



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201036633 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：098142896

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/15 美國 61/122,482

2009/03/18 美國 61/210,566

2009/04/13 美國 61/168,753

2009/06/18 美國 61/218,136

2009/10/06 美國 61/249,135

2009/11/17 美國 61/261,776

(71)申請人：再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：思勒曼 馬克 SLEEMAN, MARK W. (US)；馬汀 喬伊 MARTIN, JOEL H. (US)；

黃 騰 HUANG, TAMMY T. (US)；馬當諾 道格拉斯 MACDONALD, DOUGLAS

(US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：14 共 327 頁

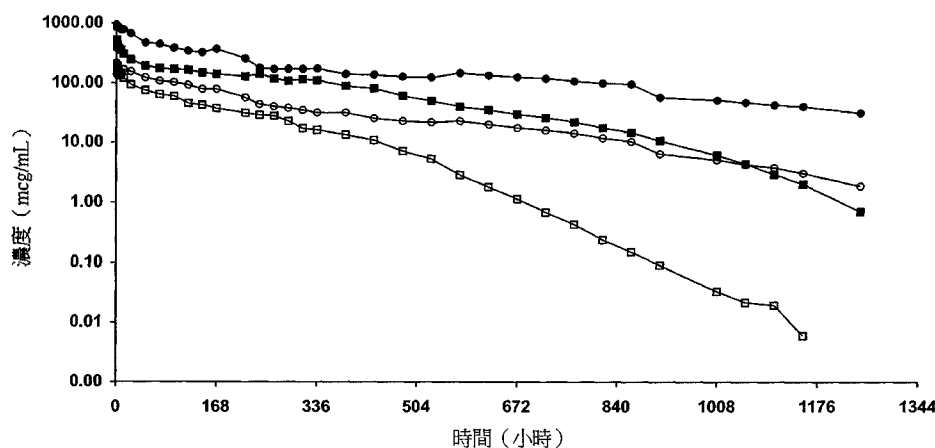
(54)名稱

針對 PCSK9 之高親和性人類抗體

HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO PCSK9

(57)摘要

一種與人類前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9 (hPCSK9) 特異性結合並抑制其活性的人抗體或人抗體的抗原結合片段，其特徵為，相對於給藥前水平，能使血清 LDL 膽固醇下降 40 至 80% 達 24 天、60 天或 90 天，而血清 HDL 膽固醇則下降很少或不下降，和/或經 ALT 和 AST 測量確定對肝功能影響很小或沒有可測量的影響。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201036633 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：098142896

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 15 日

(51)Int. Cl.：

A61K39/395 (2006.01)

C07K16/18 (2006.01)

A61P3/06 (2006.01)

(30)優先權：2008/12/15 美國 61/122,482

2009/03/18 美國 61/210,566

2009/04/13 美國 61/168,753

2009/06/18 美國 61/218,136

2009/10/06 美國 61/249,135

2009/11/17 美國 61/261,776

(71)申請人：再生元醫藥公司 (美國) REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (US)

美國

(72)發明人：思勒曼 馬克 SLEEMAN, MARK W. (US)；馬汀 喬伊 MARTIN, JOEL H. (US)；

黃 騰 HUANG, TAMMY T. (US)；馬當諾 道格拉斯 MACDONALD, DOUGLAS

(US)

(74)代理人：林秋琴；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：14 共 327 頁

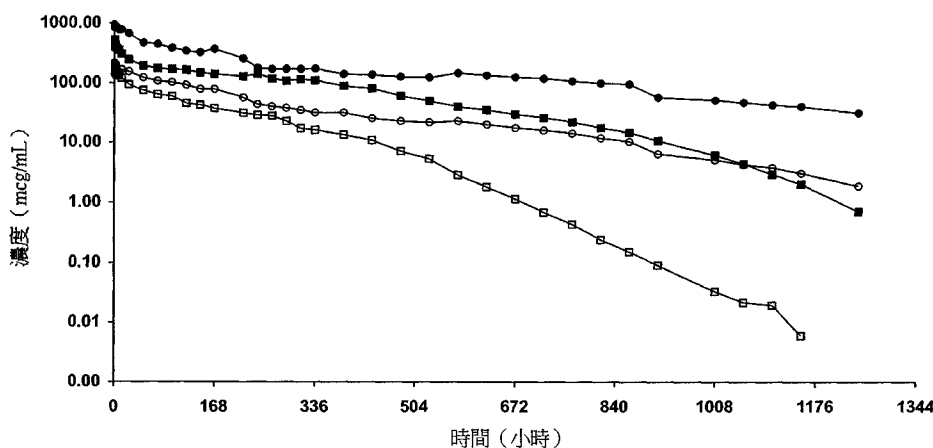
(54)名稱

針對 PCSK9 之高親和性人類抗體

HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO PCSK9

(57)摘要

一種與人類前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9 (hPCSK9) 特異性結合並抑制其活性的人抗體或人抗體的抗原結合片段，其特徵為，相對於給藥前水平，能使血清 LDL 膽固醇下降 40 至 80% 達 24 天、60 天或 90 天，而血清 HDL 膽固醇則下降很少或不下降，和/或經 ALT 和 AST 測量確定對肝功能影響很小或沒有可測量的影響。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明之領域

[0001] 本發明涉及與人類前蛋白轉化酶枯草溶菌素 (subtilin/kexin) 第9型 (PCSK9) 特異性結合的人抗體和人抗體的抗原結合片段，以及使用這些抗體的治療方法。

【先前技術】

關於相關技術的陳述

[0002] 前蛋白轉化酶枯草溶菌素9 (PCSK9) 是一種前蛋白轉化酶，屬於分泌的枯草桿菌酶家族的蛋白酶K亞族。該編碼蛋白是作為可溶性酶原合成的，在內質網中經過自身催化分子內加工。證據顯示，PCSK9促進LDL受體的降解從而增加血漿中LDL膽固醇含量，而LDL受體介導肝內的LDL胞吞過程，後者是從循環系統清除LDL的主要途徑。PCSK9蛋白的結構顯示，它具有一個信號序列、接著是一個前結構域、一個含有保守三元殘基 (D186、H226和S386) 的催化域，以及一個C端結構域。它是作為可溶性74-kDa前體合成的，在內質網中經過自身催化裂解而產生一個14-kDa前結構域和60-kDa催化片段。業已顯示該自身催化活性是分泌過程所需要的。裂解之後，上述前結構域保持與催化結構域緊密相連。

[0003] PCSK9的抗體在例如WO 2008/057457、WO 2008/057458、WO 2008/057459、WO 2008/063382、WO 2008/125623以及US 2008/0008697等專利中均有述及。

【發明內容】

本發明之概述

[0004] 在第一個方面，本發明提供了一些與人 PCSK9 (hPCSK9) 特異性結合且中和其活性的完全人單株抗體 (mAbs) 及其抗原結合片段。

[0005] 在一個實施例中，本發明包括一種與 hPCSK9 特異性結合的抗體或抗體的抗原結合片段，並至少具有以下一個特徵：

(i) 相對於給藥前水平，能夠使血清總膽固醇下降至少約 25 至 35% 並保持這種下降達至少 24 天，較佳的是使血清總膽固醇含量下降至少約 30 至 40%；

(i) 相對於給藥前水平，能夠使血清 LDL 膽固醇下降至少約 65 至 80% 並保持這種下降達至少 24 天；

(iii) 相對於給藥前水平，能夠使血清甘油三酯含量下降至少約 25 至 40%；

(iv) 不降低血清 HDL 膽固醇，或相對於給藥前水平，降低血清 HDL 膽固醇不超過 5%。

[0006] 在一個實施例中，本發明包括一種與 hPCSK9 特異性結合的抗體或抗體的抗原結合片段，並至少具有以下一個特徵：

(i) 相對於給藥前水平，能夠使血清 LDL 膽固醇下降至少約 40 至 70% 並保持這種下降達至少 60 天或 90 天；

(iii) 相對於給藥前水平，能夠使血清甘油三酯下降至少約 25 至 40%；

(iv) 不降低血清 HDL 膽固醇，或相對於給藥前水平，

降低血清 HDL 膽固醇含量不超過 5%。

[0007] 在一個實施例中，該抗體或其片的特徵是與包含 hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的胺基酸殘基 238 的表位(epitope)結合。在一個較特殊的實施例中，該抗體或其片段與包含 hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的一個或一個以上胺基酸殘基 238、153、159 和 343 的表位結合。在一個較特殊的實施例中，該抗體或其片的特徵是與在 SEQ ID NO:755 的 192、194、197 和/或 237 位置不含胺基酸殘基的表位結合。

[0008] 在一個實施例中，該抗體或其片的特徵是與包含 hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的胺基酸殘基 366 的表位結合。在一個較特殊的實施例中，該抗體或其片段與在 SEQ ID NO:755 的 147、366 和 380 位置包含一個或一個以上胺基酸殘基的表位結合。在一個較特殊的實施例中，該抗體或其片的特徵是，在 SEQ ID NO:755 的 215 和/或 238 位置與不含胺基酸殘基的表位結合。

[0009] 在一個實施例中，該抗體或其片的特徵是，經表面電漿共振技術測量，相對於 pH 7.4 條件下的結合親和力 (K_D)，在 pH 5.5 條件下顯示與 hPCSK9 的結合親和力 K_D 增強。在一個特殊的實施例中，經表面電漿共振技術測量，該抗體或其片段在酸性 pH 條件下與 PCSK9 的結合親和力比在中性 pH 條件下增強至少 20 倍、至少 40 倍或至少 50 倍。

[0010] 在一個實施例中，該抗體或其片的特徵是，經表面電漿共振技術測量，未顯示在酸性 pH 條件下與

PCSK9 的結合親和力比在中性 pH 條件下有所增強。在一個特殊的實施例中，與中性 pH 條件相比，酸性 pH 條件下的結合能力較小且 $T_{1/2}$ 較短。

[0011] 在另一個實施例中，該抗體或抗原結合片段與人、人 GOF 突變 D374Y、獼猴、恒河猴、小鼠、大鼠以及倉鼠的 PCSK9 結合。

[0012] 在一個實施例中，該抗體或抗原結合片段與人和猴的 PCSK9 結合，但不與小鼠、大鼠或倉鼠的 PCSK9 結合。

[0013] 這些 mAbs 抗體可以是全長的（例如 IgG1 或 IgG4 抗體），或可僅包含一個抗原結合部分（例如 Fab、F(ab')₂ 或 scFv 片段），並可加以修飾以影響其功能，例如消除殘餘的效應子功能(Reddy et al.(2000) J. Immunol. 164:1925-1933)。

[0014] 在一個實施例中，本發明包括一種抗體或抗體的抗原結合片段，其包含一個選自由下列組成之群組的重鏈可變域(HCVR)：SEQ ID NO: 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，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列。在一個實施例中，該 HCVR 是一個選自由下列組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 50、66、70、74、90、94、122、138、142、218、234、238、242、258、262、314、330 和 334。在一個較特殊的實施例中，該 HCVR 包含 SEQ ID NO:90 或 218。

[0015] 在一個實施例中，該抗體或其片段進一步包含一個選自由下列組成之群組的輕鏈可變域(LCVR)：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 和 744，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列。在一個實施例中，該 LCVR 是一個選自由下列組成之群組的胺基酸序列：SEQ ID NO: 58、68、72、82、92、96、130、140、144、226、236、240、250、260、264、322、332 和 336。在一個較特殊的實施例中，該 LCVR 包含 SEQ ID NO: 92 或 226。

[0016] 在一個特殊的實施例中，該抗體或其片段包含一個選自由下列組成之群組的 HCVR 和 LCVR (HCVR/LCVR) 序列對：SEQ ID NO: 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。在一個實施例中，該 HCVR 和 LCVR 是一對選自由下列組成之群組的胺基酸序列對：SEQ ID NO: 50/58、66/68、70/72、74/82、90/92、94/96、122/130、138/140、142/144、218/226、234/236、238/240、242/250、258/260、262/264、314/322、330/332

和 334/336。在一個較特殊的實施例中、該 HCVR/LCVR 序列對包含 SEQ ID NO: 90/92 或 218/226。

[0017] 在第二個方面，本發明的特點是有一種抗體或抗體的抗原結合片段，其包含一個選自由下列組成之群組的重鏈 CDR3 (HCDR3) 域：SEQ ID NO: 8、32、56、80、104、128、152、176、200、224、248、272、296、320、344、368、392、416、440、464、488、512、536、560、584、608、632、656、680、704 和 728，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列；以及一個選自由下列組成之群組的輕鏈 CDR3 (LCDR3) 域：SEQ ID NO: 16、40、64、88、112、136、160、184、208、232、256、280、304、328、352、376、400、424、448、472、496、520、544、568、592、616、640、664、688、712 和 736，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列。在一個實施例中，該 HCDR3/LCDR3 序列對是 SEQ ID NO: 56/64、80/88、128/136、224/232、248/256 或 320/328。在一個較特殊的實施例中，該 HCDR3/LCDR3 包含 SEQ ID NO: 80/88 或 224/232。

[0018] 在一個進一步的實施例中，本發明包括一種抗體或抗體的抗原結合片段，其包含一個選自由下列組成之群組的重鏈 CDR1 (HCDR1) 域：SEQ ID NO: 4、28、52、76、100、124、148、172、196、220、244、268、292、316、340、364、388、412、436、460、484、508、

532、556、580、604、628、652、676、700 和 724，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列；一個選自由下列組成之群組的重鏈 CDR2 (HCDR2) 域：SEQ ID NO: 6、30、54、78、102、126、150、174、198、222、246、270、294、318、342、366、390、414、438、462、486、510、534、558、582、606、630、654、678、702 和 726、或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列；一個選自由下列組成之群組的輕鏈 CDR1 (LCDR1) 域：SEQ ID NO: 12、36、60、84、108、132、156、180、204、228、252、276、300、324、348、372、396、420、444、468、492、516、540、564、588、612、636、660、684、708 和 732，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列；以及一個選自由下列組成之群組的輕鏈 CDR2 (LCDR2) 域：SEQ ID NO: 14、38、62、86、110、134、158、182、206、230、254、278、302、326、350、374、398、422、446、470、494、518、542、566、590、614、638、662、686、710 和 734、或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列。在一個實施例中，該重鏈和輕鏈 CDR 序列是 SEQ ID NO: 52、54、56、60、62、64；76、78、80、84、86、88；124、126、128、132、134、136；220、222、224、228、230、232；244、246、248、252、254、256；以及 316、318、320、324、326、328。在一個較特

殊的實施例中，該重鏈和輕鏈 CDR 序列是 SEQ ID NO: 76、78、80、84、86、88；或 220、222、224、228、230、232。

[0019] 在一個相關的實施例中，本發明包括一種與 hPCSK9 特異性結合的抗體或抗體的抗原結合片段，其中該抗體或抗體片段包含位於選自由下列組成之群組的重鏈和輕鏈序列對內的重鏈和輕鏈 CDR 域：SEQ ID NO: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。在一個實施例

中，該 CDR 序列位於選自下列一組胺基酸序列對的 HCVR 和 LCVR 域內：SEQ ID NO:50/58、66/68、70/72、74/82、90/92、94/96、122/130、138/140、142/144、218/226、234/236、238/240、242/250、258/260、262/264、314/322、330/332 和 334/336。在一個較特殊的實施例中，該 CDR 序列位於選自下列一組胺基酸序列對的 HCVR 和 LCVR 域內：SEQ ID NO: 90/92 或 218/226。

[0020] 在一個實施例中，本發明提供了一些與 hPCSK9 特異性結合且中和其活性的完全人單株抗體 (mAbs) 或其抗原結合片段，其中該抗體或其片段顯示了一個或多個如下特徵：

(i) 相對於給藥前水平，能夠使血清總膽固醇下降至少約 25 至 35% 並保持這種下降達至少 24 天，較佳的是使血清總膽固醇含量下降至少約 30 至 40%；

(ii) 相對於給藥前水平，能夠使血清 LDL 膽固醇下降至少約 65 至 80% 並保持這種下降達至少 24 天；

(iii) 相對於給藥前水平，能夠使血清甘油三酯下降至少約 25 至 40%；

(iv) 不降低血清 HDL 膽固醇，或相對於給藥前水平降低血清 HDL 膽固醇含量不超過 5%；

(v) 與包含 hPCSK9 (SEQ ID NO: 755) 的胺基酸殘基 238 的表位結合；

(vi) 相對於 pH 7.4 條件下，在 pH 5.5 時，表面電漿共振測量顯示 hPCSK9 的結合親和力 (K_D) 增強，親和力增加至少約 20 倍至 50 倍；

(vii) 與人、人 GOF 突變 D374Y、獼猴、恒河猴、小鼠、大鼠以及倉鼠的 PCSK9 結合；

(viii) 包含含有 SEQ ID NO: 80 和 88 的重鏈和輕鏈 CDR3 序列；

(ix) 包含選自 SEQ ID NO: 90 和 92 的 CDR 序列。

[0021] 在一個實施例中，本發明提供了一種與 hPCSK9 特異性結合及中和其活性的完全人單株抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其片段顯示了一個或多個如下特徵：

(i) 相對於給藥前水平，能夠使血清 LDL 膽固醇下降至少約 40 至 70% 並保持這種下降達至少 60 天或 90 天；

(ii) 相對於給藥前水平，能夠使血清甘油三酯下降至少約 25 至 40%；

(iii) 不降低血清 HDL 膽固醇，或相對於給藥前水平降低血清 HDL 膽固醇含量不超過 5%。

(iv) 與包含 hPCSK9 (SEQ ID NO: 755) 的胺基酸殘基 366 的表位結合；

(v) 經表面電漿共振技術測量，未顯示在酸性 pH 條件下與 PCSK9 的結合親和力比在中性 pH 條件下有所增強；

(vi) 與人和猴的 PCSK9 結合，但不與小鼠、大鼠或倉鼠的 PCSK9 結合；

(vii) 包含含有 SEQ ID NO: 224 和 232 的重鏈和輕鏈 CDR3 序列；

(viii) 包含選自 SEQ ID NO: 218 和 226 的 CDR 序列。

[0022] 在第三方面，本發明提供了編碼抗 PCSK9 抗體或其片段的核酸分子。本發明還包括運載本發明核酸的重組表現載體，以及引入這類載體的宿主細胞，並包括一些在允許產生抗體和收集所產生抗體的條件下透過培養宿主細胞而生產抗體的方法。

[0023] 在一個實施例中，本發明提供了一種抗體或其片段，其包含一個由選自由下列組成之群組的核酸序列編碼的 HCVR：SEQ ID NO: 1、17、21、25、41、45、49、65、69、73、89、93、97、113、117、121、137、141、145、161、165、169、185、189、193、209、213、217、233、237、241、257、261、265、281、285、289、305、309、313、329、333、337、353、357、361、377、381、385、401、405、409、425、429、433、449、453、457、473、477、481、497、501、505、521、525、529、545、549、553、569、573、577、593、597、601、617、621、625、641、645、649、665、669、673、689、693、697、713、717、721、737 和 741，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同源性的序列。在一個實施例中，該 HCVR 是由選自由下列組成之群組的核酸序列所編碼：SEQ ID NO: 49、65、69、73、89、93、121、137、141、217、233、237、241、257、261、313、329 和 333。在一個較特殊的實施例中，該 HCVR 是由選自由下列組成之群組的核酸序列所編碼：SEQ ID NO: 89 和 217。

[0024] 在一個實施例中，該抗體或其片段進一步包

含一個由選自由下列組成之群組的核酸序列編碼的 LCVR：SEQ ID NO: 9、19、23、33、43、47、57、67、71、81、91、95、105、115、119、129、139、143、153、163、167、177、187、191、201、211、215、225、235、239、249、259、263、273、283、287、297、307、311、321、331、335、345、355、359、369、379、383、393、403、407、417、427、431、441、451、455、465、475、479、489、499、503、513、523、527、537、547、551、561、571、575、585、595、599、609、619、623、633、643、647、657、667、671、681、691、695、705、715、719、729、739 和 743，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同源性的序列。在一個實施例中，該 LCVR 是由選自由下列組成之群組的核酸序列編碼的：SEQ ID NO: 57、67、71、81、91、95、129、139、143、225、235、239、249、259、263、321、331 和 335。在一個較特殊的實施例中，該 LCVR 是由選自由下列組成之群組的核酸序列編碼的：SEQ ID NO: 91 和 225。

[0025] 在一個實施例中，本發明的特點是一種抗體或抗體的抗原結合片段，其包含一個由選自由下列組成之群組的核苷酸序列編碼的 HCDR3 域：SEQ ID NO: 7、31、55、79、103、127、151、175、199、223、247、271、295、319、343、367、391、415、439、463、487、511、535、559、583、607、631、655、679、703 和 727，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至

少 98%或至少 99%序列同源性的序列；以及一個由選自由下列組成之群組的核苷酸序列編碼的 LCDR3 域：SEQ ID NO: 15、39、63、87、111、135、159、183、207、231、255、279、303、327、351、375、399、423、447、471、495、519、543、567、591、615、639、663、687、711 和 735，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同源性的序列。在一個實施例中，該 HCDR3 和 LCDR3 序列是由下列核酸序列分別編碼的：SEQ ID NO: 55/63、79/87、127/135、223/231、247/255 和 319/327。在一個較特殊的實施例中，該 HCDR3 和 LCDR3 序列對是由下列核酸序列編碼的：SEQ ID NO: 79/87 和 223/231。

[0026] 在一個進一步的實施例中，該抗體或其片段進一步包含一個由選自由下列組成之群組的核苷酸序列編碼的 HCDR1 域：SEQ ID NO: 3、27、51、75、99、123、147、171、195、219、243、267、291、315、339、363、387、411、435、459、483、507、531、555、579、603、627、651、675、699 和 723，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同一性的序列；一個由選自由下列組成之群組的核苷酸序列編碼的 HCDR2 域：SEQ ID NO：5、29、53、77、101、125、149、173、197、221、245、269、293、317、341、365、389、413、437、461、485、509、533、557、581、605、629、653、677、701 和 725，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同源性的

序列；一個由選自由下列組成之群組的核苷酸序列編碼的 LCDR1 域：SEQ ID NO :11、35、59、83、107、131、155、179、203、227、251、275、299、323、347、371、395、419、443、467、491、515、539、563、587、611、635、659、683、707 和 731，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同源性的序列；以及一個由選自由下列組成之群組的核苷酸序列編碼的 LCDR2 域：SEQ ID NO: 13、37、61、85、109、133、157、181、205、229、253、277、301、325、349、373、397、421、445、469、493、517、541、565、589、613、637、661、685、709 和 733，或一種與其實質上相似具有至少 90%、至少 95%、至少 98%或至少 99%序列同源性的序列。在一個實施例中，該重鏈和輕鏈 CDR 序列是由下列核酸序列編碼的：SEQ ID NO: 51、53、55、59、61、63；75、77、79、83、85、87；123、125、127、131、133、135；219、221、223、227、229、231；243、245、247、251、253、255；以及 315、317、319、323、325、327。在一個較特殊的實施例中，該重鏈和輕鏈 CDR 序列是由下列核酸序列編碼的：SEQ ID NO: 75、77、79、83、85、87；以及 219、221、223、227、229、231。

[0027] 在第四個方面，本發明的特點是一種與 hPCSK9 特異性結合的分離的抗體或抗體的抗原結合片段，其包含一個 HCDR3 和一個 LCDR3，其中 HCDR3 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20}$ 的胺

基酸序列 (SEQ ID NO: 747)，其中 X^1 是 Ala； X^2 是 Arg 或 Lys； X^3 是 Asp； X^4 是 Ser 或 Ile； X^5 是 Asn 或 Val； X^6 是 Leu 或 Trp； X^7 是 Gly 或 Met； X^8 是 Asn 或 Val； X^9 是 Phe 或 Tyr； X^{10} 是 Asp； X^{11} 是 Leu 或 Met； X^{12} 是 Asp 或缺位； X^{13} 是 Tyr 或缺位； X^{14} 是 Tyr 或缺位； X^{15} 是 Tyr 或缺位； X^{16} 是 Tyr 或缺位； X^{17} 是 Gly 或缺位； X^{18} 是 Met 或缺位； X^{19} 是 Asp 或缺位，以及 X^{20} 是 Val 或缺位；LCDR3 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ 的胺基酸序列 (SEQ ID NO: 750)，其中 X^1 是 Gln 或 Met； X^2 是 Gln； X^3 是 Tyr 或 Thr； X^4 是 Tyr 或 Leu； X^5 是 Thr 或 Gln； X^6 是 Thr； X^7 是 Pro； X^8 是 Tyr 或 Leu，以及 X^9 是 Thr。

[0028] 在一個進一步的實施例中，該抗體或其片段進一步包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ 的 HCDR1 序列 (SEQ ID NO: 745)，其中 X^1 是 Gly； X^2 是 Phe； X^3 是 Thr； X^4 是 Phe； X^5 是 Ser 或 Asn； X^6 是 Ser 或 Asn； X^7 是 Tyr 或 His；以及 X^8 是 Ala 或 Trp；一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ 的 HCDR2 序列 (SEQ ID NO: 746)；其中 X^1 是 Ile； X^2 是 Ser 或 Asn； X^3 是 Gly 或 Gln； X^4 是 Asp 或 Ser； X^5 是 Gly； X^6 是 Ser 或 Gly； X^7 是 Thr 或 Glu；以及 X^8 是 Thr 或 Lys；一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12}$ 的 LCDR1 序列 (SEQ ID NO: 748)，其中 X^1 是 Gln； X^2 是 Ser； X^3 是 Val 或 Leu； X^4 是 Leu； X^5 是 His 或 Tyr； X^6 是 Arg 或 Ser； X^7 是 Ser 或 Asn； X^8 是 Asn 或

Gly； X^9 是 Asn； X^{10} 是 Arg 或 Asn； X^{11} 是 Asn 或 Tyr；以及 X^{12} 是 Phe 或缺位；一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3$ 的 LCDR2 序列（SEQ ID NO: 749），其中 X^1 是 Trp 或 Leu； X^2 是 Ala 或 Gly；以及 X^3 是 Ser。圖 1 顯示了 316P 和 300N mAbs 的重鏈和輕鏈可變域的序列比對。

[0029] 在第五個方面，本發明的特點是一種人抗 PCSK9 抗體或抗體的抗原結合片段，其包含一個由衍生自 V_H 、 D_H 和 J_H 種系序列的核苷酸序列片段編碼的重鏈可變區（HCVR），以及一個由衍生自 V_K 和 J_K 種系序列的核苷酸序列片段編碼的輕鏈可變區（LCVR），其中該種系序列是 (a) V_H 基因片段 3-23、 D_H 基因片段 7-27、 J_H 基因片段 2、 V_K 基因片段 4-1 以及 J_K 基因片段 2；或 (b) V_H 基因片段 3-7、 D_H 基因片段 2-8、 J_H 基因片段 6、 V_K 基因片段 2-28 以及 J_K 基因片段 4。

[0030] 在第六個方面，本發明的特點是一種與 PCSK9 蛋白（SEQ ID NO:755）結合的抗體或其抗原結合片段，其中該抗體或其片段與一種變異 PCSK9 蛋白的結合比抗體或其片段與 SEQ ID NO: 755 的 PCSK9 蛋白之間的結合低 50%。在一個特殊的實施例中，該抗體或其抗原結合片段與該變異 PCSK9 蛋白的結合親和力（ K_D ）比與 PCSK9（SEQ ID NO:755）的結合力低約 50%、低約 60%、低約 70%、低約 80%、低約 90%或低約 95%。

[0031] 在一個實施例中，該變異 PCSK9 蛋白在 SEQ ID NO:755 的 238 位包含至少一個突變。在一個較特殊的實施例中，該突變為 D238R。在一個實施例中，相對

於野生型蛋白 SEQ ID NO:755，該抗體或抗體片段與變異 PCSK9 蛋白的結合親和力至少小 90%，其中該變異蛋白在殘基 238 處包含一個突變。在一個實施例中，相對於野生型蛋白 SEQ ID NO:755，該抗體或抗體片段與變異 PCSK9 蛋白的結合親和力至少小 80%，其中該變異蛋白在一個或一個以上殘基 153、159、238 和 343 處包含一個突變。在一個較特殊的實施例中，該突變是 S153R、E159R、D238R 和 D343R 之一。

[0032] 在一個實施例中，該變異 PCSK9 蛋白在 SEQ ID NO:755 的 366 位包含至少一個突變。在一個較特殊的實施例中，該突變為 E366K。在一個實施例中，相對於野生型蛋白 SEQ ID NO:755，該抗體或抗體片段與變異 PCSK9 蛋白的結合親和力至少小 95%，其中該變異蛋白在殘基 366 處包含一個突變。在一個實施例中，相對於野生型蛋白 SEQ ID NO:755，該抗體或抗體片段與變異 PCSK9 蛋白的結合親和力至少小 70%、80%或 90%，其中該變異蛋白在一個或一個以上殘基 147、366 和/或 380 處包含一個突變。在一個較特殊的實施例中，該突變是 S147F、E366K 和 V380M 之一。

[0033] 本發明包括具有一種經修飾的糖基化模式的抗 PCSK9 抗體。在某些應用中，進行修飾以除去某些不希望的糖基化位點也許是有益的，或例如除去岩藻糖基以提高抗體依賴性細胞毒性（ADCC）功能（參閱 Shield et al. (2002) JBC 277:26733）。在其它一些應用中，為了改變補體依賴性細胞毒性（CDC），可進行半乳糖基化的修飾。

[0034] 在第七個方面，本發明之特點是一種含有與 hPCSK9 特異性結合的重組人抗體或其片段以及一種藥學上可接受載體的醫藥組合物。在一個實施例中，本發明之特點是一種組合物，它是本發明之抗體或抗體的抗原結合片段和第二種治療劑的結合。第二種治療劑可為與本發明之抗體或其片段有利地結合的任何藥劑，例如，一種透過抑制 3-羥基-3-甲基戊二醯(HMG)-輔酶 A (CoA)還原酶能夠誘導膽固醇合成的細胞清除的藥劑，例如西利維司汀 (cerovastatin)、阿托伐他汀 (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；能夠抑制膽固醇吸收和/或膽汁酸再吸收的藥劑；能夠增加脂蛋白分解代謝的（如煙酸）藥劑；和/或在膽固醇如 22-羥基膽固醇的清除過程中起作用的 LXR 轉錄因子的活化劑。

[0035] 在第八個方面，本發明的特點是一些用本發明之抗 PCSK9 抗體或抗體的抗原結合片段抑制 hPCSK9 活性的方法，其中該治療方法包括施用一種療效量的含有本發明之抗體或抗體的抗原結合片段的醫藥組合物。所治療的疾病是透過除去、抑制或降低 PCSK9 的活性而得到改善、減輕、抑制或預防的任何疾病或症狀。可以本發明之方法治療的具體人群包括需要 LDL 血漿析離的患者、PCSK9 激活突變（獲得功能的突變，即 GOF）的患者、雜合家族性高膽固醇血症患者 (heFH)；不耐受抑制素或抑制素無法控制的原發性高膽固醇血症患者；以及具有患高

膽固醇血症的危險但可進行預防性治療的患者。其它症狀包括與次要原因如 II 型糖尿病相關的血脂異常、膽汁鬱積型肝病（原發性膽汁性肝硬變化）、腎病綜合徵、甲狀腺機能減退、肥胖症；以及動脈粥樣硬化和心血管疾病的預防和治療。

[0036] 在本發明之方法的一些特殊的實施例中，本發明之抗 hPCSK9 抗體或抗體片段可用於降低偏高的總膽固醇、非 HDL 膽固醇、LDL 膽固醇、和/或載脂蛋白 B（載脂蛋白 B100）的含量。

[0037] 本發明之抗體或抗體片段可單獨使用或與第二種藥劑如一種 HMG-CoA 還原酶的抑制劑和/或其它降低脂質的藥物結合使用。

[0038] 其他的實施例包括將如上所定義的抗體或抗體的抗原結合片段用於減輕或抑制 PCSK9 介導的疾病或病症。

[0039] 本發明包括在用於減輕或抑制 PCSK9 介導的疾病或病症的藥劑的製造過程中，使用如上所定義的抗體或抗體的抗原結合片段。在一些特殊的實施例中，其中 PCSK9 介導的疾病或症狀是高膽固醇血症、高血脂症、LDL 血漿析離、雜合家族性高膽固醇血症、抑制素不耐受症、抑制素無法控制、具有患高膽固醇血症的危險、血脂異常、膽汁鬱積型肝病、腎病綜合徵、甲狀腺機能減退、肥胖症、動脈粥樣硬化以及心血管疾病。

[0040] 在閱讀以下詳細敘述的過程中，其他的實施例將變得很明顯。

本發明之詳細說明

[0055] 在描述本發明的方法之前，應該理解，本發明並非局限於所描述的具體方法和實驗條件，因為這些方法和條件是可以改變的。還應理解，本文所用的術語僅出於描述具體實施例的目的，並非意在限制本發明，因為本發明之範圍僅受所附專利申請範圍的限制。

[0056] 除非另有定義，本文所用的所有技術和科學術語將具有與本發明所屬領域普通技術人員通常所理解之相同含義。儘管與本文所述的方法和材料類似或相當的任何方法和材料都可用於本發明之實施或試驗，但現將描述的是首選的方法和材料。

定義

[0057] 本文所用的術語「人類前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9」或「hPCSK9」是指具有 SEQ ID NO:754 所示核酸序列和 SEQ ID NO:755 所示胺基酸序列或其生物活性片段的 hPCSK9。

[0058] 本文所用的術語「抗體」意指由四條多肽鏈即兩條重鏈（H）和兩條輕鏈（L）以二硫鍵相互連接而組成的免疫球蛋白分子。每條重鏈均由一個重鏈可變區（HCVR 或 VH）和一個重鏈恒定區組成（由 CH1、CH2 和 CH3 域組成）。每條輕鏈均由一個輕鏈可變區（LCVR 或 VL）和一個輕鏈恒定區（CL）組成。VH 和 VL 區可進一步分成被稱為互補決定區（CDR）的高變區，其中散佈著保存性更好的被稱為框架區（FR）的區域。每個 VH 和

VL 均由三個 CDR 和四個 FR 組成，從胺基端到羧基端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0059] 一個或多個 CDR 殘基的取代或一個或多個 CDR 的刪除也是可能的。在科學文獻中已經敘述了其中一個或兩個 CDR 被刪除以用於結合的抗體。Padlan et al.(1995 FASEB J. 9:133-139)基於已發表的晶體結構，分析了抗體及其抗原之間的接觸域，並得出結論，只有約五分之一至三分之一的 CDR 殘基與抗原實際接觸。Padlan 還發現了許多抗體，其中一個或兩個 CDR 不含與抗原接觸的胺基酸（還可參閱 Vajdos et al. 2002 J Mol Biol 320:415-428）。

[0060] 不接觸抗原的 CDR 殘基可基於先前的研究籍由分子模擬和/或根據經驗從位於 Chothia CDR 域外的 Kabat CDR 域識別（例如 CDRH2 中的 H60-H65 殘基往往是不需要的）。如果一個 CDR 或其殘基被刪除，通常它會被另一人抗體序列或這類序列共有區內佔據相應位置的胺基酸取代。CDR 和胺基酸內的取代位置也可根據經驗選擇。經驗取代可以是保守的或不保守的取代。

[0061] 本文所用的術語「人抗體」意在包括含有衍生自人種系免疫球蛋白序列的可變區和恒定區的抗體。本發明之人 mAbs 抗體可包括非由人種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基（例如透過體外隨機誘變或位點特異性誘變或透過體內體細胞突變所引入的突變），例如可在 CDR 中尤其是在 CDR3 中包括這樣的胺基酸殘基。但是，本文

所用的術語「人抗體」並不意圖包括其中衍生自另一哺乳動物物種如小鼠的 CDR 序列被嫁接到人構架序列上的 mAbs 抗體。

[0062] 「特異性結合」或類似術語意為一個抗體或抗原結合片段與一個在生理條件下相對穩定的抗原形成複合體。特異性結合可以一個至少約 1×10^{-6} M 或更小的平衡解離常數來描述（例如一個較小的 K_D 就意味著較緊密的結合）。確定兩個分子是否特異性結合的方法是本領域內眾所周知的，並包括例如平衡透析、表面電漿共振等方法。但是，特異性結合 hPCSK9 的分離抗體對於其它抗原如來自其它物種的 PCSK9 分子可顯示交叉反應性。然而，與 hPCSK9 及一個或一個以上其他抗原結合的多特異性抗體（例如雙特異性抗體）依然被認為是「特異性結合」hPCSK9 的抗體，如本文所用。

[0063] 術語「高親和力」抗體是指經表面等離子共振技術例如 BIACORE™或溶液親和 ELISA 法測定，其與 hPCSK9 的結合親和力為至少 10^{-10} M、較佳的是 10^{-11} M、更佳的是 10^{-12} M 的 mAbs 抗體。

[0064] 術語「慢解離速率（slow off rate）」、「 K_{off} 」或「 k_d 」是指經表面等離子共振技術例如 BIACORE™測定，以 $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 或更低、較佳的是以 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 或更低的速率常數從 hPCSK9 解離的抗體。

[0065] 本文所用的抗體的「抗原結合部分」（或簡稱「抗體片段」）這一術語是指抗體中一個或多個保持了與 hPCSK9 特異性結合能力的片段。抗體片段可包括一個

Fab 片段、一個 $F(ab')_2$ 片段、一個 Fv 片段、一個 dAb 片段、一個含有 CDR 的片段，或一個分離的 CDR。

[0066] 本發明的具體實施例、抗體或抗體片段可與一種治療基團（「免疫偶聯物」）如細胞毒素、化療藥物、免疫抑制劑或放射性同位素等偶聯。

[0067] 本文所用的「分離抗體」意指實質上不含其它具有不同抗原特異性的 mAbs 的抗體（例如特異性結合 hPCSK9 的分離抗體就在實質上不含能特異性結合 hPCSK9 之外抗原的 mAbs）。但是，特異性結合 hPCSK9 的分離抗體對於其它抗原如來自其它物種的 PCSK9 分子可具有交叉反應性。

[0068] 本文所用的「中和抗體」（或「中和 PCSK9 活性的抗體」）意指其與 hPCSK9 的結合將導致 PCSK9 的至少一種生物活性被抑制的抗體。PCSK9 生物活性的這種抑制可透過以本領域內周知的若干標準體外或體內測定法中一種或多種方法測定 PCSK9 生物活性的一個或多個指標進行評估（參閱下文的實例）。

[0069] 本文所用的術語「表面等離子共振」是指一種光學現象。基於這種光學現象可利用例如 BIACORE™系統（Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Sweden and Piscataway, NJ）來檢測生物傳感器基質中蛋白質濃度的變化，從而對實時生物特異性相互作用進行分析。

[0070] 本文所用的術語「 K_D 」意指特定的抗體-抗原相互作用的平衡解離常數。

[0071] 術語「表位」是指抗原中與抗體結合的區

域。表位可定義為結構性表位或功能性表位。功能性表位通常是結構性表位的一個亞型，並具有直接影響相互作用親和力的殘基。表位可以是構象表位，即由非線性胺基酸組成。在某些實施例中，表位可包括決定簇，後者是分子的化學活性表面基團，如胺基酸、糖側鏈、磷醯基類或磺醯基類；在某些實施例中，表位可具有特定的三維結構特徵和/或特定的電荷特徵。

[0072] 術語「本質上相同當指核酸或其碎片時，表示當以適當的核苷酸插入或刪除與另一個核酸（或其互補鏈）最佳比對時，以下述任何著名的算法如 FASTA、BLAST 或 GAP 測量，至少有 90%的核苷酸鹼基序列相同性，更首選的是至少有 95%、96%、97%、98%或 99%的核苷酸鹼基序列相同性。

[0073] 當應用於多肽時，術語本質上相似」指兩個肽序列用諸如 GAP 或 BESTFIT 等程式的預設間隙重量達排列到最佳比對時，兩者至少有 90%的序列相同性，更首選的是至少有 95%、98%或 99%的序列相同性。首選的是，不相同的殘基位置的差別僅在於保守的胺基酸取代。

「保守的胺基酸取代」是指這樣一種取代，即一個胺基酸殘基被另一個含有化學性質（例如電荷或疏水性）相似側鏈（R 基團）的胺基酸殘基所取代。一般而言，保守的胺基酸取代不會在實質上改變蛋白質的功能性質。在兩個或更多的胺基酸序列相互之間的差別僅在於某些保守取代的情況中，可將序列相似性程度向上調整，以針對取代的保守特性作出校正。進行這種調整的方法是本領域技術人員

眾所周知的。參閱例如 Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24:307-331。含有化學性質相似側鏈的胺基酸類別的實例包括：1) 脂族側鏈：甘氨酸、丙氨酸、纈氨酸、亮氨酸和異亮氨酸；2) 脂族羥基側鏈：絲氨酸和蘇氨酸；3) 含醯胺側鏈：天冬氨酸和穀氨醯胺；4) 芳族側鏈：苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸；5) 鹼性側鏈：賴氨酸、精氨酸和組氨酸；和 6) 含硫側鏈：天冬氨酸鹽和谷氨酸鹽，以及 7) 含硫側鏈：半胱氨酸和甲硫氨酸。首選的保守胺基酸取代基是：纈氨酸-亮氨酸-異亮氨酸、苯丙氨酸-酪氨酸、賴氨酸-精氨酸、丙氨酸-精氨酸、丙氨酸-纈氨酸、谷氨酸-天冬氨酸和天冬醯胺-穀氨醯胺。或者，保守的取代是 Gonnet et al. (1992) *Science* 256:1443-45 中所公開的 PAM250 對數似然矩陣 (PAM250 log-likelihood matrix) 中任何正值的變化。(1992) *Science* 256:1443-45。「中度保守的」取代是 PAM250 對數似然矩陣中非負值的任何變化。

[0074] 多肽的序列相似性通常用序列分析軟件來測量。蛋白質分析軟件是用指定給各種取代（包括保守胺基酸取代）、缺失和其它修飾的相似性程度對相似的序列進行比對。例如，GCG 軟體含有諸如「GAP」和「BESTFIT」的程式，可以默認參數使用這些程式，以確定緊密相關的多肽例如來自不同生物物種的同源多肽之間的序列同源性或序列同一性，或者野生型蛋白質及其突變蛋白之間的序列同源性或序列同一性。參閱例如 GCG Version 6.1。還可以用 GCG Version 6.1 中的 FASTA 程序以默認參數或推薦參數來比較多肽序列。FASTA（例如

FASTA2 和 FASTA3) 能提供被查詢序列和被搜索序列之間的最佳重疊區域的比對和序列同一性百分數 (Pearson (2000), 出處同上)。當將本發明之序列與含有大量的源自不同生物的序列的數據庫進行比較時, 另一首選的算法是 BLAST 電腦程式, 尤其是 BLASTP 或 TBLASTN, 使用默認參數。參閱如 Altschul et al.(1990) J. Mol. Biol. 215:403 410 及(1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402.

[0075] 在一些特殊的實施例中, 本發明之方法所使用的抗體或抗體片段可為單特異性、雙特異性或多特異性。多特異性抗體可以針對同一目標多肽的不同表位, 或可含有針對一個以上目標多肽之表位的抗原結合域。可用於本發明的代表性雙特異性抗體形式涉及使用第一個免疫球蛋白 (Ig) CH3 結構域和第二個 Ig CH3 結構域, 其中第一個和第二個 Ig CH3 結構域相互之間相差至少一個胺基酸, 且與無胺基酸差別的雙特異性抗體相比, 其中至少一個胺基酸的差別降低了雙特異性抗體與蛋白 A 的結合能力。在一個實施例中, 第一個 Ig CH3 結構域與蛋白 A 結合, 第二個 Ig CH3 結構域包含一個降低或消除與蛋白 A 結合的突變, 例如一個 H95R 修飾 (按照 IMGT 表現序列編號法; 按照歐盟編號法則為 H435R)。第二個 CH3 結構域可進一步包含一個 Y96F 修飾 (按照 IMGT 編號法; 按照歐盟編號法則為 Y436F)。可在第二個 CH3 域內找到的其他修飾包括: 在 IgG1 mAbs 的情況下為 D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 和 V82I (按照 IMGT 編號法; 按照歐盟編號法則為 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 和

V422I)；在 IgG2 mAbs 的情況下為 N44S、K52N 和 V82I (按照 IMGT 編號法；按照歐盟編號法則為 N384S、K392N 和 V422I)；以及在 IgG4 mAbs 情況下為 Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q 和 V82I (按照 IMGT 編號法；按照歐盟編號法則為 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 和 V422I)。上述雙特异性抗體的各種變化形式均被認為是在本發明的範圍之內。

[0076] 「有效治療量」這一短語意為對受藥對象能產生所需作用的量。確切的劑量將取決於治療的目的，並可由本領域專業人員使用已知技術確定（例如參閱 Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*）。

人抗體的製備

[0077] 在轉基因小鼠體內產生人抗體的方法是周知的（例如參閱美國第 6,596,541 號專利，Regeneron Pharmaceuticals，VELOCIMMUNE™）。VELOCIMMUNE™技術涉及到這樣一種轉基因小鼠的產生：該小鼠的基因組包含一些與內源小鼠恒定區基因座有效地連接(operably linked)的人重鏈和輕鏈可變區，使得該小鼠能響應抗原刺激而產生一種包含人可變區和小鼠恒定區的抗體。將編碼該抗體的重鏈和輕鏈的可變區的 DNA 分離出來，並與編碼人重鏈和輕鏈恒定區的 DNA 有效地連接。然後在能夠表現完全人抗體的細胞中表現該 DNA。在

具體的實施方案中，該細胞是一種 CHO 細胞。

[0078] 抗體可在治療過程中用於阻斷配體-受體之間的相互作用或抑制受體組分之間的相互作用，而不是透過固定補體和參與補體依賴性細胞毒性（CDC）來殺滅細胞，或透過抗體依賴性細胞介導的細胞毒性（ADCC）來殺滅細胞。因此，抗體的恒定區對於抗體固定補體和介導細胞依賴性細胞毒性的能力是重要的。因此，可根據是否需要抗體介導細胞毒性來選擇抗體的同型。

[0079] 人抗體可以兩種與鉸鏈異質性有關的形式存在。在一種形式中，抗體分子包含一種約 150-160 kDa 的穩定的四鏈構建物，其中兩個二聚體透過一個重鏈間的二硫鍵連接在一起。在第二種形式中，該二聚體不是透過重鏈間的二硫鍵連接在一起，而是形成了一種由共價偶聯的輕鏈和重鏈（半抗體）組成的約 75-80 kDa 的分子。這兩種形式的分離一直極為困難，甚至在親和純化之後也是如此。

[0080] 第二種形式在各種完整 IgG 同型中的出現頻率，是由於但不限於與抗體的鉸鏈區同型相關的結構差異。人 IgG4 鉸鏈的鉸鏈區之單個胺基酸取代可將第二種形式（Angal et al.(1993) Molecular Immunology 30:105）的出現頻度顯著地降低到利用人 IgG1 鉸鏈所觀察到的水平。本發明包括在鉸鏈區、CH2 區或 CH3 區中含有一個或多個突變的抗體。所述的突變可能是合乎需要的，例如在生產中用於提高所需抗體形式的產率。

[0081] 通常，用所研究抗原攻擊

VELOCIMMUNE™小鼠，並從表現抗體的小鼠回收淋巴細胞（如 B 細胞）。淋巴細胞可與一個骨髓瘤細胞系融合來製備永生融合瘤細胞系，然後對這種融合瘤細胞系進行篩選，以識別能產生對相關抗原具有特異性之抗體的融合瘤細胞系。可將編碼重鏈和輕鏈可變區的 DNA 分離出來，並與合乎需要的重鏈和輕鏈的同型恒定區連接。這種抗體蛋白可在一種細胞如 CHO 細胞中產生。另外，編碼抗原特異的嵌合抗體或輕鏈和重鏈可變域的 DNA 可直接從抗原特異的淋巴細胞中分離出來。

[0082] 首先，分離包含一個人可變區和一個小鼠恒定區的抗體的高親和力嵌合抗體。如下所述，根據所需的特點，包括親和力、選擇性、表位等鑑定和選擇抗體。用合乎需要的人恒定區取代小鼠恒定區，以產生本發明之完全人抗體，例如野生型的或經修飾的 IgG1 或 IgG4（例如 SEQ ID NO:751、752、753）。所選擇的恒定區可根據特定的用途而改變，而高親和力抗原結合特性和靶標特異性特性則存在於可變區中。

表位作圖和相關技術

[0083] 為篩選能與特定表位結合的抗體（例如能阻斷 IgE 與其高親和力受體結合的抗體），可進行常規的交聯-阻斷分析，如 Antibodies, Harlow and Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY)中所述。其它方法包括丙氨酸掃描突變體分析、肽印跡分析（Reineke (2004) Methods Mol Biol 248:443-63）或肽切割分析。另

外，還可採用諸如抗原的表位切除、表位提取和化學修飾的方法（Tomer (2000) Protein Science 9：487-496）。

[0084] 術語「表位」是指抗原上 B 細胞和/或 T 細胞對其作出響應的位點。B 細胞表位可由毗連的胺基酸形成，或者由透過蛋白質的三級折疊而並列在一起的非毗連胺基酸形成。由毗連胺基酸形成的表位在接觸變性溶劑時通常可得以保留，而透過三級折疊形成的表位在用變性溶劑處理時通常會失去。表位通常包括至少 3 個、更經常是至少 5 個或 8-10 個以獨特空間構象出現的胺基酸。

[0085] 修飾輔助概況分析（Modification-Assisted Profiling，MAP），也被稱為基於抗原結構的抗體概況分析（Antigen Structure-based Antibody Profiling，ASAP），是一種根據每種抗體與經化學或酶學修飾的抗原表面的結合狀況的相似性對大量的抗同一抗原的單株抗體（mAbs）進行分類的方法（美國專利 2004/0101920 號）。每一類均可反映與另一類所代表的表位截然不同或部分重疊的獨特表位。這種技術可以快速過濾遺傳上相同的 mAbs，從而可使鑑定工作集中在遺傳上不同的 mAbs 上。當應用於融合瘤篩選時，MAP 有助於鑑定某些罕見融合瘤選殖，後者能產生具有所需特性的 mAbs。MAP 可用來將本發明的抗 PCSK9 mAbs 抗體分類成結合不同表位的 mAbs 抗體組。

[0086] 在各種各樣的實施例中，抗 hPCSK9 抗體或抗體的抗原結合片段與催化域（SEQ ID NO:755 的約 153 至 425）內的一個表位結合；更具體的是，與從約 153 至約

250 或從約 250 至約 425 的片段內的一個表位結合；更具體的是，本發明之抗體或抗體片段與從約 153 至約 208、從約 200 至約 260、從約 250 至約 300、從約 275 至約 325、從約 300 至約 360、從約 350 至約 400，和/或從約 375 至約 425 的片段內一個表位結合。

[0087] 在各種各樣的實施例中，抗 hPCSK9 抗體或抗體的抗原結合片段與前肽域（SEQ ID NO:755 的 31 至 152 殘基）內的一個表位結合；更具體的是，與從約 31 殘基至約 90 殘基或從約 90 殘基至約 152 殘基內一個表位結合；更具體的是，本發明之抗體或抗體片段與從約 31 殘基至約 60 殘基、從約 60 殘基至約 90 殘基、從約 85 殘基至約 110 殘基、從約 100 殘基至約 130 殘基、從約 125 殘基至約 150 殘基、從約 135 殘基至約 152 殘基，和/或從約 140 殘基至約 152 殘基的片段內的一個表位結合。

[0088] 在某些實施例中，抗 hPCSK9 抗體或抗體的抗原結合片段與 C 端域（SEQ ID NO:755 的 426 至 692 殘基）內的一個表位結合；更具體的是，與從約 426 殘基至約 570 殘基或從約 570 殘基至約 692 殘基內一個表位結合；更具體的是，本發明之抗體或抗體片段與從約 450 殘基至約 500 殘基、從約 500 殘基至約 550 殘基、從約 550 殘基至約 600 殘基，和/或從約 600 殘基至約 692 殘基的片段內的一個表位結合。

[0089] 在某些實施例中，抗體或抗體片段與一個表位結合，該表位包括催化域、前肽域或 C 端域內和/或兩個或三個不同域內的一個以上所列舉表位（例如催化域和 C

端域內，或前肽域和催化域內，或前肽域、催化域和 C 端域內的表位）。

[0090] 在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段與包含 hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的胺基酸殘基 238 的 hPCSK9 上的一個表位結合。實驗結果 (表 27) 顯示，當 D238 發生突變時，mAb 316P 的 K_D 顯示結合親和力下降 >400 倍 ($\sim 1 \times 10^{-9}$ M 至 $\sim 410 \times 10^{-9}$ M) 且 $T_{1/2}$ 下降 >30 倍 (從 ~ 37 至 ~ 1 min)。在一個特殊的實施例中，該突變是 D238R。在某些實施例中，本發明之抗體或抗原結合片段與在 153、159、238 和 343 位置上含有兩個或兩個以上胺基酸殘基的 hPCSK9 的一個表位結合。

[0091] 如下所示，胺基酸殘基 153、159 或 343 的突變導致了親和力下降約 5 至 10 倍或 $T_{1/2}$ 類似的縮短。在一些特殊的實施例中，突變為 S153R、E159R 和 / 或 D343R。

[0092] 在某些實施例中，該抗體或抗原結合片段與包含 hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的胺基酸殘基 366 的 hPCSK9 上的一個表位結合。實驗結果 (表 27) 顯示，當 E366 發生突變時，mAb 300N 的親和力顯示約 50 倍的下降 ($\sim 0.7 \times 10^{-9}$ M 至 $\sim 36 \times 10^{-9}$ M) 且 $T_{1/2}$ 也類似地縮短 (從 ~ 120 至 ~ 2 min)。在一個特殊的實施例中，該突變是 E366K。

[0093] 本發明包括與本文所述的任何特殊代表性抗體一樣與表位結合的抗 PCSK9 抗體。類似地，本發明還包括與本文所述的任何特殊代表性抗體在與 PCSK9 或

PCSK9 片段結合過程中競爭的抗 PCSK9 抗體。

[0094] 使用本領域內已知的常規方法，可以容易地確定一種抗體是否與本發明之對照抗 PCSK9 抗體一樣與同樣的表位結合，或在結合過程中競爭。例如，為了確定一種試驗抗體是否與本發明之對照抗 PCSK9 抗體一樣與同樣的表位結合，就讓該對照抗體與 PCSK9 蛋白或肽在飽和條件下結合。然後，評估試驗抗體與該 PCSK9 分子結合的能力。如果該試驗抗體在與對照抗 PCSK9 抗體飽和結合之後能夠與 PCSK9 結合，就可得出結論，該試驗抗體和對照抗 PCSK9 抗體與不同的表位結合。在另一方面，如果該試驗抗體在與對照抗 PCSK9 抗體飽和結合之後不能與 PCSK9 分子結合，那麼該試驗抗體就可與本發明之對照抗 PCSK9 抗體所結合的同一表位結合。

[0095] 為了確定一種抗體是否與對照抗 PCSK9 抗體在結合過程中競爭，在兩個方向實施上述結合方法：在第一個方向，讓對照抗體與 PCSK9 分子在飽和條件下結合，然後評估試驗抗體與該 PCSK9 分子的結合。在第二個方向，讓試驗抗體與 PCSK9 分子在飽和條件下結合，然後評估對照抗體與該 PCSK9 分子的結合。如果在這兩個方向只有第一個（飽和）抗體能夠與 PCSK9 分子結合，那就可以得出結論，該試驗抗體與對照抗體在與 PCSK9 結合的過程中競爭。如同本領域專業人員所能理解的，與對照抗體在結合過程中競爭的抗體未必與對照抗體所結合的同一表位結合，但可與一個重疊或鄰近的表位結合而在空間上阻斷該對照抗體。

[0096] 如果每個抗體競爭性地抑制（阻斷）另一抗體與抗原的結合，兩個抗體就會與同一或重疊的表位結合。換言之，一種 1 倍、5 倍、10 倍、20 倍或 100 倍過量的抗體將抑制另一抗體的結合達至少 50%，但較佳的是 75%，90% 或甚至 99%，如競爭結合分析所測量（參閱例如 Junghans et al., Cancer Res. 1990 50: 1495-1502）。或者，如果抗原中降低或消除一種抗體結合的幾乎所有的胺基酸突變能降低或消除另一種抗體的結合，則兩種抗體具有相同的表位。如果降低或消除一種抗體結合的某些胺基酸突變也能降低或消除另一種抗體的結合，則兩種抗體具有重疊的表位。

[0097] 然後可進行其他常規實驗（例如肽突變和結合分析）以確定是否觀察到的試驗抗體的結合不足實際上是由於與對照抗體所結合的同一表位結合，或是否空間阻斷（或另一現象）是觀察到的結合不足的原因。這類實驗可採用 ELISA、RIA、表面電漿共振技術、流式細胞計量法或本領域內所具備的任何其他定量或定性的抗體結合分析。

[0098] 在一個特殊的實施例中，本發明包括一種抗 PCSK9 抗體或抗體的抗原結合片段，它與序列號為 SEQ ID NO:755 的 PCSK9 蛋白結合，其中該抗體或其片段與 PCSK9 和 PCSK9 蛋白變體之間的結合低於該抗體或片段與序列號為 SEQ ID NO:755 的 PCSK9 蛋白之間的結合的 50%。在一個特殊的實施例中，該 PCSK9 蛋白變體在 153、159、238 和 343 位置包含至少一個殘基突變。在一

個更特殊的實施例中，至少一個突變是 S153R、E159R、D238R 和 D343R。在另一個特殊的實施例中，該 PCSK9 蛋白變體包含至少一個位於 366 的突變。在一個特殊的實施例中，該 PCSK9 蛋白變體在 147、366 和 380 位置包含至少一個殘基突變。在一個更特殊的實施例中，該突變是 S147F、E366K 和/或 V380M。

免疫偶聯物

[0099] 本發明包括一種與治療基團（「免疫偶聯物」）如細胞毒素、化療藥物、免疫抑制劑或放射性同位素等偶聯的人抗 PCSK9 單株抗體。細胞毒素包括任何損害細胞的試劑。適宜於形成免疫偶聯物的細胞毒素和化療劑的例子是本領域內周知的。參閱如 WO 05/103081。

雙特異性

[0100] 本發明之抗體可以是單特異性的、雙特異性的，或多特異性的。多特異性 mAbs 抗體可以針對同一目標多肽的不同表位，或可含有針對一個以上目標多肽的抗原結合域。參閱，如 Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69。人抗 PCSK9 mAbs 抗體可連接到另一個功能分子，如另一個肽或蛋白質上，或與之共同表現。例如，一種抗體或其片段可與一種或多種其他分子實體如另一種抗體或抗體片段實現功能性（例如以化學偶聯、基因融合、非共價鍵連接或其他方式）連接，以產生具有第二種結合特異性的雙特異性或多特異性抗體。

[0101] 可用於本發明的代表性雙特異性抗體形式涉及使用第一個免疫球蛋白 (Ig) CH3 結構域和第二個 Ig CH3 結構域，其中第一個和第二個 Ig CH3 結構域相互之間相差至少一個胺基酸，且與無胺基酸差別的雙特異性抗體相比，其中至少一個胺基酸的差別降低了雙特異性抗體與蛋白 A 的結合力。在一個實施例中，第一個 Ig CH3 結構域與蛋白 A 結合，第二個 Ig CH3 結構域含有一個降低或消除與蛋白 A 結合的突變，例如一個 H95R 修飾（按照 IMGT 表現序列編號法；按照歐盟編號法則為 H435R）。第二個 CH3 結構域可進一步包含一個 Y96F 修飾（按照 IMGT 編號法；按照歐盟編號法則為 Y436F）。可在第二個 CH3 域內找到的其他修飾包括：在 IgG1 抗體的情況下為 D16E、L18M、N44S、K52N、V57M 和 V82I（按照 IMGT 編號法；按照歐盟編號法則為 D356E、L358M、N384S、K392N、V397M 和 V422I）；在 IgG2 抗體的情況下為 N44S、K52N 和 V82I（按照 IMGT 編號法；按照歐盟編號法則為 N384S、K392N 和 V422I）；以及在 IgG4 抗體的情況下為 Q15R、N44S、K52N、V57M、R69K、E79Q 和 V82I（按照 IMGT 編號法；按照歐盟編號法則為 Q355R、N384S、K392N、V397M、R409K、E419Q 和 V422I）。上述雙特異性抗體的各種變化形式均被認為是在本發明的範圍之內。

生物等效物

[0102] 本發明之抗 PCSK9 抗體和抗體片段包括某

些蛋白，這些蛋白含有不同於所述 mAbs 抗體的胺基酸序列的胺基酸序列，但保留了與人 PCSK9 結合的能力。當與母體序列比較時，這類變異的 mAbs 抗體和抗體片段包含一個或多個胺基酸的添加、缺失或取代，但顯示了與所述 mAbs 抗體的生物活性基本上相當的生物活性。類似地，當與所披露序列比較時，本發明之編碼抗 PCSK9 抗體的 DNA 序列含有的序列包含一個或多個核苷酸的添加、缺失或取代，但可編碼與本發明之抗 PCSK9 抗體或抗體片段基本上生物等效的抗 PCSK9 抗體或抗體片段。這類變異胺基酸和 DNA 序列的實例已在上面討論。

[0103] 如果兩種抗原結合蛋白或抗體是醫藥等效物或醫藥替換物，當在相似實驗條件下無論以單劑或以多劑方式以相同摩爾劑量給藥時，其吸收速率和程度均未顯示顯著差別，則它們被認為是生物等效的。某些抗體如果它們的吸收程度相當但吸收速率不相當，它們將被認為是等效物或醫藥替換物，並仍可被認為是生物等效的，因為這種吸收速率的差別是有意設計的並反映在標籤上，這種差別對於達到有效的體內藥物濃度是非關鍵性的（例如對於慢性用途），並被認為對於所研究的特定醫藥產品在醫學上是無關重要的。在一個實施例中，如果兩種抗原結合蛋白在安全性、純度和藥效方面沒有臨床意義上的差別，則它們是生物等效的。

[0104] 在一個實施例中，如果一名患者可以在對照產品和生物產品之間轉換一次或多次而不良副作用的風險並未如預期那樣增加，包括與無這種轉換的連續治療相比

在免疫原性方面無顯著的臨床變化或效率降低，則兩種抗原結合蛋白就是生物等效的。

[0105] 在一個實施例中，如果兩種抗原結合蛋白在使用條件下都以一種或多種共同的作用機制起作用，且這類機制是周知的，則它們就是生物等效的。

[0106] 生物等效性可以體內和體外的方法演示。生物等效性的測量包括，例如，（a）一種在人類或其他哺乳類動物體內的試驗，其中血液、血漿、血清或其他生物體液中抗體或其代謝物的濃度是作為時間的函數測定的；（b）一種體外試驗，該試驗已與人的體內試驗生物利用率數據建立相關聯繫並可根據人的體內試驗生物利用率數據合理預測；（c）一種人類或其他哺乳類動物的體內試驗，其中抗體（或其目標）適當的急性藥理作用是作為時間的函數測定的；以及（d）一種控制良好的臨床試驗，該試驗確定抗體的安全性、有效性，或生物利用率或生物等效性。

[0107] 本發明抗 PCSK9 抗體的生物等效變體可透過例如取代生物活性不需要的各種殘基或序列或刪除生物活性不需要的端部或內部殘基或序列而構建。例如，對於生物活性並非必需的半胱氨酸殘基可被刪除或被其他胺基酸取代，以防在復原時形成不必要或不正確的分子內二硫化物橋。

治療群體

[0108] 本發明提供了一些治療方法以治療需要使用

本發明組合物的人類患者。儘管改變生活方式和常規藥物治療往往能成功地降低膽固醇水平，但並非所有患者都能用這些手段達到推薦的目標膽固醇水平。儘管積極地採用常規治療，但各種各樣的症狀，如家族性高膽固醇血症（FH），似乎會抵制降低 LDL-C 水平的措施。純合和雜合家族性高膽固醇血症患者（hoFH、heFH）是與過早出現的動脈粥樣硬化血管疾病相關的症狀。但是，診斷為 hoFH 的患者在很大程度上對常規的藥物治療無反應且只有有限的治療選擇。具體而言，採用抑制膽固醇合成和上調肝臟 LDL 受體而降低 LDL-C 的抑制素進行治療，對 LDL 受體不存在或有缺陷的患者效果甚小。據最近報道，在用最高劑量抑制素治療的基因型確定的 hoFH 患者中，平均 LDL-C 下降還不到 20%。在此治療方案基礎上增加 10 mg/日的依澤替米貝（ezetimibe）導致 LDL-C 水平總共下降了 27%，但離最佳效果仍然相距甚遠。類似地，許多患者對抑制素無反應、用抑制素治療對病情的控制較差，或不能耐受抑制素治療；一般而言，這些患者用其他治療方式不能達到對膽固醇的控制。對於能克服現有治療措施之缺點的新治療方法有著很大的尚未滿足的需要。

[0109] 可以本發明之方法治療的具體人群包括需要 LDL 血漿析離的患者、PCSK9 激活（GOF）突變的患者、雜合家族性高膽固醇血症患者（heFH）；不耐受抑制素或抑制素無法控制的原發性高膽固醇血症患者；以及具有患高膽固醇血症的危險但可進行預防性治療的患者。

治療給藥和配方

[0110] 本發明提供了一些含有本發明之抗 PCSK9 抗體或其抗原結合片段的治療組合物。本發明之治療組合物將與適宜的載體、賦形劑以及其它加入配方中改善轉移、遞送、耐受性等的製劑一起施用。在藥劑化學師眾所周知的處方集裏可以找到大量的適宜配方。雷氏藥學大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.)。這些配方包括，如粉劑、糊劑、油膏、凝膠、蠟劑、油劑、脂類、含有脂（陽離子或陰離子）的泡囊（如 LIPOFECTIN™）、DNA 偶聯物、無水吸收性糊劑、水包油或油包水乳劑、乳膠狀碳蠟（各種分子量的聚乙二醇）、半固體狀凝膠以及含有聚乙二醇的半固體狀混合物。還可參閱 Powell et al. Compendium of Excipients for Parenteral Formulations（非腸道用配方之賦形劑概論），PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311。

[0111] 其劑量可根據即將受藥的受試者的年齡和體形大小、目標疾病、病症、給藥途徑等因素而改變。當本發明之抗體用於治療與 PCSK9 相關的各種病症和疾病，包括高膽固醇血症、與 LDL 和載脂蛋白 B 相關的疾病，以及脂質代謝疾病等時，對於一名成年患者而言以靜脈輸入本發明之抗體是有利的。通常是按照約 0.01 至約 20 mg/kg 體重，較佳的是按照約 0.02 至 7、約 0.03 至約 5，或約 0.05 至約 3 mg/kg 體重的單一劑量輸入。取決於病症的嚴重程度，治療的頻率和持續時間可以調節。

[0112] 各種給藥系統是周知的並可用於本發明之醫藥組合物的給藥，例如封裝於脂質體、微粒、微膠囊中、能表現突變體病毒的重組細胞、受體介導的胞吞作用（參閱例如 Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432）。給藥方法包括但不限於皮內、肌內、腹腔內、靜脈、皮下、經鼻、硬膜外以及經口給藥。該組合物可以任何方便的途徑給藥，例如，輸注或快速注射，經上皮或粘膜（例如口腔黏膜、直腸和腸黏膜等）吸收，並可與其它生物活性劑一起給藥。給藥方式可以是全身性或局部性的。

[0113] 該醫藥組合物也可以微囊尤其是脂質體形式給藥（參閱 Langer (1990) Science 249:1527-1533；Treat et al. (1989) in Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer（脂質體用於傳染病和癌症治療），Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp.353-365；Lopez-Berestein, ibid., pp.317-327；一般參閱同上）。

[0114] 在某些情況下，該醫藥組合物可以一種控制性釋放系統給藥。在一個實施例中，可使用一個泵（參閱 Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201）。在另一個實施例中，可採用聚合物材料；參閱 Medical Applications of Controlled Release, Langer and Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974)。在又一個實施例中，可將一種控制釋放系統置於該組合物目標的附件，從而只需要全身性劑量的一部分（參閱例如，Goodson, in Medical Applications of Controlled Release（控制釋放的醫

學應用)，出處同上，vol. 2, pp. 115-138, 1984)。

[0115] 可注射製劑可包括靜脈注射、皮下、皮內和肌內注射、滴注輸液等劑型。這些可注射製劑可以公知的方法製備。例如，可以將上述抗體或其鹽溶解、懸浮或乳化在無菌水介質或通常用於注射的油性介質中，以此方式製備該可注射製劑。作為注射用的水介質有例如生理鹽水、含葡萄糖和其他助劑的等滲溶液等，可結合使用適當的增溶劑，如醇（如乙醇）、多元醇（如丙二醇、聚乙二醇），非離子型表面活性劑[例如聚山梨醇酯 80、HCO- 50（氫化蓖麻油的聚氧乙烯（50 摩爾）加合物）]等。作為油性介質，可採用例如芝麻油、豆油等，可結合使用增溶劑，如苯甲酸苯甲酯、苯甲醇等。如此製備的注射液最好是裝入一種適當的安瓿瓶中。本發明之醫藥組合物可用標準的針頭和針筒經皮下或靜脈注射。此外，對於皮下給藥，一種筆型給藥裝置可方便地用於本發明之醫藥組合物的給藥。這種筆型給藥裝置可以重複使用或一次性使用。可重複使用的筆型給藥裝置一般採用一種可更換的含醫藥組合物的藥筒。一旦藥筒內所有醫藥組合物均已輸出、藥筒變空，則可方便地丟棄空藥筒，並用一個含醫藥組合物的新藥筒取代。該筆型給藥裝置就可重複使用。在一次性使用的筆型給藥裝置中，沒有可更換的藥筒。而是，該一次性使用的筆型給藥裝置有一個預先充滿醫藥組合物的貯液器。一旦該貯液器內醫藥組合物用完，整個裝置則被丟棄。

[0116] 許多可重複使用的筆型和自動注射給藥裝置

已用於本發明之醫藥組合物的皮下給藥。其例子包括但當然不限於 AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, 英國)、DISETRONIC™ 筆 (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, 瑞士)、HUMALOG MIX 75/25™ 筆、HUMALOG™ 筆、HUMALIN 70/30™ 筆 (Eli Lilly and Co., 印第安納州印第安納波利斯)、NOVOPEN™ I、II 和 III 型 (Novo Nordisk, 哥本哈根, 丹麥)、NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, 哥本哈根, 丹麥)、BD™ 筆 (Becton Dickinson, 新澤西州富蘭克林湖)、OPTIPEN™、OPTIPEN PRO™、OPTIPEN STARLET™, 以及 OPTICLIK™ (sanofi-aventis, 德國法蘭克福), 僅此列舉幾個品牌。用於本發明之醫藥組合物皮下給藥的一次性使用的筆型給藥裝置的例子包括但當然不限於 SOLOSTAR™ 筆 (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), 以及 KWIKPEN™ (Eli Lilly)。

[0117] 有利的是, 上述口服或注射用醫藥組合物是製備成單位劑量的劑型, 以包含一定劑量的活性成分。這種單位劑量的劑型包括例如片劑、丸劑、膠囊、注射液 (安瓿)、栓劑等。單位劑量的上述抗體含量一般為每劑約 5 至約 500 mg; 尤其是注射劑型, 首選的是上述抗體含量為約 5 至約 100 mg, 其他劑型中抗體含量為約 10 至約 250 mg。

[0118] 本發明提供了一些治療方法, 其中將本發明之抗體或抗體片段用於治療各種涉及 hPCSK9 的高膽固醇血症。本發明之抗 PCSK9 抗體或抗體片段對於高膽固醇血

症及類似病症的治療是尤其有用的。複合療法可包括本發明之抗 PCSK9 抗體與例如一種或多種藥劑結合，該藥劑 (1) 透過抑制 3-羥基-3-甲基戊二醯(HMG)-輔酶 A (CoA)還原酶能夠誘導膽固醇合成的細胞清除，如西利維司汀 (cerovastatin)、阿托伐他汀 (atorvastatin)、辛伐他汀 (simvastatin)、匹伐他汀 (pitavastatin)、瑞舒伐它汀 (rosuvastatin)、氟伐他汀 (fluvastatin)、洛伐他汀 (lovastatin)、普伐他汀 (pravastatin)；(2) 能夠抑制膽固醇吸收和/或膽汁酸再吸收；(3) 能夠增加脂蛋白分解代謝 (如煙酸)；以及在膽固醇如 22-羥基膽固醇的清除過程中起作用的 LXR 轉錄因子的活化劑，或一種固定的結合如依澤替米貝 (ezetimibe) 加辛伐他汀 (simvastatin)；一種抑制素加膽汁樹脂 (如消膽胺 (cholestyramine)、降脂樹脂 II (colestipol)、考來維侖 (colesevelam)，煙酸與一種抑制素的固定結合 (如煙酸加洛伐他汀)；或與其他降脂質藥劑如歐米加-3-脂肪酸乙酯 (如 omacor) 的固定結合。

【實施方式】

實例

[0119] 舉出以下實例是為了向本領域一般技術人員就如何利用本發明之方法和組合物提供一個完整的披露和說明，並非是為了限制被發明者視為其發明的範圍。已作出許多努力以確保所用數字的準確性，但也應考慮到某些實驗誤差和偏差。除非另有說明，分子量是指平均分子量，溫度是指攝氏度，壓力是指大氣壓或接近大氣壓。

實例 1：抗人 PCSK9 的人抗體的產生

[0120] 將 VELOCIMMUNE™ 小鼠用人 PCSK9 免疫，並以抗原特異免疫測定法用這些小鼠的血清以監測抗原免疫反應。從顯示較高抗 hPCSK9 抗體效價的免疫小鼠的脾臟收穫表現 B 細胞的抗 hPCSK9，並與小鼠骨髓瘤細胞融合以形成融合瘤。使用如下所述的分析法篩選該融合瘤以鑑定表現 hPCSK9 特異性抗體的細胞系。該分析法鑑定了幾種產生嵌合的抗 hPCSK9 抗體的細胞系，這些抗體分別以 H1M300、H1M504、H1M505、H1M500、H1M497、H1M498、H1M494、H1M309、H1M312、H1M499、H1M493、H1M496、H1M503、H1M502、H1M508、H1M495 以及 H1M492 表示。

[0121] 如美國專利 2007/0280945A1 中所述，人 PCSK9 特異性抗體還可從經抗原免疫的 B 細胞直接分離而不與骨髓瘤細胞融合。選殖重鏈和輕鏈可變域以產生完全人抗 hPCSK9 抗體，分別以 H1H313、H1H314、H1H315、H1H316、H1H317、H1H318、H1H320、H1H321 以及 H1H334 表示。表現這些抗體的穩定的重組 CHO 細胞系得以確定。

實例 2：基因利用分析

[0122] 為了分析所產生 mAbs 的結構，對編碼抗體可變區的核酸進行了選殖和測序。經 N-端胺基酸測序證實了預測的可變區胺基酸序列。從 mAbs 的核酸序列和預測

的胺基酸序列出發，為每種抗體鏈鑑定了基因的用途。

表 1

抗體	重鏈可變區			輕鏈可變區	
	VH	D	JH	VK	JK
H1H 313	3-13	1-26	4	3-15	3
H1H 314	3-33	3-3	4	1-5	2
H1H 315	3-33	3-3	4	4-1	1
H1H 316	3-23	7-27	2	4-1	2
H1H 317	3-13	1-26	4	1-6	1
H1H 318	4-59	3-10	6	1-9	1
H1H 320	1-18	2-2	6	2-30	1
H1H 321	2-5	1-7	6	2-28	4
H1H 334	2-5	6-6	6	2-28	4
H1 M30 0	3-7	2-8	6	2-28	4
H1 M50 4	3-30	2-8	6	2-28	4
H1 M50 5	3-30	2-8	6	2-28	4
H1 M50 0	2-5	5-5	6	2-28	4
H1 M49 7	1-18	2-2	6	2-30	2

H1 M49 8	3-21	2-2	4	1-5	2
H1 M49 4	3-11	5-12	6	3-20	4
H1 M30 9	3-21	6-13	4	1-5	1
H1 M31 2	3-21	6-13	4	1-5	1
H1 M49 9	3-21	6-13	4	1-5	1
H1 M49 3	3-21	6-13	4	1-5	1
H1 M49 6	3-13	6-19	4	3-15	3
H1 M50 3	1-18	2-2	6	2-28	1
H1 M50 2	3-13	6-13	4	3-15	3
H1 M50 8	3-13	6-13	4	3-15	3
H1 M49 5	3-9	4-17	6	1-9	3
H1 M49 2	3-23	3-3	2	3-20	4

實施例 3：抗原結合親和力測定

[0123] hPCSK9 與上述融合瘤細胞系所產生的 mAbs 結合的平衡解離常數 (K_D) 是根據實時生物傳感器表面電漿共振分析 (BIACORE™ T100) 的表面動力學測定的。透過與 BIACORE™ 芯片直接化學偶聯而產生山羊抗小鼠 IgG 多株抗體，以 4 $\mu\text{l}/\text{min}$ 的流量將每種抗體捕獲在其表面上達 90 秒鐘，以形成捕獲抗體表面。將濃度為 50 nM 或 12.5 nM 的 hPCSK9-myc-myc-his (hPCSK9-mmh) 注射在該捕獲抗體的表面上，流量為 50 $\mu\text{l}/\text{min}$ ，注射 300 秒鐘，並於 25°C 或 37°C 監測抗原-抗體解離過程達 15 分鐘 ($K_D = \text{pM}$; $T_{1/2} = \text{min}$)。

表 2

抗體	25°C		37°C	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
H1M300	399	170	1510	32
H1M309	29.9	7461	537	326
H1M312	0.225	15568	432	392
H1M493	46.5	4921	522	341
H1M494	870	114	2350	30
H1M495	440	222	7500	19
H1M496	254	257	421	118
H1M497	20.1	5801	480	290
H1M498	6400	30	7500	14
H1M499	106	2253	582	316
H1M500	1400	91	6010	15
H1M502	78.3	958	411	151
H1M503	510	118	1880	30
H1M504	3470	35	11200	6
H1M505	2740	42	9200	6
H1M508	138	572	442	139
H1M510	1070	68	3960	10

[0124] hPCSK9 與直接分離脾細胞所產生的 mAbs 結合的平衡解離常數 (K_D) 是根據實時生物傳感器表面電漿共振分析 (BIAcore™ T100) 的表面動力學測定的。透過與 BIAcore™ 芯片直接化學偶聯而產生山羊人 IgG 多株抗體，以 2 ul/min 的流量將每種選定的抗體捕獲在其表面上達 6 秒鐘，以形成捕獲抗體表面。將濃度為 50 nM 或 12.5 nM 的人 PCSK9-mmh 注射在該捕獲抗體的表面上，流量為 70 ul/min，注射 5 分鐘，並於 25°C 或 37°C 監測抗原-抗體解離過程達 15 分鐘 ($K_D = \text{pM}$; $T_{1/2} = \text{min}$)

表 3

抗體	25°C		37°C	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
H1H313P	244	230	780	60
H1H314P	3990	65	3560	43
H1H315P	129	151	413	35
H1H316P	377	42	1080	11
H1H317P	30400	137	18600	70
H1H318P	972	59	1690	28
H1H320P	771	28	1930	8
H1H321P	865	106	3360	23
H1H334P	3750	46	15900	8

[0125] 選定 mAbs 與標記恒河猴 (*Macaca mulata*) PCSK9 (mmPCSK9; SEQ ID NO:756) (mmPCSK9-mmh) 於 25°C 的解離速率 (kd) 以如上所述方式確定。

表 4

抗體	kd (1/s)	T _{1/2} (min)
H1H313P	2.92 x 10 ⁻⁵	396
H1H318P	3.69 x 10 ⁻³	3
H1H334P	8.06 x 10 ⁻³	1
H1H315P	2.29 x 10 ⁻⁴	51
H1H316P	2.29 x 10 ⁻⁴	51
H1H320P	3.17 x 10 ⁻⁴	36
H1M300	1.52 x 10 ⁻⁴	76
H1M504	5.04 x 10 ⁻⁴	23
H1M497	6.60 x 10 ⁻⁵	175
H1M503	8.73 x 10 ⁻⁵	132
H1M496	4.45 x 10 ⁻⁵	260

實例 4：pH 值對抗原結合親和力的影響

[0126] 按照如上所述評估了 pH 值對 CHO 細胞產生的全人源抗 hPCSK9 mAbs 的抗原結合親和力的影響。所測試的 mAbs 是全人源 H1H316P (「316P」) (HCVR/LCVR SEQ ID NO:90/92；CDR 序列 SEQ ID NO:76/78/80 和 84/86/88) 以及 H1M300N (「300N」) (HCVR/LCVR SEQ ID NO:218/226；CDR 序列 SEQ ID NO:220/222/224 和 228/230/232)。將 hPCSK9-mmh 以高密度 (約 35 至 45 共振單位，RU) 或低密度 (約 5 至 14 RU) 捕獲在抗 myc mAb 表面。將濃度為 50 nM 的每種抗體的 HBST 溶液 (pH 7.4 或 pH 5.5) 於 25°C 注射在捕獲的 hPCSK9 抗體表面，流量為 100 µl/ml，注射 1.5 分鐘，並監測抗原-抗體解離過程達 10 分鐘。對照抗體 I：抗 hPCSK9 mAb SEQ ID NO:79/101 (WO 2008/063382) (K_D = pM；T_{1/2} = min)。

表 5

抗體	高 hPCSK9 密度表面				低 hPCSK9 密度表面			
	pH 7.4		pH 5.5		pH 7.4		pH 5.5	
	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
316P	191	74	144	83	339	45	188	58
300N	65	507	1180	26	310	119	1380	13
對照物 I	20000	29	ND	ND	ND	ND	ND	ND

[0127] 按照如上所述以改進的 BIACORE™分析法於 pH 7.4 或 pH 5.5 測定 316P 和 300N 的抗原結合特性。簡言之，以胺偶聯法將 mAbs 固定在 BIACORE™ CM5 傳感芯片上。將 11 至 100 nM 不同濃度 myc-myc-his 標記的 hPCSK9、小鼠 PCSK9 (mPCSK9, SEQ ID NO:757)、含有 D374Y 獲得功能 (GOF) 點突變的 hPCSK9 (hPCSK9 (D374Y))、獼猴 (*Macaca fascicularis*) PCSK9 (mfPCSK9, SEQ ID NO:761) (mfPCSK9)、大鼠 (*Rattus norvegicus*) PCSK9 (rPCSK9, SEQ ID NO:763) 以及 his 標記的敘利亞金倉鼠 (*Mesocricetus auratus*) PCSK9 (maPCSK9, SEQ ID NO:762) (maPCSK9)，以 100 µl/ml 流量注射在抗體表面達 1.5 min，並於 25°C (表 6) 或 37°C (表 7) 實時監測抗原-抗體解離過程達 5 分鐘。對照抗體 II：抗 hPCSK9 mAbs SEQ ID NO:67/12 (WO 2009/026558)。注：在實驗條件下未觀察到結合現象 (K_D = pM；T_{1/2} = min)。

表 6 25°C 溫度下 pH 值的影響

抗原	316P	
	pH 7.4	pH 5.5

	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
hPCSK9-mmh	1260	36	22	39
mPCSK9-mmh	4460	10	63	11
hPCSK9(D347Y)-mmh	2490	15	166	13
mfPCSK9-mmh	1420	42	8	23
maPCSK9-h	8350	8	87	8
rPCSK9-mmh	24100	2	349	5
	300N			
hPCSK9-mmh	1100	76	3100	5
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	1310	46	9030	3
mfPCSK9-mmh	2170	31	38500	.4
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	對照物 I			
hPCSK9-mmh	33100	14	1740	31
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	71000	11	7320	30
mfPCSK9-mmh	362000	0.2	67200	3
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	對照物 II			
hPCSK9-mmh	143	266	2	212
mPCSK9-mmh	3500	11	33	12
hPCSK9(D347Y)-mmh	191	155	49	56
mfPCSK9-mmh	102	262	12	63
maPCSK9-h	6500	3	ND	ND
rPCSK9-mmh	22400	2	106	5

表 7 37°C 溫度下 pH 值的影響

抗原	316P			
	pH 7.4		pH 5.5	
	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
hPCSK9-mmh	4000	9	142	11
mPCSK9-mmh	12200	3	13600	3
hPCSK9(D347Y)-mmh	6660	4	1560	5

mfPCSK9-mmh	3770	11	44	5
maPCSK9-h	21700	2	ND	ND
rPCSK9-mmh	55100	2	399	1
	300N			
hPCSK9-mmh	2470	20	11900	1
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	2610	14	28000	1
mfPCSK9-mmh	2170	31	38500	0.4
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	對照物 I			
hPCSK9-mmh	45900	0.1	11300	3
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
hPCSK9(D347Y)-mmh	169000	0.4	27000	3
mfPCSK9-mmh	500000	0.6	5360	0.3
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
	對照物 II			
hPCSK9-mmh	284	87	20	44
mPCSK9-mmh	8680	3	89	3
hPCSK9(D347Y)-mmh	251	57	483	26
mfPCSK9-mmh	180	127	214	65
maPCSK9-h	8830	0.5	ND	ND
rPCSK9-mmh	30200	1	233	1

實例 5：抗 hPCSK9 mAbs 與含有點突變 D374Y 的 hPCSK9 之結合

[0128] 選定的抗 hPCSK9 mAbs 與含有獲得功能 (GOF) 點突變 D374Y 的 hPCSK9(hPCSK9(D374Y)-mmh) 的結合親和力是按照如上所述方法測定的。透過與 BIACORE™ 芯片直接化學偶聯而產生山羊抗人 IgG 多株抗體，以 40 ul/min 的流量將每種抗體捕獲在其表面上達 8 至 30 秒鐘，以形成捕獲抗體表面。將濃度為 1.78 nM 至 100 nM 的 hPCSK9(D374Y)-mmh 注射在該捕獲抗體的表面

上，流量為 50 μ l/min，注射 5 分鐘，並於 25°C 監測 hPCSK9(D374Y)-mmh 和抗體解離過程達 15 分鐘：對照抗體 III: 抗 hPCSK9 mAbs SEQ ID NO:49/23 (WO 2009/026558) (K_D = pM ; $T_{1/2}$ = min) 。

表 8

抗體	K_D	$T_{1/2}$
316P	1780	14
300N	1060	49
對照物 I	23600	25
對照物 II	66	216
對照物 III	1020	126

實例 6：抗 hPCSK9 mAbs 的結合特異性

[0129] 將 316P、300N 和對照抗體 I 抗 hPCSK9 mAbs 捕獲在 BIACORE™2000 胺偶聯的抗 hFc CM5 芯片上。將標記的 (myc-myc-his) 人 PCSK9、人 PCSK1 (hPCSK1) (SEQ ID NO:759)、人 PCSK7 (hPCSK7) (SEQ ID NO:760)，或小鼠 PCSK9 注射 (100 nM) 在捕獲的 mAb 表面上，並於 25°C 結合 5 分鐘。記錄 RU 的變化。結果：300N 和對照抗體 I 僅與 hPCSK9 結合，而 316P 則與 hPCSK9 和 mPCSK9 兩者都結合。

[0130] 以 ELISA 測定了抗 hPCSK9 mAbs 的結合特異性。簡言之，將抗 hPCSK9 抗體塗覆在一個 96 孔板上。將 1.2 nM 人 PCSK9-mmh、mPCSK9-mmh、maPCSK9-h、hPCSK1-mmh 或 hPCSK7-mmh 加至抗體塗覆的板上，並於室溫培養 1 小時。然後以 HRP 綴合的抗 His 抗體檢測與板結合的 PCSK 蛋白。結果顯示，316P 與人、小鼠和倉

鼠 PCSK9 結合，而 300N 和對照抗體 I 僅與 hPCSK9 結合。所有抗 hPCSK9 mAbs 均不顯示與 hPCSK1 或 hPCSK7 的顯著結合。

實例 7：抗 hPCSK9 mAbs 的交叉反應性

[0131] 用 BIACORE™3000 測定抗 hPCSK9 mAbs 與 mmPCSK9、mfPCSK9、mPCSK9、maPCSK9 或 rPCSK9 的交叉反應性。將抗 hPCSK9 mAbs 捕獲在透過與 BIACORE™芯片直接化學偶聯而產生的抗 hFc 的表面上。將純化的帶標記的 hPCSK9、hPCSK9(D374Y)、mmPCSK9、mfPCSK9、mPCSK9、maPCSK9 或 rPCSK9 分別以 1.56 nM 至 50 nM 的濃度於 25°C 或 37°C 注射在抗體表面。測定 316P、300N、對照 I、對照 II 或對照 III 與 PCSK9 蛋白之間的結合 ($K_D = \text{pM}$ ； $T_{1/2} = \text{min}$)。

表 9 316P mAb

抗原	37°C		25°C	
	K_D	$T_{1/2}$	K_D	$T_{1/2}$
hPCSK9-mmh	1800	9	580	36
hPCSK9(D374Y)-mmh	4200	4	1690	15
mmPCSK9-mmh	1800	21	550	92
mfPCSK9-mmh	1800	11	520	60
mPCSK9-mmh	4700	3	2300	11
maPCSK9-h	19000	1	6810	5
rPCSK9-mmh	37500	1	14500	2

表 10 300N mAb

	37°C	25°C

抗原	37°C		25°C	
	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
hPCSK9-mmh	2400	22	740	110
hPCSK9(D374Y)-mmh	2200	14	900	65
mmPCSK9-mmh	1600	26	610	79
mfPCSK9-mmh	3800	11	1500	45
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB

表 11 對照 I mAb

抗原	37°C		25°C	
	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
hPCSK9-mmh	226000	2	27500	16
hPCSK9(D374Y)-mmh	ND	ND	23600	25
mmPCSK9-mmh	420000	3	291000	2
mfPCSK9-mmh	14300	10	24900	14
mPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB
maPCSK9-h	NB	NB	NB	NB
rPCSK9-mmh	NB	NB	NB	NB

表 12 對照 II mAb

抗原	37°C		25°C	
	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
hPCSK9-mmh	91	162	61	372
hPCSK9(D374Y)-mmh	93	90	66	216
mfPCSK9-mmh	33	252	26	546
mPCSK9-mmh	4700	3	2300	11
maPCSK9-h	60800	0.4	25000	2
rPCSK9-mmh	14100	1	6900	3

表 13 對照 III mAb

抗原	37°C		25°C	
	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
hPCSK9-mmh	380	378	490	450
hPCSK9(D374Y)-mmh	130	660	1000	126
mfPCSK9-mmh	110	750	340	396
mPCSK9-mmh	33500	1	10900	4
maPCSK9-h	780	107	2100	67
rPCSK9-mmh	NB	NB	33200	2

實例 8：抑制 hPCSK9 和 hLDLR 域之間的結合

[0132] 使用 BIACORE™ 3000 評估選定抗 hPCSK9 mAbs 阻斷 hPCSK9 與人 LDLR 全長胞外域 (hLDLR-ecto SEQ ID NO:758)、hLDLR EGF-A 域 (SED ID NO:758 的 313-355 胺基酸)、或 hLDLR EGF-AB 域 (SED ID NO:758 的 314-393 胺基酸) (LDLR Genbank 編號 NM_000527) 結合的能力。簡言之，以胺偶聯法將 hLDLR-ecto、EGF-A-hFc 或 EGF-AB-hFc 蛋白偶聯在 CM5 芯片上，以產生受體或受體片段表面。將 62.5 nM (2.5 倍過量於抗原) 的抗 hPCSK9 mAbs 與 25 nM hPCSK9-mmh 預混合，然後於 25°C 溫育 40 分鐘使抗體-抗原結合達到平衡以形成平衡溶液。於 25°C 將平衡溶液以 2 μ l/min 流量注射在受體或受體片段表面達 40 分鐘。測定因抗 hPCSK9 mAbs 與 hLDLR-ecto、EGF-A-hFc 或 EGF-AB-hFc 的結合而引起的 RU 變化。結果顯示，H1H316P 和 H1M300N 阻斷了 hPCSK9-mmh 與 hLDLR-ecto、hLDLR EGF-A 域以及 hLDLR EGF-AB 域的結合；H1H320P 阻斷了 hPCSK9-mmh 與 hLDLR-ecto 以及 hLDLR EGF-A 域的

結合；以及 H1H321P 阻斷了 hPCSK9-mmh 與 hLDLR EGF-A 域的結合。

[0133] mAbs 阻斷 hPCSK9 與 hLDLR-ecto、hLDLR EGF-A 域或 hLDLR EGF-AB 域結合的能力也是用基於 ELISA 的免疫分析法評估的。簡言之，分別以 2 $\mu\text{g/ml}$ 濃度將 hLDLR-ecto、hLDLR EGF-A-hFc 或 hLDLR EGF-AB-hFc 塗覆在 96 孔板上，於 4°C 在 PBS 緩衝液中培養過夜，並用 BSA 阻斷非特異性結合位點。用此板在以不同濃度抗 hPCSK9 mAbs 預平衡的 PCSK9-mmh 溶液中測量游離 hPCSK9-mmh。將定量的 hPCSK9-mmh (500 pM) 與 0 至~50 nM 不同量的抗體系列溶液預混合，然後在室溫 (RT) 下溫育 1 小時使抗體-抗原結合達到平衡。將此平衡樣品溶液轉移至受體或受體片段塗覆的培養板上。結合 1 小時後，洗滌此培養板並用 HRP 輟合的 myc 抗體檢測結合的 hPCSK9-mmh。測定 IC₅₀ 值 (以 pM 為單位)，其定義為使得與板上塗覆的受體或受體片段結合的 hPCSK9-mmh 下降 50%所需的抗體量。結果顯示，在中性 pH (7.2) 和酸性 pH (5.5) 條件下，特異性 mAbs 均功能性地阻斷 PCSK9 與三種受體的結合。

表 14

Ab	pH 7.2			pH 5.5		
	培養板塗覆表面					
	hLDLR-ecto	EGF-A	EGF-AB	hLDLR-ecto	EGF-A	EGF-AB
316P	<125	<125	<125	<125	<125	<125
300N	144	146	<125	1492	538	447

對照物 I	-	>100,000	>100,000	-	>100,000	>100,000
對照物 II	288	510	274	411	528	508
對照物 III	303	635	391	742	787	1073

[0134] mAbs 阻斷 hPCSK9 GOF 突變體 hPCSK9(D374Y)-mmh 與 hLDLR EGF-A 域或 hLDLR EGF-AB 域 (IC_{50} 值，以 pM 為單位) 結合的能力也是用上述基於 ELISA 的免疫分析法使用定量的 0.05 nM hPCSK9(D374Y)-mmh 評估的。

表 15

表 15

	pH 7.2		pH 5.5	
	培養板塗覆表面			
	EGF-A	EGF-AB	EGF-A	EGF-AB
316P	203	139	1123	1139
300N	135	142	3463	3935
對照物 I	>100,000	>100,000	>100,000	>100,000
對照物 II	72	57	129	118
對照物 III	537	427	803	692

[0135] mAbs 阻斷 mmPCSK9 或 mPCSK9 與 hLDLR-ecto 域、hLDLR EGF-A 域或 hLDLR EGF-AB 域 (IC_{50} 值，以 pM 為單位) 結合的能力，是在中性 pH (7.2) 條件下使用定量的 1 nM mmh 標記的 mmPCSK9 或 1 nM mPCSK9，用上述基於 ELISA 的免疫分析法評估的。

表 16

	1 nM mmPCSK9-mmh			1 nM mPCSK9-mmh	
	hLDLR-ecto	EGF-A	EGF-AB	EGF-A	EGF-AB
316P	<250	<250	<250	<250	<250
300N	255	256	290	>33000	>33000

[0136] mAbs 阻斷 hPCSK9、mmPCSK9、rPCSK9、maPCSK9、mfPCSK9 或 mPCSK9 與 hLDLR EGF-A 域結合的能力 (IC_{50} 值，以 pM 為單位)，是在中性 pH (7.2) 條件下 (表 17) 或酸性 pH 條件下 (5.5，表 18)，使用定量的 0.5 nM hPCSK9-mmh、1 nM mmPCSK9-mmh、1 nM rPCSK9-mmh、1 nM maPCSK9-mmh、0.3 nM mfPCSK9-mmh 或 1 nM mPCSK9-mmh，用上述基於 ELISA 的免疫分析法評估的。

表 17

	hPCSK9	mmPCSK9	rPCSK9	maPCSK9	mfPCSK9	mPCSK9
316P	<125	<250	2662	349	75	305
300N	182	460	>100000	>100000	473	>100000
對照物 I	-	>100000	>100000	>100000	>100000	>100000
對照物 II	146	83	2572	2038	361	855
對照物 III	249	293	>100000	245	572	>100000

表 18

	hPCSK9	mmPCSK9	rPCSK9	maPCSK9	mPCSK9
316P	<125	<250	42880	1299	991

300N	223	3704	>100000	>100000	>100000
對 照 物 I	>10000	>100000	>100000	>100000	>100000
對 照 物 II	154	<250	11640	8339	2826
對 照 物 III	390	376	>100000	414	>100000

[0137] 316P 和對照抗體 I 阻斷 hPCSK9 與 hLDLR 結合的能力也被測定。簡言之，以胺偶聯法將重組 hLDLR 或 hLDLR-EGFA-mFc 固定在 BIACORE™ CM5 芯片上。將 100 nM 的 hPCSK9-mmh 和 316P、對照抗體 I mAb 或一種非 hPCSK9 特異性 mAb（分別為 250 nM）抗原-抗體混合物於室溫下培養 1 小時，然後於 25°C 以流量 10 μ l/ml 注射在 hLDLR 或 hLDLR-EGFA 表面上達 15 分鐘。記錄因混合物中游離 hPCSK9-mmh 與 hLDLR 或 hLDLR-EGFA 的結合而引起的 RU 變化。hPCSK9 與 hLDLR 或 hLDLR-EGFA 的結合完全被 316P 和 300N 阻斷，但未被對照抗體 I mAb 阻斷。

實例 9：表位作圖

[0138] 為了測定表位結合特異性，產生了三種嵌合的 PCSK9-mmh 蛋白，其中用小鼠 PCSK9 域取代了特異性人 PCSK9 域。嵌合蛋白#1 由一個小鼠 PCSK9 前結構域（SEQ ID NO:757 的胺基酸殘基 1-155）接著一個人 PCSK9 催化域（SEQ ID NO:755 的殘基 153-425）及一個小鼠 PCSK9 C-端域（SEQ ID NO:757 的殘基 429-694）（mPro-hCat-mC-term-mmh）組成。嵌合蛋白#2 由一個人

PCSK9 前結構域 (SEQ ID NO:755 的殘基 1-152) 接著一個小鼠 PCSK9 催化域 (SEQ ID NO:757 的殘基 156-428) 及一個小鼠 PCSK9 C-端 (hPro-mCat-mC-term-mmh) 組成。嵌合的蛋白#3 由小鼠 PCSK9 前結構域和一個小鼠 PCSK9 催化域接著一個人 PCSK9 C-端域 (SEQ ID NO:755 的殘基 426-692) (mPro-mCat-hC-term-mmh) 組成。此外，產生了含有點突變 D374Y 的 hPCSK9 (hPCSK9(D374Y)-mmh)。

○

[0139] mAbs 與試驗蛋白 hPCSK9-mmh、小鼠 PCSK9-mmh、嵌合蛋白 #1、#2 和 #3，以及 hPCSK9(D374Y)-mmh 的結合特异性以如下方式測試：將 mAbs 塗覆在 96 孔板上於 4°C 過夜，然後將每種試驗蛋白 (1.2 nM) 加到板上。於室溫結合 1 小時之後，洗滌培養板並用 HRP-耦合的抗 myc 多株抗體檢測結合的試驗蛋白 (++ = OD>1.0；+ = OD 0.4 - 1.0；- = OD < 0.4)。

表 19

○

抗體	hPCSK9	mPCSK9	嵌合蛋白			hPCSK9(D374Y)
			#1	#2	#3	
H1M300	++	-	++	+	-	++
H1M309	++	-	-	-	++	++
H1M312	++	-	-	-	++	++
H1M492	++	-	-	-	-	+
H1M493	++	-	-	-	++	++
H1M494	++	-	-	+	++	++
H1M495	++	-	-	-	++	++
H1M496	++	-	-	-	++	++
H1M497	++	-	-	++	+	++
H1M498	++	-	-	-	+	++

H1M499	++	-	-	-	++	++
H1M500	++	-	++	-	-	++
H1M502	++	-	-	-	++	++
H1M503	++	-	-	++	-	++
H1M504	++	-	-	-	-	+
H1M505	++	-	++	+	-	++
H1M508	++	-	-	-	++	++
H1H318P	++	-	++	-	-	++
H1H334P	++	-	++	-	-	++
H1H316P	++	++	++	++	++	++
H1H320P	++	-	-	++	-	++
對照物 I	++	-	-	-	++	++

[0140] 按照上述方法測試了 316P、300N 及對照抗體抗 hPCSK9 mAbs 與 hPCSK9-mmh、mPCSK9-mmh、mmPCSK9-mmh、mfPCSK9-mmh、rPCSK9-mmh、嵌合蛋白#1、#2 和#3 以及 hPCSK9(D374Y)-mmh 的結合特異性，但蛋白濃度為 1.7 nM (- = OD < 0.7；+ = OD 0.7 - 1.5；++ = OD > 1.5)。

表 20

	316P	300N	對照物 I	對照物 II	對照物 III
hPCSK9-mmh	++	++	++	++	++
mPCSK9-mmh	++	-	-	++	++
mmPCSK9-mmh	++	++	++	++	++
mfPCSK9-mmh	++	++	++	++	++
rPCSK9-mmh	++	-	-	++	+
嵌合蛋白#1	++	++	-	++	++
嵌合蛋白#2	++	++	-	++	++
嵌合蛋白#3	++	+	++	++	++
hPCSK9(D374Y)	++	++	++	++	++

[0141] 以 BIACORE™ 結合分析法獲得了選定 mAbs 的類似結果。簡言之，將 316P、300N 或對照抗體 I mAb 捕獲在胺偶聯抗 hFc CM5 芯片上，並將每種蛋白 100 nM 注射在 mAb-捕獲表面。測定因每種蛋白與 mAb 表面的結合而引起的 RU 變化。

表 21

抗體	hPCSK9	mPCSK9	嵌合蛋白		
			#1	#2	#3
316P	500	505	529	451	467
300N	320	13	243	76	10
對照物 I	65	7	4	3	69

[0142] 為了進一步評估與 mPCSK9-mmh 交叉反應的 316P 的結合特異性，開發了一種交叉競爭 ELISA 分析法以測定結合域特異性。簡言之，先以 1 µg/ml 將對嵌合蛋白#1、#2 或#3 具有特異性的 mAbs 塗覆在 96 孔板上過夜。然後將人 PCSK9-mmh (2 µg/ml) 加入每孔，再於室溫培養 1 小時。加入 316P (1 µg/ml) 並於室溫再培養小時。使用 HRP-輟合的抗 hFc 多株抗體檢測板結合的 316P。雖然 316P 與 hPCSK9-mmh 的結合未受對嵌合蛋白#2 或嵌合蛋白#3 具有特異性的 mAbs 存在的影響，但 316P 與 hPCSK9-mmh 的結合因對嵌合蛋白#1 具有特異性的抗體存在而大大下降。

實例 10：基於 BIACORE™的抗原結合特性評估

[0143] 使用 BIACORE™1000 還確定了 316P、300N、對照抗體 I、II，以及 III mAbs 抗體結合特性。簡言之，將 hPCSK9-mmh 捕獲在抗 myc 表面。於 25°C 將第一抗 hPCSK9 mAb (50 µg/ml) 於 25°C 注射在 PCSK9 結合的表面達 10 分鐘。然後於 25°C 將第二抗 hPCSK9 mAb (50 µg/ml) 於 25°C 注射在第一 mAb 結合的表面上達 10 分鐘。測量第一 mAb 阻斷第二 mAb 結合的能力並表現為抑制百分比。

表 22

第一 mAb	第二 mAb				
	316P	300N	對照物 I	對照物 II	對照物 III
316P	100	101	27	99	101
300N	77	100	12	82	-2
對照物 I	6	12	100	6	9
對照物 II	91	102	-6	100	3
對照物 III	73	10	-12	1	100

實例 11：抗 hPCSK9 抗體吸收 LDL 量的增加

[0144] 用人肝細胞肝癌細胞系 (HepG2) 測定抗 hPCSK9 mAbs 增加 LDL 體外吸收的能力。將 HepG2 細胞以 9×10^4 細胞/孔密度接種在 96 孔板上 DMEM 完全培養基中，並在 37°C、5% CO₂ 條件下培養 6 小時，以形成 HepG2 單層細胞。將在無脂蛋白培養基 (LPDS) 中濃度為 50 nM 的人 PCSK9-mmh 和在 LPDS 中各種不同濃度 (500 nM 至 0.98 nM) 的試驗 mAb 加入。每次實驗的數據均以 IC₅₀ 值表示 (IC₅₀ = LDL 吸收增加 50% 時的抗體濃度)。

此外，該實驗還顯示，316P 和 300N 兩者均能完全逆轉 hPCSK9 對 LDL 吸收的抑制作用，而對照抗體 I mAb 或 H1M508 抗 hPCSK9 mAb 只能逆轉該抑制作用約 50%。

表 23

抗體	IC ₅₀ (nM)
316P	21.30
300N	22.12
對照物 I	>250
H1M508	>250

[0145] 還按如上所述在 HepG2 細胞系中測試了抗 hPCSK9 mAbs 逆轉不同哺乳動物物種 PCSK9 蛋白對 LDL 吸收的抑制作用的能力。簡言之，用抗體在 LPDS 培養基中的系列稀釋液（從 500 nM 開始）和 50 nM 的 hPCSK9-mmh、mfPCSK9-mmh、mPCSK9-mmh、rPCSK9-mmh 或 maPCSK9-h 培養 HepG2 細胞過夜。還用抗體在 LPDS 中的系列稀釋液（從 50 nM 開始）和 1 nM hPCSK9 (D374Y) 培養 HepG2 細胞過夜。如表 24 所示，雖然 316P 能完全逆轉所測試的全部 PCSK9 蛋白對 LDL 的抑制作用，但 300N 只能逆轉 hPCSK9、hPCSK9 (D374Y) 和 mfPCSK9 對 LDL 吸收的抑制作用。數值以 nM IC₅₀ 表示。

表 24

	316P	300N	對照物 I	對照物 II	對照物 III
hPCSK9-mmh	14.1	12.6	>500	13.4	12.4

hPCSK9(D374Y)-mmh	2.1	1.1	>50	0.7	0.6
mfPCSK9-mmh	14.7	13.4	>500	14.2	13.6
mPCSK9-mmh	21.2	>500	>500	19	>500
rPCSK9-mmh	27.7	>500	>500	21.9	>500
maPCSK9-h	14.4	>500	>500	29.5	12.7

實例 12：hPCSK9 體內生物作用的中和

[0146] 為了評估中和 PCSK9 的生物作用，以流體動力注射（HDD）法注射編碼全長 hPCSK9-mmh 的 DNA 重組子，將 hPCSK9 過分表現在 C57BL/6 小鼠體內。給 4 只小鼠（C57BL/6）注射空白載體/鹽水（對照物），給 16 小鼠在尾部靜脈注射一種 50 μ g hPCSK9-mmh-DNA/鹽水混合物，劑量等於它們體重的 10%。HDD 注射 7 天後，注射 hPCSK9 導致了總膽固醇上升 1.6 倍、LDL-膽固醇（LDL-C）上升 3.4 倍以及非 HDL 膽固醇上升 1.9 倍（相對於對照物）。以定量 ELISA 評估，第 7 天的血清 hPCSK9 水平全都大於 1 μ g/ml。

[0147] HDD 注射後，於第 6 天給 3 個實驗組（1、5 或 10 mg/kg）（每組 n=4）經腹腔（i.p.）注射 H1M300N，導致血清膽固醇水平的顯著衰減。注射後第 18 小時，在分別用 1、5 或 10 mg/kg H1M300N 處理的組內，總膽固醇分別降低了 9.8%、26.3%和 26.8%，LDL-C 分別降低了 5.1%、52.3%和 56.7%，非 HDL 膽固醇分別降低了 7.4%、33.8%和 28.6%。

實例 13：猴體內藥物動力學和血清化學研究

[0148] 在體重為 5-7 kg、齡為 3-5 歲的原生雄性獼猴 (*Macaca fascicularis*) 中進行了一項藥物動力學 (PK) 研究。

[0149] 分組。將猴子分為 5 個處理組：處理組 1 (n=3) 接受對照緩衝液 (10 mM 磷酸鈉, pH 6, 1 ml/kg)；處理組 2 (n=3) 接受 1 ml/kg 316P (5 mg/ml)；處理組 3 (n=3) 接受 1 ml/kg 300N (5 mg/ml)；處理組 4 (n=3) 接受 1 ml/kg 316P (15 mg/ml)；以及處理組 5 (n=3) 接受 1 ml/kg 300N (15 mg/ml)。所有處理均採取 IV 快速注射，然後用 1 ml 鹽水沖洗。總劑量 (ml) 系根據最近的體重計算 (每只動物在適應期間稱重兩次，整個研究期間每週稱重一次)。在第 1 天只注射一劑試驗 mAb 或對照緩衝液。

[0150] 動物飼養管理。動物被關在一種溫度和濕度受監控的環境中。目標溫度和相對濕度範圍分別在 18-29°C 和 30-70% 之間。自動照明系統提供 12 小時白晝週期。為了研究或設施相關的活動，黑暗週期可以打斷。動物被分別關在符合「動物保護法」(Animal Welfare Act) 和「實驗動物飼養管理及使用指南」(The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, National Research Council 1996) 中所推薦的籠子裏。

[0151] 飼料和餵食。按照 SNBL USA SOP 規定，每天餵動物兩次。當特殊步驟要求時 (例如在抽血進行血清化驗、采尿之前，或當進行涉及麻醉的步驟時)，則給動物禁食。定期分析飼料內污染物，發現符合製造商規

格。

[0152] 實驗設計。從 SNBL USA 庫存選擇適當數量的動物。由獸醫人員檢查動物健康狀況，並進行血清化驗、血液和凝固篩選。將 16 只經確認為健康的雄性動物用於研究。將 15 只雄性動物編入特殊研究組，剩下的動物作為備用。採用一種包括血清膽固醇水平（基於適應期兩次抽取的平均值）的分層隨機方案將動物分配至研究組。

[0153] 適應期。在開始用藥前，讓經檢疫的動物適應研究室至少 14 天。從所有動物收集適應期數據，包括備用動物。評估所有動物的可能影響研究表現的行為異常。在第 1 天之後將備用動物送回庫房。

[0154] 采血。以靜脈穿刺方式從受控的神智清醒的動物外周靜脈采血。盡可能一次抽取血液，然後妥善地分配。

[0155] PK 研究。在用藥前、2 分鐘、15 分鐘、30 分鐘、1 小時、2 小時、4 小時、8 小時、12 小時、24 小時分別將血樣（1.5 ml）采入血清分離管（SST），然後每 24 小時一次。將樣品儲存血清轉移至 2 個小瓶內並儲存於 -60°C 或以下。

[0156] 用一種優化 ELISA 法（酶聯免疫吸收分析法）分析血清樣品。簡言之，先用 hPCSK9-mmh 塗覆微量滴定板。然後將試驗 mAb 316P 或 300N 捕獲在 hPCSK9-mmh 板上。使用一種生物素醮化小鼠抗 hIgG4 檢測捕獲的 316P 或 300N，然後與 NeutrAvidin-HRP 的結合。使用 100 至 1.56 ng/ml 不同濃度的 316P 或 300N 作為標準。使

用不含 316P 或 300N 的百分之一猴血清（分析基質）作為零標準（0 ng/ml）。圖 2 所示的結果表明，血清 316P 和 300N 水平呈劑量依賴性增加。用 WinNonlin 軟體分析 PK 參數（非房室模型分析，Model 201-靜脈快速注射）。

表 25

PK 參數	316P		300N	
	5 mg/kg	15 mg/kg	5 mg/kg	15 mg/kg
T _{max} (h)	0.428	0.105	4.02	0.428
C _{max} (μg/ml)	184	527	226	1223
T _{1/2} (h)	83	184	215	366

[0157] 血清化學。在用藥前、12 小時、48 小時分別採集血樣，然後每隔 48 小時采血一次供臨床化學分析，尤其是分析脂質特性（即膽固醇、LDL-C、HDL-C、甘油三酯）。除用藥後 12 小時的採樣，所有動物在採樣前均禁食過夜。樣品體積為約 1 ml。使用一台 Olympus 自動分析儀測定化學參數。所測量的參數為（Xybion 代號）：白蛋白（ALB）；鹼性磷酸酯酶（ALP）；丙氨酸氨轉移酶（ALT）；天冬氨酸轉氨酶（AST）；總膽紅素（TBIL）；鈣（Ca）；總膽固醇（TCho）；肌氨酸激酶（CK）；肌酐（CRN）；伽瑪穀氨醯基轉氨酶（GGT）；葡萄糖（GLU）；無機磷（IP）；總蛋白（TP）；甘油三酯（TRIG）；血尿氮（BUN）；球蛋白（GLOB）；白蛋白/球蛋白比（A/G）；氯（Cl）；鉀（K）；鈉（Na）；LDL 和 HDL 膽固醇。殘留血清儲存於-20°C 或以下，並於分析後一周之後才棄置。

[0158] 從取樣至用藥後 105 天的結果顯示在圖 3-7 中。在接受了 316P 和 300N 的動物中，在第一次給藥後 24 小時內總膽固醇和 LDL-C 有所下降，而不論劑量多少。血清總膽固醇迅速和顯著下降（~ 35%，圖 3）。至第 6 天，觀察到 LDL-C 的~80%的顯著下降（圖 4-5）。在接受 15 mg/kg 300N 的動物中，總膽固醇（~10-15%下降）和 LDL-C（~40%下降）的下降至少持續至研究第 80 天。此外，在接受 15 mg/kg 316P 的動物中，HDL-C 上升（圖 6）。在研究期間，接受更高劑量（15 mg/kg）316P 或 300N 的動物也顯示出甘油三酯的下降（圖 7）。316P 顯示出對 LDL-C 水平最大的抑制，相對於基線達 80%。這種抑制的持久程度是劑量依賴性的，對於至少 60%抑制（相對於基線 LDL-C 水平），可分別持續約 18 天（5 mg/kg 劑量）和約 45 天（15 mg/kg 劑量）。300N 顯示了一種與 316P 不同的藥效特性。在相當的劑量情況下，300N 抑制 LDL-C 的持續時間要長得多（給藥 5 mg/kg 後對 LDL-C 的 50%抑制持續達 28 天，給藥 15 mg/kg 後對 LDL-C 的 50%抑制持續達約 90 天）。經 ALT 和 AST 測量確定，肝功能未發生變化或沒有可測出的變化。在研究中接受抗 PCSK9 抗體的所有動物均顯示 LDL-C 和總膽固醇迅速得到抑制。

[0159] 在接受單劑皮下（SC）注射 5 mg/kg 316P 或 5 mg/kg 300N（圖 8）的獼猴中，也觀察到了 316P 和 300N 類似的 LDL-C 下降作用。316P 和 300N 兩者均顯著地抑制 LDL-C 水平並分別維持 LDL-C 下降作用達約 15 天和 30 天（圖 8）。此藥效作用（大約 40% LDL-C 抑制）

似乎與猴血清中功能性抗體水平大致相關（圖 9）。隨著抗體水平下降至低於 10 µg/ml，LDL-C 抑制作用似乎也消失了。此外，300N 顯示了比 316P 長得多的循環半衰期，因此所觀察到的 LDL-C 抑制作用也較持久。

表 26

PK 參數	316P	300N
T _{max} (h)	60	84
C _{max} (µg/ml)	46	63
T _{1/2} (h)	64	286

實例 14：抗 hPCSK9 抗體導致 LDL 受體降解的衰減

[0160] 為了評估 PCSK9 對肝臟 LDL 受體水平的生物影響以及隨後對血清 LDL-C 水平的影響，給表現 hPCSK9 但不表現 mPCSK9 的小鼠（*PCSK9^{hu/hu}* 小鼠）靜脈注射 hPCSK9。具體而言，經尾部靜脈給 *PCSK9^{hu/hu}* 小鼠注射 PBS（對照物），或 1.2 mg/kg hPCSK9-mmh。hPCSK9 注射後 6 小時，觀察到血清中總膽固醇上升 1.4 倍（相對於基線水平），LDL-C 上升 2.3 倍。hPCSK9 注射後 4 小時，另一組動物（n=3）的肝臟 LDL 受體水平分析顯示肝勻漿中可檢測 LDL 受體顯著下降。

[0161] 為了評估抗 hPCSK9 對肝臟 LDL 受體水平的生物影響以及然後對血清 LDL-C 水平的影響，在上述 hPCSK9-mmh 蛋白注射前 20 小時，以相當劑量（5 mg/kg，腹腔注射）給 *PCSK9^{hu/hu}* 小鼠注射 316P 和一種非 hPCSK9 特異性 mAb。hPCSK9 注射 4 小時後，犧牲小鼠

並收集總共 8 種器官（肝、腦、肺、腎、心、迴腸、腎上腺以及胰腺），並以西方印跡試驗測定 LDL 受體水平。僅在肝內觀察到 LDL 受體水平的變化。與注射 PBS 對照劑相比，316P 注射顯著地阻斷了 PCSK9 介導的總膽固醇和 LDL 膽固醇的上升（LDL-C 基線為 2.49 mg/dl，PCSK9 注射後 6 小時為 3.1 mg/dl；上升 25%，與載體注射相比為 135%）。與單獨注射 PBS 相比，先前注射的非 hPCSK9 特異性 mAb 阻斷 LDL-C 上升的幅度約為 27%（LDL-C = 4.1 mg/dl，與 PBS 5.6 mg/dl 相比）。對另一組小鼠（每組 n=3）LDL 受體水平的分析顯示，注射 PCSK9 導致 LDL 受體水平的顯著下降。這種下降被 316P 阻斷但未被非 hPCSK9 特異性 mAb 阻斷（圖 10）。

[0162] 在 $PCSK9^{hu/hu}$ 小鼠中評估了不同劑量 316P 的影響，結果 LDL-C 和 hPCSK9 水平都上升。首先餵 $PCSK9^{hu/hu}$ 小鼠一種高碳水化合物飼料達 8 周，結果 LDL-C 和 hPCSK9 水平都上升~2 倍。給小鼠注射 316P 或非 hPCSK9 特異性 mAb，劑量分別為 1 mg/kg、5 mg/kg 或 10 mg/kg。24 小時後收集血清並分析 LDL-C 水平。316P 以一種依賴劑量的方式有效地降低了 LDL-C 水平（圖 11）。此外，注射劑量為 10 mg/kg 的 316P 使 LDL-C 水平在 24 小時內迅速地降低至原始值（餵飼料前）（數據未顯示）。

實例 15：小鼠 PK 研究

[0163] 在 6 周齡 C57BL/6 小鼠和 11-15 周齡 hPCSK9 雜合小鼠中進行了 PK 研究。皮下注射單劑對照抗

體 I、316P 或 300N，劑量為 10 mg/kg。使用一種抗 hFc 捕獲和抗 hFc 檢測夾心 ELISA 分析法，測量 0 小時（出血前）、6 小時、第 1、3、6、10、14、21、28、35、42 和 56 天總共 12 個時間點的血清中 hIgG 水平（圖 12 和 13）。所有 mAbs 均在約 3 天內達到了它們的 T_{max} ，C57BL/6 小鼠和 hPCSK9 雜合小鼠相應的 C_{max} 水平分別為約 47-115 $\mu\text{g/ml}$ 和 55-196 $\mu\text{g/ml}$ 。在第 56 天，C57BL/6 小鼠體內對照抗體 I mAb 水平為約 12 $\mu\text{g/ml}$ ，300N 水平為約 11 $\mu\text{g/ml}$ ，而 316P 水平為約低於 0.02 $\mu\text{g/ml}$ 。在第 56 天，hPCSK9 雜合小鼠體內對照抗體 I mAb 水平為約 29 $\mu\text{g/ml}$ ，而 300N 和 316P 兩者的水平為低於 0.02 $\mu\text{g/ml}$ 的數量極限（BQL）。

實例 16：抗 hPCSK9 抗體與突變/變異 hPCSK9 的結合

[0164] 為了進一步評估 hPCSK9 和抗 hPCSK9 mAbs 之間的結合，產生了 21 種變異 hPCSK9 蛋白，其中每種變體含有一個單點突變且兩種變異 hPCSK9 蛋白都含有一個雙突變。透過與 BIACORE™ 芯片直接化學偶聯而產生 F(ab')₂ 抗 hIgG 表面，將每種選定的抗體捕獲在其表面上以形成捕獲抗體表面。然後，將每種 mmh 標記的變異 hPCSK9 以 100 nM 至 25 nM 不同的濃度和 60 $\mu\text{l/min}$ 流量注射在該捕獲抗體表面達 240 秒，並於 25°C 實時監測變異 hPCSK9-抗體解離過程達 20 分鐘。注：在這些實驗條件下未觀察到結合（ $K_D = M \times 10^{-9}$ ； $T_{1/2}$ = 分鐘；WT = 野生型）。

表 27

	316P		300N		對照物 I		對照物 II		對照物 III	
	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}	K _D	T _{1/2}
WT	1.00	37	0.69	120	30.6	16	0.10	333	0.60	481
P70A	1.42	32	1.68	80	19.0	16	0.24	168	0.90	325
S127R	2.40	36	1.87	110	25.0	18	0.26	288	0.55	550
D129G	1.27	36	1.40	88	22.9	18	0.19	257	0.75	445
S147F	1.29	32	9.07	24	21.1	15	0.22	178	0.23	1468
S153R	5.64	4	0.56	141	36.6	17	0.09	322	3.33	60
E159R	6.96	5	0.82	94	31.7	16	0.08	350	2.97	68
T162R	0.98	43	0.58	140	29.0	17	0.09	322	0.48	362
D192R	1.35	28	0.75	119	30.2	15	0.09	326	nb	nb
R194E	0.38	71	0.65	129	31.4	16	0.07	389	nb	nb
E197R	1.42	27	0.67	115	30.2	17	0.09	339	nb	nb
R215H	0.86	41	1.03	98	37.8	17	0.65	49	0.74	272
R215E	0.90	43	1.81	77	44.0	16	4.48	12	0.78	276
F216L	1.83	32	0.99	121	21.2	15	1.35	39	0.33	880
R237E	2.48	15	1.03	109	29.6	15	0.07	481	5.89	43
D238R	410	1	0.78	123	25.9	19	0.24	144	0.14	1273
A341R	1.54	21	0.34	190	28.7	18	0.08	340	0.88	200
D343R	7.88	6	1.18	89	27.0	16	0.08	402	4.13	66
R357H	6.26	30	6.53	66	26.4	13	0.63	165	1.91	896
E366K	2.92	13	36.0	2	28.8	18	0.46	69	0.38	808
D374Y	2.04	15	0.66	83	25.0	17	0.08	285	1.02	161
V380M	0.48	63	2.82	28	25.9	17	0.15	177	0.35	711
P70A,S147F	1.18	34	7.87	24	23.5	18	0.23	164	0.79	348
E366K,V380M	3.33	12	78.3	1	25.5	18	0.59	60	0.52	551

[0165] 結果顯示，當殘基 D238 發生突變時，316P 與 hPCSK9 的結合親和力降低 >400 倍，K_D 從 1 x 10⁻⁹ M 變為 410 x 10⁻⁹ M；且 T_{1/2} 縮短約 30 倍，從 37 變為 1 分鐘，說明 316P 與 hPCSK9 上的一個含有 hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的 D238 的表位結合。此外，BIACORE™ 分析顯示，當 153、159 或 343 位的殘基發生突變時，316P

結合親和力和 $T_{1/2}$ 降低約 5 倍至 10 倍。尤其是，當 S153、E159 或 D343 中如何一個發生突變時， K_D 從約 1×10^{-9} M 降至約 $5 - 8 \times 10^{-9}$ M 之間；而 $T_{1/2}$ 則從約 37 分鐘降至約 4 - 6 分鐘。

[0166] 當位於 366 的殘基發生突變時，300N 與 hPCSK9 的結合降低約 50 倍，導致 K_D 從約 0.7×10^{-9} M 下降至約 36×10^{-9} M 且 $T_{1/2}$ 從約 120 分鐘縮短至 2 分鐘。這些結果表明，300N 與 hPCSK9 上一個表位結合，該表位含有 hPCSK9 (SEQ ID NO:755) 的 E366。此外，BIACORE™ 分析法顯示，當位於 147 或 380 的殘基發生突變時，300N 結合親和力和 $T_{1/2}$ 下降 2 倍至 >10 倍。具體而言，當 S147 或 V380 中任何一個發生突變時， K_D 從約 0.69×10^{-9} M 降至約 $2 - 9 \times 10^{-9}$ M 之間；而 $T_{1/2}$ 從約 120 分鐘縮短至約 24 - 66 分鐘之間。與 316P 相比，300N 與 hPCSK9 的結合不是由於殘基 238 的突變而降低的。

[0167] 相比之下，對於所測試的任何位突變，對照 I 抗體未顯示結合親和力或 $T_{1/2}$ 的改變；當殘基 215 發生突變時 (R215E)，對照 II 抗體顯示親和力下降 40 倍（從 $\sim 0.1 \times 10^{-9}$ 至 $\sim 4.5 \times 10^{-9}$ ）， $T_{1/2}$ 縮短約 27 倍（從 ~ 333 至 12 分鐘）；而當殘基 237 發生突變時，對照 III 抗體顯示親和力下降（ K_D 從 $\sim 0.6 \times 10^{-9}$ 降至 $\sim 5.9 \times 10^{-9}$ ，且 $T_{1/2}$ 從 ~ 481 降至 ~ 43 分鐘）。

[0168] 使用一種基於 ELISA 的免疫分析法測試了 316P、300N 和對照抗 hPCSK9 mAbs 與 hPCSK9 變體結合特異性。將抗 PCSK9 mAbs 塗覆在 96 孔板上於 4°C 過

夜。將每種溶於 CHO-k1 瞬間轉染裂解上清液的 mmh 標記的變異 hPCSK9 以 0 至 5 nM 的不同濃度加到抗體塗覆的培養板上。於室溫結合 1 小時後，洗滌培養板並用 HRP-耦合的抗 myc 多株抗體檢測結合的變異 hPCSK9 (- = OD < 0.7 ; + = OD 0.7 - 1.5 ; ++ = OD > 1.5) 。

表 28

hPCSK9 或變體	316P	300N	對照物 I	對照物 II	對照物 III
hPCSK9(WT)	++	++	++	++	++
hPCSK9(S127R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(D129G)	++	++	++	++	++
hPCSK9(S153R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(R215H)	++	++	++	++	++
hPCSK9(F216L)	++	++	++	++	++
hPCSK9(R237E)	++	++	++	++	++
hPCSK9(D238R)	-	++	++	++	++
hPCSK9(A341R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(D343R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(R357H)	++	++	++	++	++
hPCSK9(E159R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(T162R)	++	++	++	++	++
hPCSK9(D192R)	++	++	++	++	-
hPCSK9(R194E)	++	++	++	++	-
hPCSK9(E197R)	++	++	++	++	-
hPCSK9(R215E)	++	++	++	++	++
hPCSK9(P70A)	++	++	++	++	++
hPCSK9(S147F)	++	++	++	++	++
hPCSK9(E366K)	++	+	++	++	++
hPCSK9(V380M)	++	++	++	++	++
hPCSK9(P70A, S147F)	++	++	++	++	++
hPCSK9(E366K, V380M)	++	+	++	++	++

實例 17：316P 對正常脂血和高脂血倉鼠的影響

[0169] 在正常脂血或高脂血敘利亞金倉鼠

(*Mesocricetus auratus*) 中，測試了抗 PCSK9 mAb 316P 降低血清 LDL-C 的能力。在進入研究之前，讓雄性敘利亞倉鼠（年齡 6-8 周，體重為 80-100 克）適應 7 天。所有動物均餵以標準飼料或一種補充了 0.1% 膽固醇和 10% 椰子油的高脂血飼料。給正常脂血倉鼠單劑皮下注射 316P mAb，劑量為 1、3 或 10 mg/kg，給高脂血倉鼠注射劑量為 3、10 或 30 mg/kg。在注射後 24 小時和 7、14 以及 22 天，從所有動物組採取血清樣品，評估此時的血清脂質水平並與注射 mAbs 前 7 天的基線水平比較。與載體注射相比較，正常脂血倉鼠的循環總膽固醇和 LDL-C 含量以依賴劑量的方式顯著降低。如圖 14 所示，在注射所試驗的最高劑量（10 mg/kg）7 天後，注射 316P 有效地降低了 LDL-C 水平，最多達 60%。在高脂血倉鼠中未觀察到類似的 316P 降低膽固醇的作用。

【圖式簡單說明】

[0041] 圖 1：重鏈(A)和輕鏈(B)可變區和抗體 H1H316P 和 H1M300N 的 CDR 序列比較表。

[0042] 圖 2：血清中抗體濃度隨時間的變化。316P 5 mg/kg (□)；300N 5 mg/kg (○)；316P 15 mg/kg (■)；300N 15 mg/kg (●)。

[0043] 圖 3：以緩衝液對照物變化百分比表示的血清總膽固醇水平。對照物(米)；316P 5 mg/kg (■)；300N 5 mg/kg (▲)；316P 15 mg/kg (□)；300N 15 mg/kg (△)。

[0044] 圖 4：以緩衝液對照物變化百分比表示的血清 LDL 膽固醇水平。對照物(米)；316P 5 mg/kg (■)；300N 5 mg/kg (▲)；316P 15 mg/kg (□)；300N 15 mg/kg (△)。

[0045] 圖 5：相對於緩衝液對照物歸一化的血清 LDL 膽固醇水平。緩衝液對照物(米)；316P 5 mg/kg (■)；300N 5 mg/kg (▲)；316P 15 mg/kg (□)；300N 15 mg/kg (△)。

[0046] 圖 6：以緩衝液對照物變化百分比表示的血清 HDL 膽固醇水平。對照物(米)；316P 5 mg/kg (■)；300N 5 mg/kg (▲)；316P 15 mg/kg (□)；300N 15 mg/kg (△)。

[0047] 圖 7：以緩衝液對照物變化百分比表示的血清甘油三酯水平。緩衝液對照物(米)；316P 5 mg/kg (■)；300N 5 mg/kg (▲)；316P 15 mg/kg (□)；300N 15 mg/kg (△)。

[0048] 圖 8：單劑量皮下注射後，以從基線的變化百分比表示的血清 LDL 膽固醇水平。316P 5 mg/kg (■)；300N 5 mg/kg (●)。

[0049] 圖 9：單劑量皮下注射後血清抗體濃度隨時間的變化。316P 5 mg/kg (●)；300N 5 mg/kg (▲)。

[0050] 圖 10：小鼠總肝勻漿 LDL 受體的西方印跡試驗。於注射 PBS (1-3 行)、5 mg/kg 316P (4-6 行) 或 5 mg/kg 非 hPCSK9 特異性 mAb (7-8 行) 後 24 小時，以及 1.2 mg/kg hPCSK9-mmh (所有行) 注射後 4 小時取樣。

[0051] 圖 11：316P 對 *PCSK9^{hu/hu}* 小鼠體內血清 LDL 膽固醇水平的影響。緩衝液對照物(■)；316P 1 mg/kg

(目)；316P 5 mg/kg (𠄎)；316P 10 mg/kg (𠄎𠄎)。

[0052] 圖 12：C57BL/6 小鼠的抗 hPCSK9 mAb 血清藥物動力學特性。單劑量注射：對照 I mAb (●) 為 10 mg/kg；316P (▲) 為 10 mg/kg 以及 300N (■) 為 10 mg/kg。

[0053] 圖 13：hPCSK9 雜合小鼠的抗 hPCSK9 mAb 血清藥物動力學特性：單劑量 10 mg/kg：對照 I mAb (●)；316P (▲) 和 300N (■)。

[0054] 圖 14：316P 對餵以正常飼料的敘利亞倉鼠體內血清 LDL 膽固醇水平的影響。緩衝液對照物(●)；316P 1 mg/kg (■)；316P 3 mg/kg (▲)；316P 5 mg/kg (▼)。

序列表

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> 高亲和力抗 PCSK9 人抗体

<130> 7000A-WO

<140> 待指定

<141> 随同提交

<150> 61/261,776

<151> 2009-11-17

<150> 61/249,135

<151> 2009-10-06

<150> 61/218,136

<151> 2009-06-18

<150> 61/168,753

<151> 2009-04-13

<150> 61/210,566

<151> 2009-03-18

<150> 61/122,482

<151> 2008-12-15

<160> 763

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 1

cagggtccagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaataaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gagggtaccct ttgactactg gggccagga accctgggtca ctgtctcctc a 351

<210> 2

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 3
ggatttactc taagtagtta cgac

24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 5
attggttcta ccggtgacac a

21

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 6
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 7
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 7
gtaagagagg ggtgggaggt accctttgac tac 33

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aggtggagat caaacga 327

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95

201036633

Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 11
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 12
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 13
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 14
Gly Ala Ser
1

<210> 15
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 15

cagcagatata ataactggcc tccattcact

30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 17
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaataaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc a 351

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

<220>

<223> 合成序列

<400> 19

```
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttatct ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324
```

<210> 20

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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
```

<210> 21

<211> 351

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 21

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaataaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351
```

<210> 22

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 23
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggtc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggccctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 25

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgagggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggttttagact ggggccaggg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 26

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 26

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> 合成序列

<400> 27

ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 29
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 30
Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 31
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 31
gcgagagaga agggttttaga c 21

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 32
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 33
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 33
gccatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
agggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 35
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 35
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 36
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 37
aaggcgtct

9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 38
Lys Ala Ser
1

<210> 39
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 39
caacagtata atagttatta cact

24

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 41
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggagggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag 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 gggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

201036633

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 43

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggatatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca 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> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 45
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 46
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> 合成序列

<400> 47
gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48
<211> 106

201036633

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 49
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggagggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgagggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgat attattgtgc gagagagaag 300
ggttttagact ggggccaggg aaccctggtc actgtctcct ca 342

<210> 50
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 51
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 53
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 54
Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 55
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 55

gcgagagaga aggggtttaga c

<210> 56
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 56
 Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
 1 5

<210> 57
 <211> 342
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 57
 gccatccaga tgaccagtc tccagaactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtggtttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
 tggatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc ttactgggc ctctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
 ccgtggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gagatcaaac ga 342

<210> 58
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 59
cagagtgtttt ttcacacctc caacaataag aactac

36

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 61
tgggcctct

9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 62
Trp Ala Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 63
caccaatatt acagtattcc gtggacg

27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

201036633

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 65

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgagggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtggt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 66

<211> 114

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 67

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctggggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctaccg 180

gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 68
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 69
<211> 342
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 69
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 70
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

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> 合成序列

<400> 71
gacatcgtga tgaccagtc tccagaactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtggtttt cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca ttactgggc ctctaccg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaagggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 73
gaagtgcagc tgggtgcagtc tgggggagggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgccca tgaactgggt cgcgcaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtag tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccagagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaataga 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> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 75
ggattcacct ttaacaacta tgcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 77
attagtggtgta gcggtggtac taca 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 78
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 79
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 79
gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat etc 33

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 81
gacatccaga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca ttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagggt gaaatcaaac ga 342

<210> 82
<211> 114
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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 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

<210> 83
<211> 36
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 83
cagagtgttt tatacaggtc caacaatagg aacttc 36

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 85
tgggcatct 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 86
Trp Ala Ser
1

<210> 87
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 87
caacaatatt atactactcc gtacact

27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 89
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccagagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactgggggaa atttcgatct ctgggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 91
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 91
gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtggttta tacagggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctaccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 92
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 93
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtgggtac tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
 aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca 354

<210> 94
 <211> 118
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 95
 gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcca gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagggtttta tacagggtcca acaataggaa cttcttagct 120
 tgggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccggg 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> 合成序列

<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

<210> 97
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 97
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 98
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

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> 合成序列

<400> 99
ggattcaccc tcagtagcta cgat 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 101
attggttcta ctggtgacac a 21

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 102
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 103
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 103
gcaagagagg gatgggacgt accctttgac ttc

33

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 104
Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 105
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 105
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 107
caggacatta gaaatgat

18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 108
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 109
gctgcatcc

9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 110
Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 111
ctacaagatt acaattaccc gtggacg

27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 113
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcttgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 115
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180

201036633

```
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321
```

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

```
<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
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> 合成序列

```
<400> 117
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctgggtca ccgtctctc a 351
```

<210> 118
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

```
<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

<210> 119
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 119
gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctgggt ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 122
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 123
ggggactcca tcaatactta ctac 24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 125
atctattata gtggaaccac c

21

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 126
Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
1 5

<210> 127
<211> 66
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 127
gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggtatg 60
gacgtc 66

<210> 128
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 129
gacatccaga tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 131
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 131
caggacatta gcagttat 18

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

<220>
<223> 合成序列

<400> 132
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 133
gctgcatcc 9

<210> 134

201036633

<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 134
Ala Ala Ser
1

<210> 135
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 135
caacagctta atagttaccc tcggacg

27

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 137
cagggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 138
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

201036633

<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 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> 139

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 139

```
gacatccaga tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc ggacattagc agttatcttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcattccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatgtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

<210> 140

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcaactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgagag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 142
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 143
gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattagc agttatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatgtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

```

<210> 145

<211> 378

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 145

```

cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtgggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgtttagt cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca

```

<210> 146

<211> 126

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

```

<210> 147
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 147
ggttacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 149
attagtggtt acaatggtaa caca 24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 151
gcgagagata gagtcgttgt agcagctgct aattactact tttattctat ggacgtc 57

<210> 152
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 152
Ala Arg Asp Arg Val 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> 合成序列

<400> 153
gccatccaga tgaccagtc tccaactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcgggggtgg aggccgagga tgttgggggt tactactgca tgcaagctac aactggcct 300
cggacgttcg gcccaaggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 154
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 155

caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac

33

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 156

Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
1 5 10

O

<210> 157

<211> 9

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 157

aaggtttct

9

<210> 158

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

O

<400> 158

Lys Val Ser
1

<210> 159

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 159

atgcaagcta cacactggcc tcggacg

27

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 160
Met Gln Ala Thr His Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 161
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 161
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 162
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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 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> 合成序列

<400> 163
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataagggttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcgggggtgg aggccgagga tgttgggggtt tactactgca tgcaagctac aacttggcct 300
cggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 165
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
tctctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attagtgggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
gtcgtttag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaaggggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 166
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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	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> 167
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 167
 gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
 tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataagggttc taaccgggac 180
 tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
 agcagggtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctac aactggcct 300
 cggacgttcg gcccaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 168
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 169
cagggtccact tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaagggcct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgctc cctca 375

<210> 170
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 171
ggattctcac tcatcactag tggagtgggt 30

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 172
Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 173
<211> 21

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 173
atttattgga atggtgataa g 21

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 174
Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys
1 5

<210> 175
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 175
gcacacagga taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgctca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tggtgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 178
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 179
cagagcctcc tgcatagtca tggatacgac tat 33

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 181
ttgggttct

9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 182
Leu Gly Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 183
atgcaagctc tacaaactcc gctcact

27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 185
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccagggtg 240
gtccttatac tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagtacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 186
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 187
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 187
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaaactccg 300
ctcactttcg gcggaggag caaggtggag atcaaa 336

<210> 188
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 189
 cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
 acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
 cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
 tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccagggtg 240
 gtccttataa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
 ataactgaaa ctagtacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
 gtcaccgtct cctca 375

<210> 190
 <211> 125
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<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
 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> 合成序列

<400> 191
 gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
 atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
 tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctt atttgggttc taatcggggc 180
 tccgggggtc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
 agcagagtgg aggtgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
 ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 192
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 193
cagatcacct tgaaggagtc tggctcctact ctgggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttaciaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggatcacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 194
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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	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				

<210> 195
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 195
gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 197
atttattgga attctgataa g 21

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 198
Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys
1 5

<210> 199
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 199
gcacacagac atgacagctc gtcctactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 201
gacatccaga tgaccagtc tccgtctctc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcggggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 203
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 203
cagagcctcc tccatagtca tggatacaac tat 33

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 205
ttgggttct 9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 206
Leu Gly Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 207
atgcaagctc tacagactcc tctcact 27

<210> 208

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 209
cagatcacct tgaaggagtc tggctcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttataa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacctctt cctca 375

<210> 210
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 211

```

gatattgtga tgactcagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaaaa 336

```

<210> 212

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 213

```

cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctcaa aaaccaggtg 240
gtccttataa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcacccgtct cctca 375

```

<210> 214

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 214

```

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		
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> 合成序列

<400> 215
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaaa 336

<210> 216
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 217
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 217
gagatgcaac tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttttagt agtcaactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgttt 240
ctgcaaatac acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctctc a 381

<210> 218
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 219
ggattcacct ttagtagtca ctgg 24

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

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 221
ataaaccaag atggaagtga gaaa 24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 222
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
1 5

<210> 223
<211> 60
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 223
gcgagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 224
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 225
gatatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggaggag caaggtggag atcaaa 336

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 227
cagagcctcc tgcatagtaa tggaaacaac tat 33

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 228
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Asn Asn Tyr
1 5 10

<210> 229
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 229
ttgggttct

9

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 230
Leu Gly Ser
1

<210> 231
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 231
atgcaaactc tacaaactcc gctcact

27

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 233
gagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgttt 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 234

201036633

<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 235
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctccctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

859095

Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100105110

<210> 237
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 237
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 238
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 239
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgtatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

201036633

agcagagtgg aggctgagga tggtgggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcacttttcg gcggaggagac caaggtggag atcaaaa 336

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 241
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatag agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 242
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 242
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> 合成序列

<400> 243
ggattcacct tcagtagcta tggc

24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 245
atatcatatg atggaagtaa taaa

24

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 246
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 247
<211> 60
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 247

gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 248

<211> 20

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 249

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 250

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 250

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

<210> 251
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 251
cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac tat 33

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 253
ttgggtttt 9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 254
Leu Gly Phe
1

<210> 255
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 255
atgcaagctc tacaaaactcc tctcact 27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 257
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctctc a 381

<210> 258
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 259
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 259
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcggagggaac caaggtggag atcaaaa 336

<210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 261
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 262
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

201036633

<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> 合成序列

<400> 263

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcggaggagac caaggtggag atcaaaa 336
```

<210> 264

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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
```

<210> 265

<211> 381

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 265
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtea ccgtctcctc a 381

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

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 267
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 268

201036633

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 269
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 269
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

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

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 271
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 272
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 273
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 273
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 274

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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 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> 275

<211> 33

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 275
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 276

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 277

ttgggttttt

9

<210> 278

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 278

Leu Gly Phe

1

<210> 279

<211> 27

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 279

atgcaagctc tacaaactcc tctcact

27

<210> 280

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 281

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggct cctgagactc 60
tctgtgtcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 282
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 283
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggaggggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 284
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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		

<210> 285
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 285
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 286
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 287
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 287
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gaggctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

201036633

```
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttggggtt taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcggaggagac caaggtggag atcaaa 336
```

<210> 288

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 289

```
cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccagggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggacctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaaagg gaccacgggtc 360
accgtctcct ca 372
```

<210> 290

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

<220>
<223> 合成序列

<400> 291
gggttctcac tcagcgctag tggagtgggt

30

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 293
atttattgga atgatgataa g

21

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 294
Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
1 5

<210> 295
<211> 48

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 295
gcacacagaa tacatctatg gtcctacttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 297
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggc 180
tccgggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcacttttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 298
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 299
cagactctcc tgcataagtaa tggatacaac tat 33

<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 301
ttgggttct 9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 302
Leu Gly Ser
1

<210> 303
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 303
atgcaagctc tacaaaactcc tctcact 27

<210> 304

201036633

<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 305
cagatcacct tgaaggagtc tggctcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccagggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggcccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 306
<211> 124
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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>

201036633

<223> 合成序列

<400> 307

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gactctctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336
```

<210> 308

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 309

```
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccagggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372
```

<210> 310

<211> 124

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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		
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> 合成序列

<400> 311
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gactctcctg catagtaatg gatacaacta ttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggaggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 312
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 313
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 313
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 314
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 315
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 315
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 317
atcagcgggtt acaatggtaa aaca

24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 319
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 320
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 321
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagggtac aactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

<210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 323
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 325
aaggtttct

9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 326
Lys Val Ser
1

<210> 327
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 327
atgcaaggta cacactggcc gtacact

27

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 329
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctgggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 330

201036633

<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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

<210> 331
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 331
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggttg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccagggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 332
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 332
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

859095

Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105110

<210> 333
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 333
cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 334
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 335
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 335
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240

agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 336
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 337
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggtctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaatac acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 338
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 339
ggattcacct tcagtagcta tagc 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 341
attagtagta gtagtagtta cata 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 343
gcgagagagg gcagtagcag actttttgac tac 33

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 345
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggtgg cctgggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaagggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 346
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> 合成序列

<400> 347
cagagtatta gtagctgg

18

<210> 348
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 348
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 349
aaggcgtct

9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 350
Lys Ala Ser
1

<210> 351
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 351
caacagtata atagttattg gtacact

27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT

201036633

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 353

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaataa acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 354

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

<210> 355

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 355

201036633

```
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaagggtg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagaa ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

<210> 356

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 357

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
```

<210> 358

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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 Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

505560

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

65707580

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

859095

Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100105110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 359
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 359

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctgggatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca 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> 合成序列

<400> 360

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

151015

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

202530

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

354045

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

505560

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

65707580

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

859095

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100105

<210> 361
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 361
caggtgcacc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 362
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 363
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 363
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 364
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
1 5

<210> 365
<211> 24

201036633

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 365

attagtaatg atggtggtac caaa

24

<210> 366

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 367

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 368

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 369

aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagggttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtg ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 371
cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 372
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
1 5

<210> 373
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 373

ggtgcatcc9

<210> 374<211> 3<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成序列<400> 374Gly Ala Ser1

<210> 375<211> 24<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成序列<400> 375caagtatatg gtaactcact cact24

<210> 376<211> 8<212> PRT<213> 人工序列<220><223> 合成序列<400> 376Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr15

<210> 377<211> 384<212> DNA<213> 人工序列<220><223> 合成序列<400> 377caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtcaagc ctggaggggc cctgagactc 60tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atgggtggtac caaatactat 180gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcatgtgat 240ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360gggaccacgg tcaccgtctc ctca384

<210> 378<211> 128<212> PRT<213> 人工序列

201036633

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 379

```
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtggttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtat ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321
```

<210> 380

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 381
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggttttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 382
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 383
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 383
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtcttttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 384

<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 385
gaggtgcaga aggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 387
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1 5

<210> 389
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 389
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 391
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 392
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 393
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 394
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 395
cagagtatta gtagctgg

18

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 396
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 397
aaggcgtct

9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 398
Lys Ala Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 399
caacagtata ttagttattc tcggacg

27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 401

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 402

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

<210> 403

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 403

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120

201036633

```
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatacagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321
```

<210> 404
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

```
<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> 合成序列

```
<400> 405
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

```
<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> 合成序列

<400> 407
gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 408
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 408
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> 合成序列

<400> 409

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctgggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcaactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 410
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 411
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 411
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 413

attaggagta gtagtaatta cata

24

<210> 414

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 415

gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac

39

<210> 416

<211> 13

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 417

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 419
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 420
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 421
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 421
aaggcgtct 9

<210> 422
<211> 3

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 422
Lys Ala Ser
1

<210> 423
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 423
caacagtata ttagttattc tcggacg

27

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 425
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggg acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

<210> 426
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 426

201036633

```

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> 合成序列

```

<400> 427
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctgggttg cctgggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

```

<210> 428
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

```

<400> 428
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

201036633

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 429

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagtttgtt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 430

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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
```

<210> 431

<211> 321

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 431

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

<210> 432

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

201036633

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 433

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaata acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360
```

<210> 434

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 435
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 437
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 439
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

201036633

<210> 440
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 441
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 443
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 443
cagagtatta gtagctgg

18

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 444
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 445
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 445
aaggcgtct

9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 446
Lys Ala Ser
1

<210> 447
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 447
caacagtata ttagttattc tcggacg

27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 448
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr

<210> 449
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 449
 gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctgggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccagget 120
 ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
 gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
 agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga cccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 450
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<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
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 451
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 451
 gacatccaga tgacccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcaacttgcc gggccagtca gagtattagt agctgggttg cctgggtatca acaggtacca 120
 gggaaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
 gatgatattg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 452
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 453
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ctggtcaagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 454
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

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> 合成序列

<400> 455
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatacagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 457
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 457
gagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctctca 360

<210> 458
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 459
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 461
attaggagta gtagtaatta cata

24

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 463
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac

39

<210> 464
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 464
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 465
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 465
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctgggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcgggcaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 467
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 468
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 469
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 469
aaggcgtct 9

<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 470
Lys Ala Ser
1

<210> 471
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 471
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 473
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cggggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccagggt 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcaactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaggga ccttggtcac cgtctcctca 360

<210> 474
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 475
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a 321

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 477

```

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360

```

<210> 478

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 479

```

gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                               321

```

<210> 480

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 481
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 482
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列	
<400> 483	
ggattcacct tcggtgacta cgac	24
<210> 484	
<211> 8	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成序列	
<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> 合成序列	
<400> 485	
attgctcctg ctggtgacac a	21
<210> 486	
<211> 7	
<212> PRT	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成序列	
<400> 486	
Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr	
1 5	
<210> 487	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> 合成序列	
<400> 487	
gctagagagg atatagcagt gcctggtttt gattac	36
<210> 488	
<211> 12	
<212> PRT	
<213> 人工序列	

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 489
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggattt caaa 324

<210> 490
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 491
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 491
cagagtgtta gcagcaac

<210> 492
<211> 6

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 492
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 493
ggtgcatcc

9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 494
Gly Ala Ser
1

<210> 495
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 495
cagcagtata ataagtggcc tccgttcact

30

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 496
Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 497
<211> 354

201036633

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 497
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctgggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 498
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 499
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 499
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 500
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

201036633

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 501

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggct cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgctcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gtttttgatta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
```

<210> 502

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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>
<223> 合成序列

<400> 503
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 504
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 505
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 505
caaattctgc tgggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtc cacaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
gtagtctgtc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 506
<211> 126
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 507

ggttacacct ttaccaacta cgct

24

<210> 508

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 509

gtcagcgctt acaatgggtca caca

24

<210> 510

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 511

gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct cccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 512

<211> 19

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

<210> 513

<211> 336

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 513

gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 514

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 515
cagagcctcc tgcataattaa tgaataacaac tat

33

<210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 516
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> 合成序列

<400> 517
ttgggtttt

9

<210> 518
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 518
Leu Gly Phe
1

<210> 519
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 519
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 521
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcttgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacagggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccaagac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 522
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

```
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> 合成序列

```
<400> 523
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gcccaaggac caaggtggaa atcaaa 336
```

<210> 524
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

```
<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
```

<210> 525
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

```
<400> 525
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
```

atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 526
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 527
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 527
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttc taatcggggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 528
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

```

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> 529
 <211> 351
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

```

<400> 529
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcaactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctgggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggcccagatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agaggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccggtca ccgtctctc a 351

```

<210> 530
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

```

<400> 530
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> 531
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 531

ggattcaccc taagtagcta cgac

24

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 533
attggcagta ctggtgacac a

21

<210> 534
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 534
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 535
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 535
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat

33

<210> 536
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 537
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagt agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 538
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 539
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 539
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 540
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 541
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 541
ggtgcatcc 9

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 542
Gly Ala Ser
1

<210> 543
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 543
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

201036633

<400> 545
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tggggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca cgtctcctc a 351

<210> 546
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
115

<210> 547
<211> 324
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 547
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcggc 300
cctggggacca aagtggatat caaa 324

<210> 548
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 549
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt cgcgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctctc a 351

<210> 550
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

<220>

<223> 合成序列

<400> 551

```
gaaatagtgga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaatttag cctgggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggg gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggccctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaaa 324
```

<210> 552

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 553

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatata 180
ggctccgtga tgggcccatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agaggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccggtca ccgtctctc a 351
```

<210> 554

<211> 117

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 555
ggattcaccc taagtagcta cgac

24

<210> 556
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 557
attggcagta ctggtgacac a

21

<210> 558
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 558
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr

<210> 559
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 559
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 560
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 561
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggccctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaaa 324

<210> 562
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 563
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 564
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 564
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 565
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 565
ggtgcatcc 9

<210> 566
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 566
Gly Ala Ser
1

<210> 567
<211> 30
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 567
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 569
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggcccatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 570
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

201036633

<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 571
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggggc tgggacagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 572
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 573
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 574
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 575

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtggttag agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagag ttcaactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa                                324

```

<210> 576

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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
          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> 合成序列

<400> 577
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 578
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 579
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 581
attaattgga acagtggtag cata 24

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 582
Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 583
<211> 42
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 583
gtaaaagagg tgactacggg atactactac ggtatggacg tc 42

<210> 584
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 585
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctgggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatattt acccattcac tttcggcct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

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

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 587
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 587
cagggcatta gcagttat 18

<210> 588
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 588
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 589
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 589
gatgcatcc

9

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 590
Asp Ala Ser
1

<210> 591
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 591
caacagctta atatttaccc attcact

27

<210> 592
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 593
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgccca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaatgga acagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaataga 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> 合成序列

<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

<210> 595
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 595
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtc gggcattagc agttatttag cctgggtatca gaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatatatt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaaag tgatatcaa a 321

<210> 596
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

859095

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100105

<210> 597
<211> 363
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 597
gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaataga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagagggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggggcaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 598
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 598
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
151015
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
202530
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
354045
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
505560
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65707580
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
859095
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100105110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115120

<210> 599
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 599
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gggcattagc agttatttag cctgggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 601
<211> 366
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 601
gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgttttagt agctatgcc a tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggt a atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccg 300
tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctgggggc gtggcacc a ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 602
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 603
ggattcacgt ttagtagcta tgcc

24

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 605
atcagtggta atggtggtag cacc

24

<210> 606
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 607

gcgaaagccc gttattacga tttttggggg gggaatttcg atctc 45

<210> 608

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 609

gaaattgtgt	tgacgcagtc	tccaggcacc	ctgtctttgt	ctccagggga	aagagccacc	60
ctctcctgca	gggccagtc	gagtgttagc	atcaggtact	tagcctggta	tcagcagaaa	120
cctggccagg	ctcccaggct	cctcatctat	ggtgcatcca	gcagggccac	tggcatccca	180
gacaggttca	gtgtcagtgt	gtctgggaca	gacttcactc	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> 合成序列

<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							

201036633

<210> 611
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 611
cagagtgtta gcatcaggta c 21

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 612
Gln Ser Val Ser Ile Arg Tyr
1 5

<210> 613
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 613
ggtgcatcc 9

<210> 614
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 614
Gly Ala Ser
1

<210> 615
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 615
cagcaatatg gtagttcacc gctcact 27

<210> 616
<211> 9

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 617
gaggtgcagt tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgttttagt agctatgcc tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atgggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccggtt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 618
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 619
 gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc atcaggtagt tagcctggta tcagcagaaa 120
 cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
 gacagggttca gtgtcagtg gtctgggaca gaattcactc tcaccatcac tagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggagat caaaa 324

<210> 620
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<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

<210> 621
 <211> 366
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<400> 621
 gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcagtggtg atggtggtg cacctactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggcgcgtat attactgtgc gaaagcccgt 300
 tattacgatt tttggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
 tcctca 366

<210> 622
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 623
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcagggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 624
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 625
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 625
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 626
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 627
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 629
atcagcgggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 631
tcgagagatc gtttagtagt accacotgcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 632
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 633

gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 634
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 635
<211> 33
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 635
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 636
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 637
aaggtttct

9

<210> 638
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 638
Lys Val Ser
1

<210> 639
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 639
atgcaaggta cacactggcc gtacact

27

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 641
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca cagtctcctc a 381

<210> 642
<211> 127

201036633

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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 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> 643
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 643
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctogta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggttg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 644
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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 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> 645
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 645
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 646
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 646
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 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> 合成序列

<400> 647
gatgttgtga tgactcagtc tccaactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300

tacactttttg gccaggggac caagctggag atcaaa

<210> 648
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 649
<211> 381
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 649
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 650
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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		

<210> 651
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 651
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 652
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 653
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 655
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 656
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 657
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 657
gatgttgtga tgaactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 658
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 659
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac

33

<210> 660
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 661
aaggtttct

9

<210> 662
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 662
Lys Val Ser
1

<210> 663
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 663
atgcaaggta cacactggcc gtacact

27

<210> 664
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 665
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg 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 cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 666
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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 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> 合成序列

<400> 667
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccagggtca atctccaagg cgcctaattt ataagggttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 668
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> 合成序列

<400> 669
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 670
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 670

201036633

```

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

```

<210> 671
 <211> 336
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

```

<400> 671
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggttg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaaa 336

```

<210> 672
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成序列

```

<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           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> 673
 <211> 381
 <212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 673

cagggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctgggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg 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 cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 674

<211> 127

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 674

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	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> 合成序列

<400> 675

ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 676

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 677
atcagcgggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 679
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 680
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 681
gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga gccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 682
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 683
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 684
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 685
aaggttttct

9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 686
Lys Val Ser
1

<210> 687
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 687
atgcaaggta cacactggcc gtacact

27

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 689
caggttcagc tgggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta caccittacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 690
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 691
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggta atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctgggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtag acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 692
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 693
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcgggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacgggtca ccgtctcctc a 381

<210> 694
<211> 127
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 695
gatgttgatga tgactcagtc tccactctcc ctgcccggtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta ctgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180

tctgggggtcc cagacagatt cagcgggcagt ggggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaaggtac aactgggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 696
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 696
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> 合成序列

<400> 697
caggtgcacc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atgggtgtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcca 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 698
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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					

<210> 699
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 699
ggattcacct tcagtgacca ctac

24

<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 701
attagtaatg atggtggtac caaa

24

<210> 702
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 703

gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 704

<211> 21

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 705

aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtc gagtggttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatcca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtt ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 706

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

<210> 707
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 707
cagagtgtta acaacaaatt c

21

<210> 708
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 708
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
1 5

<210> 709
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 709
ggtgcatcc

9

<210> 710
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 710
Gly Ala Ser
1

<210> 711
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 711
caagtatatg gtaactcact cact

24

<210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 712
Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 713
<211> 384
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 713
caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtcaagc ctggaggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atgggtgtac caaatactat 180
gtggactctg tggaggggccc attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 714
<211> 128
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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 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> 合成序列

<400> 715

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggacc gaattcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgtt ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a                                     321

```

<210> 716

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 717

```

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcaactgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca                                     384

```

<210> 718

<211> 128

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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

<210> 719
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 719
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagggttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 720
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 721
caaattctgc tgggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctgggggcctc agtgaagggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacagggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 722
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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
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> 合成序列

<400> 723
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 724

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
1 5

<210> 725
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 725
gtcagcgctt acaatgggtca caca 24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 727
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct cccacttct acaacggtat ggacgtc 57

<210> 728
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 729
gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgta cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggaaggttcg gcccaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 730
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 731
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 732
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 733
ttgggttttt 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 734
Leu Gly Phe
1

<210> 735
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 735
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 737
caggttcagc tggcgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatgggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggg 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

201036633

<210> 738
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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> 合成序列

<400> 739
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccaggga gtctccacag ctctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca 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> 合成序列

<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

<210> 741
<211> 378
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 741
caggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggta cacaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagggggg 300
gtagtctgtc cagttgctcc ccacttctac aacgggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 742
<211> 126
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 742
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

<210> 743
<211> 336
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 743
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtc gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgatctc atttgggttc taatcgggcc 180

tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 744
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Any amino acid

<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> 合成序列

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(8)
<223> Xaa - Any amino acid

<400> 746
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

<210> 747
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(20)
<223> Xaa = Any amino acid

<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> 合成序列

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(12)
<223> Xaa = Any amino acid

<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> 合成序列

<220>
<221> VARIANT
<222> (1)...(3)
<223> Xaa = Any amino acid

<400> 749
Xaa Xaa Xaa
1

<210> 750
<211> 9
<212> PRT

201036633

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<220>

<221> VARIANT

<222> (1)...(9)

<223> Xaa = Any amino acid

<400> 750

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

1

5

<210> 751

<211> 330

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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			

201036633

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

<210> 752
<211> 327
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<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

<210> 753
<211> 327
<212> PRT

201036633

<213> 人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 合成序列

<400> 753

[illegible]

<210> 754

<211> 2076

<212> DNA

<213> 智人

<400> 754

atgggacacg	tcagctccag	gcggctcctgg	tggccgctgc	cactgctgct	gctgctgctg	60
ctgctcctg	gtcccgcggg	cgcccgctgcg	caggaggacg	aggacggcga	ctacgaggag	120
ctggtgctag	ccttgcggtt	cgaggaggac	ggcctggccg	aagcaccgga	gcacggaacc	180
acagccacct	tccaccgctg	cgccaaggat	ccgtggaggt	tgcctggcac	ctacgtggtg	240
gtgctgaagg	aggagaccca	cctctcgcag	tcagagcgca	ctgccgcgcg	cctgcaggcc	300
caggctgcc	gccggggata	cctcaccaag	atcctgcatg	tcttccatgg	ccttcttctt	360

```

ggcttctctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccgagagca tcccggtgaa cctggagcgg 480
attacccttc cacggtaccg ggcgatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctgggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatcac agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atgggtcaccg acttcgagaa tgtgcccag gagggacgga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcagtg caccacactg gcaggggtgg tcagcgggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgcagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca cctcatagg cctggagttt attcgaaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tgggtgtgct gccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gccaggacc agccggtgac cctggggact ttggggacca actttggcgg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgtgccc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttcctt gaggaccagc ggtactgac cccaacctg 1320
gtggccgccc tgccccccag caccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgtg 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagcca tcgcccgtg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcag 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccg gccacaacg cttttggggg tgaggggtg 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gaccctgtg cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcacc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttctg 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc cctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg accctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctcccagc tcctgggggc ctacgcgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaagag gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccg 2040
agccggcacc tggcgaggc ctcccaggag ctccag 2076

```

<210> 755

<211> 692

<212> PRT

<213> 智人

<400> 755

```

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 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
 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> 獼猴

<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 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
 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

[illegible]

<210>	757
<211>	694
<212>	PRT
<213>	家鼠

<400> 757															
Met	Gly	Thr	His	Cys	Ser	Ala	Trp	Leu	Arg	Trp	Pro	Leu	Leu	Pro	Leu
1				5					10					15	
Leu	Pro	Pro	Leu	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
 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
Lys Ala Ser Trp Val Gln
690

680

685

<210> 758
<211> 653
<212> PRT
<213> 智人

<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
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
145 150 155 160
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
225 230 235 240
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
305 310 315 320
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
385 390 395 400
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
 465 470 475 480
 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 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

<400> 759
 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					
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

<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
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
305 310 315 320
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
385 390 395 400
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
465 470 475 480
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
545 550 555 560
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
625 630 635 640
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> 食蟹獼猴

<400> 761
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
 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
 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
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro		
	565	570
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg		
	580	585
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys		
	595	600
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val		
	610	615
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly		
625	630	635
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val		
	645	650
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Glu Ala Val		
	660	665
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser		
	675	680
Gln Glu Leu Gln		685
690		

<210> 762
 <211> 698
 <212> PRT
 <213> 金倉鼠

<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 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	

201036633

```

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
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> 褐鼠

<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	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				
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																	

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：98/42896

A6/K 39/395

※ 申請日：98.12.15 ※IPC 分類：

C07K 16/18

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 3/06

針對PCSK9之高親和性人類抗體

HIGH AFFINITY HUMAN ANTIBODIES TO PCSK9

二、中文發明摘要：

一種與人類前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9 (hPCSK9) 特异性結合並抑制其活性的人抗體或人抗體的抗原結合片段，其特徵為，相對於給藥前水平，能使血清 LDL 膽固醇下降 40 至 80% 達 24 天、60 天或 90 天，而血清 HDL 膽固醇則下降很少或不下降，和/或經 ALT 和 AST 測量確定對肝功能影響很小或沒有可測量的影響。

三、英文發明摘要：

An human antibody or antigen-binding fragment of a human antibody that specifically binds and inhibits human proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (hPCSK9) characterized by the ability to reduce serum LDL cholesterol by 40-80% over a 24, 60 or 90 day period relative to predose levels, with little or no reduction in serum HDL cholesterol and/or with little or no measurable effect on liver function, as determined by ALT and AST measurements.

七、申請專利範圍：

1. 一種與人類前蛋白轉化酶枯草溶菌素(subtilin/kexin)第 9 型 (hPCSK9) 特異性結合的人抗體或人抗體的抗原結合片段，其特徵在於其具有以下一種或多種特徵：

(i) 相對於給藥前水平，能夠使血清總膽固醇下降至少約 25 至 35%，並保持該下降達至少 24 天；

(ii) 相對於給藥前水平，能夠使血清 LDL 膽固醇下降至少約 65 至 80%，並保持該下降達至少 24 天，或能夠使血清 LDL 膽固醇含量下降至少約 40 至 70%，並保持這種下降達至少 60 至 90 天；

(iii) 相對於給藥前水平，能夠使血清甘油三酯下降至少約 25 至 40%；

(iv) 達到(i)至(iii)中的一項或多項，而不降低血清 HDL 膽固醇，或相對於給藥前水平降低血清 HDL 膽固醇含量不超過 5%；

(v) 達到(i)至(iii)中的一項或多項，但根據 ALT 和 AST 測量確定，對肝功能影響很小或沒有可測量的影響。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的抗體或抗原結合片段，其包含：

一個選自由下列組成之群組的重鏈 CDR3 (HCDR3)域：
SEQ ID NO: 8、32、56、80、104、128、152、176、
200、224、248、272、296、320、344、368、392、416、
440、464、488、512、536、560、584、608、632、656、
680、704 和 728；以及

一個選自由下列組成之群組的輕鏈 CDR3 (LCDR3)域：
SEQ ID NO: 16、40、64、88、112、136、160、184、
208、232、256、280、304、328、352、376、400、424、
448、472、496、520、544、568、592、616、639、664、
688、712 以及 736。

3. 如申請專利範圍第 2 項所述的抗體或抗原結合片段，其中 HCDR3/LCDR3 是 SEQ ID NO:80/88 或 224/232。

4. 如申請專利範圍第 2 項所述的抗體或抗原結合片段，其進一步包含：

一個選自由下列組成之群組的重鏈 CDR1 (HCDR1)域：
SEQ ID NO: 4、28、52、76、100、124、148、172、
196、220、244、268、292、316、340、364、388、412、
436、460、484、508、532、556、580、604、628、652、
676、7000 以及 724；

一個選自由下列組成之群組的重鏈 CDR2 (HCDR2)域：
SEQ ID NO: 6、30、54、78、102、126、150、174、
198、222、246、270、294、318、342、366、390、414、
438、462、486、510、534、558、582、606、630、654、
678、702 以及 726；

一個選自由下列組成之群組的輕鏈 CDR1 (LCDR1)域：
SEQ ID NO: 12、36、60、84、108、132、156、180、
204、228、252、276、300、324、348、372、396、420、
444、468、492、516、540、564、588、612、636、660、

684、708 和 732；以及

一個選自由下列組成之群組的輕鏈 CDR2 (LCDR2) 域：
SEQ ID NO: 14、38、62、86、110、134、158、182、
206、230、254、278、302、326、350、374、398、422、
446、470、494、518、542、566、590、614、638、662、
686、710 和 734。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述的抗體或抗原結合片段，其中該輕鏈和重鏈 CDR 序列是選自由下列組成之群組：

SEQ ID NO: 76、78、80、84、86、88；

SEQ ID NO: 220、222、224、228、230、232。

6. 如前述申請專利範圍中任一項所述的抗體或抗原結合片段，其中 HCVR 是 SEQ ID NO: 90 或 218，LCVR 是 SEQ ID NO: 90 或 218。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述的抗體或抗原結合片段，其包含一個 HCDR3 序列和一個 LCDR3 序列，其中

該 HCDR3 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20}$ 的胺基酸序列(SEQ ID NO:747)，其中 X^1 是 Ala； X^2 是 Arg 或 Lys； X^3 是 Asp； X^4 是 Ser 或 Ile； X^5 是 Asn 或 Val； X^6 是 Leu 或 Trp； X^7 是 Gly 或 Met； X^8 是 Asn 或 Val； X^9 是 Phe 或 Tyr； X^{10} 是 Asp； X^{11} 是 Leu 或 Met； X^{12} 是 Asp 或缺位； X^{13} 是 Tyr 或缺位； X^{14} 是 Tyr 或

缺位； X^{15} 是 Tyr 或缺位； X^{16} 是 Tyr 或缺位； X^{17} 是 Gly 或缺位； X^{18} 是 Met 或缺位； X^{19} 是 Asp 或缺位；以及 X^{20} 是 Val 或缺位；以及

該 LCDR3 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9$ 的胺基酸序列(SEQ ID NO:750)，其中 X^1 是 Gln 或 Met； X^2 是 Gln； X^3 是 Tyr 或 Thr； X^4 是 Tyr 或 Leu； X^5 是 Thr 或 Gln； X^6 是 Thr； X^7 是 Pro； X^8 是 Tyr 或 Leu；以及 X^9 是 Thr。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之抗體或抗體結合片段，其進一步包含 HCDR1、HCDR2、LCDR1 和 LCDR2，其中該 HCDR1 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ 的胺基酸序列 (SEQ ID NO:745)，其中 X^1 是 Gly； X^2 是 Phe； X^3 是 Thr； X^4 是 Phe； X^5 是 Ser 或 Asn； X^6 是 Ser 或 Asn； X^7 是 Tyr 或 His；以及 X^8 是 Ala 或 Trp；

該 HCDR2 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8$ 的胺基酸序列 (SEQ ID NO:746)，其中 X^1 是 Ile； X^2 是 Ser 或 Asn； X^3 是 Gly 或 Gln； X^4 是 Asp 或 Ser； X^5 是 Gly； X^6 是 Ser 或 Gly； X^7 是 Thr 或 Glu；以及 X^8 是 Thr 或 Lys；

該 LCDR1 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12}$ 的胺基酸序列(SEQ ID NO:748)，其中 X^1 是 Gln； X^2 是 Ser； X^3 是 Val 或 Leu； X^4 是 Leu； X^5 是 His 或 Tyr； X^6 是 Arg 或 Ser； X^7 是 Ser

或 Asn ; X^8 是 Asn 或 Gly ; X^9 是 Asn ; X^{10} 是 Arg 或 Asn ; X^{11} 是 Asn 或 Tyr ; 以及 X^{12} 是 Phe 或缺位 ;

該 LCDR2 包含一個結構式為 $X^1 - X^2 - X^3$ 的胺基酸序列 (SEQ ID NO:749) , 其中 X^1 是 Trp 或 Leu ; X^2 是 Ala 或 Gly , 以及 X^3 是 Ser 。

9. 如前述申請專利範圍中任一項所述的抗體或抗原結合片段 , 其中該抗體或其片段與一種變異 PCSK9 蛋白的結合與該抗體或其片段與 SEQ ID NO: 755 的 PCSK9 蛋白之間的結合相比低於 50% 。

10. 申請專利範圍第 9 項所述的抗體或抗原結合片段 , 其中的變異 PCSK9 蛋白在選自下列一組的位置上含有至少一個殘基突變 :

S153、E159、D238 和 D343 ; 或

S147、E366 和 V380 。

11. 如前述申請專利範圍中任一項所述的抗體或抗原結合片段 , 其包含一個由衍生自 V_H 、 D_H 和 J_H 種系基因片段的核苷酸序列片段編碼的重鏈可變區 (HCVR) , 一個由衍生自 V_k 和 J_k 種系基因片段的核苷酸序列片段編碼的輕鏈可變區 (LCVR) , 其中該種系序列為 :

a) V_H 基因 3-23、 D_H 基因 7-27、 J_H 基因 2、 V_K 基因 4-1、 J_K 基因 2 , 或

b) V_H 基因 3-7、 D_H 基因 2-8、 J_H 基因 6、 V_K 基因 2-28、

J_K 基因 4。

12. 一種分離的核酸分子，其編碼前述申請專利範圍中任一項所述抗體或抗原結合片段。

13. 一種表現載體，其包含如申請專利範圍第 11 項所述核酸分子。

14. 一種產生抗人 PCSK9 抗體或抗體的抗原結合片段的方法，其包括下列步驟：將申請專利範圍第 13 項所述之表現載體引入一個分離的宿主細胞，在允許抗體或其片段產生的條件下培養該細胞，及收集所產生抗體或其片段。

15. 一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 至 11 項所述之抗體或抗原結合片段以及一種藥學上可接受載體。

16. 如申請專利範圍第 15 項所述之醫藥組合物，其進一步包含第二種治療劑，其中該第二種治療劑選自一種 3-羥基-3-甲基戊二醯(HMG)-輔酶 A (CoA)還原酶的抑制劑、一種抑制素(statin)、一種膽固醇吸收和/或膽汁酸再吸收的抑制劑、一種增加脂蛋白分解代謝的藥劑，或一種 LXR 轉錄因子活化劑。

17. 一種治療可用 PCSK9 拮抗劑減輕、改善、抑制或預防的疾病或症狀的方法，其包括給需要治療的患者投與一種

治療劑量的如申請專利範圍第 15 或 16 項所述之醫藥組合物。

18. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中該患者是人類患者，其患有高膽固醇血症、高血脂症、需要 LDL 血漿析離、被診斷為雜合家族性高膽固醇血症、抑制素不耐受症、抑制素無法控制、具有患高膽固醇血症的危險、血脂異常、膽汁鬱積型肝病、腎病綜合徵、甲狀腺機能減退、肥胖症、動脈粥樣硬化以及心血管疾病。

19. 如申請專利範圍第 1 至 11 項中任一項所述之抗體或抗體的抗原結合片段，其用於減輕或抑制 PCSK9 介導的疾病或病症。

20. 一種如申請專利範圍第 1 至 7 項中任何一項所述之抗體或抗體的抗原結合片段之用途，其用於製造供減輕或抑制 PCSK9 介導的疾病或病症的藥劑。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述之用途，其中該 PCSK9 介導的疾病或症狀是高膽固醇血症、高血脂症、LDL 血漿析離、雜合家族性高膽固醇血症、抑制素不耐受症、抑制素無法控制、具有患高膽固醇血症的危險、血脂異常、膽汁鬱積型肝病、腎病綜合徵、甲狀腺機能減退、肥胖症、動脈粥樣硬化以及心血管疾病。

H1H316P VH (SEQ ID NO:90) EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN¹⁰²⁰³⁰⁴⁰
H1M300N VH (SEQ ID NO:218) EMQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHW¹⁰²⁰³⁰⁴⁰
CDR1

H1H316P VH (SEQ ID NO:90) LDWVSTISGSGGTTIN⁵⁰⁶⁰⁷⁰⁸⁰
H1M300N VH (SEQ ID NO:218) LEWVANINQDGSEKYYVD⁵⁰⁶⁰⁷⁰⁸⁰
CDR2

H1H316P VH (SEQ ID NO:90) EDTAVYYCAKDSNWGNFDL⁹⁰¹⁰⁰¹¹⁰¹²⁰
H1M300N VH (SEQ ID NO:218) EDTAVYYCARDIVLMVYDMDYY⁹⁰¹⁰⁰¹¹⁰¹²⁰
CDR3

H1H316P VK (SEQ ID NO:92) DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYRSNNRN¹⁰²⁰³⁰⁴⁰
H1M300N VK (SEQ ID NO:226) DIVMTQSPSLPVTPEPASISCRSSQSLH¹⁰²⁰³⁰⁴⁰
CDR1

H1H316P VK (SEQ ID NO:92) KPGQPPNLLIYWAS⁵⁰⁶⁰⁷⁰⁸⁰
H1M300N VK (SEQ ID NO:226) KPGQSPQLLIYLGSNRA⁵⁰⁶⁰⁷⁰⁸⁰
CDR2

H1H316P VK (SEQ ID NO:92) VAVYYCQQYYTTPYT⁹⁰¹⁰⁰¹¹⁰
H1M300N VK (SEQ ID NO:226) VGVYYCQMQLTQTPLT⁹⁰¹⁰⁰¹¹⁰
CDR3

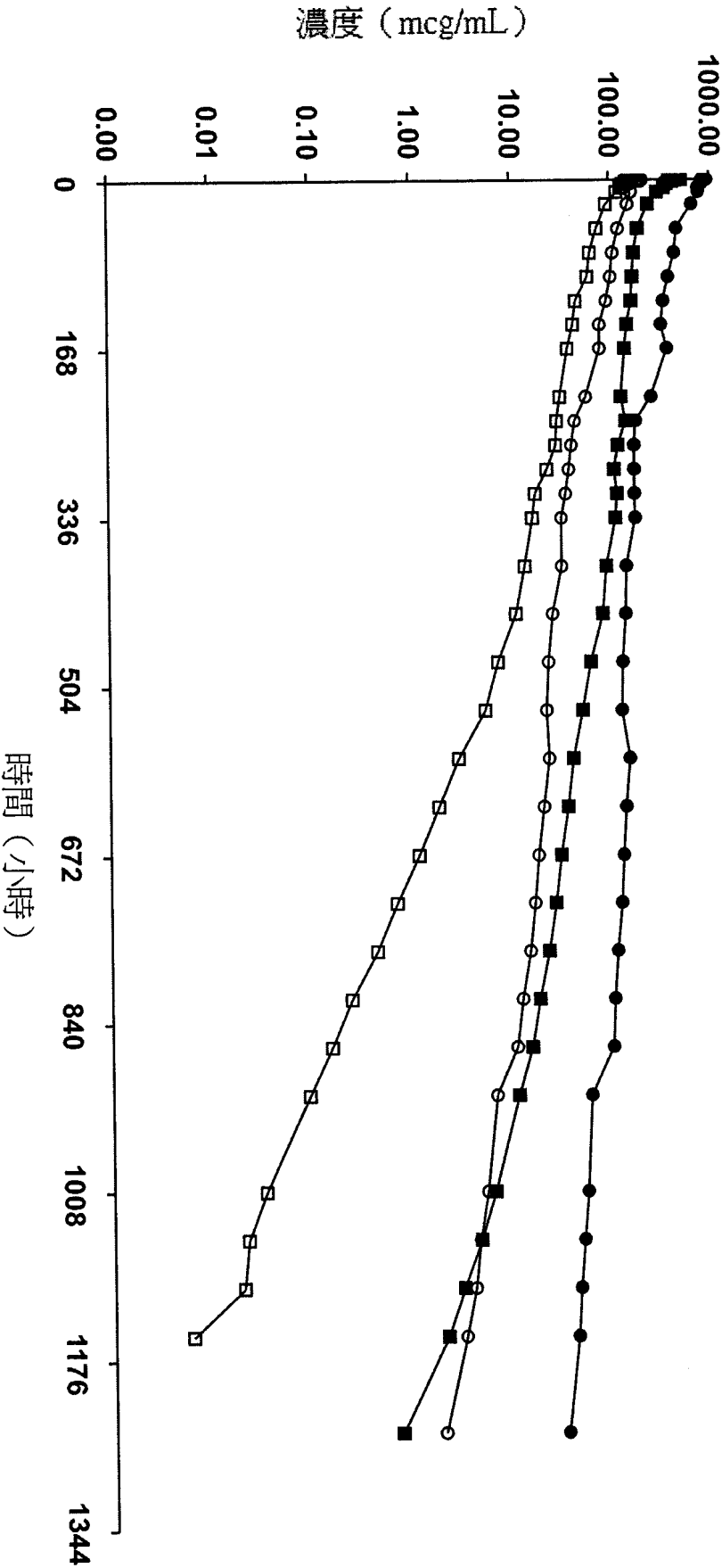


圖 2



3/14

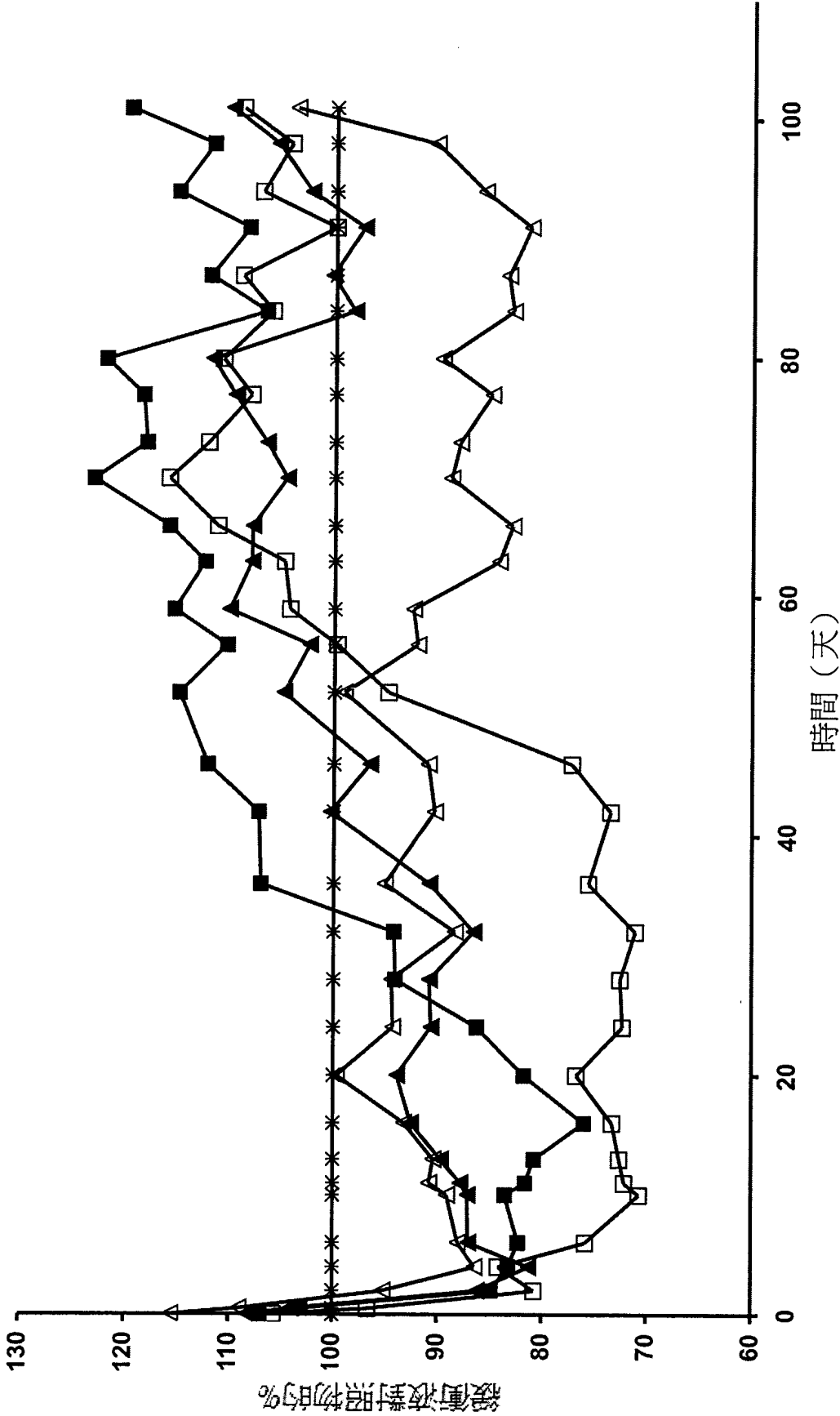


圖 3

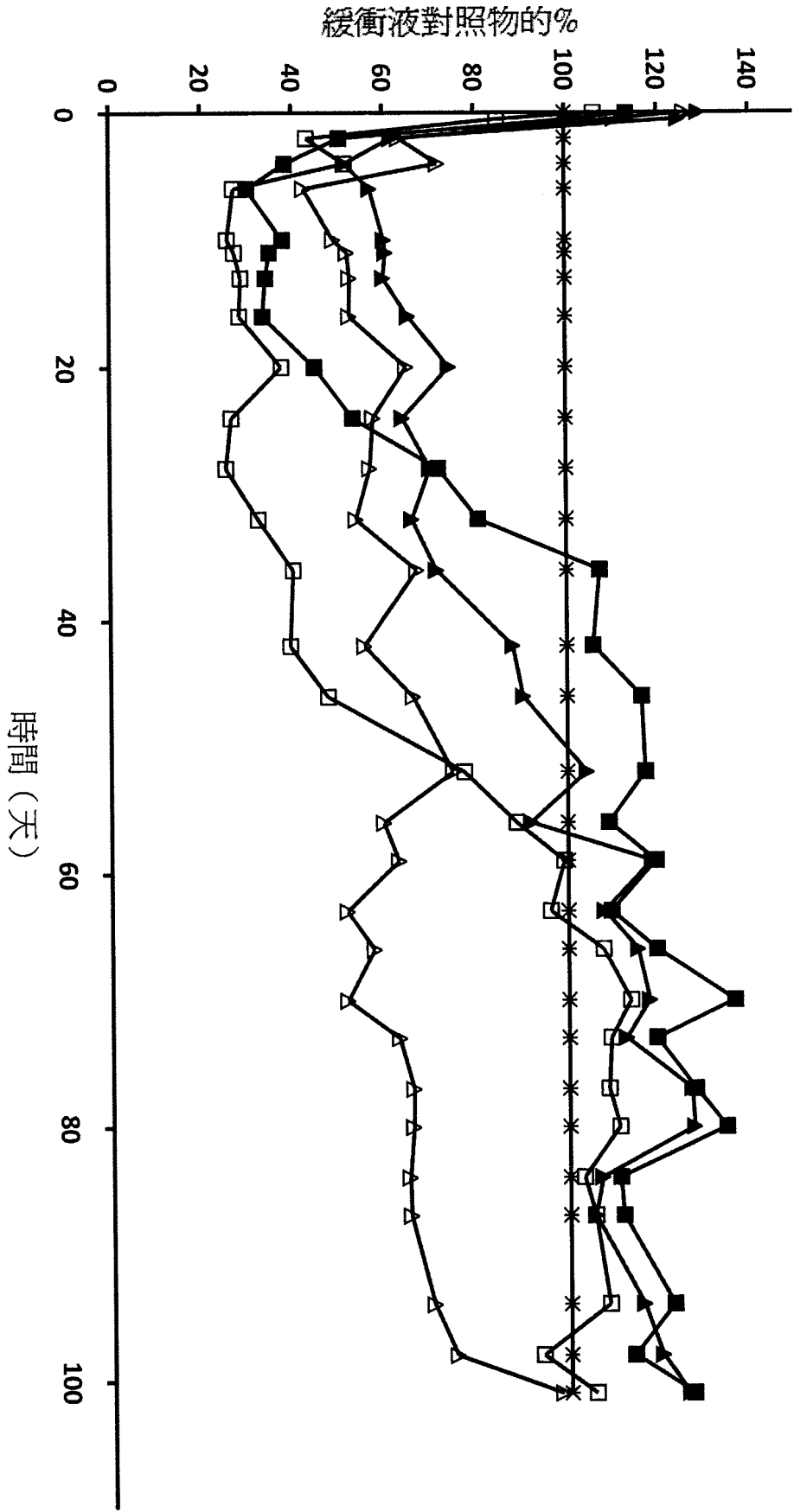


圖 4



5/14

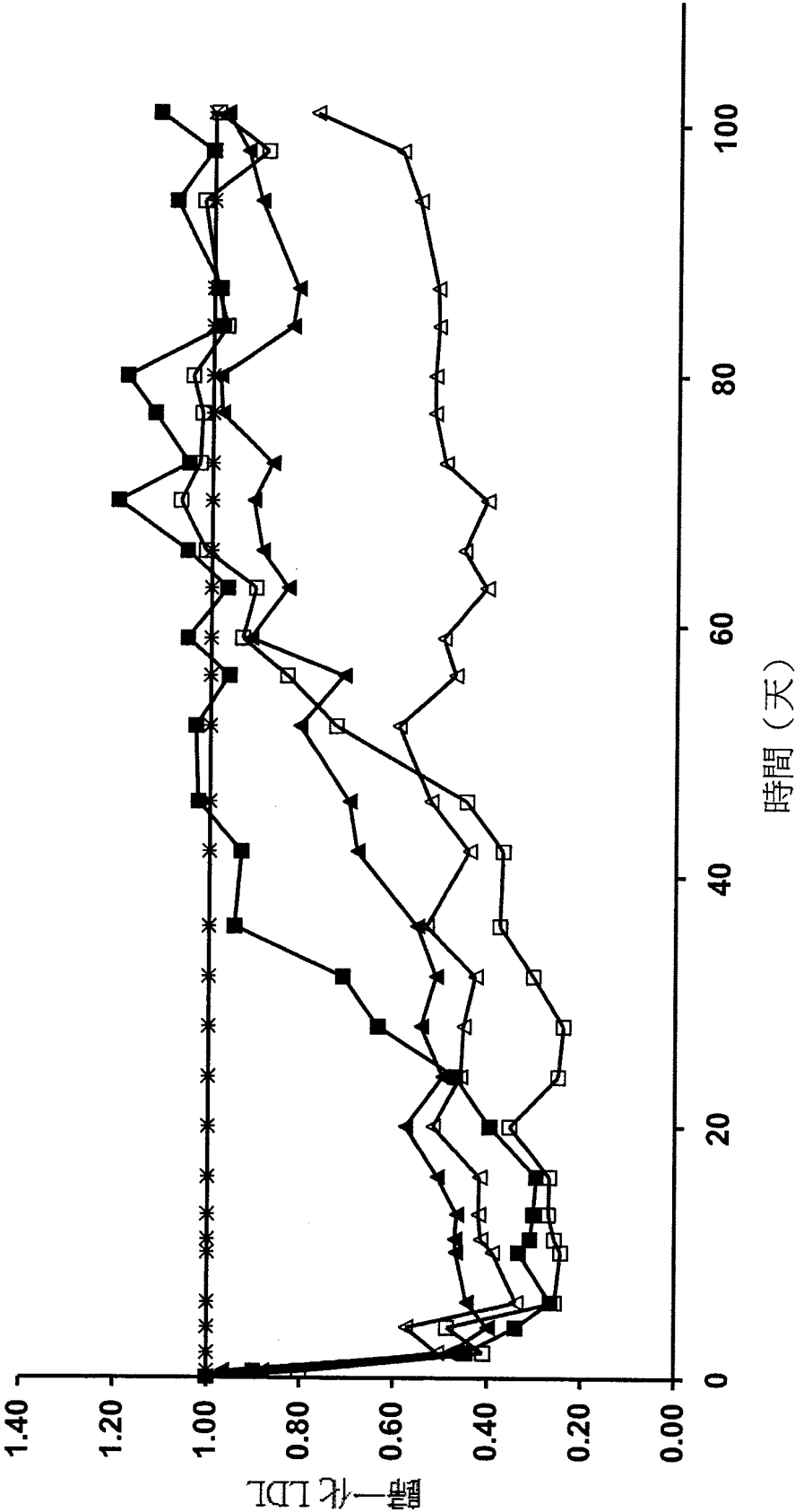


圖 5

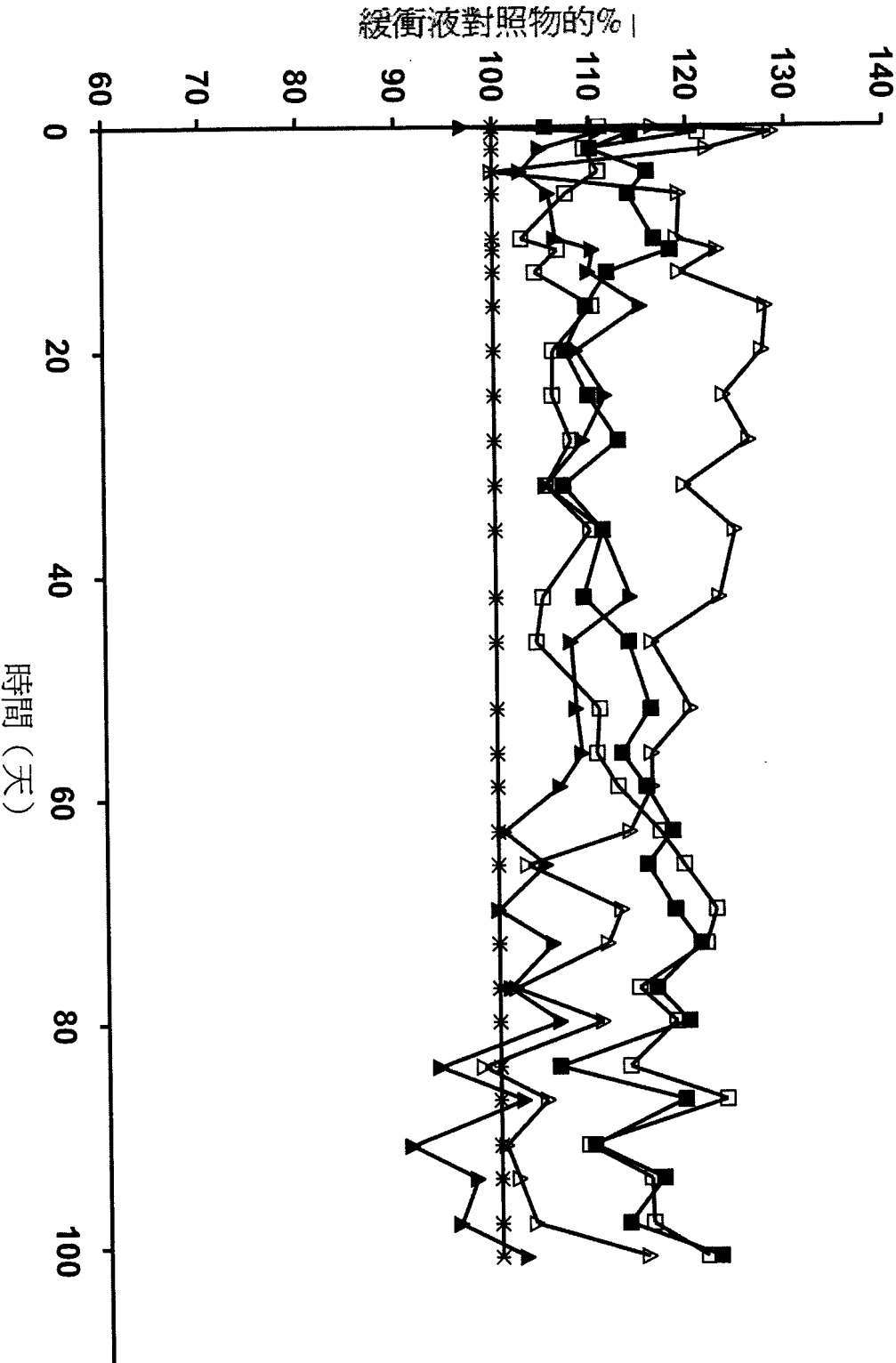


圖 6

7/14

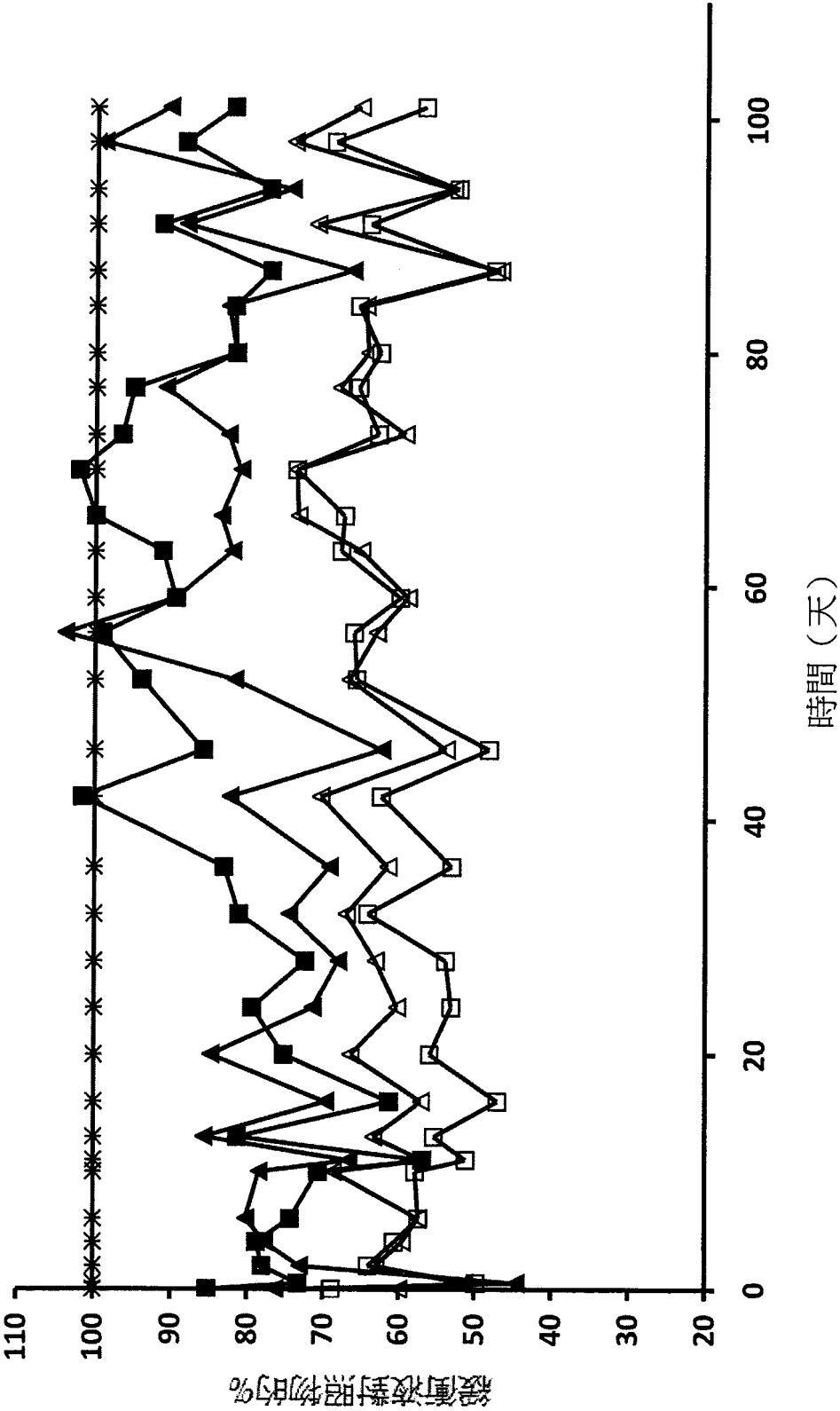


圖 7

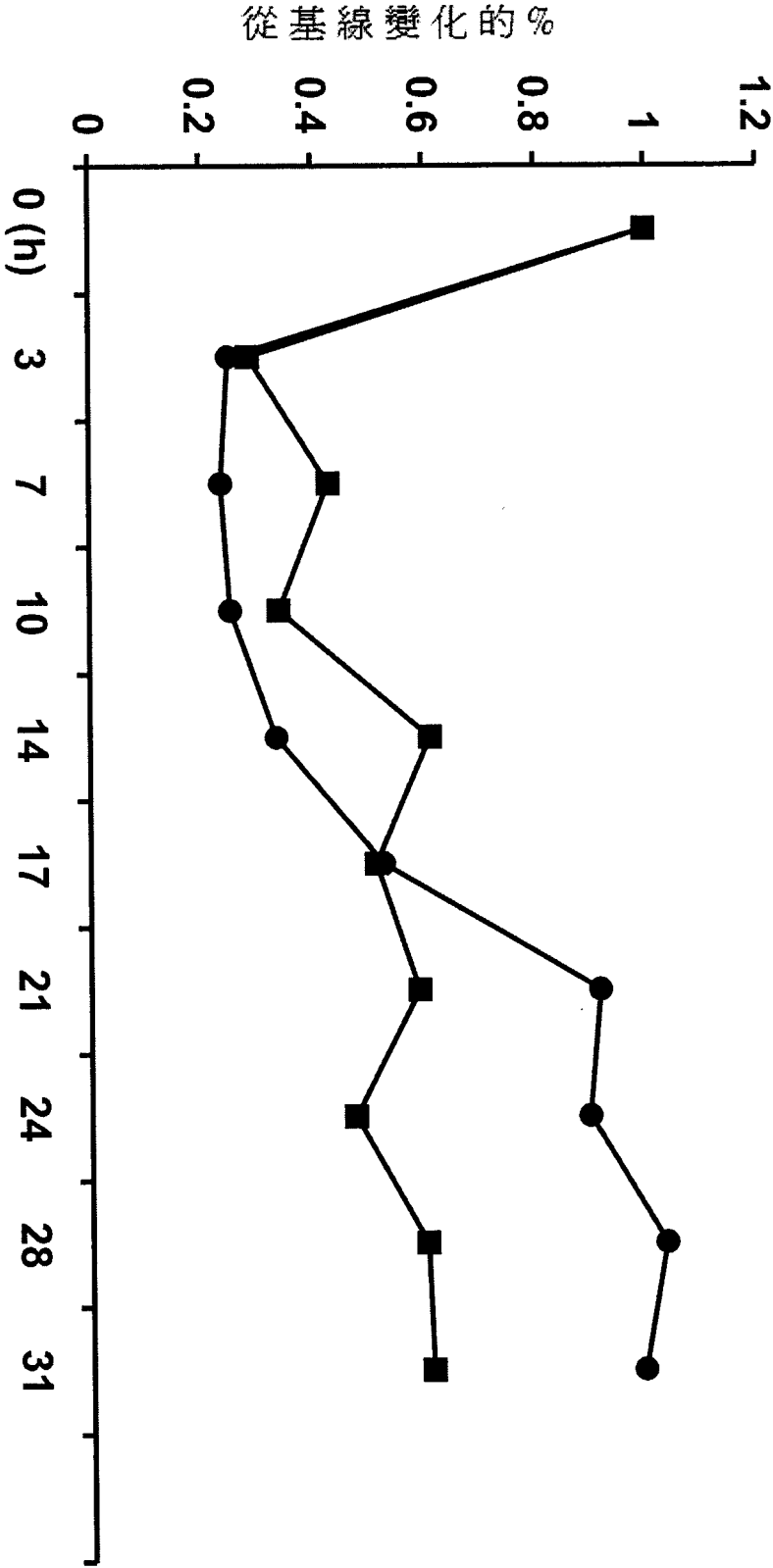


圖 8

9/14

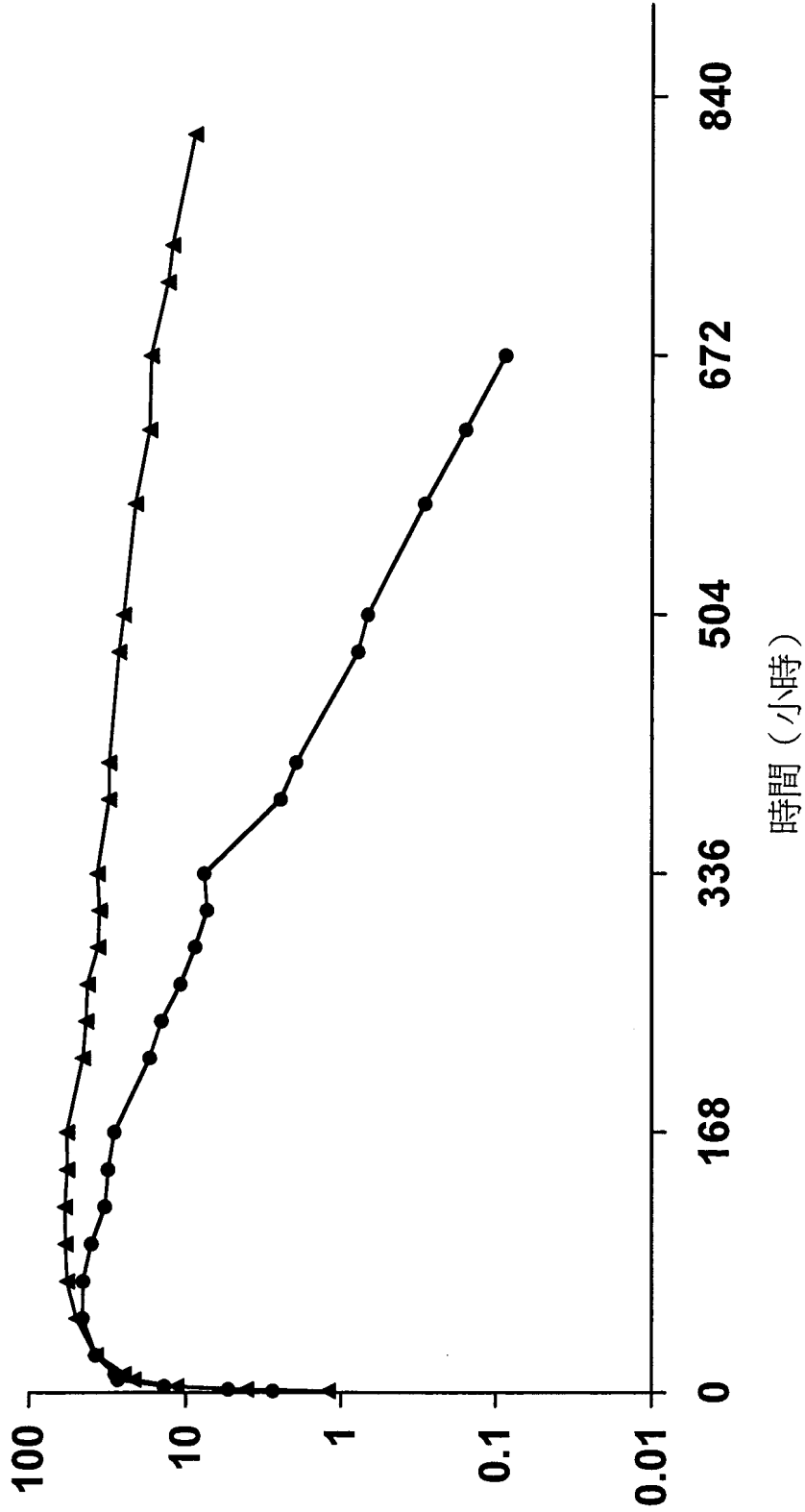


圖 9

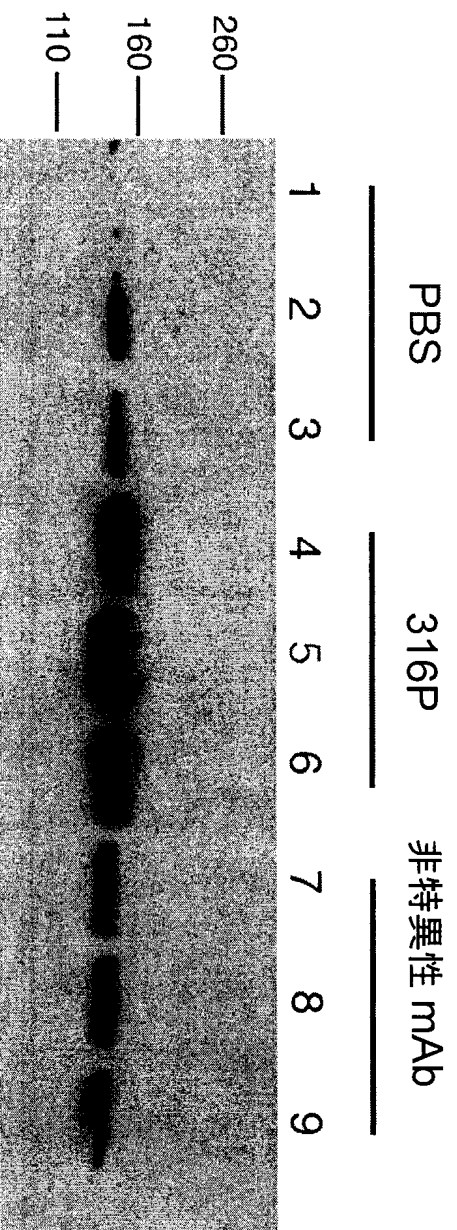
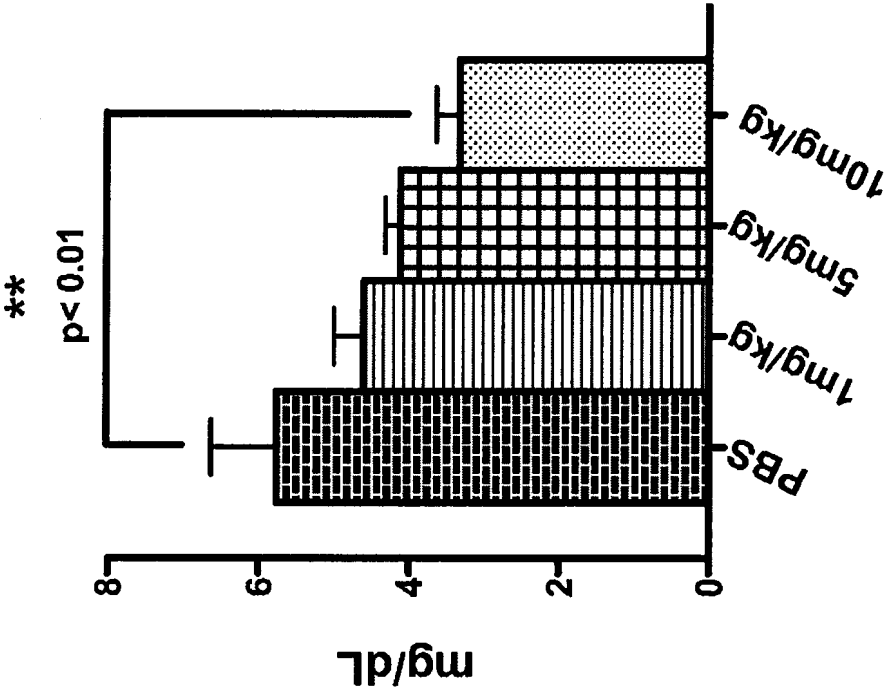


圖 10

11/14



11

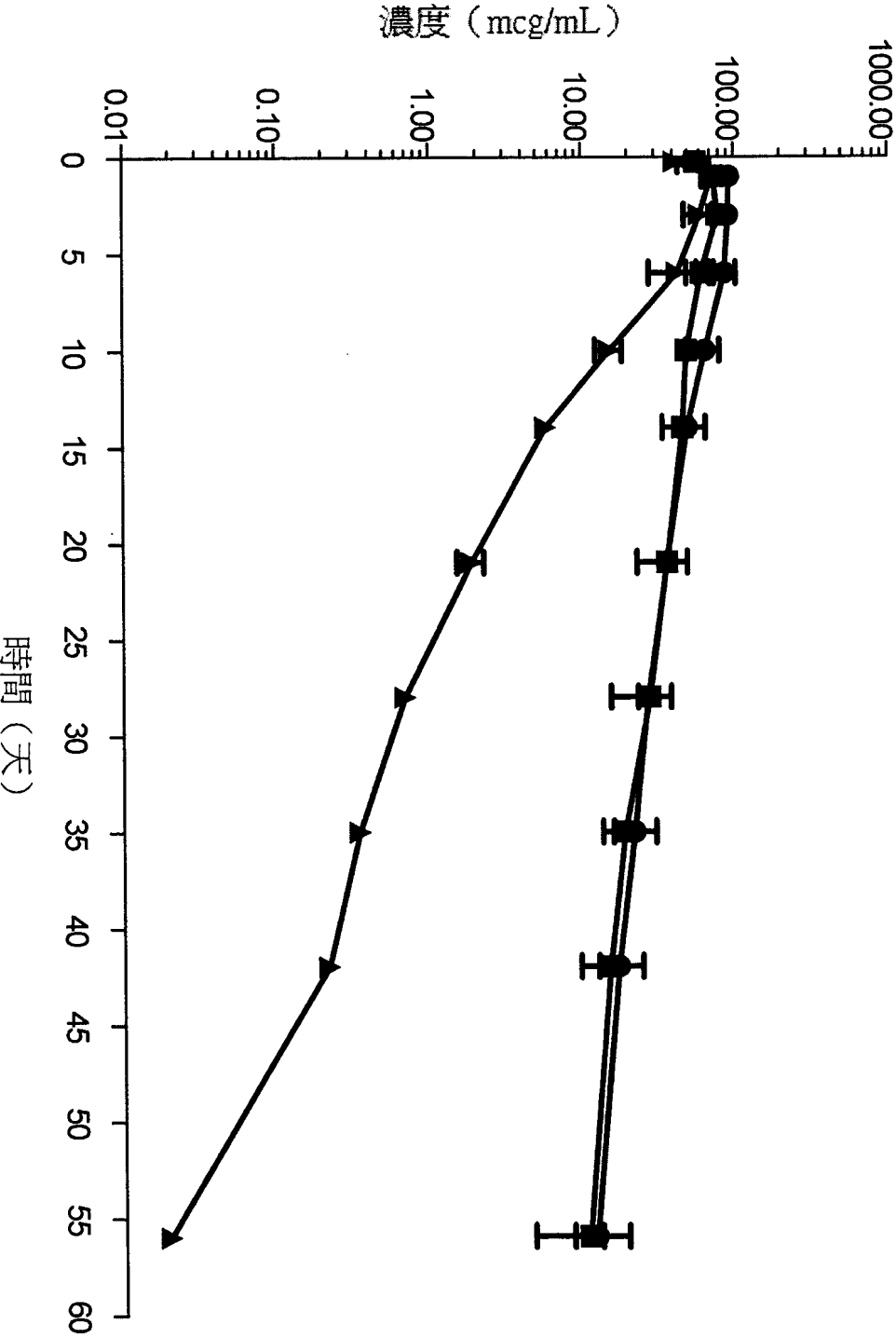


圖 12

13/14

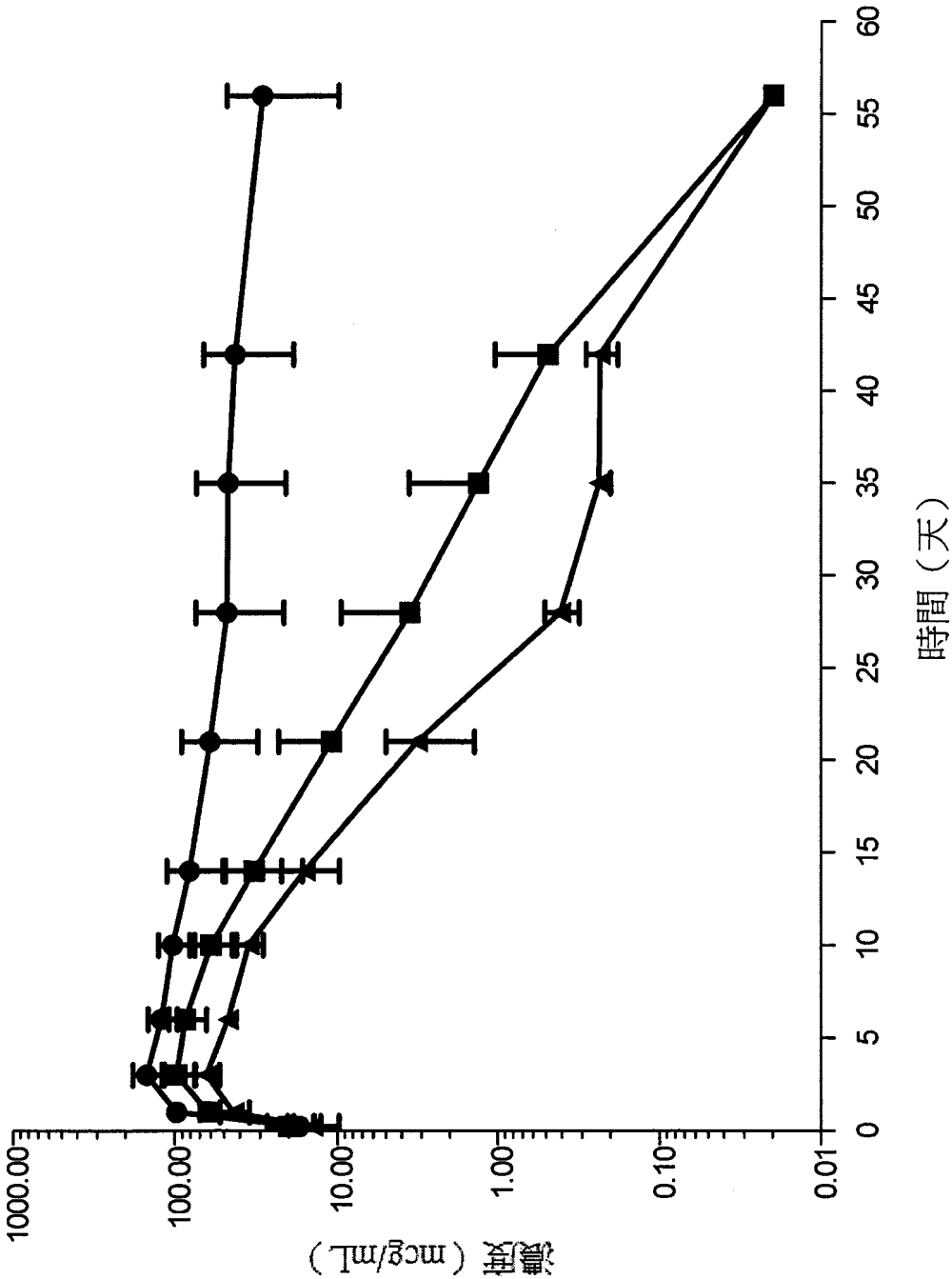


圖 13

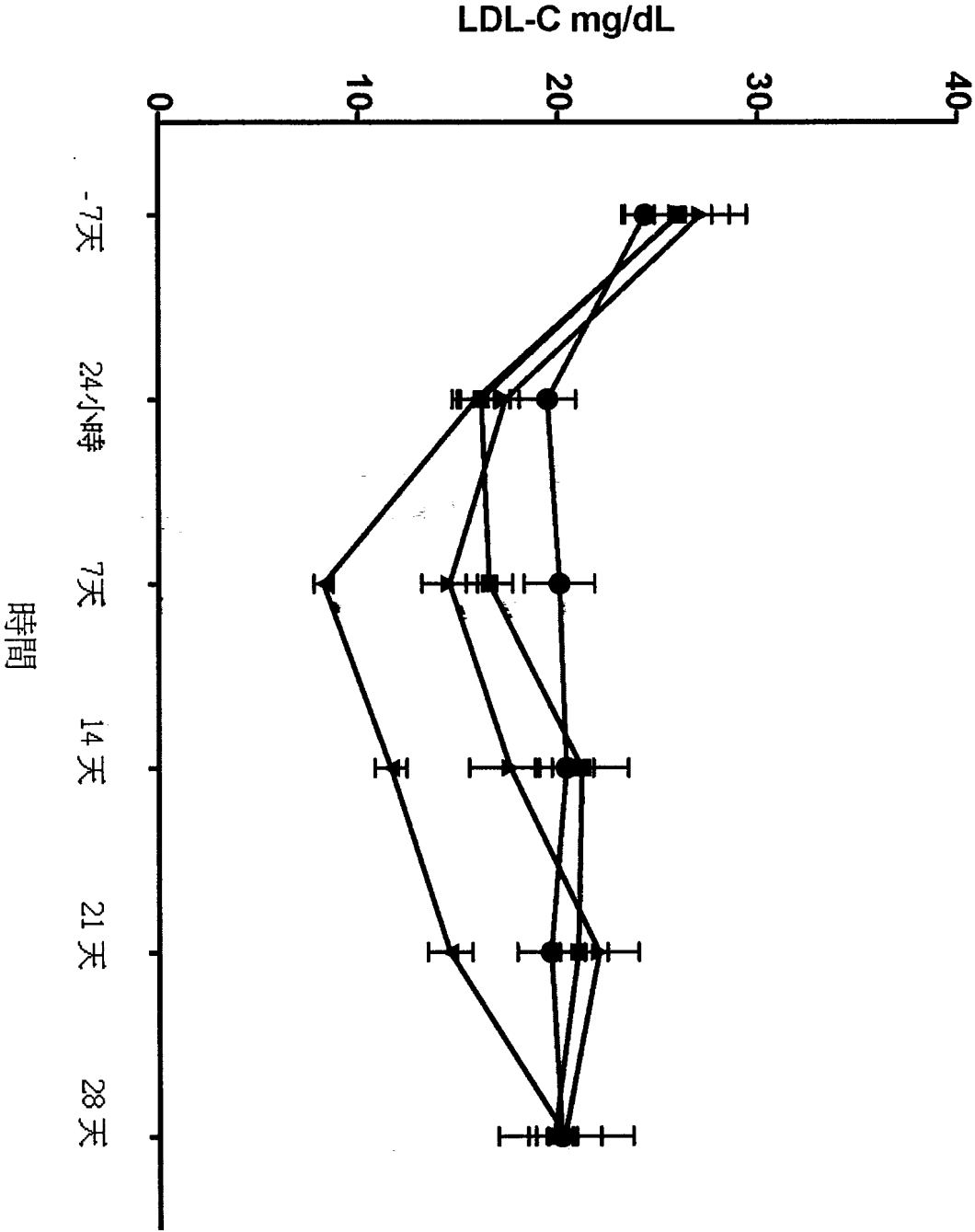


圖 14

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (2) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無