trp Arg Leu Val Asn Ala Ala Lys Ile Trp Thr		
465	470	475
Ser Val Pro Tyr Leu Ala Ser Tyr Val Ser Pro Val Leu Lys Glu Asn		
485	490	495
Lys Ala Ile Pro Gln Ser Pro Arg Ser Leu Glu Val Leu Trp Asn Val		
500	505	510
Ser Arg Met Asp Leu Glu Met Ser Gly Leu Lys Thr Leu Glu His Val		
515	520	525
Ala Val Thr Val Ser Ile Thr His Pro Arg Arg Gly Ser Leu Glu Leu		
530	535	540
Lys Leu Phe Cys Pro Ser Gly Met Met Ser Leu Ile Gly Ala Pro Arg		
545	550	555
Ser Met Asp Ser Asp Pro Asn Gly Phe Asn Asp Trp Thr Phe Ser Thr		
565	570	575
Val Arg Cys Trp Gly Glu Arg Ala Arg Gly Thr Tyr Arg Leu Val Ile		
580	585	590
Arg Asp Val Gly Asp Glu Ser Phe Gln Val Gly Ile Leu Arg Gln Trp		
595	600	605
Gln Leu Thr Leu Tyr Gly Ser Val Trp Ser Ala Val Asp Ile Arg Asp		
610	615	620
Arg Gln Arg Leu Leu Glu Ser Ala Met Ser Gly Lys Tyr Leu His Asp		
625	630	635
Asp Phe Ala Leu Pro Cys Pro Pro Gly Leu Lys Ile Pro Glu Glu Asp		
645	650	655

Gly Tyr Thr Ile Thr Pro Asn Thr Leu Lys Thr Leu Val Leu Val Gly
 660 665 670
 Cys Phe Thr Val Phe Trp Thr Val Tyr Tyr Met Leu Glu Val Tyr Leu
 675 680 685
 Ser Gln Arg Asn Val Ala Ser Asn Gln Val Cys Arg Ser Gly Pro Cys
 690 695 700
 His Trp Pro His Arg Ser Arg Lys Ala Lys Glu Glu Gly Thr Glu Leu
 705 710 715 720
 Glu Ser Val Pro Leu Cys Ser Ser Lys Asp Pro Asp Glu Val Glu Thr
 725 730 735
 Glu Ser Arg Gly Pro Pro Thr Thr Ser Asp Leu Leu Ala Pro Asp Leu
 740 745 750
 Leu Glu Gln Gly Asp Trp Ser Leu Ser Gln Asn Lys Ser Ala Leu Asp
 755 760 765
 Cys Pro His Gln His Leu Asp Val Pro His Gly Lys Glu Glu Gln Ile
 770 775 780
 Cys
 785

<210> 761

<211> 692

<212> PRT

<213> 食蟹猕猴(Macaca fascicularis)

<400> 761

[0220]

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

[0221]

Ser	His	Gly	Thr	His	Leu	Ala	Gly	Val	Val	Ser	Gly	Arg	Asp	Ala	Gly
225					230					235					240
Val	Ala	Lys	Gly	Ala	Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Val	Leu	Asn	Cys	Gln
				245					250					255	
Gly	Lys	Gly	Thr	Val	Ser	Gly	Thr	Leu	Ile	Gly	Leu	Glu	Phe	Ile	Arg
			260					265						270	
Lys	Ser	Gln	Leu	Val	Gln	Pro	Val	Gly	Pro	Leu	Val	Val	Leu	Leu	Pro
		275						280					285		
Leu	Ala	Gly	Gly	Tyr	Ser	Arg	Val	Phe	Asn	Ala	Ala	Cys	Gln	Arg	Leu
		290					295					300			
Ala	Arg	Ala	Gly	Val	Val	Leu	Val	Thr	Ala	Ala	Gly	Asn	Phe	Arg	Asp
305						310				315					320
Asp	Ala	Cys	Leu	Tyr	Ser	Pro	Ala	Ser	Ala	Pro	Glu	Val	Ile	Thr	Val
				325					330					335	
Gly	Ala	Thr	Asn	Ala	Gln	Asp	Gln	Pro	Val	Thr	Leu	Gly	Thr	Leu	Gly
			340					345						350	
Thr	Asn	Phe	Gly	Arg	Cys	Val	Asp	Leu	Phe	Ala	Pro	Gly	Glu	Asp	Ile
		355					360						365		
Ile	Gly	Ala	Ser	Ser	Asp	Cys	Ser	Thr	Cys	Phe	Val	Ser	Arg	Ser	Gly
		370					375						380		
Thr	Ser	Gln	Ala	Ala	Ala	His	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Ala	Met	Met	Leu
385						390				395					400
Ser	Ala	Glu	Pro	Glu	Leu	Thr	Leu	Ala	Glu	Leu	Arg	Gln	Arg	Leu	Ile
				405					410					415	
His	Phe	Ser	Ala	Lys	Asp	Val	Ile	Asn	Glu	Ala	Trp	Phe	Pro	Glu	Asp
			420					425					430		
Gln	Arg	Val	Leu	Thr	Pro	Asn	Leu	Val	Ala	Ala	Leu	Pro	Pro	Ser	Thr
		435					440						445		
His	Arg	Ala	Gly	Trp	Gln	Leu	Phe	Cys	Arg	Thr	Val	Trp	Ser	Ala	His
		450					455						460		
Ser	Gly	Pro	Thr	Arg	Met	Ala	Thr	Ala	Val	Ala	Arg	Cys	Ala	Gln	Asp
465						470				475					480
Glu	Glu	Leu	Leu	Ser	Cys	Ser	Ser	Phe	Ser	Arg	Ser	Gly	Lys	Arg	Arg
				485					490					495	
Gly	Glu	Arg	Ile	Glu	Ala	Gln	Gly	Gly	Lys	Arg	Val	Cys	Arg	Ala	His
			500					505						510	
Asn	Ala	Phe	Gly	Gly	Glu	Gly	Val	Tyr	Ala	Ile	Ala	Arg	Cys	Cys	Leu
		515					520						525		
Leu	Pro	Gln	Val	Asn	Cys	Ser	Val	His	Thr	Ala	Pro	Pro	Ala	Gly	Ala
		530					535						540		
Ser	Met	Gly	Thr	Arg	Val	His	Cys	His	Gln	Gln	Gly	His	Val	Leu	Thr
545						550				555					560
Gly	Cys	Ser	Ser	His	Trp	Glu	Val	Glu	Asp	Leu	Gly	Thr	His	Lys	Pro
				565					570					575	
Pro	Val	Leu	Arg	Pro	Arg	Gly	Gln	Pro	Asn	Gln	Cys	Val	Gly	His	Arg
			580					585					590		
Glu	Ala	Ser	Ile	His	Ala	Ser	Cys	Cys	His	Ala	Pro	Gly	Leu	Glu	Cys
		595					600						605		
Lys	Val	Lys	Glu	His	Gly	Ile	Pro	Ala	Pro	Gln	Glu	Gln	Val	Ile	Val
		610					615						620		
Ala	Cys	Glu	Asp	Gly	Trp	Thr	Leu	Thr	Gly	Cys	Ser	Ala	Leu	Pro	Gly
625						630				635					640

Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
 645 650 655
 Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val
 660 665 670
 Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
 675 680 685
 Gln Glu Leu Gln
 690

<210> 762

<211> 698

<212> PRT

<213> 金黄地鼠(*Mesocricetus auratus*)

<400> 762

Met Gly Thr Ser Cys Ser Ala Arg Pro Arg Trp Leu Leu Ser Pro Leu
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Tyr Met Gly Ala Ser Ala Gln Asp
 20 25 30
 Glu Asp Ala Glu Tyr Glu Glu Leu Met Leu Thr Leu Gln Ser Gln Asp
 35 40 45
 Asp Gly Leu Ala Asp Glu Thr Asp Glu Ala Pro Gln Gly Ala Thr Ala
 50 55 60
 Ala Phe His Arg Cys Pro Glu Glu Ala Trp Arg Val Pro Gly Thr Tyr
 65 70 75 80
 Ile Val Met Leu Ala Glu Glu Ala Gln Trp Val His Ile Glu Gln Thr
 85 90 95
 Met His Arg Leu Gln Thr Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile Lys
 100 105 110
 Ile Gln His Ile Phe Tyr Asp Phe Leu Pro Ala Phe Val Val Lys Met
 115 120 125
 Ser Ser Asp Leu Leu Asp Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Lys Tyr
 130 135 140
 Ile Glu Glu Asp Ser Leu Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu
 145 150 155 160
 Asp Arg Ile Ile Pro Ala Gly Arg Gln Ala Gln Glu Tyr Ser Ser Ser
 165 170 175
 Arg Lys Val Pro Ser Gly Ser Gly Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp
 180 185 190
 Thr Ser Ile Gln Ser Asp His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Val
 195 200 205
 Thr Asp Phe Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg
 210 215 220
 Gln Ala Ser Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val
 225 230 235 240
 Ser Gly Arg Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ile Leu His Gly Leu
 245 250 255
 Arg Val Leu Asn Cys Gln Gly Lys Gly Ile Val Ser Gly Ile Leu Thr
 260 265 270
 Gly Leu Glu Phe Ile Trp Lys Ser Gln Leu Met Gln Pro Ser Gly Pro
 275 280 285
 Gln Val Val Leu Leu Pro Leu Ala Gly Arg Tyr Ser Arg Val Leu Asn
 290 295 300

[0222]

[0223]

Thr Ala Cys Gln His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala
 305 310 315 320
 Ala Gly Asn Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala
 325 330 335
 Pro Glu Val Ile Thr Val Gly Ala Thr Asp Val Gln Asp Gln Pro Val
 340 345 350
 Thr Leu Gly Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe
 355 360 365
 Ala Pro Gly Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Ala Cys
 370 375 380
 Phe Met Ser Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly
 385 390 395 400
 Ile Val Ala Met Met Leu Thr Leu Glu Pro Glu Leu Thr Leu Thr Glu
 405 410 415
 Leu Arg Gln Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Ala Ile Asn Met
 420 425 430
 Ala Trp Phe Pro Glu Asp Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala
 435 440 445
 Thr Leu Pro Pro Ser Thr His Gly Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg
 450 455 460
 Thr Val Trp Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Ala Ala Thr Ala Thr
 465 470 475 480
 Ala Arg Cys Ala Pro Gly Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser
 485 490 495
 Arg Ser Gly Arg Arg Arg Gly Asp Arg Ile Glu Ala Ala Gly Thr Gln
 500 505 510
 Gln Val Cys Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala
 515 520 525
 Val Ala Arg Cys Cys Leu Leu Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Thr
 530 535 540
 Thr Pro Ala Ala Arg Thr Ser Leu Glu Thr His Ala His Cys His Gln
 545 550 555 560
 Lys Asp His Val Leu Thr Gly Cys Ser Leu His Trp Glu Val Glu Gly
 565 570 575
 Ile Gly Val Gln Pro Leu Ala Val Leu Arg Ser Arg His Gln Pro Gly
 580 585 590
 Gln Cys Thr Gly His Arg Glu Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His
 595 600 605
 Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro
 610 615 620
 Ala Glu Gln Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly
 625 630 635 640
 Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala Phe Ile Thr Leu Gly Ala Tyr Ala Val
 645 650 655
 Asp Asn Thr Cys Val Ala Arg Ser Arg Val Thr Asp Thr Ala Gly Arg
 660 665 670
 Thr Gly Glu Glu Ala Thr Val Ala Ala Ile Cys Cys Arg Asn Arg
 675 680 685
 Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp Val His Gln
 690 695

<210> 763

<211> 691
 <212> PRT
 <213> 褐家鼠(Rattus norvegicus)
 <400> 763
 Met Gly Ile Arg Cys Ser Thr Trp Leu Arg Trp Pro Leu Ser Pro Gln
 1 5 10 15
 Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ser Arg Ala Gln Asp
 20 25 30
 Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Met Leu Ala Leu Pro Ser Gln Glu
 35 40 45
 Asp Ser Leu Val Asp Glu Ala Ser His Val Ala Thr Ala Thr Phe Arg
 50 55 60
 Arg Cys Ser Lys Glu Ala Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val Val
 65 70 75 80
 Leu Met Glu Glu Thr Gln Arg Leu Gln Val Glu Gln Thr Ala His Arg
 85 90 95
 Leu Gln Thr Trp Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile Lys Val Leu His
 100 105 110
 Val Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Ser Asp
 115 120 125
 Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu Tyr Ile Glu Glu
 130 135 140
 Asp Ser Leu Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg Ile
 145 150 155 160
 Ile Pro Ala Trp Gln Gln Thr Glu Glu Asp Ser Ser Pro Asp Gly Ser
 165 170 175
 Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Gly His
 180 185 190
 Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe Asn Ser Val Pro
 195 200 205
 Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp Ser
 210 215 220
 His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly Val
 225 230 235 240
 Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln Gly
 245 250 255
 Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg Lys
 260 265 270
 Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro Leu
 275 280 285
 Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Thr Ala Cys Gln Arg Leu Ala
 290 295 300
 Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp Asp
 305 310 315 320
 Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val Gly
 325 330 335
 Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly Thr
 340 345 350
 Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Lys Asp Ile Ile
 355 360 365
 Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Tyr Met Ser Gln Ser Gly Thr
 370 375 380

[0224]

[0225]

Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala Met Met Leu Asn
 385 390 395 400
 Arg Asp Pro Ala Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile Leu
 405 410 415
 Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe Pro Glu Asp Gln
 420 425 430
 Arg Val Leu Thr Pro Asn Arg Val Ala Thr Leu Pro Pro Ser Thr Gln
 435 440 445
 Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His Ser
 450 455 460
 Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys Ala Pro Glu Glu
 465 470 475 480
 Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Arg Arg Arg Gly
 485 490 495
 Asp Arg Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys Lys Ala Leu Asn
 500 505 510
 Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg Cys Cys Leu Leu
 515 520 525
 Pro Arg Val Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala Ala Arg Ala Gly
 530 535 540
 Pro Gln Thr Pro Val His Cys His Gln Lys Asp His Val Leu Thr Gly
 545 550 555 560
 Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asn Leu Arg Ala Gln Gln Gln Pro
 565 570 575
 Leu Leu Arg Ser Arg His Gln Pro Gly Gln Cys Val Gly His Gln Glu
 580 585 590
 Ala Ser Val His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys Lys
 595 600 605
 Ile Lys Glu His Gly Ile Ala Gly Pro Ala Glu Gln Val Thr Val Ala
 610 615 620
 Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val Leu Pro Gly Ala
 625 630 635 640
 Ser Leu Pro Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Val Cys Val Ala Arg
 645 650 655
 Ile Arg Asp Ala Gly Arg Ala Asp Arg Thr Ser Glu Glu Ala Thr Val
 660 665 670
 Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala Lys Ala Ser Trp
 675 680 685
 Val His Gln
 690

<210> 764

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 764

His Phe Thr Phe Ser Ser His Trp

1

5

<210> 765

[0226]

<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 765
Gly His Thr Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 766
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 766
Gly Phe His Phe Ser Ser His Trp
1 5

<210> 767
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 767
Gly Phe Thr His Ser Ser His Trp
1 5

<210> 768
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 768
Gly Phe Thr Phe His Ser His Trp
1 5

<210> 769
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 769
Gly Phe Thr Phe Ser His His Trp
1 5

<210> 770
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 770
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His His
1 5

<210> 771
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 771
His Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 772
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 772
Ile His Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

[0227]

<210> 773
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 773
Ile Asn His Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 774
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 774
Ile Asn Gln His Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 775
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 775
Ile Asn Gln Asp His Ser Glu Lys
1 5

<210> 776
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 776
Ile Asn Gln Asp Gly His Glu Lys
1 5

<210> 777
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 777
Ile Asn Gln Asp Gly Ser His Lys
1 5

[0228]

<210> 778
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 778
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu His
1 5

<210> 779
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 779
His Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 780
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 780
Ala His Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 781
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 781
Ala Arg His Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 782
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 782
Ala Arg Asp His Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 783
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 783
Ala Arg Asp Ile His Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 784
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 784
Ala Arg Asp Ile Val His Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 785

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 785

Ala Arg Asp Ile Val Leu His Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 786

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 786

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met His Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

[0230]

<210> 787

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 787

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val His Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 788

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 788

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr His Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp Val
20

<210> 789

[0231]

<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 789
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp His Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 790
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 790
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met His Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 791
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 791
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp His Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 792
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 792
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr His Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 793
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>

<223> 合成的
<400> 793
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr His Tyr
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 794
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 794
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr His
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 795
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 795
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
His Met Asp Val
20

<210> 796
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 796
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Gly His Asp Val
20

<210> 797
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 797
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met His Val
20

<210> 798

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 798

Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Gly Met Asp His
20

<210> 799

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 799

His Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

[0233]

<210> 800

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 800

Gln His Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 801

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 801

Gln Ser His Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 802

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 802

Gln Ser Leu His His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 803

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 803

Gln Ser Leu Leu His His Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 804

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 804

Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 805

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 805

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn His Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 806

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 806

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly His Asn Tyr
1 5 10

<210> 807

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成的

<400> 807

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn His Tyr
1 5 10

[0234]

<210> 808
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 808
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn His
1 5 10

<210> 809
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 809
His Gly Ser
1

[0235] <210> 810
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 810
Leu His Ser
1

<210> 811
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 811
Leu Gly His
1

<210> 812
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 812
His Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 813

	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 合成的
	<400> 813
	Met His Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
	1 5
	<210> 814
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 合成的
	<400> 814
	Met Gln His Leu Gln Thr Pro Leu Thr
	1 5
	<210> 815
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 合成的
[0236]	<400> 815
	Met Gln His Leu Gln Thr Pro Leu Thr
	1 5
	<210> 816
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 合成的
	<400> 816
	Met Gln Thr Leu His Thr Pro Leu Thr
	1 5
	<210> 817
	<211> 9
	<212> PRT
	<213> 人工序列
	<220>
	<223> 合成的
	<400> 817
	Met Gln Thr Leu Gln His Pro Leu Thr
	1 5
	<210> 818
	<211> 9
	<212> PRT

<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 818
Met Gln Thr Leu Gln Thr His Leu Thr
1 5

[0237]
<210> 819
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 819
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro His Thr
1 5

<210> 820
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 合成的
<400> 820
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu His
1 5

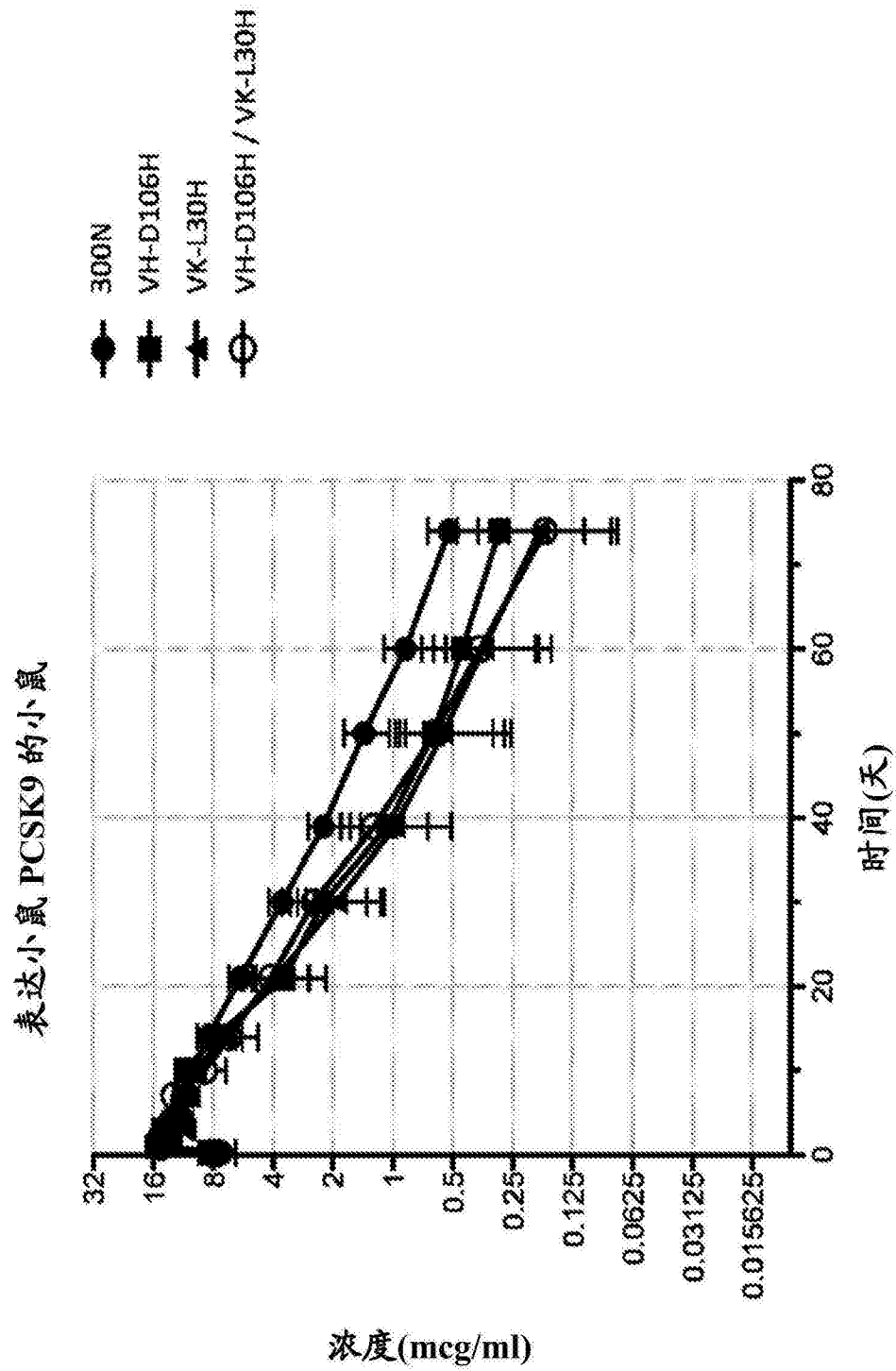


图1

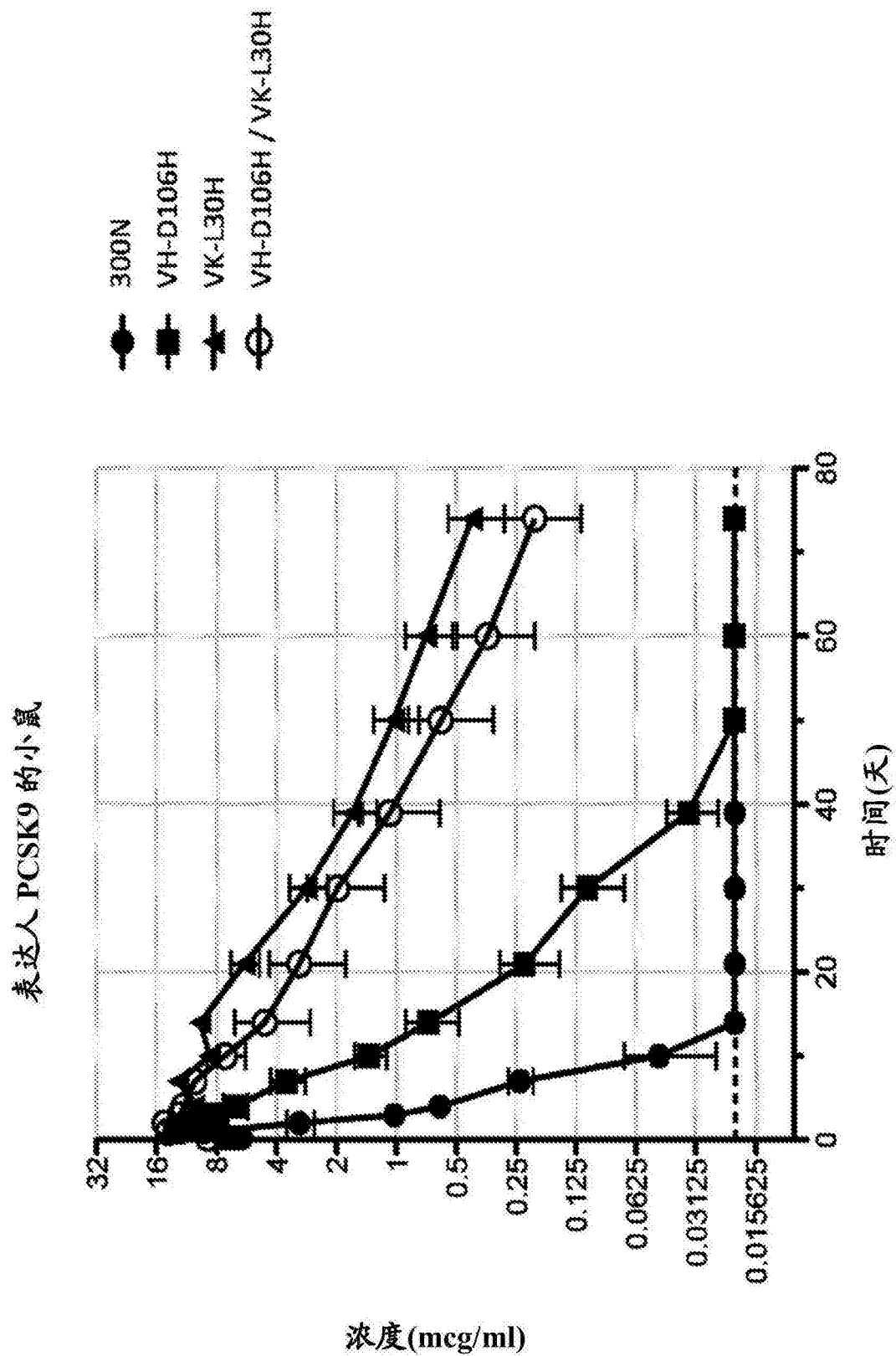


图2A

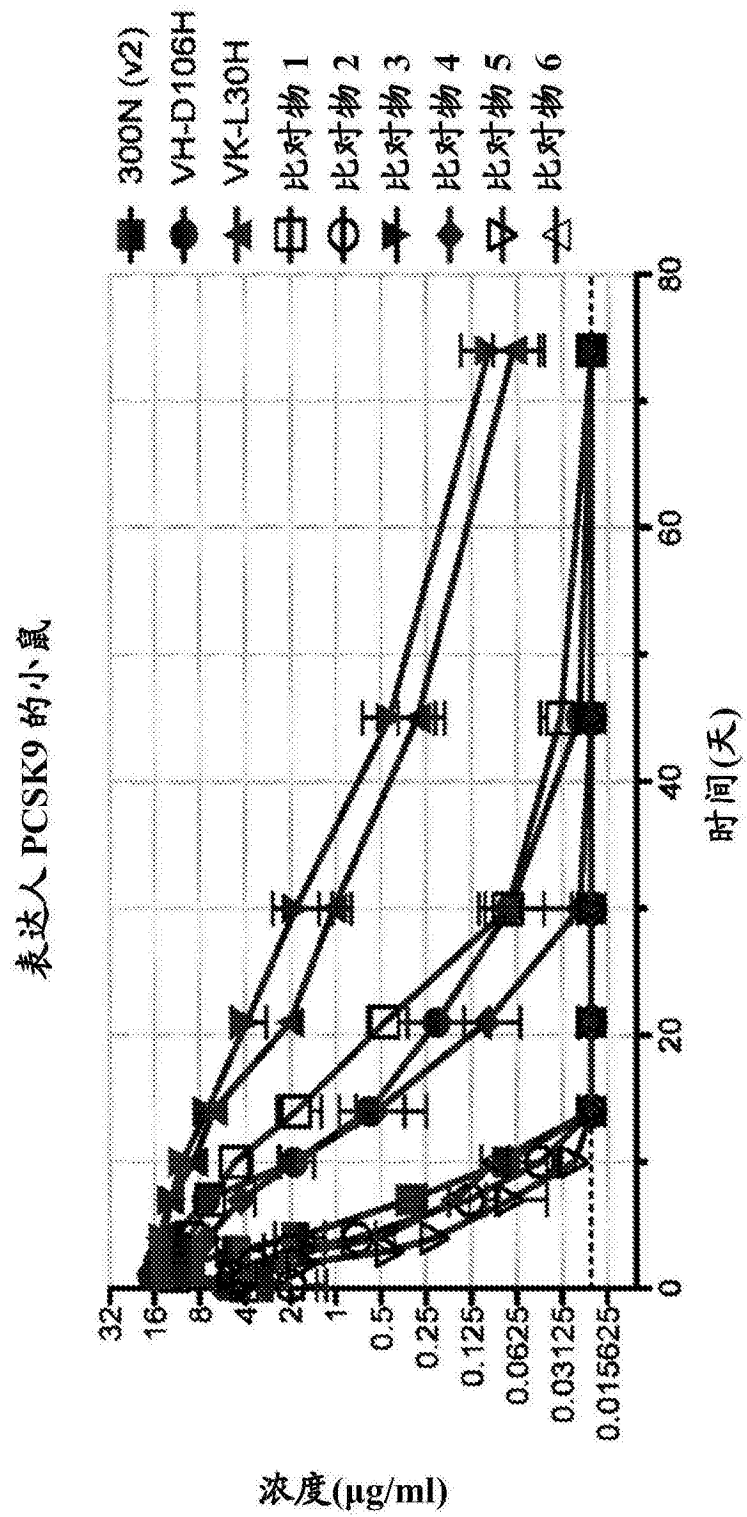


图2B

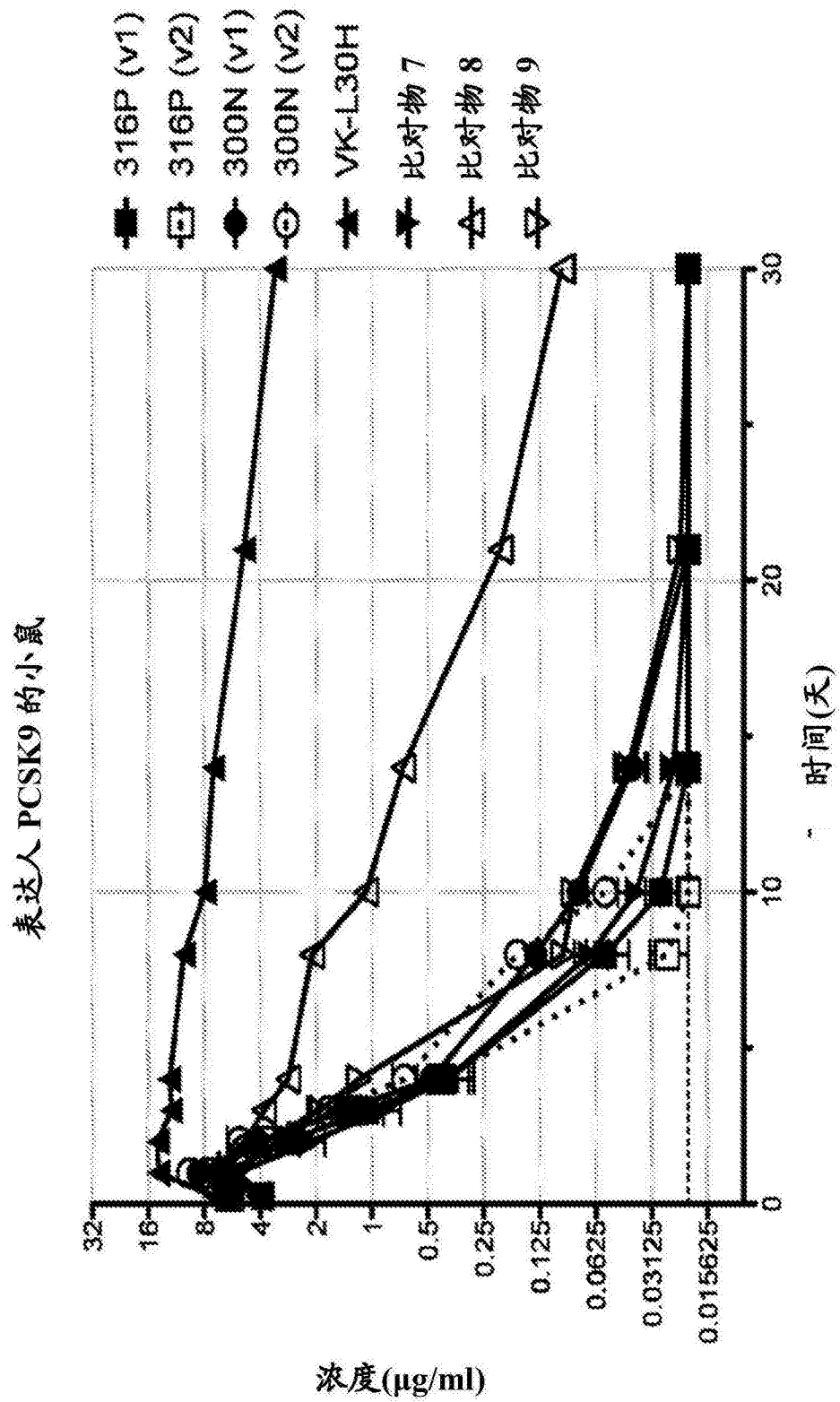


图2C

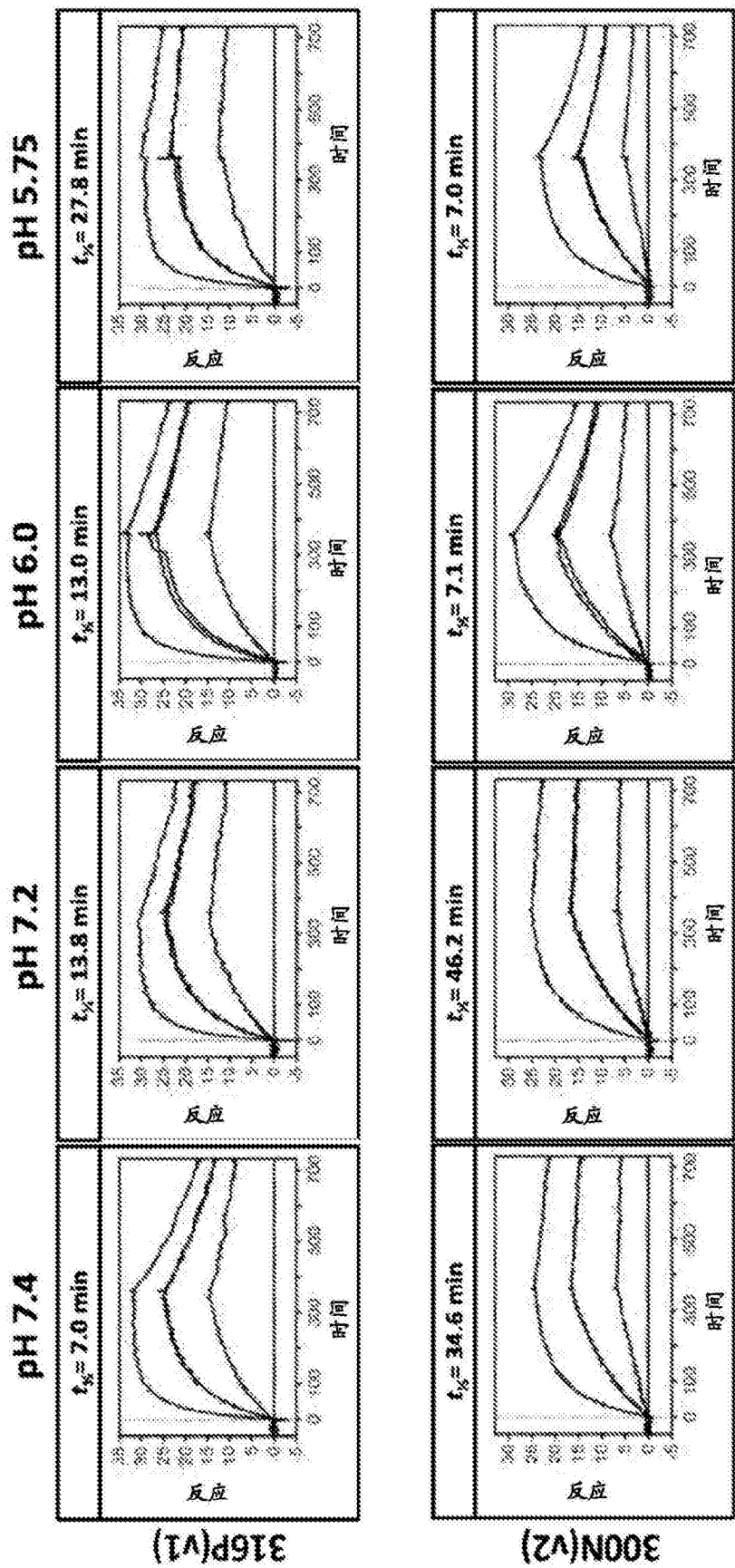


图3A

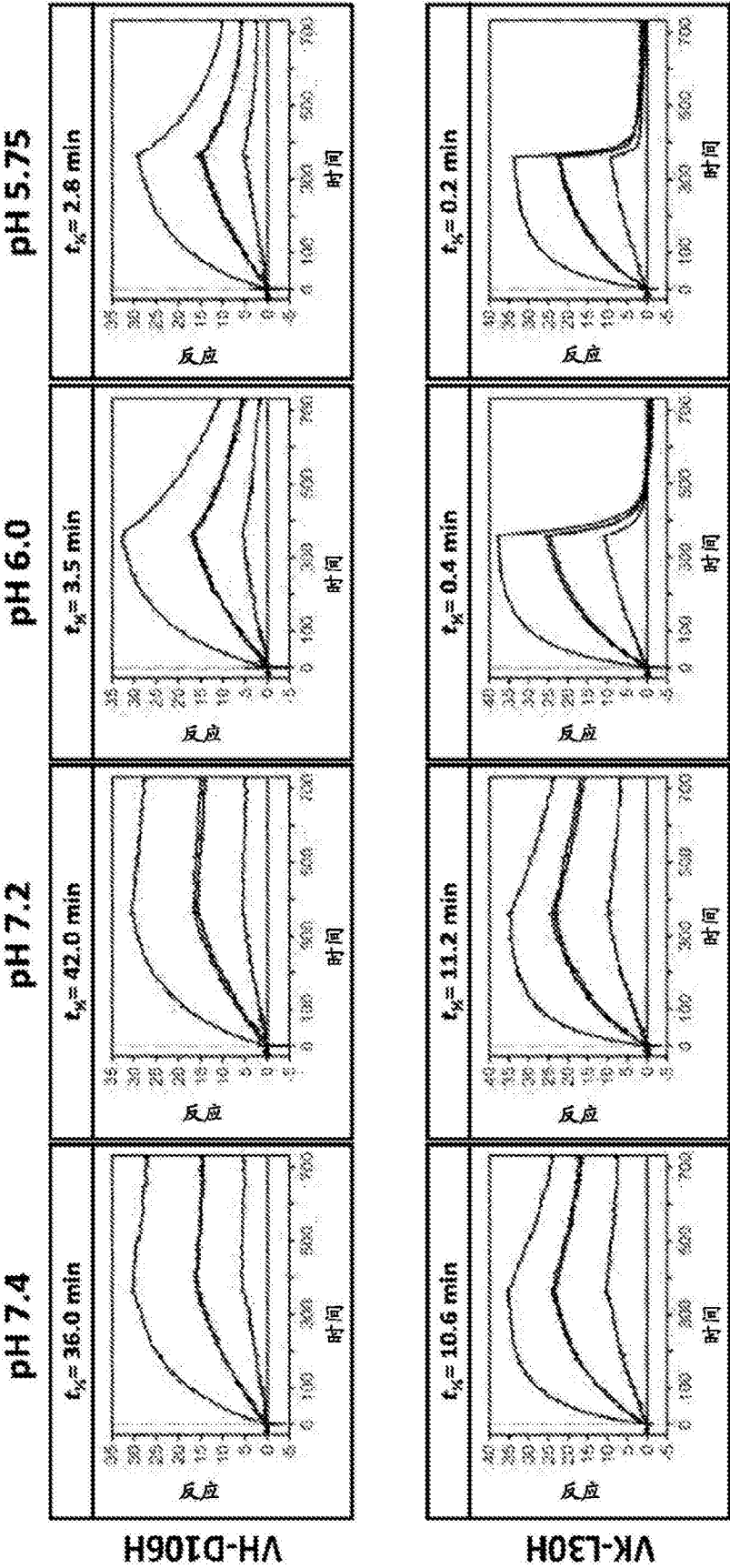


图3B

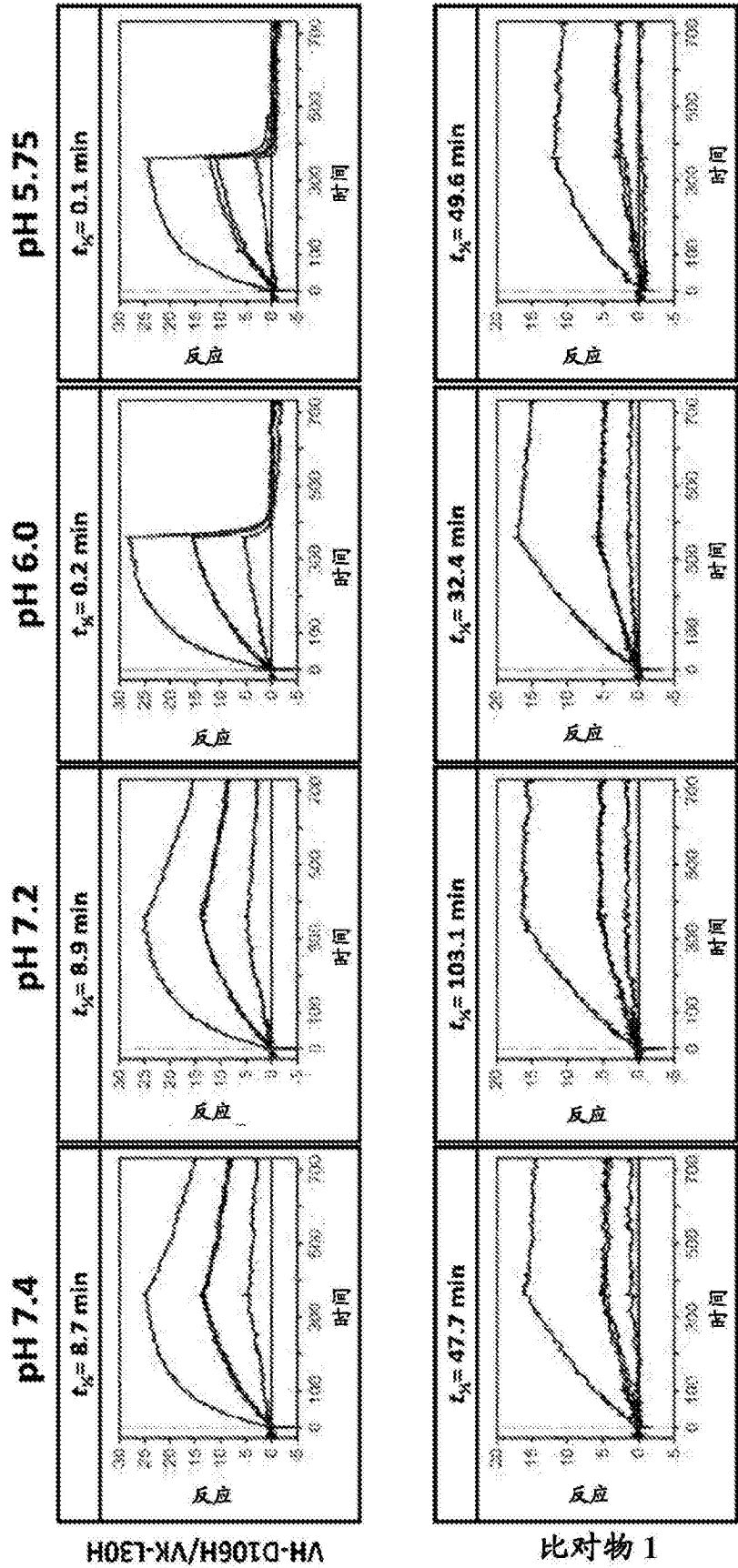


图3C

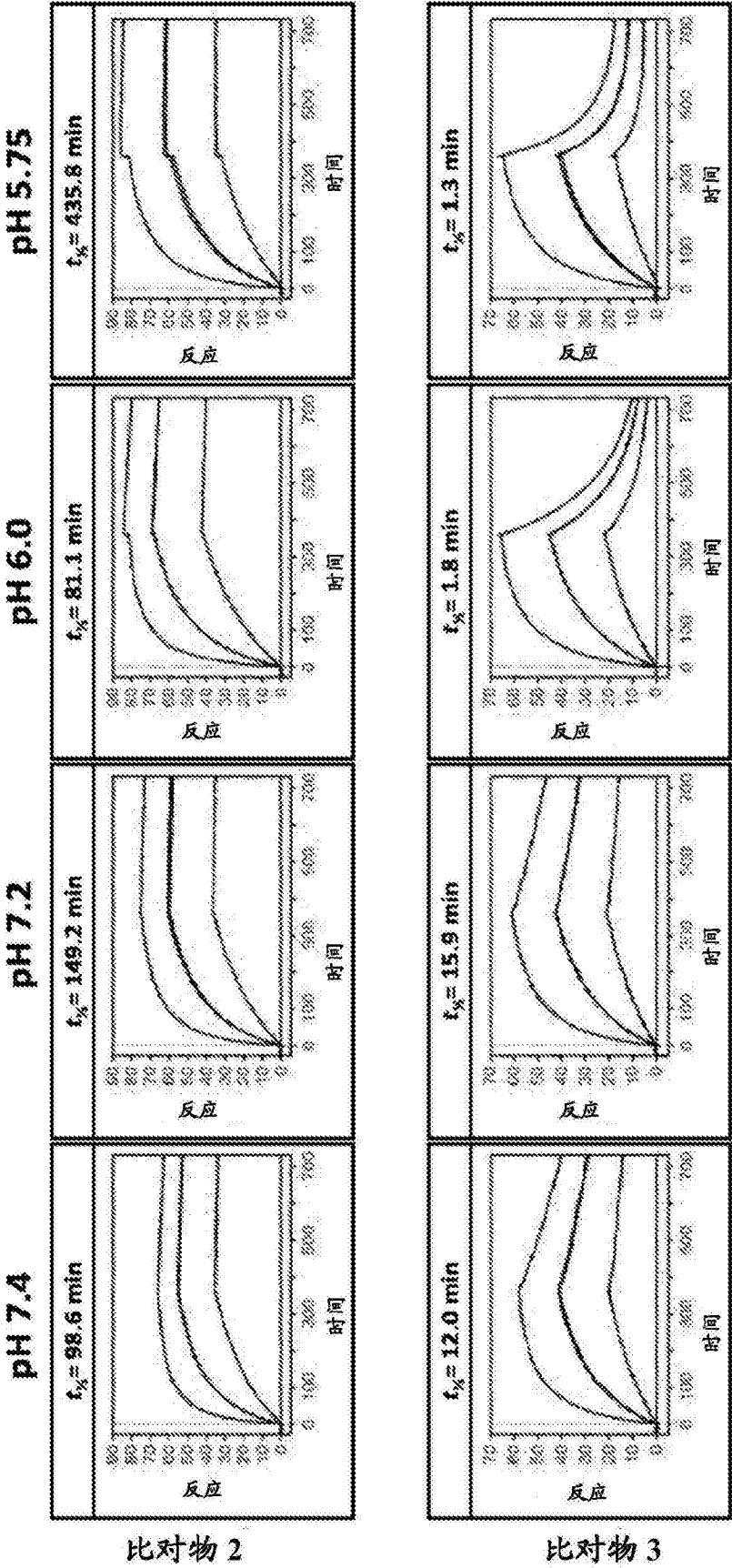


图3D

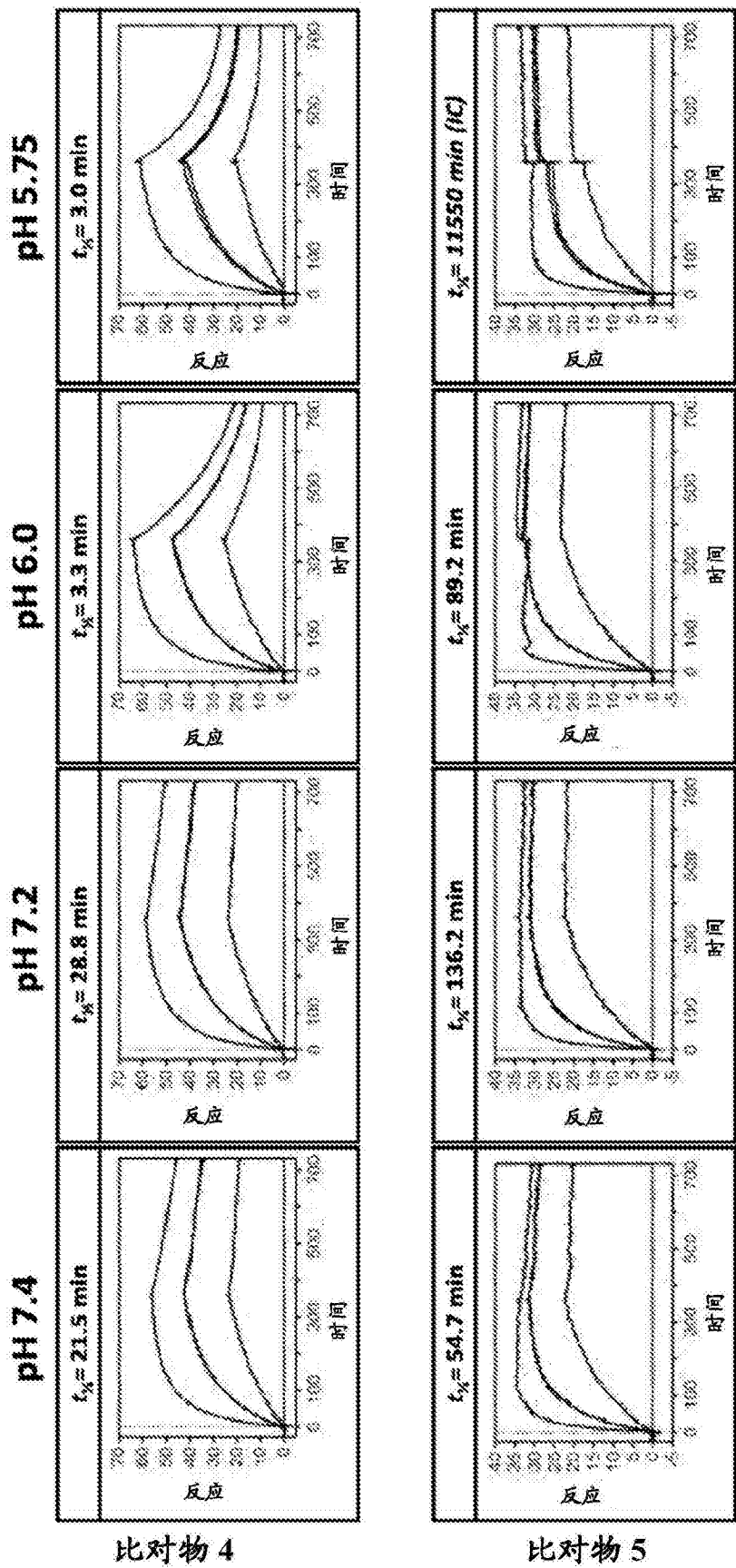


图3E

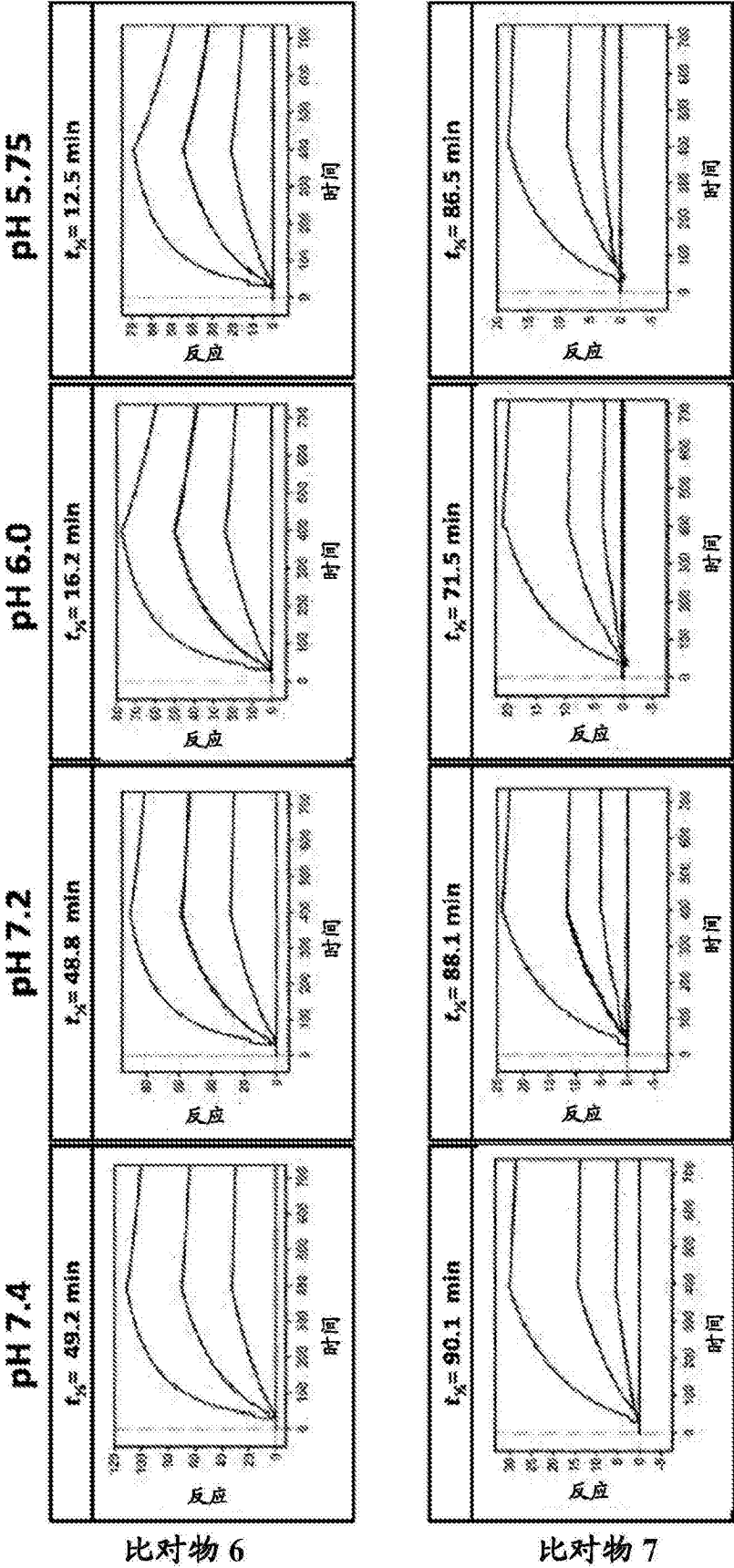


图3F

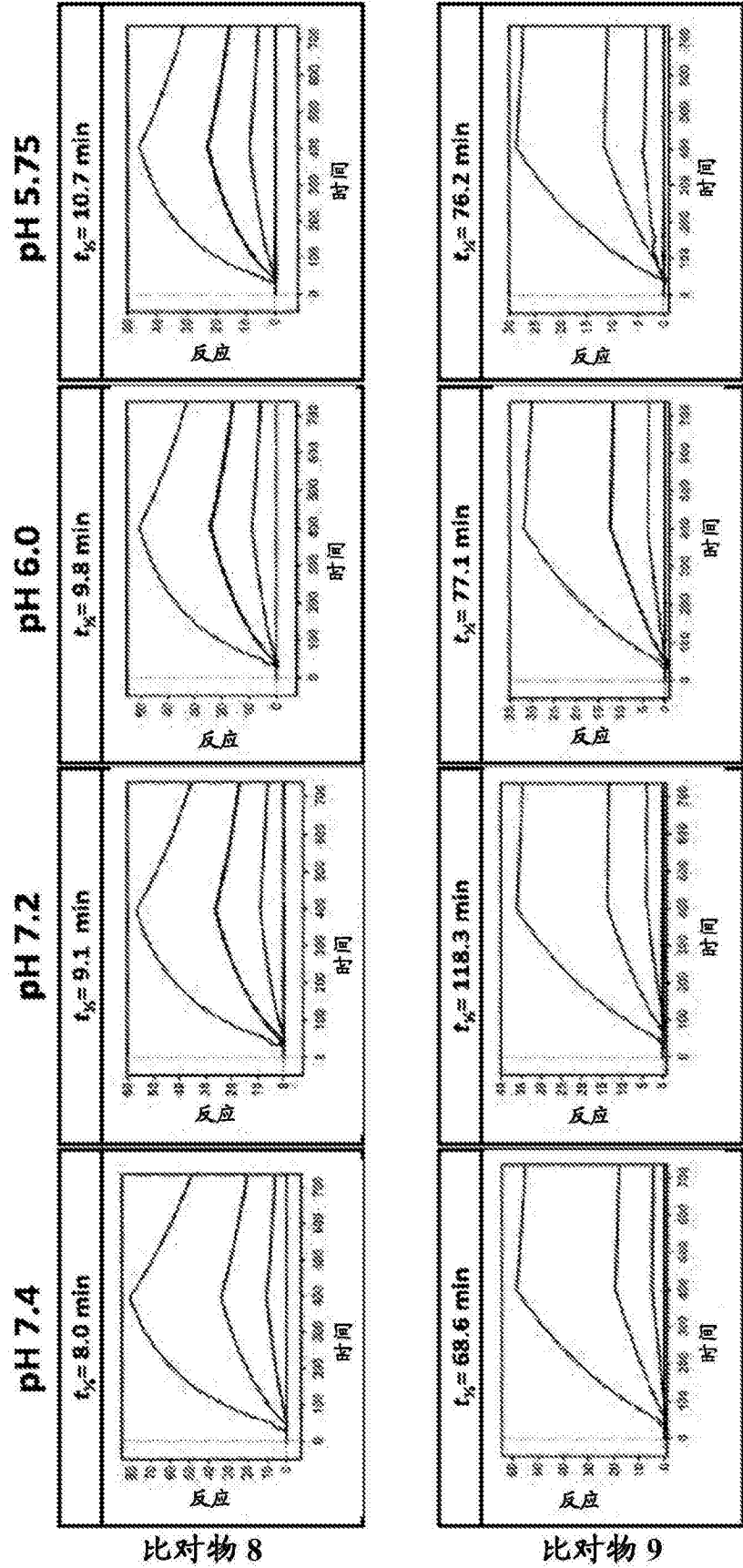


图3G